

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Fisiología Médica y Biofísica

TESIS DOCTORAL



CEFALEA POR ABUSO DE MEDICACIÓN.

PATRÓN Y EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES ATENDIDOS EN UNA UNIDAD ESPECÍFICA DE CEFALEA

Memoria presentada

M^ª del Valle López Martínez

Para aspirar al Título de Doctor por la Universidad de Sevilla

Dirección de tesis

Dra. M^ª Dolores Jiménez Hernández

Mayo de 2016



D^a. M^a Dolores Jiménez Hernández, Doctora en Medicina por la Universidad Autónoma de Madrid y Profesora Titular del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla

CERTIFICA:

Que el trabajo que presenta para aspirar al grado de doctor D^a. M^a del Valle López Martínez, titulado “CEFALEA POR ABUSO DE MEDICACIÓN. PATRÓN Y EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES ATENDIDOS EN UNA UNIDAD ESPECÍFICA DE CEFALEA”, ha sido realizado bajo mi dirección y reúne los requisitos académicos, formales y de calidad necesarios para que pueda ser defendido públicamente ante el Tribunal que se constituya para tal fin.

Y para que conste y a los efectos oportunos, firmo el presente certificado en Sevilla a de Mayo de 2016.

A handwritten signature in blue ink, which appears to be 'Dolores Jiménez Hernández', is written over a horizontal line.

Fdo. D^a. M^a Dolores Jiménez Hernández

Directora de Tesis Doctoral

AGRADECIMIENTOS

Escribir esta tesis doctoral ha supuesto mucha dedicación y esfuerzo. Pero todo esto no hubiese sido posible sin la colaboración desinteresada de una serie de personas, a las que van dirigidos mis agradecimientos.

El primero de todos es para la Dra. M^a Dolores Jiménez Hernández, directora de esta tesis, Jefe del Servicio del Neurología del H.U. Virgen del Rocío de Sevilla, por haber tenido la amabilidad de aceptarla. Su seriedad, cualidades humanas, amplia experiencia clínica y calidad docente, así como su paciencia durante todo este tiempo han permitido la realización de este trabajo.

Agradecer también su esfuerzo en ayudarme a la Dra. Carmen González Oria, miembro del Servicio de Neurología del H.U. Virgen del Rocío de Sevilla, por guiarme en este amplio trabajo, por resolver muchas de mis dudas al respecto, por su tiempo y dedicación.

A mi tutor, el Dr. Ricardo Pardal Redondo y al director de mi departamento, el Dr. Juan José Toledo Aral, por su esfuerzo en resolver los inconvenientes que han podido surgir.

A D. Juan Manuel Praena Fernández, de la Unidad de Estadística, Metodología y Evaluación de la Investigación del H.U. Virgen del Rocío de Sevilla, por su buena predisposición y colaboración en temas estadísticos.

Y, por último, aunque no en último lugar, a mi familia, por su ánimo y apoyo incondicional.

ÍNDICE

RESUMEN.....	8
I. INTRODUCCIÓN	
1.1. CEFALEA: GENERALIDADES.....	12
1.2. MIGRAÑA.....	13
1.2.1. Fisiopatología.....	14
1.3. CEFALEA POR ABUSO DE MEDICACIÓN (CAM)	
1.3.1. Generalidades	17
1.3.2. Epidemiología.....	19
1.3.3. Características Clínicas.....	20
1.3.4. Fisiopatología.....	22
1.3.4.1. Predisposición genética.....	23
1.3.4.2. Regulación fisiológica de receptores y enzimas.....	26
1.3.4.3. Respuesta hipotalámica al estrés (dolor crónico).....	26
1.3.4.4. Sensibilización trigémino-vascular.....	28
1.3.5. Etiopatogenia de la CAM y de la cronificación de la migraña.....	34
1.3.5.1. El abuso de medicación en la cefalea.....	34
1.3.5.2. Medicación sintomática de abuso.....	34
1.3.5.3. Abuso de triptanes.....	36
1.3.5.4. Abuso de opioides.....	38
1.3.5.5. Abuso de analgésicos.....	41

1.3.5.6. <i>Abuso de ergóticos</i>	43
1.3.6. <i>Comorbilidad asociada</i>	44
1.3.6.1. <i>Comorbilidad psiquiátrica</i>	44
1.3.6.2. <i>Conducta de abuso de sustancias y dependencia</i>	46
1.3.6.3. <i>Alteraciones del sueño</i>	47
1.3.6.4. <i>Otros procesos dolorosos</i>	50
1.3.7. <i>Factores de riesgo</i>	50
1.3.7.1. <i>Entidad de la cefalea primaria</i>	51
1.3.7.2. <i>Sexo femenino</i>	51
1.3.7.3. <i>Abuso de cafeína</i>	54
1.3.7.4. <i>Hábito alcohólico</i>	56
1.3.7.5. <i>Hábito tabáquico</i>	58
1.3.7.6. <i>Obesidad</i>	59
1.3.7.7. <i>Bajo estatus socioeconómico</i>	60
1.3.8. <i>Criterios diagnósticos</i>	60
1.3.9. <i>Estrategia terapéutica</i>	62
1.3.9.1. <i>Información al paciente</i>	62
1.3.9.2. <i>Supresión de la medicación de abuso: Detoxificación</i>	63
1.3.9.3. <i>Tratamiento de la cefalea de rebote por supresión del analgésico</i>	64
1.3.9.4. <i>Tratamiento profiláctico</i>	64
1.3.10. <i>Pronóstico y Evolución</i>	69

1.4. FUNDAMENTO DEL TRABAJO	71
--	-----------

II. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

2.1. OBJETIVOS PRINCIPALES.....	74
--	-----------

2.2. OJETIVOS SECUNDARIOS.....	74
---------------------------------------	-----------

III. MATERIALES Y METODOLOGÍA

3.1. SELECCIÓN DE LA MUESTRA.....	76
--	-----------

3.2. DEFINICIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	76
--	-----------

3.3. VARIABLES DEL ESTUDIO.....	76
--	-----------

3.4. PROTOCOLO DE TRABAJO.....	77
---------------------------------------	-----------

3.5. METODOLOGÍA ESTADÍSTICA.....	78
--	-----------

IV. RESULTADOS

4.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA.....	80
---	-----------

4.2. ANÁLISIS DESCRIPTIVO POR GRUPOS:Reducción de las crisis...101	
---	--

4.3. ANÁLISIS DESCRIPTIVO POR GRUPOS:Abandono del abuso de medicación.....	110
---	------------

V. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.....	119
--	------------

VI. CONCLUSIONES.....	142
------------------------------	------------

VII. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	145
---	------------

VIII. BIBLIOGRAFÍA.....	147
--------------------------------	------------

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

La cefalea por abuso de medicación (CAM) es un problema de salud en todo el mundo, con una prevalencia de 1-2%. Es una forma grave de dolor de cabeza en el que los pacientes a menudo tienen una larga historia de dolor de cabeza y de tratamientos fallidos. Se trata de un subtipo de cefalea crónica diaria, provocada por el uso excesivo de medicación sintomática para la cefalea. Los analgésicos combinados, opiáceos, AINE, y triptanes son las principales clases de fármacos implicados en la inducción de la CAM. La migraña parece ser la cefalea primaria más común que subyace a la CAM.

El desarrollo de CAM se asocia tanto con la frecuencia del uso de la medicación como con determinadas predisposiciones de comportamiento, y conlleva una serie de cambios bioquímicos, funcionales y estructurales del cerebro. Es un desorden que provoca el declive en la calidad de la vida, causando síntomas físicos, tales como cefaleas diarias incapacitantes, alteraciones del sueño, así como alteración psicológica.

El primer paso en el tratamiento debe centrarse principalmente en la retirada del abuso de medicación (detoxificación). La recaída tras la detoxificación es un desafío, pero puede abordarse si el paciente es seguido por un período prolongado de tiempo, con un adecuado tratamiento profiláctico, el uso de medicación sintomática controlada y el planteamiento de una terapia psicológica (cognitiva-conductual). Estos pacientes tienen mucho que ganar por un enfoque centrado en el tratamiento preventivo, ya que se trata de una condición prevenible y tratable.

OBJETIVOS

Efectuar un estudio clínico descriptivo por un periodo (tiempo medio) de 23 meses, de los pacientes diagnosticados de migraña crónica y CAM, en seguimiento por una unidad de cefalea.

Evaluar los aspectos diagnósticos y la estrategia terapéutica llevada a cabo, así como el grado de seguimiento de los pacientes, analizando su evolución desde el diagnóstico. Analizar los aspectos clínicos y epidemiológicos que puedan estar implicados en básicos en el desarrollo y la evolución del proceso.

MATERIAL Y METODOLOGÍA

El estudio ha consistido en un estudio descriptivo retrospectivo de la muestra, analizando las frecuencias de las variables estudiadas. Además, se ha realizado un análisis descriptivo por grupos, evaluando la influencia de una serie de variables tanto en la reducción de las crisis como en el proceso de detoxificación.

RESULTADOS

Entre los 102 pacientes estudiados, 89 son mujeres (87,3%) y la edad media es de 44,4 años.

La patología musculoesquelética la padecen 39 pacientes (38,2%); la patología gastrointestinal, 17 pacientes (16,7%) y 20 pacientes (19,6%) presentan hipertensión arterial.

La comorbilidad psiquiátrica la presentan 50 pacientes (49%); 43 pacientes padecen insomnio (42,2%) y 42 pacientes (41,2%) algún tipo de patologías dolorosas. Observamos que son 24 los pacientes que fuman (23,5%).

La menstruación supone un desencadenante de las crisis para 46 mujeres (51,7%); el estrés lo es para 20 pacientes (19,6%); los alimentos, para 3 pacientes (2,9%) y los cambios atmosféricos, para 15 pacientes (14,7%).

El dolor es de tipo pulsátil para 48 pacientes (47,1%); pulsátil y opresivo, en 23 pacientes (22,5%); opresivo, en 14 pacientes (13,7%); punzante, en 8 pacientes (7,8%); opresivo y punzante en 6 pacientes (5,9%); pulsátil y punzante, en 2 pacientes (2%) y pulsátil, opresivo y punzante en 1 paciente (1%).

Las náuseas se presentan en 74 pacientes (72,5%) y los vómitos, en 42 pacientes (41,2%); la fobia, en 83 pacientes (81,4%) y la fonofobia, en 85 pacientes (83,3%).

El valor medio de la frecuencia mensual de las crisis es de 24,6 días/mes; el valor medio de la frecuencia mensual de abuso, de 25,7 días/mes y el valor medio del tiempo de evolución de la cefalea primaria, de 20,2 años.

Observamos 35 pacientes (34,3%) abusando de múltiple clase de fármacos; 27 pacientes (26,5%), de AINE; 17 pacientes (16,7%), de triptanes; 14 pacientes (13,7%) analgésicos combinados; 5 pacientes (4,9%), de paracetamol; 3 pacientes (2,9%), de opioides y 1 paciente (1%), de ergóticos. Además, 10 pacientes (9,8%) abusan de cafeína y 53 pacientes (52%) de benzodiacepinas.

De entre los tratamientos preventivos más frecuentemente prescritos, destaca la combinación de 2 fármacos profilácticos, seguido de la amitriptilina, el topiramato, el propranolol, entre otros. El tratamiento profiláctico más efectivo ha sido la combinación de 2 preventivos, seguido de otros como el topiramato, la amitriptilina, toxina botulínica, etc.

El tratamiento sintomático con naproxeno ha sido prescrito a 60 pacientes (58,8%); con prednisona sólo ha sido prescrito a 3 pacientes (2,9%).

En la primera revisión (a los 4 meses del diagnóstico), realizada a los 102 pacientes de la muestra, 29 pacientes (28,4%) reducen sus crisis $\geq 50\%$. Son 31 pacientes (30,4%), los que abandonan el abuso de medicación, de entre los cuales, 27 pacientes (87,1%) reducen sus crisis $\geq 50\%$.

Al año del diagnóstico, de los 29 pacientes que redujeron sus crisis ($\geq 50\%$) en la primera revisión, 4 pacientes (13,8%) recaen en el aumento de las crisis y de los 31 pacientes que abandonaron el abuso de medicación en la primera revisión, 5 pacientes (16,1%) recaen en el abuso.

En la última revisión (a los 23 meses del diagnóstico), realizada a 87 pacientes, 44 pacientes (50,6%) reducen sus crisis ($\geq 50\%$). Son 50 pacientes (57,5%), los que abandonan el abuso de medicación, de entre los cuales, 42 pacientes (84%) reducen sus crisis $\geq 50\%$.

Como datos globales del estudio, 56 pacientes (54,9%) reducen sus crisis $\geq 50\%$. Son 61 pacientes (59,8%), los que dejan el abuso de medicación, de entre los cuales, 53 pacientes (86,9%) reducen sus crisis $\geq 50\%$.

CONCLUSIONES

1. El sexo femenino es un factor de riesgo para la migraña y para la CAM. Sin embargo, las mujeres han respondido algo mejor que los hombres al proceso de detoxificación y al de reducción de crisis.
2. La edad más frecuente en pacientes con CAM está en torno a los cuarenta. Son algo más jóvenes los pacientes que responden al proceso de reducción de crisis que los que no, y ocurre lo mismo con el proceso de detoxificación.
3. La alteración psiquiátrica es algo más frecuente en pacientes que no reducen crisis con respecto a los que sí; y ocurre lo mismo con el proceso de detoxificación.
4. El insomnio y las patologías dolorosas no influyen en el abandono del abuso de medicación ni en la reducción de las crisis.
5. Ciertos desencadenantes de crisis como la menstruación, el estrés, cambios atmosféricos, o determinados alimentos, no afectan a los procesos de detoxificación ni de reducción de crisis.
6. El valor medio del tiempo de evolución de la cefalea primaria es ligeramente inferior en pacientes que abandonan el abuso de medicación. Además, un mayor valor de este tiempo, repercute negativamente en la reducción de crisis.
7. El valor medio tanto de la frecuencia mensual de abuso como de la frecuencia mensual de crisis es algo menor en pacientes que reducen crisis que en los que no las reducen; igualmente sucede en el caso de la detoxificación.
8. El mayor abuso de medicación sintomática corresponde a la combinación de múltiple clase de fármacos, seguida de AINE, triptanes, analgésicos combinados, paracetamol, opioides y ergóticos. El abuso de múltiple clase de fármacos puede dificultar el proceso de detoxificación.
9. El tratamiento profiláctico desde el inicio de la detoxificación ha resultado de gran ayuda en la mejoría de los pacientes, fundamentalmente en pacientes que hayan dejado el abuso de medicación, que es la condición esencial para la reducción de crisis.
10. El tratamiento con naproxeno, sólo o con otro AINE es el tratamiento sintomático más habitual. El naproxeno en pauta descendente, no ha influido en la reducción de las crisis.
11. El abandono del abuso de medicación (detoxificación) es la condición fundamental y necesaria para la reducción de crisis. De los pacientes que abandonan el abuso, una gran mayoría reduce sus crisis.

INTRODUCCIÓN

I. INTRODUCCIÓN

1.1. CEFALEA: GENERALIDADES

El término cefalea (del latín cephalaea, y éste del griego kephalaía, de kephalé, cabeza).

Con este término se designa toda sensación dolorosa localizada en la bóveda craneal, desde la región frontal hasta la occipital, aunque en numerosas ocasiones, también se aplica a dolores de localización cervical y facial. Aunque se trata de una entidad clínica en sí misma, debe ser considerada desde el inicio como un síntoma, con el fin de abordar un correcto enfoque biopsicosocial que nos facilite el manejo del paciente que presente este problema.

El dolor de cabeza se da con mucha frecuencia en la población, y tal como dirían Bigal y Lipton, la cefalea es uno de los tipos más comunes de dolor recurrente en el hombre¹ y de los principales motivos de asistencia en las consultas de neurología⁽²⁻⁴⁾.

Según Stovner, en su revisión sobre la epidemiología de la cefalea en Europa en 2006, dentro de la población adulta en general, a lo largo de un año, los porcentajes de padecer dolor de cabeza se situarían globalmente en un 51%, de los cuales, un 14% padecerían migraña y un 4% cefalea crónica⁵.

Un año después, Stovner et al., en un estudio a nivel mundial, revisando diferentes estudios con todo tipo de prevalencias (vitales, anuales y puntuales con las pertinentes correcciones), estimaron una prevalencia vital en la que un 64% de adultos padecerían cefaleas, y de éstos, un 15% estarían afectados de migraña, un 46% de cefalea de tipo tensional y un 2,2% padecería cefalea crónica diaria⁶.

Resultados similares proporcionan Jensen y Stovner en su revisión de 2008: la prevalencia vital global de la cefalea se situaría en un 66% de la población adulta, de los cuales un 14% padecería migraña, un 46% cefalea tipo tensional y un 3,4% cefalea crónica⁷.

Las estructuras sensitivas al dolor en la cabeza y de la cara incluyen todos los tejidos extracraneales, así como las arterias, la duramadre, los senos venosos y sus venas tributarias, las arterias de la duramadre y piamadre, y los nervios con aferencias sensitivas (V, IX y X pares craneales y los tres primeros nervios cervicales).

Muchos cuadros médicos y emocionales se expresan entre sus síntomas con cefalea. Son de interés particular, los cuadros en que la cefalea es el síntoma principal, o constituye un signo de alarma que traduce una afección orgánica mayor.

La sintomatología de algunos subtipos de cefalea primaria, tales como la migraña o la cefalea en racimos, es de tal índole, que provoca niveles elevados de incapacidad en las actividades diarias de los pacientes. A pesar de ello, es posible que, por ser la cefalea una experiencia universal en el ser humano, haya sido y continúe siendo subestimada, con lo que puede permanecer infravalorada durante largo tiempo.

Una historia clínica detallada y sistematizada es esencial para el diagnóstico y el tratamiento correcto de esta condición, que a pesar de ser generalmente benigna, puede llegar a ser incapacitante. En la historia clínica, los elementos de importancia por indagar son: las características del dolor, su localización, su inicio, los factores precipitantes y mitigantes, la presencia de aura, otros síntomas asociados, la duración, frecuencia y evolución. La medición de la presión arterial y el examen neurológico, incluyendo la visualización del fondo de ojo, son indispensables.

La exploración neurológica es normal en pacientes con cefaleas primarias que no presentan en ese momento dolor de cabeza.

Como primer paso en la semiología de la cefalea se deben buscar datos que sugieran una causa secundaria de la misma, mediante la historia clínica y el examen físico. Los estudios de neuroimagen, los análisis de sangre y de líquido cefalorraquídeo están indicados sólo cuando haya datos sugestivos de cefalea secundaria, tales como: cambios fundamentales o progresión en el patrón de la cefalea, cefalea de primera vez o empeoramiento de la misma, ataques de inicio súbito incluyendo aquellos que despiertan al paciente al estar dormido, anormalidades en el examen físico (general o neurológico), síntomas neurológicos que duren más de una hora, nuevos ataques de cefalea en personas menores de 5 años o mayores de 50, nuevos ataques en personas con cáncer, inmunosuprimidos o embarazadas, cefalea asociada a alteración y/o pérdida del estado de conciencia y cefaleas precipitadas por actividad física, sexual o la maniobra de Valsalva⁸.

La gran mayoría de las cefaleas pueden ser diferenciadas según la historia clínica. La migraña y la cefalea tensional tienen una presentación característica, mientras que otras se pueden clasificar según los hallazgos asociados. Por ejemplo, la cefalea relacionada con fiebre, anemia, policitemia, hipertensión arterial, y algunas enfermedades infecciosas.

La cefalea puede ser clasificada como primaria o secundaria. La cefalea primaria es aquella que no se encuentra asociada a alguna causa subyacente; mientras que la cefalea secundaria es debida a una causa patológica⁹.

Una vez excluidas las causas secundarias de la cefalea, es conveniente dividir a las cefaleas primarias en episódicas o crónicas.

La cefalea no sólo implica dolor, sino también una discapacidad severa. La cefalea no solo es dolorosa sino también incapacitante. Según la OMS, en el estudio de la Carga Mundial de Morbilidad, actualizado en 2013, la migraña por sí sola representó la sexta causa mundial de los años perdidos por discapacidad. Colectivamente, las cefaleas fueron la tercera causa.

No sólo ocasiona problemas sociales, sino también afectación de los beneficios económicos. Los repetidos ataques de dolor de cabeza, y el temor constante al próximo ataque afectan a la vida familiar, social y laboral.

1.2. MIGRAÑA

El nombre de migraña proviene del latín hemicrania, implica la existencia de un dolor de cabeza hemicraneal como rasgo definitorio, aunque dicho dolor de cabeza nunca sea un síntoma exclusivo y, a veces, ni siquiera obligado.

Se trata de una cefalea primaria bastante frecuente, con tendencia a la cronificación, y en muchas ocasiones puede evolucionar y dar lugar a una cefalea secundaria como es la cefalea por abuso de medicación (CAM), en aquellos pacientes que abusan de medicación sintomática.

La migraña es un trastorno neurovascular común, crónico e incapacitante, caracterizado por ataques de cefalea severos, disfunción del sistema nervioso autónomo, y en algunos pacientes, la presencia de aura, que incluye síntomas neurológicos¹⁰.

Es una de las cefaleas primarias más frecuentes, afecta del 2 al 15% de la población mundial y es más común en la mujer que en el hombre, con una relación de 3,5:1.

Tradicionalmente se ha considerado como una patología benigna en el ser humano, por ser una disfunción neurológica paroxística y transitoria, reversible para el paciente.

Se caracteriza por ser una cefalea pulsátil, hemicraneal, acompañada de náuseas, vómitos, foto y fonofobia. Sin embargo, el 40% de los pacientes con migraña presenta cefalea bilateral y el 50% presentan cefalea no pulsátil⁸.

Entre los factores desencadenantes están descritos la menstruación, alimentos ricos en histamina, cambios de presión atmosférica, aumento o supresión de horas de sueño, estrés...

La migraña está fuertemente relacionada con la ansiedad y con una personalidad hiperreactiva al estrés (nerviosa, sensible y que fácilmente se preocupa).

A menudo tiende a cronificar, de forma que los repetidos ataques de dolor de cabeza resultan ser invalidantes para el paciente. Existen una serie de factores de riesgo muy importantes que influyen en la propia cronificación, como el abuso de medicación sintomática, la alta frecuencia de éstas, la presencia de comorbilidad ansioso depresiva, y otros factores menos reconocidos hasta hace poco tiempo, como la obesidad o la coexistencia de otras enfermedades sistémicas. Una base de predisposición genética también parece ser importante.

En este sentido, la presencia de **abuso de medicación** se puede considerar el factor principal en la etiología de la migraña crónica, así como en la de la cefalea por abuso de medicación (CAM). De hecho, migraña crónica y CAM comparten ciertos mecanismos fisiopatológicos, y la migraña crónica con abuso de medicación suele derivar en CAM.

A pesar de la gran repercusión personal y social, su fisiopatología y etiopatogenia siguen siendo desconocidas, aunque sí podemos describir toda una serie de mecanismos involucrados en su fisiopatología.

1.2.1. Fisiopatología

La elevada variabilidad de características clínicas de la migraña, una gran cantidad de factores desencadenantes ("disparadores") y numerosas anomalías funcionales y biológicas han llevado al desarrollo de muchas teorías sobre la fisiopatología de la migraña. Las teorías fisiopatológicas han evolucionado dentro de un número limitado de paradigmas, en particular el paradigma vascular, neurogénico, de neurotransmisor y el biológico genético/molecular¹¹.

Debido a la calidad pulsátil del dolor de cabeza, se pensaba que la migraña era un trastorno vascular durante todo el siglo XX¹². Hoy en día muchos hechos refutan la teoría vascular del origen del

ataque de migraña.

Las teorías neurogénica y de neurotransmisión afirman que la disfunción del tronco cerebral es una de las principales causas de las cefaleas (el tronco cerebral es un "generador de la migraña")¹³. Las estructuras neuromoduladoras, como la sustancia gris periacueductal (PAG), locus coeruleus y núcleo del rafe, modulan la transmisión de señales dolorosas ascendentes.

Hoy en día, sin embargo, la mayoría de los expertos aceptan y sostienen la **teoría neurovascular** (inflamación neurogénica) para la migraña, la cual asume que los mecanismos nerviosos causan la activación de los vasos craneales meníngeos, los cuales inducen el dolor y promueven posteriormente la activación nerviosa¹⁴.

Esos autores sugieren que la activación neural conduce a la secreción de neurotransmisores vasoactivos, los cuales provocan a su vez cambios inflamatorios en los vasos cerebrales.

Se asume que los siguientes procesos subyacen al ataque de migraña:

1. Depresión cortical propagada
2. La activación del sistema trigeminovascular
3. Sensibilización central y periférica de áreas del cerebro

El proceso de **sensibilización** lleva la corteza cerebral del paciente a un estado de hiperexcitabilidad y en consecuencia provoca repetidas, crónicas condiciones de dolor, que en última instancia conduce a la transformación de la migraña episódica en crónica¹⁵.

1. Difusión de la depresión cortical en la migraña con aura

Investigaciones anteriores demostraron que la depresión cortical propagada es el sustrato del aura en la migraña. Este fenómeno fue descrito por primera vez por Leão en 1944¹⁶. Se trata de una onda de propagación lenta de despolarización neuronal sostenida, que comienza en el lóbulo occipital, se extiende a través de la corteza cerebral (2-5 mm/minuto) y es seguida por una potente, relativamente larga supresión neural. Esto corresponde a la progresión de los síntomas de aura y puede explicar la relación entre el aura y algunas de las consecuencias de migraña (síntomas positivos y negativos)¹⁷.

2. Activación del Sistema Trigémico-vascular

El sistema trigeminovascular (TGV) consiste en los vasos sanguíneos de las meninges que están inervados por la primera rama (oftálmica) del nervio trigémico. El nervio trigémico se proyecta en los núcleos del tronco cerebral, tales como el núcleo caudado trigeminal, que envía proyecciones a varios centros superiores del cerebro, incluyendo el tálamo, el hipotálamo y la corteza.

La activación del sistema TGV estimula la liberación de neuropéptidos, tales como el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), la sustancia P, el péptido intestinal vasoactivo (VIP) desde las terminaciones periféricas del nervio trigémico¹⁸, los cuales provocan los cambios inflamatorios y vasculares asociados con el dolor de la migraña (Figura 1.A)

Se cree que estos neuropéptidos juegan un papel en la inducción de una inflamación neurogénica estéril de la pared de los vasos sanguíneos de las meninges (la duramadre) y en el mantenimiento del dolor de la migraña^(14,19). Las fibras aferentes del trigémico transmiten las señales de dolor a través del tronco cerebral a varios centros cerebrales implicados en la percepción del dolor¹⁵ (Figura 1.B)

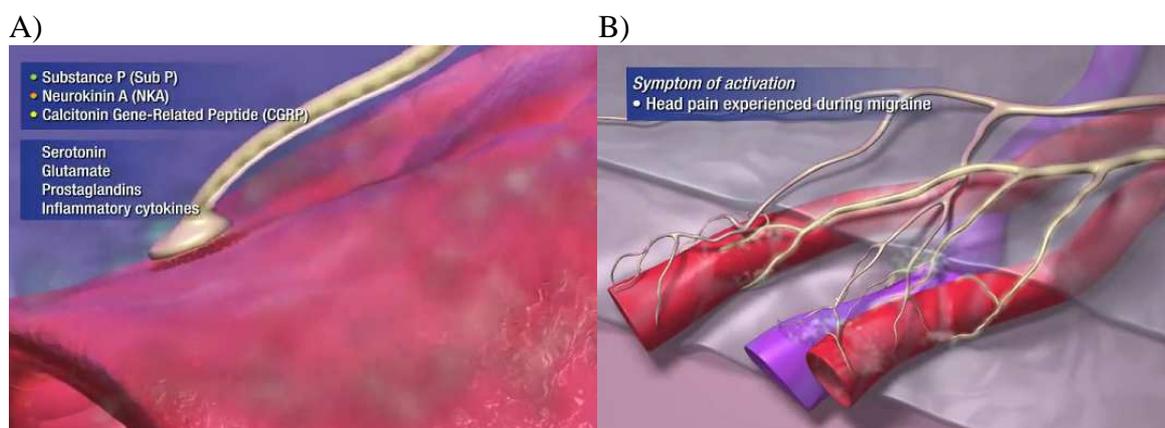


Figura 1. A) Inflamación neurogénica estéril de los vasos meníngeos. B) Transmisión de la señal dolorosa a centros cerebrales implicados en la percepción del dolor

3. *Sensibilización central y periférica de áreas cerebrales*

Se cree que la calidad pulsátil (palpitante) de la cefalea migrañosa y el empeoramiento de los síntomas durante la actividad física son causados por el proceso de *sensibilización periférica* ^(19, 20) (Figura 2).

En la sensibilización periférica, juegan un papel destacado las neuronas que inervan la duramadre (neuronas de primer orden)

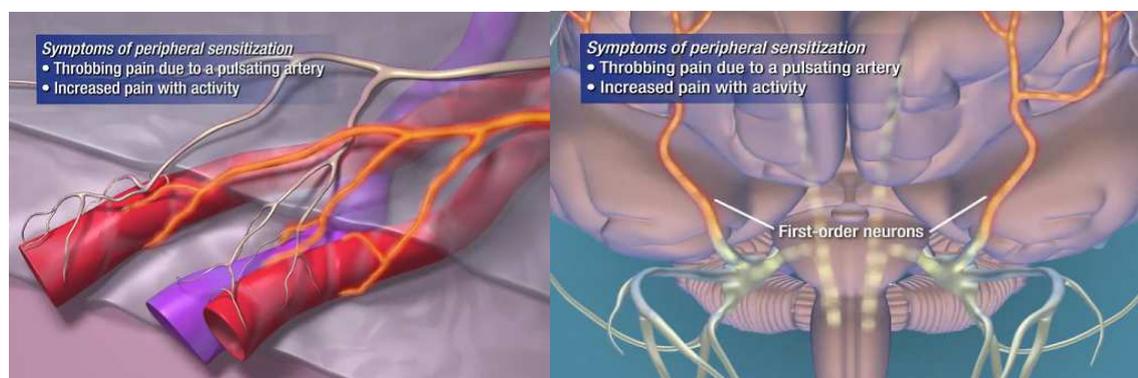


Figura 2. Las neuronas de primer orden están implicadas en la sensibilización periférica, cuyos síntomas son el dolor pulsátil y el incremento del dolor con la actividad.

Otro síntoma importante, que a menudo se ve en los pacientes de migraña, es la *alodinia cutánea*, es decir, una sensación de dolor causado por estímulos no nocivos. La alodinia se cree que es el resultado del proceso de *sensibilización central* de las neuronas del núcleo caudado trigeminal (neuronas de segundo orden), el cual recibe señales desde la duramadre y la piel²⁰, y que además proyecta a núcleos cerebrales superiores (neuronas de primer orden) (Figura 3).

La sensibilización central desempeña un papel importante en las etapas posteriores de las crisis de migraña y conduce al cerebro a un estado de sensibilidad excesiva, es decir, "perpetua migraña"²¹.

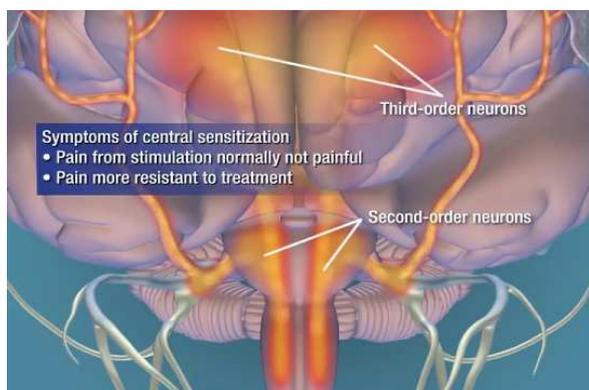


Figura 3. Las neuronas de segundo y tercer orden están implicadas en la sensibilización central, cuyos síntomas son el dolor por estímulos no nocivos y dolor más resistente al tratamiento.

La sensibilización central y periférica lleva al paciente a un estado de hiperexcitabilidad de la corteza cerebral. Métodos neurofisiológicos han demostrado recientemente que en los pacientes con migraña crónica, hay un aumento de la excitabilidad en la corteza somatosensorial y visual.

Por último, se confirma la opinión de que el cerebro está más excitable y en vigilia en pacientes con migraña que en personas sin migraña. Además, como un cerebro "migrañoso" no es capaz de extinguir los estímulos sensoriales de forma rápida y completa, esto lo convierte en propenso a mantener una "sobrecarga sensorial" y al inicio del siguiente período doloroso^(21,22).

El proceso de sensibilización es sólo uno de los mecanismos fisiopatológicos que conducen a la transformación de los ataques de migraña de agudos a agudos recurrentes, forma crónica no progresiva y forma crónica progresiva²³.

1.3. CEFALEA POR ABUSO DE MEDICACIÓN (CAM)

1.3.1. Generalidades

Hace más de cuatro décadas, la literatura médica a cargo de una serie de expertos en cefaleas prestó atención a un fenómeno en el que el uso demasiado frecuente de ciertos tratamientos sintomáticos para el dolor de cabeza, parecía promover la progresión de la enfermedad primaria⁽²⁴⁻²⁸⁾.

La cefalea por uso excesivo de medicamentos es una condición neurológica, descrita por primera vez por William G. Lennox en 1934, quién relató el uso de ergotamina como tratamiento de migraña y observó que las crisis migrañosas se presentaban en mayor intensidad y frecuencia en los pacientes que consumían frecuentemente este medicamento²⁹.

Peter y Horton en 1951, observaron el mismo fenómeno al estudiar 52 pacientes que fueron tratados con ese medicamento, y que al suspenderlo mejoraron su sintomatología^(30, 31).

Saper, desde finales de 1970, había estado escribiendo y hablando sobre el efecto tan negativo del tartrato de ergotamina y de analgésicos que contienen barbitúricos. Además, sugirió que el uso regular de tartrato de ergotamina, de más de 2-3 días por semana, podría conducir a la dependencia y promover la progresión de la frecuencia de la cefalea y la refractariedad^(25, 26, 32).

Adicionales estudios en la década de los 80, mostraron que la cefalea puede ocurrir a partir de analgésicos simples o combinados. Es por lo que Rapoport describió la denominada “cefalea de rebote por analgésicos”, término que inicialmente se le daba a la CAM³³.

En 1988, según los criterios de la International Classification of Headache Disorders (ICHD) se denominó a este desorden como “cefalea inducida por el uso o exposición crónica a una sustancia”, indicando que los pacientes deben tener dolores de cabeza durante al menos 15 días al mes; deben tomar medicamentos durante al menos 3 meses, y la cefalea desaparece tras 1 mes de la retirada³⁴.

En la década de los 90, el uso de triptanes se convierte en habitual y aparecen más pacientes con cefalea crónica secundaria a medicación. No obstante, hasta 2004 no se introdujo el término “cefalea por abuso de medicación”, según los criterios de la International Classification of Headache Disorders (ICHD-2)³⁵.

Los criterios de clasificación para la CAM más recientemente publicados son los correspondientes a la ICHD-3 (versión beta), en la que es definida como una cefalea secundaria que surge a partir de una primaria preexistente, la cual empeora y se transforma en un nuevo tipo de cefalea, en asociación con el abuso de medicación³⁶.

Concretamente, se encuentra clasificada dentro de las cefaleas secundarias, como 8.2. Cefalea por abuso de medicación sintomática.

Más específicamente, sería una cefalea que ocurre en al menos 15 días al mes, en la que el paciente debe tener abuso de medicación durante al menos 3 meses. Generalmente, aunque no siempre, se resuelve tras el abandono del abuso³⁶.

Se suele clasificar según el tipo de fármaco de abuso; esas clases incluyen ergotamínicos, triptanes, analgésicos simples, analgésicos combinados, opioides, combinaciones de múltiples tipos de fármacos³⁶.

El abuso de fármacos se define como el uso durante al menos 10 a 15 días por mes, durante al menos 3 meses³⁶.

La CAM, considerada como una cefalea secundaria, supone el tercer tipo más frecuente de cefalea, después de la cefalea tipo tensión y la migraña³⁷.

Una vez descartadas otras cefaleas secundarias, en la mayoría de pacientes con CAM subyace una migraña o una cefalea tensional. Es más habitual que la CAM se desarrolle a partir de una migraña sin aura que de otro tipo de dolores de cabeza³⁸.

Los pacientes de nuestro estudio están afectados de CAM y migraña crónica.

Supone un importante desorden porque afecta a la calidad de vida del paciente³⁹. En efecto, estos pacientes tienen una peor calidad de vida que aquellos con cefalea episódica o incluso cefalea crónica. Además, se trata de una enfermedad con altos costes económicos para la sociedad³⁹.

1.3.2. Epidemiología

Las cefaleas secundarias representan el 2,14% del total de las cefaleas, y la cefalea por abuso de medicación (CAM) sería la más habitual de todas ellas⁴⁰.

La prevalencia estimada de cefalea por abuso de medicación se encuentra entre 1-2 % de la población general^(41,42), siendo más elevada en mujeres (2.6 %), aumentando al 5 % tras la quinta década de vida, y es más baja en hombres (0.19 %) ⁴³. Este fenómeno debe de estar relacionado con una más elevada prevalencia de migraña en la población femenina.

En la práctica clínica, esta prevalencia puede ser tan alta como un 70 % entre los pacientes de centros especializados en cefalea⁴⁴. Entre los pacientes en clínicas de cefalea o centros de atención terciaria, los pacientes con CAM forman el grupo más numeroso, junto con la migraña y la cefalea tensional, incluyendo subtipos de cefalea crónica diaria. Hasta un 30% de los pacientes en centros de este tipo en Europa, e incluso más del 50% en los EE.UU, presentan CAM⁽⁴⁵⁻⁴⁷⁾.

Un estudio retrospectivo realizado en un gran centro terciario estadounidense, mostró que la frecuencia de CAM ha permanecido estable en los últimos 15 años, variando desde 64% en 1990 a 59.3% en 2005⁴⁸.

Esta prevalencia se ha incrementado en los últimos años en Norteamérica, Europa y Asia⁴⁹, y se piensa que este aumento puede estar influenciado por factores culturales⁵⁰.

En Estados Unidos una encuesta a médicos generales, muestra que la CAM es la tercera causa de cefalea⁴⁴. En Canadá se estima que el 90% de los pacientes migrañosos abusan de medicación, presentando cefalea de rebote el 1.5% de los mismos, por abuso de analgésicos o ergotamina⁵¹.

Un estudio epidemiológico realizado en España, mostró una prevalencia de la CAM de un 1,41% en la población general. Estas cifras se incrementan notablemente en las consultas especializadas de cefalea, donde la CAM puede llegar a alcanzar el 30-40% de los pacientes⁵².

Existe marcada evidencia de que el abuso de analgésicos y la subsecuente CAM no es sólo una entidad epidemiológicamente relevante en Europa y Norte América, sino que es un problema creciente en países de Asia, aumentado su prevalencia en China y Taiwan de forma similar a Europa⁴⁹.

Un estudio en individuos chinos reveló una prevalencia de la cefalea crónica diaria en combinación con abuso de analgésicos del 3,9%⁴⁹.

En clínica, se observa como la gran mayoría de los pacientes que presentan **cefalea por abuso de medicación (CAM)**, han padecido **migraña** o **cefalea tensional** de años de evolución, acompañada de abuso de medicación sintomática. De esta forma, muchos de estos pacientes cumplen a la par los criterios diagnósticos de CAM y migraña crónica, o bien los criterios diagnósticos de CAM y cefalea tensional crónica.

Diener y Dahlof realizaron un meta-análisis con 29 estudios incluyendo 2612 pacientes con diagnóstico de CAM. Los pacientes con migraña representaron el mayor subgrupo con el 65%,

seguido por la cefalea tipo tensión con el 27% y mixtas u otro tipo de cefaleas con el 8%. El diagnóstico de CAM fue más frecuente en mujeres en una razón de 3,5:1⁵³.

A pesar de que es frecuentemente subdiagnosticada, su prevalencia aumenta a nivel mundial, y se ha convertido en el tercer tipo más frecuente de cefalea. Por su elevado impacto socio-económico, es probable que sea de los desórdenes neurológicos más costosos⁴¹.

1.3.3. Características Clínicas

La cefalea por abuso de medicación (CAM) puede ser considerada una condición clínica en los límites entre la drogadicción y el trastorno de dolor crónico.

Con el tiempo, muchos pacientes experimentan una mayor frecuencia de sus crisis de cefalea, y esto puede ser debido a factores estresantes y/o a la presencia de factores desencadenantes. El uso excesivo de medicamentos se vuelve constante, a veces anticipado al dolor, con un aumento de refractariedad y la subsiguiente escalada del número de días de cefalea.

El alto consumo de analgésicos, paradójicamente aumenta la frecuencia de episodios de dolor, y las cefaleas episódicas se transforman gradualmente en crónicas diarias. Se produce lo que se llama una “cefalea de rebote”, en la que ésta supone un cierto grado de adicción al analgésico en cuestión, de tal manera que, cuando éste falta en el organismo, reaparece el dolor, que induce nuevamente al sujeto a consumir el producto para aliviar los síntomas de la retirada.

La cefalea primaria preexistente más común en estos pacientes es la migraña (presentando estos pacientes mejor pronóstico), seguida de la cefalea tensional.

En la práctica clínica, el escenario más común es un paciente con migraña episódica, que se transforma en crónica en el marco de abuso de medicación.

Existe un perfil clínico y una serie de signos y síntomas comunes en los pacientes con cefalea consumidores habituales de analgésicos.

La edad media de los pacientes suele ser mayor que en otras cefaleas primarias, como la migraña crónica (MC)⁵⁴ y oscila entre los 40-45 años, predomina el sexo femenino, con historia previa de cefaleas de 20-25 años de evolución y un periodo de abuso de analgésicos de 7-10 años de media. No obstante, también puede darse en edades jóvenes. Piazza et al., estudiando un grupo de niños y adolescentes con cefaleas (n=118), en un centro de tercer nivel, encontró CAM en un 9.3 % de los pacientes⁵⁵.

Síntomas generales de la CAM

- La cefalea es refractaria, diaria o casi diaria.
- El dolor varía en cuanto a severidad, calidad y localización a lo largo del tiempo.
- El esfuerzo físico y mental puede desencadenar el dolor.
- Se observan síntomas de abstinencia cuando los pacientes abandonan la medicación bruscamente.

- La mejora de la cefalea se produce espontáneamente tras varios días tras el abandono del abuso.
- Los fármacos profilácticos son ineficaces mientras el paciente esté tomando cantidades excesivas de medicación sintomática.

El dolor en la CAM es muy variable en calidad y localización. A menudo, está acompañado de algunas de las características de la migraña, como náuseas, vómitos, foto y fonofobia, aunque no necesariamente con la misma sintomatología autonómica.

Los pacientes suelen describir diferentes tipos y localizaciones de dolor, como si tuviesen diferentes tipos de dolores de cabeza.

Si bien la forma de presentación de la CAM es muy variable, e incluso cambiante a lo largo del mismo día, muchos de los fármacos implicados inducen una cefalea opresiva de intensidad leve o moderada, holocraneal u occipital, en general no incapacitante, sobre la que se añaden episodios de agravamiento que recuerdan a la cefalea original.

Si se trata de pacientes con historia de **migraña**, a este dolor constante se añaden ataques de cefalea unilateral más intensos, con síntomas gastrointestinales asociados, que corresponden a la crisis de migraña.

En cambio, los pacientes con **cefalea tensional** de base no suelen discriminar entre las características de su cefalea primaria y la actual CAM.

Por otro lado, indicar que muchos de los pacientes con historia de migraña y diagnóstico de CAM, desarrollan además, cefalea tensional.

Los pacientes con CAM padecen una cefalea constante, diaria o casi diaria, que se puede desencadenar con el más mínimo esfuerzo físico o intelectual.

Se advierte un ritmo de cefaleas que parece depender de los fármacos: el dolor comienza a primera hora de la mañana, cede parcialmente al tomar el analgésico, y vuelve a aparecer horas más tarde, para mantenerse durante el resto del día.

De este modo, la cefalea puede ser más frecuente por la mañana, como consecuencia de la no medicación nocturna o de un sueño no reparador, y quizás debido también al consumo de cafeína o medicamentos que la contienen⁵⁶.

El dolor de cuello está frecuentemente relacionado con la cefalea por abuso de medicación, y los pacientes suelen recibir tratamientos tales como relajantes musculares o inyecciones. Generalmente, no se trata de un signo de trastorno primario de cuello, sino más bien un síntoma de la CAM en sí mismo.

La ampliación del área de dolor y el desarrollo de alodinia cutánea puede implicar la sensibilización de las neuronas nociceptivas centrales en la vía trigeminal, además de células en la sustancia gris periacueductal⁵⁷.

Alrededor del 90% de los pacientes con CAM suelen tomar más de un medicamento para el tratamiento agudo de sus crisis. Es por eso que existe la dificultad de diferenciar las características de cada subtipo de CAM en base al fármaco de abuso⁵⁸.

Se ha visto que los pacientes que abusan de ergotamina y analgésicos tal vez sean más propensos a padecer una cefalea diaria con características de tipo tensional, mientras que el abuso de triptanes, puede ocasionar una cefalea diaria tipo migraña⁵⁹.

El abuso combinado de triptanes y analgésicos provoca una cefalea por abuso que se manifiesta con una mayor frecuencia e intensidad, así como de más síntomas asociados, que si sólo se abusa de triptanes⁶⁰.

Síntomas asociados

Además de la cefalea, y debido al uso excesivo y continuado de los analgésicos, los pacientes pueden padecer: nefropatía, alteraciones cardiovasculares, digestivas, hematológicas, cutáneas y de anejos, junto con fenómenos de tolerancia, abstinencia y dependencia.

Por otra parte, suelen aparecer una serie de síntomas asociados tales como astenia, náuseas, mareos, irritabilidad, ansiedad, inquietud, depresión. A veces, problemas de memoria y dificultad de concentración.

Los pacientes necesitan cada vez dosis mayores para conseguir igual efecto analgésico y experimentan cefalea de rebote cuando se suprimen los analgésicos de manera repentina.

Debido a que el intervalo en la toma de medicación suele ser más larga en el transcurso de la noche, el dolor de cabeza suele ser más intenso al despertar, lo que refleja los fenómenos de abstinencia de los fármacos, así como de la cafeína.

La retirada de la medicación de abuso puede provocar la aparición de síntomas autonómicos y vasomotores, tales como lagrimeo, congestión nasal, inestabilidad vasomotora, aumento de la motilidad gastrointestinal, particularmente con medicamentos opioides.

1.3.4. Fisiopatología

La cefalea por abuso de medicación resulta de la interacción de un fármaco usado en exceso y un paciente predispuesto. De hecho, el uso continuado de analgésicos en otras enfermedades crónicas no produce cefalea.

Algunos autores han tratado de investigar si el consumo de analgésicos por sí mismo puede producir cefalea crónica en pacientes sin antecedentes de cefalea primaria. Se han realizado estudios en grupos de pacientes que tomaban analgésicos diariamente por dolor músculo-esquelético o procesos reumatológicos, no encontrando mayor prevalencia de cefalea crónica que en la población general^(61,62).

Estos datos sugieren que los analgésicos por sí mismos no son causa de cefalea crónica en pacientes sin historia previa de cefalea, pero sí pueden empeorar la cefalea episódica contribuyendo a su cronicidad.

El uso continuado del fármaco implicado conduce a un fenómeno de tolerancia y dependencia, y la supresión del mismo provoca una cefalea de rebote a modo de síndrome de abstinencia.

La práctica clínica nos aporta datos suficientes como para afirmar que los fármacos utilizados en el tratamiento sintomático de la cefalea pueden causar cefalea por abuso de medicación (CAM)^(50,63),

aunque son poco claros los mecanismos precisos que conducen a esta patología.

Son múltiples los factores que parecen jugar un papel importante, como la sensibilización central, la predisposición genética, factores conductuales, y son diversas las teorías acerca de los mecanismos implicados en la fisiopatología de esta enfermedad. A continuación expondremos algunas de ellas.

1.3.4.1. Predisposición genética

La asociación entre abuso de analgésicos y cefalea ha sido estudiada en otros desórdenes diferentes a los de cefalea primaria. El abuso crónico de los mismos no incrementa la incidencia de cefalea en pacientes que no tienen una cefalea primaria, como es el caso de la migraña.

Así por ejemplo, pacientes con artritis que toman elevadas cantidades de analgésicos de forma habitual, no muestran un incremento en la incidencia de cefalea⁶².

Sin embargo, pacientes con migraña que tomen analgésicos si tienen más probabilidad de desarrollar CAM.

Este encuentro fue reportado por Bahra, que observó que en pacientes que usaban analgésicos (62,5% usaban opioides) a diario por patología reumática, los que tenían migraña episódica desarrollaban CAM en un más alto ratio que aquellos que no tenían cefalea⁶⁴.

La conclusión de diversas observaciones clínicas y estudios es que podemos considerar que la CAM está restringida a pacientes con desórdenes de cefalea. La base de esta afirmación podría ser una predisposición genética.

En base a la evidencia epidemiológica, se ha propuesto una *susceptibilidad hereditaria* en la cefalea por abuso de medicación (CAM). El riesgo de padecer esta enfermedad se incrementa notablemente si existe historia familiar de CAM o de abuso de sustancias como drogas o alcohol.

Recientemente, factores genéticos se han convertido en foco para la investigación de la fisiopatología de la cefalea por abuso. En este sentido, hay estudios genéticos que demuestran que el polimorfismo Val66Met en factores neurotróficos derivados del cerebro está relacionado con la CAM. También se ha implicado el alelo 10 del gen transportador de dopamina (DAT1).

El polimorfismo Val66Met del gen BDNF y su implicación en la conducta de abuso de fármacos

La *cefalea por abuso de medicación (CAM)* ha sido considerada como un desorden de conducta, en el que la predisposición biológica a desarrollar una cefalea crónica, interactúa con una conducta propensa a desarrollar un desorden de dependencia^(65,66).

Las bases moleculares de la CAM son desconocidas, aunque existe la hipótesis de que este subtipo de cefalea podría estar mediado por la impulsividad cognitiva y compartir algunos mecanismos fisiopatológicos con la adicción a las drogas, como es la disfunción del sistema fronto-estriado y la sensibilización central al dolor inducida por el abuso de drogas⁶⁷.

Basándose en esta hipótesis, parece que el **BDNF** (*factor neurotrófico derivado del cerebro*), tiene un papel importante en la CAM, debido a su participación en la **sensibilización central del dolor** y su relación con los **desórdenes relacionados con las sustancias** ^(68,69). Se trata de un miembro de la familia de las neurotrofinas, un grupo de factores de crecimiento polipeptídicos, que influyen en la diferenciación y supervivencia neuronal en el desarrollo del sistema nervioso.

El BDNF está involucrado en la **potenciación a largo plazo (LTP)**, también en los mecanismos de **aprendizaje y memoria**. Además, se ha demostrado que tiene un papel patogénico en la **transducción del dolor** y la **sensibilización**, en la epilepsia, y en los **desórdenes neuropsiquiátricos** ⁷⁰.

El gen BDNF, localizado en el cromosoma 11, codifica para pro-BDNF, que posteriormente es transformado a su forma madura ⁶⁸. Recientemente, en este gen se ha observado un **polimorfismo de un sólo nucleótido (SNP)** 196G>A, que consiste en una sustitución de valina por metionina en el codón 66 (**Val66Met**) de la proteína pro-BDNF, lo cual muestra una relevancia funcional, ya que parece reducir la actividad de BDNF ⁷⁰.

La **variante Val66Met** afecta a la anatomía, cognición y conducta en adultos ⁷⁰ y conduce a un deterioro de la memoria ⁶⁸, susceptibilidad para el síndrome obsesivo-compulsivo, la comida, el abuso de sustancias y los desórdenes del estado de ánimo ^(69,71-73).

El **abuso de analgésicos** es una característica que define a la CAM, y por esta razón, esta dolencia ha sido relacionada con síndromes de comportamiento asociados al abuso de sustancias ⁷⁴.

Existe la evidencia de que la tendencia al uso/abuso de sustancias está asociada al **polimorfismo BDNF** en el **alelo A** ⁶⁹.

Con estos antecedentes, se realizó un estudio para analizar la **frecuencia del genotipo Val66Met** en una muestra de pacientes con CAM, y se compararon sus **características clínicas** entre individuos **homocigotos** para el **alelo G (G/G)** y **portadores del alelo A (no-G/G)** ⁷⁵.

El objetivo era confirmar la hipótesis de que el **alelo A** del **polimorfismo BDNF**, interfiere en la **cefalea por abuso de medicación**, buscando diferencias clínicas y psiquiátricas entre los dos grupos, principalmente en el **consumo mensual de fármacos**, que es a la vez el sello clínico de la enfermedad, y la principal característica del desorden de abuso.

El grupo de pacientes portadores del **alelo A (no-G/G)** mostró un cuadro más severo, con **mayor consumo de analgésicos** en los 3 meses previos, por lo que esto demuestra de algún modo que este polimorfismo está involucrado, como un factor independiente, en la fisiopatología de esta cefalea.

Considerando la asociación entre **Met66 pro-BDNF** y una **reducción en la actividad de BDNF** ⁷⁰, se puede especular que una menor actividad de BDNF es un factor de empeoramiento para la CAM.

Si la CAM es considerada como un desorden de abuso de fármacos, se podría establecer una asociación entre el **polimorfismo Val66Met** y la **adicción a sustancias** ⁷⁰.

Con todo esto, podríamos afirmar que la CAM es, en gran parte, un **desorden de abuso de sustancias**, y no sólo una complicación de la cefalea primaria preexistente.

[Metabolismo de la dopamina y su relación con la cefalea crónica con abuso de medicación](#)

El **sistema dopaminérgico** participa en una red de vías descendentes de modulación nociceptiva en el cerebro, y debido a su papel crucial en el sistema límbico, está también involucrado en el **componente afectivo de la percepción del dolor**. Además, está implicado en el **sistema de recompensa y mecanismos de refuerzo** en relación a la **adicción a las drogas**.

La predisposición genética al abuso de drogas ha sido asociada al polimorfismo de genes, tales como el gen del **receptor para dopamina (DRD4)** ^(76,77), el gen del **transportador de dopamina (DAT)** ^(78,79), y los genes de los **enzimas catecol-orto-metil-transferasa (COMT)** y **monoaminoxidasa A (MAO A)** ^(76,85), todos ellos relacionados con la regulación de la transmisión dopaminérgica.

El **gen DRD4** codifica un tipo de receptor de dopamina, que se expresa preferentemente en las áreas mesolímbica y meso cortical, que representa la diana de los nuevos fármacos antipsicóticos ⁸⁶.

El **gen DAT** codifica una proteína responsable de la recaptación presináptica de dopamina, y es diana de psicoestimulantes, tales como cocaína y anfetaminas ⁸⁷.

Los **genes COMT y MAO A** codifican para enzimas involucrados en el metabolismo de degradación de las aminas biológicas ^(88,89).

La cefalea crónica diaria presenta una predisposición genética ⁹⁰ y a menudo está asociada al abuso de fármacos ⁹¹. Además, se ha reportado una asociación genética entre el dolor migrañoso con la ansiedad y la depresión mayor, relacionado con el polimorfismo del receptor D2 de dopamina ⁹².

Es por eso que los **genes relacionados con el metabolismo de la dopamina** son unos candidatos interesantes para explorar la implicación genética en la **cefalea crónica con abuso de fármacos (CAM)**.

Con el propósito de analizar por separado las posibles implicaciones genéticas tanto en la migraña pura como en la cefalea crónica con abuso de fármacos, se realizó un estudio ⁹³, analizando tres grupos de población: uno afectado de migraña crónica con abuso de fármacos (CAM), otro afectado de migraña episódica sin aura y sin abuso de fármacos (migraña pura), y un grupo sin cefalea y sin abuso (grupo control).

En estos grupos se analizó la posible asociación genética entre el polimorfismo funcional de **4 genes implicados en el metabolismo de la dopamina** (los genes **DRD4, DAT, COMT y MAO A**) y su cefalea.

No se encontró diferencias significativas en las distribuciones alélicas o genotípicas de los genes COMT Y MAO A, por consiguiente, no parecen estar implicados ni en la migraña ni en cefalea crónica con abuso de fármacos.

Sin embargo, una vez se analizaron las distribuciones alélicas y genotípicas obtenidas para los genes DRD4 y DAT, estas sí mostraron diferencias significativas.

Del análisis de los resultados se concluyó que el **gen DRD4** sí parece estar implicado en la predisposición genética en la migraña episódica sin aura y sin abuso de medicación, pero no en la cefalea crónica con abuso, principalmente porque se encontró una sobre representación del alelo 4

en el grupo de migraña pura.

Así mismo, para el *gen DAT*, se concluyó que un polimorfismo del mismo estaba implicado en la cefalea crónica con abuso (CAM), consistente en una *infra representación del alelo 10* en este grupo.

Con todo esto, podríamos pensar que el *polimorfismo para el gen del transportador de dopamina (DAT)*, relacionado con el alelo 10, estaría implicado en la fisiopatología de la CAM.

1.3.4.2. Regulación fisiológica de receptores y enzimas

La exposición regular a una sustancia inducirá cambios sustanciales en la expresión y sensibilización de receptores así como cambios en el umbral de activación de los mismos. Estas alteraciones dependen del tipo de receptor (canales iónicos o receptores acoplados a proteína G), así como de la duración de la exposición a la droga.

Reuter y colaboradores estudiaron la expresión y función del receptor de serotonina 5-HT tras la aplicación crónica de sumatriptán y zolmitriptán, demostrando que la *exposición crónica a triptanes* provoca una *regulación a la baja de los receptores 5-HT* en el ganglio trigeminal y como consecuencia, una reducción en la función del receptor⁹⁴.

Además, se ha visto que esta regulación a la baja, puede ocurrir a las 24-96 horas de la exposición crónica⁹⁵. La administración crónica de estos dos triptanes también se vio que ocasiona una *disminución de la síntesis de serotonina* en los núcleos del rafe dorsal del tronco cerebral⁹⁶.

De este modo, la regulación a la baja de receptores de serotonina en aquellas estructuras anatómicas involucradas en la transmisión o modulación de señales nociceptivas, (tales como la sustancia gris periacueductal), la cual tiene vías serotoninérgicas inhibitorias descendentes a núcleos del trigémino, debe de conducir a un deterioro de la actividad antinociceptiva, y como consecuencia, a un estado de sensación permanente de dolor de cabeza.

El mismo mecanismo se produce para la regulación de enzimas como la *ciclooxigenasa I y II*, las cuales son las principales dianas farmacológicas de los analgésicos. Sin embargo, la regulación enzimática es lenta, y requiere de mayor tiempo de exposición y más alta concentración de droga⁹⁷.

Esta teoría está en la línea con la experiencia clínica. Un ensayo realizado sobre los síntomas de abstinencia mostró que la CAM se desarrolla más rápidamente con el sobreabuso de triptanes que con el de analgésicos, pero que la intensidad y duración de los síntomas de retirada son significativamente más leves y cortos con los triptanes⁹⁸.

1.3.4.3. Respuesta hipotalámica al estrés (dolor crónico)

En pacientes con cefalea por abuso se han detectado niveles elevados de orexina A y factor relacionado con la corticotrofina (CRF), lo cual nos indica una implicación de la secreción hipotalámica en esta enfermedad.

De hecho, encontramos estudios que muestran un patrón anormal de secreción hormonal hipotalámica en la migraña crónica, como es una concentración elevada de cortisol, un pico nocturno decreciente de prolactina y un retraso en el pico nocturno de melatonina en esos pacientes⁹⁹.

Factor liberador de corticotropina y orexina A: implicación en la migraña crónica y en la CAM

La orexina A y B son dos neuropéptidos, también conocidos como hipocretina 1 y 2, sintetizados por el hipotálamo lateral y dorsal.

Se les considera participantes críticos de múltiples funciones, incluyendo el mantenimiento y regulación de la vigilia, el sueño, la sed y apetito, ciertas respuestas endocrinas y la modulación del dolor⁽¹⁰⁰⁻¹¹¹⁾.

Actúan sobre dos receptores acoplados a proteína G relacionados entre sí, el tipo 1 (OX1) y 2 (OX2), ampliamente distribuidos por el cerebro y médula espinal^(112,113).

La sustancia gris periacueductal, el locus coeruleus y la médula rostro ventral, regiones que están involucradas en el control de la inhibición descendente del dolor, expresan los receptores para la orexina.

Por otra parte, las fibras de orexina inervan ampliamente el núcleo mesencefálico trigeminal y la médula espinal, con altas densidades en la lámina 1 del asta dorsal, la cual está especialmente involucrada en la transmisión del dolor⁽¹¹⁴⁻¹¹⁷⁾.

Son numerosos los datos experimentales que sugieren que la **orexina A** induce **analgesia** en modelos animales de dolor agudo e inflamatorio⁽¹¹⁸⁻¹²³⁾. La inhibición de la transmisión del dolor en caso de dolor persistente y asociado al estrés, es también apoyado gracias al encuentro de un mayor grado de hiperalgesia, inducida por inflamación periférica en ratones knockout con precursor de orexina A y B, con respecto a los ratones wild-type¹²⁴.

Se ha demostrado que la activación de los receptores para orexina A y B está involucrada en la **modulación de la entrada nociceptiva dural**. Un reciente estudio ha demostrado que la **orexina A**, pero no la B, puede **inhibir la vasodilatación neurogénica dural**, vía activación del receptor OX1, con la consecuente inhibición de la secreción del péptido relacionado con el gen de la calcitonina¹²⁵.

Por otro lado, existen experimentos que muestran la evidencia de que el **factor liberador de corticotropina (CRF)**, hormona sintetizada por el hipotálamo, **activa el sistema de la hipocretina**, con lo que la orexina A llega a núcleos del tronco cerebral, tales como el locus coeruleus, así como el área tegmental ventral (VTA) y la amígdala extendida, las cuales están involucradas en el estado motivacional negativo que conduce a la **respuesta al estrés**, la **adicción** y el **sistema de recompensa**¹²⁶.

Se podría sugerir un papel fundamental para el sistema CRF/orexina A en la cefalea por abuso de medicación (CAM).

Por esta implicación de la **orexina A** en la **entrada nociceptiva meníngea** y en la **respuesta al abuso de drogas**, se propuso un estudio para detectar los niveles de orexina A y de CRF en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con migraña crónica y en pacientes con CAM, con el fin de verificar la

relación entre estos niveles con la frecuencia, duración e intensidad de la cefalea crónica, así como el consumo mensual de fármacos en la CAM¹²⁷.

Los resultados mostraron un **incremento en la concentración de orexina A** y del **factor liberador de corticotropina (CRF)** en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con CAM y en menor grado, en pacientes con migraña crónica, pero no se vio relación entre los niveles de estas dos sustancias con la edad del paciente, la intensidad, frecuencia o duración de la cefalea. Estos encuentros involucran al hipotálamo en ambos desórdenes de cefalea crónica.

En pacientes con CAM se observó una importante correlación entre los niveles de orexina A y los de CRF. Es por ello que se tiene la hipótesis de que en estos pacientes con CAM, esta mayor activación del sistema orexina A mediado por CFR, debe de estar involucrada no sólo en la respuesta del estrés al dolor, sino en el estado motivacional negativo que conduce a la dependencia de las drogas.

Además, se encontró una fuerte relación entre estos niveles de orexina A con el consumo mensual de fármacos.

Se baraja la hipótesis de que las **concentraciones elevadas de CRF**, detectadas en líquido cefalorraquídeo de pacientes con migraña crónica y en mayor grado, en pacientes con CAM, puede ser interpretado como una **respuesta hipotalámica al estrés**, debido al dolor crónico.

Los **niveles incrementados de orexina A**, detectados en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes con migraña crónica, y en particular, en los pacientes con CAM, pueden estar involucrados en la **respuesta al estrés** por el dolor crónico, y no se puede descartar que este neuropéptido ejerza un **mecanismo compensatorio para contrarrestar el dolor crónico**, basado en las observaciones de que inhibe la inflamación neurogénica y ejerce un **efecto analgésico** a través del receptor OX1, tanto a nivel espinal como trigeminal¹²⁸.

1.3.4.4. Sensibilización trigémino-vascular

La sensibilización es la respuesta reforzada a un estímulo como resultado de la estimulación repetitiva de éste⁽¹²⁹⁻¹³¹⁾.

La **sensibilización central** en cefalea es una hipótesis que se describe como la activación repetitiva del nervio trigémino por una sustancia (medicamento), produciendo cambios en las neuronas del núcleo caudal, ocasionando de esta manera una disminución en el umbral de activación y la expansión del campo receptor^(67,132).

La sensibilización inducida por drogas: posible implicación en el proceso de cronificación de la cefalea

El glutamato, implicado en la depresión de la propagación cortical, la activación trigémino-vascular y la sensibilización central, parece jugar un papel clave en la **fisiopatología de la CAM** y podría

estar vinculado a la *cronificación de la migraña*.

La sensibilización neuronal central causada por estimulación repetida, puede ser diferente de la sensibilización inducida por la administración del fármaco. Sin embargo, es posible que estas diferentes formas de sensibilización presenten mecanismos bioquímicos y sinápticos similares. Los psicoestimulantes son quizás los fármacos de abuso mejor estudiados en términos de producir sensibilización⁽¹²⁹⁻¹³¹⁾.

Tenemos la hipótesis de que la sensibilización se basa en que el deseo vehemente por el uso indebido de drogas, puede llevar a la recidiva tras un período de abstinencia. Por otra parte, la sensibilización tiene lugar con las drogas de abuso, lo que sugiere que mecanismos comunes, que afectan a diferentes neurotransmisores, deben de provocar el desarrollo de sensibilización a drogas¹²⁹.

Algunas de las características de la CAM, a saber, el aumento en la frecuencia de dolor de cabeza, la expansión del área de dolor, y alodinia cutánea (dolor resultante de estímulos que no son normalmente dolorosos), podrían implicar la sensibilización de las neuronas nociceptivas centrales de la vía trigeminal, además de las células de la sustancia gris periacueductal (PAG)⁵⁷ (Figura 4). La activación repetitiva del nervio trigémino puede conducir a cambios funcionales en neuronas del núcleo caudado trigeminal, como sería una disminución del umbral nociceptivo y la expansión del campo receptivo⁵⁷. La supresión del sistema de control del dolor endógeno puede también facilitar el proceso de sensibilización central.

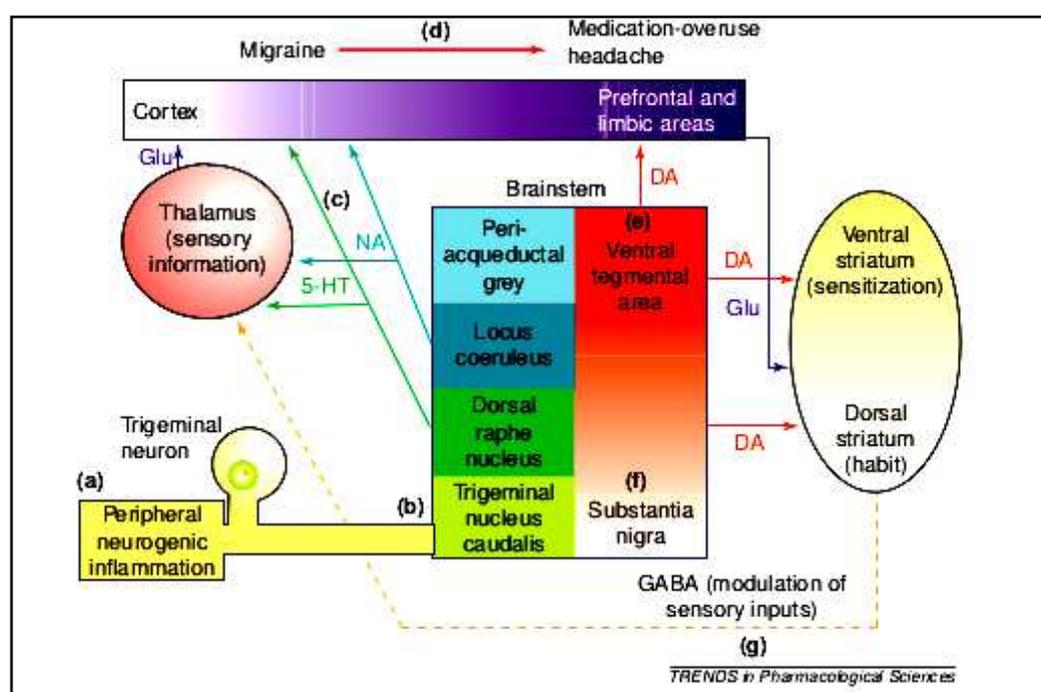


Figura 4. Posibles estructuras anatómicas implicadas en la fisiopatología de la migraña y en su proceso de transformación a CAM⁶⁷.

- (A) El desencadenante de la migraña es la **inflamación neurogénica** y la **activación de la neurona trigeminal**.
- (B) El estímulo cerebral se propaga por varios núcleos: el núcleo **caudado trigeminal**, el núcleo **rafe dorsal**, el **locus coeruleus** y la **sustancia gris periacueductal**.
- (C) Desde estos núcleos, la **noradrenalina (NA)** y la **serotonina (5-HT)** proyectan sobre **el tálamo** y la **corteza** para la integración sensorial.
- (D) Los frecuentes episodios de migraña, junto a un uso excesivo de medicamentos para el dolor sintomático, podrían conducir a la **transformación de la migraña en CAM**.
- (E) Podemos especular que dicha transformación podría implicar un proceso de **sensibilización central**, que es debido principalmente a una **mayor liberación de dopamina (DA)** de un área cerebral mesencefálica, tal como **el área tegmental ventral**, proyectando tanto a **estructuras corticales** (córtex prefrontal y regiones límbicas) y **subcorticales** (núcleo estriado ventral)
- (F) Tras el proceso de sensibilización, el mantenimiento del consumo excesivo de drogas puede ser sostenido por el **incremento de la liberación de DA** en el **núcleo estriado dorsal** desde las neuronas de **la sustancia negra**.
- (G) Desde el núcleo estriado, las entradas gabaérgicas se integran con otras entradas sensoriales que recibe el tálamo.

Se especula que un proceso similar podría también estar implicado en la sensibilización asociada con el uso excesivo de medicamentos en pacientes con **cefalea tensional** (Figura 5).

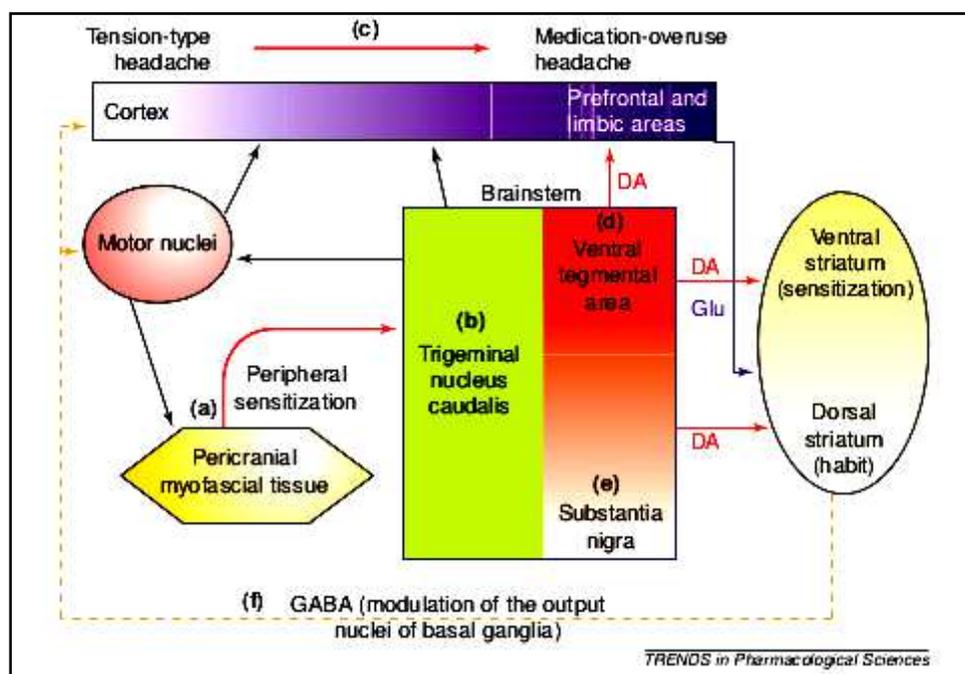


Figura 5. Posibles estructuras anatómicas implicadas en la fisiopatología de la cefalea tensional y en su proceso de transformación a CAM⁶⁷.

- (A) El desencadenante de la cefalea tensional es la **hiperactividad del tejido pericraneal miofascial** que causa **sensibilización periférica**.
- (B) El estímulo se propaga a los núcleos del tronco del encéfalo, concretamente al **núcleo caudado**

trigeminal, el cual proyecta a **núcleos motores y a la corteza cerebral**.

(C) Podemos especular que los frecuentes episodios de cefalea tensional, junto a un uso excesivo de medicación sintomática puede conducir a la transformación de este tipo de dolor de cabeza en CAM.

(D) Esta transformación debe de requerir de un proceso de **sensibilización central**, que está desencadenada principalmente por un **incremento en la secreción de dopamina** desde un área mesencefálica del tronco del encéfalo, como es el **área tegmental ventral**, la cual proyecta hacia **estructuras corticales** (áreas límbicas y prefrontales) y **estructuras subcorticales** (núcleo estriado ventral).

(E) El mantenimiento del hábito de abuso de drogas puede ser sostenido por el **incremento en la secreción de dopamina** en el **núcleo estriado dorsal** desde neuronas de **la sustancia negra**.

(G) Las entradas gabaérgicas desde el núcleo estriado inhiben las estructuras diana.

Si la sensibilización se produce como consecuencia del abuso de medicación en pacientes con cefalea, o es causada por la aparición repetitiva de episodios de eventos estresantes tales como ataques de dolor de cabeza, sigue siendo poco clara.

A pesar de esto, se podría postular que la conducta asociada a la CAM puede asemejarse parcialmente a algunas de las características del comportamiento de sensibilización a los psicoestimulantes. Entre estas características, la más importante es la necesidad de repetir las administraciones durante un cierto período de tiempo y la presencia de sensibilización cruzada entre los diferentes fármacos utilizados para tratar el dolor de cabeza.

Además, la posibilidad de una recaída después de períodos relativamente largos de abstinencia podría asemejarse a las características de la adicción a las drogas¹³³.

Una disminución en los niveles de serotonina (5-HT) en plaquetas ha sido observada en pacientes con enfermedad crónica de dolor de cabeza de tipo tensional y en los pacientes con CAM. 134

La exposición crónica a fármacos contra la migraña como triptanes, produce una alteración de los receptores de 5-HT en la corteza y en el tronco cerebral^(134, 94, 96).

Por lo tanto, la plasticidad del sistema de control del dolor dependiente de 5-HT, podría facilitar el proceso de sensibilización, dando lugar al desarrollo de dolor de cabeza crónico.

La serotonina (5-HT) parece tener un papel importante no sólo en la migraña y dolor de cabeza, sino también en la sensibilización causada por drogas de abuso.

Así por ejemplo, uno de los efectos primarios de la cocaína y la anfetamina es bloquear la recaptación y / o estimular la liberación de 5-HT¹³⁵.

El núcleo accumbens, el núcleo estriado dorsal y la corteza prefrontal medial son áreas involucradas en el mecanismo de sensibilización y reciben proyecciones dopaminérgicas⁽¹²⁹⁻¹³¹⁾ y serotoninérgicas a partir de los núcleos del rafe medial y dorsal. La modulación de la transmisión mediada por la dopamina es una función destacada de la serotonina¹³⁶.

Por lo tanto, el **equilibrio entre los sistemas serotonina y dopamina** podría ser crucial para la **sensibilización en CAM**, y en diversas formas de adicción a las drogas⁽¹²⁹⁻¹³¹⁾ (Figura 6).

Las sustancias de abuso pueden producir sensibilización tras la exposición repetida, curiosamente,

las drogas de abuso y fármacos para el dolor parecen activar vías comunes¹³⁷.

La exposición a drogas de abuso o a factores estresantes de corta duración produce una modificación celular similar en la sinapsis excitatoria del *área tegmental ventral (VTA)*, un área cerebral que tiene *neuronas de dopamina*, las cuales proyectan al *núcleo estriado ventral*¹³⁸.

La *sensibilización central* podría ser considerada como un proceso de plasticidad funcional, que resulta de la *activación de diferentes cascadas intracelulares de kinasas*.

Este proceso provoca la *fosforilación de los principales receptores y canales de membrana*, e incrementa la eficacia sináptica. Estos mecanismos se parecen a la cascada de procesos bioquímicos implicada en el proceso de *potenciación a largo plazo (LTP)*⁽¹³⁹⁻¹⁴¹⁾ (Figura 6).

El primer proceso que da lugar a los diferentes cambios bioquímicos que inducen plasticidad sináptica y sensibilización central es el *incremento extracelular en los niveles de glutamato*⁽¹³⁹⁻¹⁴¹⁾ (Figura 6). En efecto, un significativo incremento en los niveles de glutamato fue detectado en el fluido cerebroespinal de pacientes con formas crónicas de cefalea, en comparación con los controles, aunque no se observaron diferencias significativas entre pacientes con y sin abuso de analgésicos¹⁴².

Por lo tanto, una cuestión interesante que necesita ser aclarada en futuros estudios es si la sensibilización en la migraña crónica o cefalea tensional crónica sin abuso de drogas y la sensibilización en CAM comparten o no similares mecanismos patógenos.

La cascada de eventos implicada en la plasticidad sináptica también involucra cambios en los *niveles intracelulares de calcio*, y la *formación de óxido nítrico (NO)*⁽¹³⁹⁻¹⁴¹⁾ (Figura 6).

Curiosamente, se han medido anormalidades en todos esos parámetros en las plaquetas de pacientes que padecen cefalea crónica, en particular en pacientes con CAM¹⁴³.

La *sensibilización central* y el almacenamiento de información a nivel celular también requieren *cambios a nivel transcripcional*. Diversas y diferentes cascadas intracelulares de transducción de la señal convergen sobre la *proteín kinasa activada por mitógeno (MAPK)*. Su activación es un interruptor maestro para la regulación de los productos de los genes clave⁽¹³⁹⁻¹⁴¹⁾ (Figura 6).

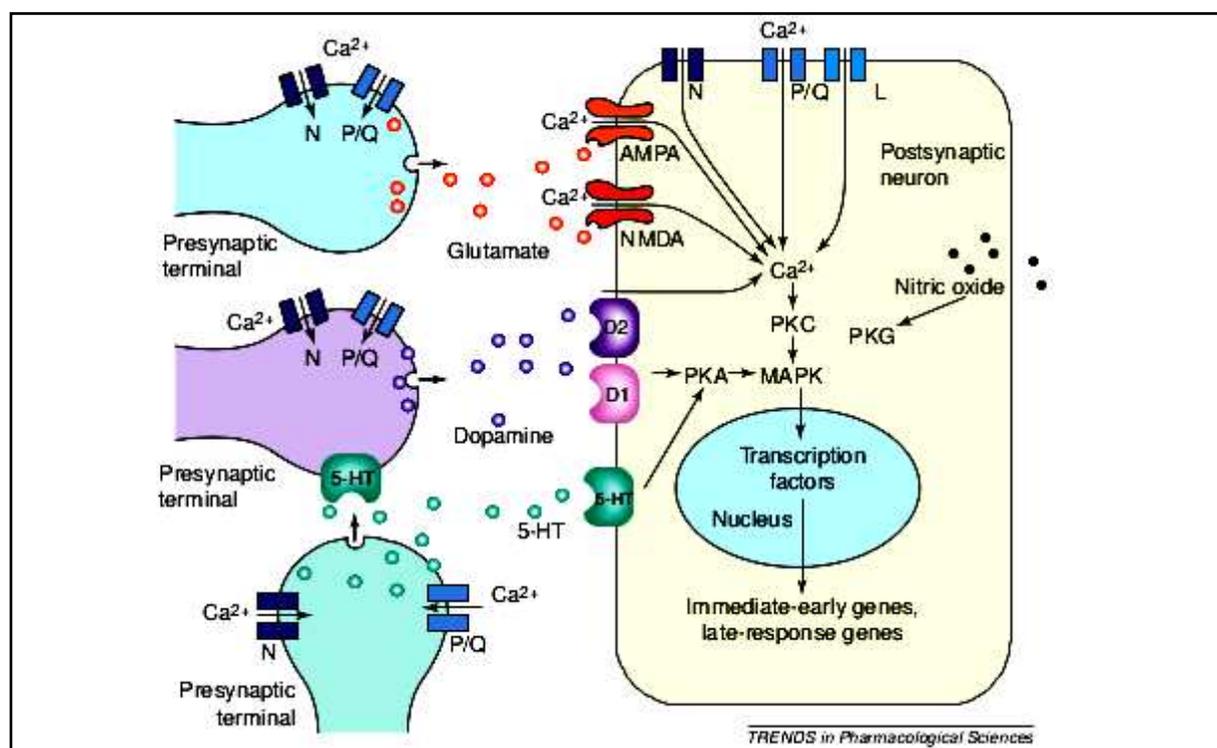


Figura 6. Mecanismos moleculares y celulares potencialmente involucrados en el proceso de sensibilización de la CAM⁶⁷.

Entradas *glutamatérgicas corticales* y *dopaminérgicas mesencefálicas* convergen sobre la *neurona postsináptica estriada* activando sus respectivos receptores.

La *secreción de serotonina 5-HT* desde la neurona presináptica actúa sobre receptores en el *terminal presináptico dopaminérgico* para controlar la *secreción de dopamina* y también actúa activando los *receptores serotoninérgicos* en la *neurona postsináptica*.

La *activación de canales de calcio* de alto voltaje de varios tipos (*N, P/Q y L*) en los *terminales presinápticos* regula la *secreción de neurotransmisores* en esos terminales y la *activación de esos canales* en la *neurona postsináptica* conduce a un *incremento en los niveles intracelulares de calcio*, lo cual también es regulado por canales de calcio controlados por receptores de glutamato (AMPA y NMDA) o receptores D2 de dopamina.

El *nivel de calcio intracelular* es de crucial importancia para la regulación de la *activación de la protein quinasa C (PKC)*. Por el contrario, la *activación de la protein quinasa A (PKA)* es modulada por *receptores D1 de dopamina* y por *receptores 5-HT*.

El *óxido nítrico (NO)* activa a la *protein quinasa G (PKG)*, la cual interactúa con la *protein quinasa A (PKA)*.

Ambas *PKA* y *PKC* convergen para regular la *protein quinasa activada por mitógeno (MAPK)*, la cual, a su vez, produce la activación de factores de transcripción nuclear, desencadenando la *transcripción de genes de expresión temprana y genes de respuesta tardía*.

Por lo tanto, la **sensibilización central** podría ser considerada como un proceso de plasticidad funcional, que resulta de la **activación de diferentes cascadas intracelulares de kinasas**.

En resumen, la cefalea por abuso de medicación implicaría una serie de procesos fisiopatológicos como son la hiperexcitabilidad cortical y el aumento de la sensibilización periférica y central. De esta forma, estos mecanismos serían los responsables de transformar una **migraña crónica** o **cefalea tensional crónica en CAM**, debido al abuso de medicación.

1.3.5. Etiopatogenia de la CAM y de la cronificación de la migraña

1.3.5.1. El abuso de medicación en la cefalea

El abuso de **medicación sintomática** es la causa principal de la cronificación de la migraña así como del desarrollo de la cefalea por abuso de medicación. Se ha considerado que es decisiva para la transformación de una cefalea episódica en crónica.

No es raro que los pacientes portadores de cefaleas crónicas paulatinamente vayan incrementando la dosis y la frecuencia del fármaco hasta ocasionar una verdadera dependencia, considerándolo como una situación normal y no manifestándolo al médico si éste no lo pregunta intencionadamente.

El efecto paradójico de que los analgésicos pueden aumentar la frecuencia de las cefaleas ha sido ampliamente descrito. El consumo mantenido de fármacos analgésicos provoca ineficacia de los tratamientos profilácticos, mejorando sensiblemente los episodios de dolor al suspenderlos.

La causa más frecuente de abuso de analgésicos es la **automedicación del paciente**, ya sea por cefalea persistente, una inadecuada dosificación o el uso en forma profiláctica por temor a que se presente el dolor, todo esto unido a la abundante propaganda comercial en todos los medios y la facilidad para adquirirlos.

1.3.5.2. Medicación sintomática de abuso.

Los analgésicos simples, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), los triptanes, los ergóticos, los opioides y los analgésicos combinados, son los fármacos más implicados en la CAM.

Conocer el tipo de fármaco de abuso es fundamental, ya que se sabe que hay algunos que necesitan de menor tiempo de exposición y menores dosis para inducir CAM, que en orden decreciente son triptanes, ergóticos, opioides y analgésicos¹⁴⁴.

En muchos pacientes, es difícil identificar una única sustancia causante, ya que el 90% de los pacientes toman más de un compuesto a la vez, y cada uno de estos compuestos puede inducir cefalea.

El empeoramiento de la cefalea previa en aquellos pacientes que consumían frecuentemente

ergóticos fue inicialmente descrito por Horton y Peters en 1951, describiendo una cefalea crónica intratable en estos pacientes con historia de migraña^(33,34).

En los años ochenta distintos autores^(27, 145-146) demostraron que los **analgésicos** también contribuyen al desarrollo de formas crónicas de cefalea, apareciendo el concepto de cefalea por abuso de analgésicos o cefalea de rebote^(147,148). Ya entonces se describieron fenómenos de abstinencia tras la retirada brusca de los mismos y pérdida de eficacia de la medicación preventiva si persistía el consumo^(149,150).

Durante mucho tiempo se les ha atribuido a los **ergóticos** y a las **combinaciones de analgésicos** mayor facilidad para inducir esta cefalea. Sin embargo, según se ha ido universalizando el uso de **triptanes**, se ha visto que éstos tienen capacidad para provocar este problema de forma incluso más precoz y con dosis menores¹⁵¹.

En los últimos años, también los **triptanes**, importante novedad terapéutica en el tratamiento de la migraña, tanto de primera como de segunda generación, han demostrado su papel en el mantenimiento y/o agravamiento de la cefalea preexistente^(152,153).

Katsarava y colaboradores observaron que, para causar CAM, se requiere de una menor dosis mensual de triptanes, dentro de los fármacos que la provocan, mientras que, de los analgésicos, se requiere un consumo mensual más elevado^(98,154).

El período medio de inducción y la dosis mensual necesaria para inducir CAM es menor para los triptanes (1,7 años); más largo para los alcaloides que ergóticos (2,7 años) y aún mayor para los analgésicos (4,9 años)⁵⁹.

Los pacientes cefaleicos que consumen con frecuencia **ácido acetilsalicílico (AAS)**, **acetaminofén** o **derivados ergóticos** muestran un empeoramiento de su cefalea, que es conocido como **cefalea de rebote**. Es frecuente la aparición de esta cefalea de madrugada, fundamentalmente en pacientes que abusan de derivados ergóticos, debido a la caída de niveles plasmáticos. Este tipo de cefalea sólo se produce en pacientes cefaleicos. El abuso de analgésicos, por otras patologías, en pacientes sin antecedentes de cefalea, no produce cefalea de rebote.

Algunas sustancias son más propensas a causar adicción, ya sea por el efecto analgésico como por la recompensa cefálica, proporcionando cierta sensación de bienestar, como es el caso de los **barbitúricos** y los **opiáceos**.

El uso de fármacos que conducen a la cefalea por abuso de medicación, varía sustancialmente de un país a otro, y está influenciado por factores culturales.

En un estudio realizado en Estados Unidos en 1990, se vio que los analgésicos conteniendo butalbital (un barbitúrico de acción corta), cafeína y aspirina con o sin codeína, resultaron ser los candidatos líderes para el desarrollo de CAM¹⁴⁸.

En 1993, Robinson realiza un estudio en Canadá y estima que el 90% de los pacientes migrañosos abusan de medicamentos, y la cefalea de rebote se presenta en el 1.5% de los mismos, por el uso excesivo de analgésicos o ergotamina⁵¹.

Hasta mediados de la década de los 90, la combinación de analgésicos con codeína o cafeína, o ergóticos combinados con codeína fueron la terapia para cefalea más común en muchos países europeos⁽¹⁵⁵⁻¹⁵⁷⁾, pero este marco experimentó un cambio con la introducción de triptanes y la

retirada de los ergóticos en algunos países.

La cefalea por abuso inducida por sumatriptán se observó en pacientes que previamente habían abusado de ergotamina^(153,158), y más tarde fue reportada en pacientes que tomaban naratriptán, zolmitriptán o rizatriptán^(159,160).

Hoy en día no hay duda de que todos los triptanes disponibles pueden causar CAM.

Un estudio prospectivo de 96 pacientes con CAM realizado en Alemania entre 1999 y 2001, mostró las características de la CAM en relación a diferentes fármacos, en el cual el abuso de triptanes causaba cefalea por abuso de medicación en más número de casos que el abuso de ergóticos⁵⁹. Este encuentro refleja que, a pesar del alto coste, los triptanes se han convertido en unos fármacos ampliamente usados y sugiere que pueden convertirse en la causa más común de CAM.

En un estudio epidemiológico sobre CAM llevado a cabo en España en 2004, el 34,7% abusaba de **analgésicos simples** (el más frecuente el paracetamol), seguido de medicaciones que contenían **ergóticos** (22,2%), **opioides** (12,5%) y **triptanes** (2,7%), mientras que el resto (27,8%) abusaba de diferentes combinaciones de fármacos¹⁶¹.

Zeeberg y colaboradores en 2006 realizaron un estudio de cohorte en Dinamarca, en 216 pacientes con CAM, de los cuales un 42% combinaban diferentes analgésicos, 29% consumían analgésicos simples, 20% triptanes, 6% opioides y 4% ergotamina¹⁶².

Imai y colaboradores realizaron un estudio retrospectivo en 47 pacientes con CAM de Japón en 2007, donde el 80.9% utilizaban más de un medicamento, 8.5 % analgésicos simples y 2.1% ergotamina¹⁶³.

Estudios más recientes, como el realizado por Grande en 2011 en Noruega, muestra que un 73% de los pacientes con CAM abusaban de analgésicos simples; un 19%, de analgésicos combinados; un 6%, de triptanes y un 1% de múltiple clase de fármacos sintomáticos¹⁶⁴.

Un estudio danés llevado a cabo por Shah en 2013 mostró que el 42% de los pacientes con CAM abusaban de varias clases de fármacos; el 30,7%, de analgésicos simples; el 17,6%, de triptanes; el 6,8%, de opioides y el 3% de ergóticos¹⁶⁵.

En su estudio en China en 2014, Fan reportó que el 87% de los pacientes con CAM abusaba de analgésicos combinados; el 10% de múltiple clase de fármacos y el 3% de analgésicos simples¹⁶⁶.

En 2016, Bottiroli ha reportado que entre sus pacientes con CAM en Italia, el 28,3% abusaba de analgésicos combinados; el 26,9%, de triptanes; el 24,3%, de analgésicos; el 17,8%, de múltiple clase de fármacos; el 1,7%, de ergotamínicos y el 0,87%, de opioides¹⁶⁷.

1.3.5.3. Abuso de triptanes

Aunque se han propuesto multitud de hipotéticos mecanismos para la migraña, incluyendo la depresión cortical, vasodilatación, extravasación de proteínas plasmáticas, sensibilización de las aferencias nociceptivas dures, aún no está clara la fisiopatología de este desorden⁽¹⁶⁸⁻¹⁷¹⁾.

Estudios en pacientes migrañosos mostraron que las crisis pueden ser inducidas por la administración de un donador de **óxido nítrico (NO)** como nitroglicerina, y este proceso se acompaña de un incremento de los niveles sanguíneos de **péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP)**, que está directamente relacionado con la severidad del dolor⁽¹⁷²⁻¹⁷⁴⁾.

Existe una evidencia substancial de que el NO es un importante mediador que contribuye a la patogénesis de la migraña⁽¹⁷⁵⁻¹⁷⁷⁾. Es sintetizado por tres isoformas diferentes de la sintasa de óxido nítrico (NOS), la neuronal, la endotelial y la inducible¹⁷⁸.

La presencia de óxido nítrico en tejido del sistema nervioso central y periférico es debida fundamentalmente a la NOS neuronal¹⁷⁹.

El incremento de la síntesis de NO por parte de la NOS neuronal en la médula espinal induce la sensibilización espinal, y mejora la actividad de las vías espinales del dolor⁽¹⁸⁰⁻¹⁸³⁾.

Por otro lado, muchos estudios demostraron que la inhibición de la NOS neuronal reduce la sensibilización central en modelos animales de dolor neuropático e inflamación⁽¹⁸⁴⁻¹⁸⁷⁾.

Independientemente del mecanismo de iniciación de las crisis de migraña, se piensa que la activación de neuronas aferentes primarias media el dolor e inicia el proceso que conduce a la **alodinia cefálica y extracefálica**, a menudo observada en los pacientes⁽¹⁸⁸⁻¹⁹⁰⁾.

La sensibilización de células postsinápticas en las vías del dolor puede explicar la alodinia cutánea asociada a la migraña que tiene lugar en regiones fuera del área craneofacial^(188,191-192).

Aunque los mecanismos que subyacen a la CAM son desconocidos, la evidencia indica que debe de estar asociada a la sensibilización central^(154,42). En este sentido, la **alodinia cutánea** representa un marcador clínico importante de dicha sensibilización⁽¹⁹³⁻¹⁹⁵⁾.

Los migrañosos presentan una mayor prevalencia de alodinia cutánea que los pacientes con otras cefaleas no migrañosas¹⁹⁶.

Además, los pacientes con CAM y migraña crónica muestran una prevalencia más elevada de alodinia en comparación con los pacientes con migraña episódica^(45,197).

Los triptanes son a menudo el tratamiento de elección para la migraña moderada a severa. Son principalmente agonistas de los receptores 5-HT_{1B/1D} de la serotonina, pero pueden tener una actividad menor frente a los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{1F}^(10,198-199). Se les atribuyen tres efectos farmacológicos básicos: a) vasoconstricción de los vasos sanguíneos cerebrales, que revierte la vasodilatación responsable del dolor inducido por la migraña; b) inhibición neuronal periférica y c) inhibición de la liberación de neuropéptidos y de la inflamación neurogénica en el complejo trigeminocervical^(10,198-199). Se desconoce cuál de estos efectos es el principal responsable de la actividad antimigrañosa^(10,198).

Como decimos, se ha sugerido que inhiben la secreción de neurotransmisores pronociceptivos, incluyendo al péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), a través de receptores presinápticos de serotonina (5-HT) 1B/1D, a nivel de aferencias trigeminales, y previniendo el desarrollo de sensibilización central si son administrados en el curso temprano de la crisis^(194,200-203).

Sin embargo, su uso frecuente puede inducir cefalea por abuso de medicación (CAM)^(50,204-205) y se ha demostrado que supone un riesgo elevado para la transformación de la migraña episódica en

crónica^(50,205-207). Los pacientes con abuso de triptanes generalmente desarrollan una cefalea por abuso de medicación idéntica a las crisis de migraña episódica, o simplemente reportan un incremento en la frecuencia de la migraña⁵⁹.

Existen diversos estudios que relacionan el abuso de triptanes con la cronificación de la migraña y con el desarrollo de la CAM. Así por ejemplo, De Felice y colaboradores en 2010 demostraron que la exposición persistente de ratas a sumatriptán o naratriptán por un periodo de 6-7 días conduce a un estado denominado como “*sensibilización latente inducida por triptanes*”, que se caracteriza por un persistente aumento del *péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP)* y en menor medida, *la sustancia P*, a nivel de la inervación de la dura madre²⁰⁸.

Por otro lado, exploraron la posibilidad de que la exposición a triptanes pudiese modular la expresión de la NOS neuronal en las aferencias dures y que la actividad de dicho enzima promoviese la excitabilidad aumentada que se observa en ratas con sensibilización latente inducida por triptanes.

Observaron que la exposición a sumatriptán incrementaba la *expresión de NOS neuronal* por parte de líneas neuronales trigeminales, que fue particularmente evidente en aferencias dures que además expresan CGRP. La regulación al alza de NOS neuronal en las aferencias trigeminales dures perduró más allá del periodo de tratamiento con triptanes, lo que sugiere que estos persistentes cambios neuroplásticos deben de promover la excitabilidad neuronal incrementada. Este concepto fue apoyado por la reversión y prevención de la hipersensibilidad la estrés que tuvo lugar mediante inhibición de la NOS neuronal, pero no de la NOS endotelial o de la inducible.

Quizá lo más importante es que este incremento de NOS neuronal inducido por triptanes fue marcadamente localizado en fibras que expresan CGRP, sugiriendo un potencial nexo funcional entre la actividad de este neuropéptido y la del enzima NOS neuronal a nivel de las aferencias dures.

Esta observación es consistente con la hipótesis propuesta por Olesen en 1993, que sugiere un rol causal para el óxido nítrico en la iniciación y mantenimiento de la migraña²⁰⁹.

Además, la exposición a triptanes provocó un estado de *alodinia cutánea* generalizada durante el periodo de infusión de los mismos, que fue revertida por un inhibidor selectivo de la NOS neuronal (NXN-323).

Estos datos sugieren que la transformación de la migraña de episódica a crónica involucra la sensibilización de vías sensoriales trigeminales, y que el abuso de medicación aguda tal como triptanes no es sólo un factor de riesgo para esta transformación, ya que los mecanismos que conducen a la CAM pueden ser similares a los de la cronificación de la migraña.

1.3.5.4. Abuso de opiodes

Los fármacos analgésicos opioides son utilizados para suprimir el dolor de intensidad de moderada a severa, actúan a nivel del sistema nervioso central. El prototipo de estos fármacos es la morfina. Además de sus propiedades analgésicas, poseen propiedades euforizantes que contribuyen al efecto

analgésico.

Suelen dividirse en aquellos alcaloides de origen natural, derivados del opio, agentes semisintéticos, y compuestos sintéticos.

Interactúan con receptores opioides, que son de varios tipos: mu, delta y kappa y están localizados en el sistema nervioso central (cerebro, tronco cerebral y áreas medulares), vías sensitivas periféricas, y otros territorios (plexo mientérico y médula adrenal).

A nivel central aferente, la activación de los receptores espinales (neuronas de las láminas I y V y terminaciones somatosensoriales primarias del asta posterior), inhibe la entrada de impulsos procedentes de las fibras aferentes somatosensoriales (fibras C). La activación de receptores supraespinales en el bulbo (núcleo magno del rafe) y mesencéfalo (sustancia gris periacueductal), inhibe la actividad aferente vehiculada por la vías espino-mesencefálicas.

A nivel central eferente, en las terminales presinápticas de la sustancia gelatinosa de Rolando (láminas II de Rexed), la activación de los receptores inhibe la liberación de glutamato, ATP, péptido relacionado con el gen de la calcitonina y sustancia P por las fibras aferentes C. En los terminales postsinápticos, la activación de los receptores aumenta la conductancia para el K (hiperpolarización de la terminal postsináptica) e inhibe la activación de las neuronas de segundo orden inhibiendo la transmisión ascendente^(210,211).

Además, mediante la activación de los receptores del sistema límbico y córtex adyacente, los opioides disminuyen la capacidad para integrar el componente emocional subjetivo que acompaña al dolor.

Es bien conocido que la tolerancia y la dependencia se desarrollan tras la exposición prolongada a opioides y contamos con una extensa literatura de los mecanismos neuronales involucrados en estos fenómenos⁽²¹²⁻²¹⁵⁾.

Más recientemente, se ha demostrado en animales y sugerido en algunos estudios humanos, una consecuencia no deseada del uso de opioides que podría reducir su eficacia, la denominada **hiperalgesia inducida por opioides (HIO)**²¹⁶.

Se ha definido, mediante estudios animales preclínicos, como una **reducción del umbral del dolor** tras la exposición prolongada a opioides²¹⁷. En el contexto clínico, se traduciría como el incremento de la sensibilidad a estímulos dolorosos o una exacerbación general del dolor en ausencia de nuevo daño tisular como consecuencia de la ingesta de opioides²¹⁶. Se ha visto que la **activación neuroinmune** y la **neuroinflamación** juegan un importante papel en la patogénesis de la HIO²¹⁸.

Tradicionalmente, el entendimiento del dolor se ha enfocado casi exclusivamente sobre neuronas, ya que los circuitos neuronales son fundamentales en el procesamiento, integración y transmisión de las señales nociceptivas²¹⁹. Reconocer la importancia de las interacciones neuroinmunes ha supuesto un avance en la comprensión del procesamiento nociceptivo²²⁰.

En las dos últimas décadas, la evidencia ha demostrado que los astrocitos y la microglía, junto a las neuronas, juegan un papel vital en la modulación del dolor⁽²²¹⁻²²³⁾.

La activación de los astrocitos y/o de la microglía se traduce en un incremento en la producción de mediadores inflamatorios tales como citoquinas proinflamatorias, interleuquinas, factor de necrosis tumoral, prostaglandinas..., que van a incrementar la excitabilidad neuronal tanto directa como indirectamente²²⁴, ya que además de los efectos neuronales, estos mediadores proinflamatorios también van a estimular más células gliales, generando un efecto de retroalimentación positiva.

Una vez desaparece el estímulo doloroso, la evidencia experimental sugiere que la microglía

permanece “*preparada*” en un estado de sensibilización, en el cual no producen activamente sustancias proinflamatorias, sin embargo, presentan una respuesta aumentada a estímulos posteriores, incrementado la liberación de citoquinas y con dolor exagerado⁽²²⁵⁻²²⁷⁾.

Los receptores tipo toll son una familia de receptores de patrón de reconocimiento en la inmunidad innata, que responden a una gran variedad de ligandos relacionados con el daño tisular y derivados de patógenos²²⁸. **El receptor toll 4 (TLR-4)**, que se expresa fundamentalmente en la microglía, contribuye a la activación de estas células²²⁹.

Existe una clara señalización neuronal-glial a través del receptor toll 4 (TLR-4), que debe de tener un rol causal en la iniciación y mantenimiento del dolor⁽²³⁰⁻²³³⁾. Es emergente la evidencia de que el dolor crónico humano está asociado a un **incremento de la sensibilidad a TLR-4**.

La exposición a opioides provoca la **activación glial**, la cual se sabe que es opuesta a la analgesia opioide y aumenta los efectos adversos como tolerancia, dependencia y depresión respiratoria. Curiosamente, esta activación glial mediada por opioides tiene lugar a través de la **activación de receptores TLR-4**²²⁴.

Estudios preclínicos han demostrado que la administración de morfina produce analgesia a través de receptores neuronales m-opioides, y por otro lado, activa células gliales a través de receptores TLR-4, promoviendo la producción de mediadores neuroexcitatorios²³⁴.

Sabemos que la cefalea resultante del abuso de opioides es una complicación específica para pacientes con cefalea preexistente^(62,64). La amplia mayoría de los pacientes con CAM, han padecido primero migraña episódica o cefalea tensional¹⁵⁴, en oposición a otras formas de cefalea primaria²³⁵. Se postula que esta propensión selectiva a desarrollar CAM en estos pacientes pueda deberse a una alteración de la señalización central inmune proinflamatoria, o a la presencia de sensibilización central subyacente, que los hace particularmente susceptibles a los efectos de la activación glial inducida por opioides.

En modelos de estudio preclínico observamos un papel importante de las interacciones neuronales a la glia en el dolor migrañoso, ya que durante el mismo las células gliales secretan todo un rango de citoquinas inflamatorias, tales como IL-1b, IL-6 y fractalquina, al ser expuestas al CGRP (producto secretado por las neuronas durante estas crisis)²³⁶. La **activación glial** resultante de la **secreción de CGRP** y de la **exposición a opioides** es probablemente mayor que la causada sólo por la acción del CGRP, lo que explica la exacerbación del dolor migrañoso por el abuso de opioides.

La secreción de citoquinas y otros mediadores proinflamatorios por esta activación glial parece tener un rol fundamental en la transformación de la cefalea de episódica en crónica en general, y en el desarrollo de CAM en particular²³⁷.

Es probable que la **cefalea por abuso de opioides** esté relacionada con la **HIO**, por la **activación glial** en población susceptible, y que el abuso de opioides conduzca a cefalea crónica sólo en pacientes con cefalea preexistente, ya que las células gliales de pacientes con cefalea deben de estar preparadas para la activación, bien por la repetida exposición a señales nociceptivas propia de esa condición cefaleica, bien por una inmunidad anormal subyacente.

1.3.5.5. Abuso de analgésicos

Los AINE constituyen el primer escalón en el tratamiento farmacológico de las cefaleas. Todos ellos inhiben la síntesis de prostaglandinas (bloqueando la actividad de las ciclooxigenasas) y la inflamación neurogénica del sistema trigeminovascular. No parecen existir diferencias sustanciales entre los distintos AINE sobre su eficacia como antimigrañosos. Puesto que carece de acción antiinflamatoria, el paracetamol se considera algo menos eficaz que los AINE en el tratamiento de la migraña.

Sin embargo, el consumo crónico de estos fármacos puede provocar el deterioro paradójico de la cefalea en migrañosos y el desarrollo de la cefalea inducida por analgésicos.

La serotonina (5-HT) es el neurotransmisor más involucrado en la modulación del dolor. Su secreción a través de los núcleos del rafe y posterior distribución por la médula espinal se piensa que supone un papel importante en el control central del dolor.

Algunos estudios indican que la eficacia antinociceptiva de varios analgésicos, tanto narcóticos como no narcóticos, depende de la integridad del sistema serotoninérgico central.

Se ha observado un incremento en los niveles de 5-HT tisular tras la administración de analgésicos. Pini y colaboradores mostraron que la administración de paracetamol podría incrementar los niveles de 5-HT en corteza cerebral y protuberancia^(238,239).

Además, se ha observado este mismo incremento tisular en médula espinal tras la administración sistémica de diclofenaco²⁴⁰.

El papel de la serotonina en la eficacia de los analgésicos no narcóticos ha sido confirmada mediante observaciones de que la interferencia con el sistema 5-HT produce una disminución de su eficacia^(238,240). Sin embargo, aún no está claro el papel del sistema 5-HT en la eficacia del uso crónico de estos fármacos.

Srikiatkachorn y colaboradores observaron que las plaquetas de pacientes con cefalea por abuso de analgésicos contenían un *nivel* significativamente **más bajo de 5-HT**, pero expresaban una **mayor densidad de receptores 5-HT_{2A}** en comparación con las plaquetas de pacientes con migraña^(134,241). La expresión de estos receptores en esas plaquetas se redujo tras la retirada de los analgésicos²⁴². Estos encuentros sugieren un posible rol de la serotonina y sus receptores en la patogénesis de la cefalea por abuso de analgésicos, y es crucial investigar si esos cambios también tienen lugar en el sistema nervioso central.

Este mismo investigador llevó a cabo otro estudio experimental de modelo animal para investigar los efectos del paracetamol (acetaminofeno) sobre varios parámetros relacionados con la serotonina en el sistema nervioso central, con el objetivo de demostrar, por un lado, los **cambios en el sistema serotoninérgico central** tras la exposición a analgésicos, y por otro, la correlación entre el sistema serotoninérgico y la eficacia de los analgésicos no narcóticos²⁴³.

Tras 15 días de exposición, el paracetamol provocó la regulación a la baja del receptor 5-HT_{2A} así como una regulación al alza del transportador de 5-HT en la corteza frontal, siendo estos cambios más evidentes con respecto a los controles para los animales con mayor dosis de fármaco. En animales con la mayor dosis de paracetamol, se observó un mayor grado de plasticidad tanto a nivel

de transportador como de receptor 5-HT. Además, se observó un importante aumento en los niveles de 5-HT plaquetaria, que fue mayor para los animales con mayor dosis de fármaco.

Curiosamente, tras 30 días de exposición al paracetamol (exposición prolongada al fármaco), el grado de regulación a la baja del receptor, así como de regulación al alza del transportador en corteza frontal se hizo menos evidente, fenómeno que coincide con la disminución en la eficacia analgésica del paracetamol y por otro lado, la 5-HT plaquetaria volvió a sus niveles normales.

Este estudio demostró que la administración crónica de un analgésico no narcótico como paracetamol indujo cambios en parámetros importantes del sistema serotoninérgico central, dependiendo de la dosis y el tiempo de exposición. Dado que se demostró que los cambios en el **sistema serotoninérgico plaquetario** y en el **neuronal** son paralelos, los cambios observados en la 5-HT plaquetaria deben de reflejar el concurrente cambio en los niveles de 5-HT del sistema nervioso central²⁴⁴.

El efecto nociceptivo de la 5-HT puede ser de facilitación o de supresión, dependiendo del tipo de receptor 5-HT sobre el que actúe. A diferencia de la familia de **receptores 5-HT1**, que posee **actividad antinociceptiva**, la estimulación de los **receptores 5-HT2A** potencia el **proceso nociceptivo**²⁴⁵. Tomando la hipótesis de un efecto de nocicepción, facilitado por los receptores 5-HT2A, la reducción de estos receptores, tal como se observa en este experimento, podría explicar la eficacia analgésica del paracetamol.

La observación de que la regulación a la baja de este receptor se limitó a la corteza y no se produjo en el tronco cerebral puede que dependa de la diferente densidad de receptores en estas áreas y hace hincapié en la función de la corteza como el objetivo para el sistema serotoninérgico antinociceptivo.

El mecanismo por el cual el paracetamol induce plasticidad del sistema 5-HT aún no está claro. El encuentro de una regulación al alza para el transportador de 5-HT contradice la hipótesis de que un incremento en los niveles de este neurotransmisor se debe a una disminución del proceso de recaptación. De hecho, este tipo de cambios en la densidad de receptores 5-HT2A y el transportador de 5-HT son más propensos a ser la consecuencia de los cambios en el nivel de 5-HT y no la causa.

Un efecto directo del paracetamol sobre los receptores y transportadores 5-HT es poco probable, ya que este fármaco no posee la afinidad de unión por este tipo de receptor de o transportador. Por lo tanto, podemos suponer que el **paracetamol**, al aumentar indirectamente la **concentración de 5-HT**, puede inducir una adaptativa **regulación a la baja de los receptores 5-HT2A** postsinápticos, así como la regulación al alza del transportador.

Estos encuentros pueden ayudarnos a comprender la patogénesis de la cefalea por abuso de analgésicos. Es ampliamente aceptado el papel significativo de la 5-HT en la patogénesis de la migraña y otras cefaleas, y se ha demostrado que varios cambios en este sistema neurotransmisor tienen lugar en la cefalea por abuso de medicación.

Por ejemplo, se ha encontrado una disminución de 5-HT plaquetaria en la migraña complicada con CAM, que con la retirada de los analgésicos resultó en un aumento de estos niveles y en una mejora de la cefalea^(241,246).

Estas líneas de evidencia demuestran claramente una relación inversa entre los niveles de 5-HT plaquetaria y, probablemente, cerebral, y la aparición de cefalea, y esto podría implicar una **relación causal** entre la **bajada de 5-HT** y el **inicio del dolor** de cabeza. Estos cambios inducidos por el uso crónico de analgésicos se complican aún más por una regulación al alza de los receptores 5-HT2A a

nivel central¹³⁴, lo que conduce a un estado de hiperalgesia, ya que este tipo de receptor está implicado en la facilitación del dolor.

Es sabido que la cefalea por abuso de analgésicos puede estar restringida a aquellos pacientes que padecen una cefalea primaria, especialmente migraña, en la cual se observan anomalías en el sistema 5-HT. La supresión debida a la medicación excesiva de un ya parcialmente deprimido sistema antinociceptivo dependiente de 5-HT, puede resultar en un aumento en la frecuencia de la cefalea. En ciertos estudios, se ha visto que estos receptores 5-HT_{2A} facilitadores de la nocicepción, se regulan al alza en pacientes con cefalea por abuso de medicación y podrían ser normalizados tras la retirada de los analgésicos.

En conclusión, estos datos prueban la evidencia del *efecto antinociceptivo* del paracetamol dependiente de *5-HT central*. La regulación a la baja del receptor 5-HT_{2A} en respuesta a la secreción de 5-HT es un punto importante en el mecanismo de analgesia producida por este agente. Por el contrario, el *uso crónico de paracetamol* puede resultar en el *agotamiento de 5-HT*, lo que, a su vez, puede producir *readaptación del receptor 5-HT_{2A}*.

La plasticidad de este receptor debe de suponer un importante mecanismo relacionado con la pérdida de la eficacia analgésica y, en un caso más extremo, debe de provocar situaciones de dolor relacionado con el analgésico, por ejemplo, cefalea por abuso de analgésicos.

Estos resultados proporcionan una evidencia adicional en apoyo de una participación del sistema 5-HT en la actividad antinociceptiva de analgésicos no narcóticos y, posiblemente, una revelación en la patogénesis de la cronificación de la migraña y de la CAM.

1.3.5.6. Abuso de ergóticos

Los fármacos ergóticos han sido empleados como tratamiento de elección en las crisis de migraña, antes de la aparición de los triptanes. Son agonistas serotoninérgicos no selectivos, bloqueadores alfaadrenérgicos e inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, con una potente acción vasoconstrictora y elevación de la presión arterial. Este mecanismo de acción condiciona múltiples efectos secundarios y favorece la cefalea de rebote, potenciando su abuso.

El mecanismo antimigrañoso de la *ergotamina* es complejo. Es uno de los alcaloides presentes en el cornezuelo del centeno – un hongo parásito, *Claviceps purpurea*– y su estructura química presenta cierta similitud con varios neurotransmisores, como la dopamina, la adrenalina y, en especial, la serotonina, actuando de formas diversas aunque mayoritariamente como agonista sobre varios receptores de tales neurotransmisores en diversas localizaciones neurales. Los efectos antimigrañosos parecen deberse a la *vasoconstricción de las arterias* que rodean el cerebro mediante la unión al *receptor 5-HT_{1B}* presente en ellas, y por inhibición de la capacidad de *transmisión nerviosa del V par craneal* (trigémico), implicado en la transmisión de las señales dolorosas procedentes de la cavidad craneal, gracias a los *receptores 5-HT_{1D}*, que están situados en terminaciones sensoriales del trigémico y su activación produce la inhibición de la liberación de mediadores nociceptivos y vasodilatadores que intervienen en la inflamación neurogénica de vasos meníngeos.

Las principales acciones farmacológicas se deben a la actividad agonista parcial en los alfa-adrenorreceptores y en algunos subtipos de receptores 5-HT. Pueden comportarse como alfa-bloqueantes, al mismo tiempo que producir vasoconstricción intensa y duradera de arterias del territorio muscular, coronarias y vasos extracraneales, con elevación de la presión arterial. Se ha propuesto que su acción constrictora en las arterias del territorio de la carótida externa, junto con una acción antagonista de la intensa constricción que aparece en el territorio de la carótida interna, explicaría el alivio sintomático que producen en el ataque agudo de migraña.

La *dihidroergotamina* es menos potente que la ergotamina, lo que significa que es menos eficaz, pero también que tiene menos efectos adversos.

En los últimos años y con la introducción de los triptanes, se ha reducido su uso por los efectos secundarios y su tendencia a favorecer la aparición de cefalea por abuso de medicación.

1.3.6. Comorbilidad asociada

La comorbilidad, que implica la coexistencia en el mismo paciente de dos enfermedades en proporción mayor de lo que sucedería debido al azar, plantea problemas diagnósticos y terapéuticos importantes, y puede implicar la existencia de mecanismos etiopatogénicos o fisiopatológicos comunes a ambos procesos.

En este sentido, la cefalea en sus múltiples variantes presenta una relación comórbida con muchas otras patologías. En el caso concreto de los pacientes con cefalea por abuso de medicación, es habitual la presencia de enfermedades que podrían favorecer el dolor de cabeza e incluso promover este abuso.

Las comorbilidades se han convertido en un factor importante en la investigación epidemiológica de los trastornos de cefalea.

Son particularmente importantes en el caso de la CAM, porque este tipo de dolor de cabeza tiene, en general, más trastornos comórbidos que las cefaleas episódicas²⁴⁷.

1.3.6.1. Comorbilidad psiquiátrica

La evaluación psicológica es esencial en la mayoría de los casos, ya que la cefalea por abuso de medicación está fuertemente influenciada por la presencia de ansiedad, depresión, y otras comorbilidades neuropsicológicas.

La comorbilidad psiquiátrica es más frecuente en pacientes con migraña crónica, particularmente en el caso de abuso de medicación, que en pacientes con migraña episódica^(248,249), siendo un importante factor en la progresión de cefalea episódica a crónica, a menudo estos pacientes previenen el dolor, tomando el medicamento antes de la fase de aura o de cefalea²⁵⁰.

Ciertos trastornos como la depresión, ansiedad, dependencia y trastorno del pánico, están asociados a la CAM, además de otros factores como el bajo estrato socioeconómico y el bajo nivel educativo (249,251-253). En comparación con los pacientes con migraña, hay un aumento del riesgo de padecer trastornos del estado de ánimo, y trastornos asociados con el uso de sustancias psicoactivas diferentes a los analgésicos en pacientes con CAM.

Con respecto a la *ansiedad*, es importante saber que se trata de un importante factor de riesgo para la migraña. En 2007, Kelman L. en el Headache Center de Atlanta llevó a cabo un estudio para evaluar el tipo y la frecuencia de factores desencadenantes de migraña en una muestra de 1207 pacientes, en el que demostró que el estrés es el elemento con mayor peso dentro del total de factores de riesgo, pues el 80% de los pacientes padecían ansiedad como desencadenante de migraña²⁵⁴.

Se piensa que los pacientes migrañosos son muy sensibles emocionalmente, reaccionando rápida y fácilmente ante el estrés. Los efectos del estrés de tipo agudo inicialmente se manifiestan, a nivel fisiológico, mediante una respuesta de tipo nervioso que tiene por objetivo preparar al organismo para hacer frente con éxito a la situación. A través de órdenes que parten del hipotálamo y se dirigen a las glándulas suprarrenales, comienza la secreción de adrenalina por parte de estas glándulas.

De esta forma, se produce un incremento en los niveles de las catecolaminas presentes en el plasma que, entre otros muchos efectos, influye en una mayor agregación de las plaquetas sanguíneas y, por consiguiente, en un incremento de la serotonina plasmática liberada por éstas al unirse entre sí. Teniendo en cuenta que la serotonina es un potente vasoconstrictor, quedarían explicados los primeros síntomas de la migraña consistentes en trastornos neurológicos producidos por falta de riego sanguíneo.

Posteriormente, los niveles de serotonina en plasma disminuyen por debajo de lo normal y se produce vasodilatación, favoreciendo, de esta forma, el paso de sustancias irritantes como histamina y/o cininas a través de las paredes de los vasos hasta los tejidos adyacentes, lo que unido a otras circunstancias como disminución de la eficacia de los opiáceos endógenos por falta de serotonina, explicaría la aparición y mantenimiento del dolor inducido por la ansiedad²⁵⁵.

La coexistencia de depresión y cefalea por abuso de medicación es un aspecto de gran interés, ya que podría tratarse de una depresión reactiva a la cefalea crónica. Sin embargo, puede haber una conexión biológica entre estos dos desórdenes, basándonos en la evidencia de que los neurotransmisores que se alteran en los trastornos depresivos son, en general, los mismos afectados en las cefaleas.

En pacientes con CAM, la comorbilidad de desórdenes psiquiátricos no está restringida a pacientes con migraña como cefalea primaria, pues también afecta a los que tienen cefalea tensional de base²⁵⁶.

En un estudio en Italia en 1998, el 90 % de los pacientes con cefalea crónica diaria presentaban al menos un desorden de comorbilidad psiquiátrica, y el 45% tenía trastornos del ánimo y ansiedad²⁵⁷. Otros estudios más recientes han demostrado consistentemente que la comorbilidad psiquiátrica es altamente prevalente también en la CAM, en el que el desorden psiquiátrico es normalmente anterior al inicio del abuso de medicación (251,256, 258-260).

En 2005, Filippis y colaboradores²⁶¹ realizaron otro estudio también en Italia, en donde describieron la prevalencia de trastornos del ánimo, ansiedad y discapacidad en 300 pacientes con diagnóstico de

CAM. Mediante la escala Hamilton-D, reportaron que el 88.5% de los pacientes presentaron trastornos de somatización y 84% de ansiedad, y utilizando instrumentos como el Clinician Rated Anxiety Scale (SCRAS) describieron que el 91.5% de los pacientes presentaban irritabilidad, 72.5% cansancio y 58.5% algún grado de vértigo.

Además, la evaluación con la escala Disability Scale (DISS) les permitió determinar que el 98% de los pacientes, tenían algún grado de repercusión en el estudio y trabajo; 97% en su vida social y 96% en su vida familiar, destacando que el 21% de los pacientes consideraban o habían considerado el suicidio.

En el mismo año, Radat y colaboradores²⁵¹ realizaron otro estudio, esta vez en Francia, de tipo transversal, en 82 pacientes (41 con migraña sin CAM y 41 con migraña y CAM) y describieron que los pacientes con migraña que tenían uso excesivo de medicamentos, tenían un mayor riesgo de desarrollar trastornos del ánimo, ansiedad y depresión, comparados con el grupo que sólo padecía migraña.

La conducta de búsqueda de drogas comparte la cualidad compulsiva del comportamiento propio del **síndrome obsesivo-compulsivo** y se ha postulado una implicación del circuito estriado-tálamo-órbita frontal en ambas conductas^(262,263). En este sentido, se ha visto que la cefalea por abuso de medicación está asociada con cambios metabólicos reversibles en algunas estructuras del procesamiento del dolor así como en una persistente hipofunción órbita-frontal, incluso tras la retirada de los analgésicos²⁶⁴. El síndrome obsesivo-compulsivo, medido por la escala Yale-Brown es más común en pacientes con CAM que en pacientes con migraña episódica o crónica²⁶⁵.

El síndrome obsesivo compulsivo es un desorden de ansiedad crónico con un curso creciente y menguante. Esta condición clínicamente heterogénea, al igual que otros desórdenes mentales, es a menudo, mal diagnosticada, con una aparente alta tasa de casos transitorios y mal clasificados²⁶⁶. Además, está asociado con ratios elevados de neurosis, tales como episodios depresivos, desorden de ansiedad generalizado, agorafobia o pánico, fobia social, así como relacionado con la dependencia al alcohol y las drogas. En comparación con otros desórdenes neuróticos, estos pacientes presentan un mayor deterioro social y laboral^(266,267).

En un estudio realizado para comprobar si los pacientes con migraña y con CAM compartían síntomas obsesivos-compulsivos, se observó una mayor prevalencia de comorbilidad psiquiátrica (ansiedad y trastornos del estado de ánimo) en los pacientes con CAM, en comparación con los controles, pacientes con migraña crónica y con los de migraña episódica²⁶⁵. Curiosamente, entre estos desórdenes de ansiedad, se encontró una mayor prevalencia del síndrome obsesivo-compulsivo subclínico en pacientes con CAM.

Un error frecuente en clínica es diagnosticar y tratar los problemas psiquiátricos en los pacientes con CAM, sin reconocer el uso excesivo de medicamentos como el problema principal.

1.3.6.2. Conducta de abuso de sustancias y dependencia

La cefalea por abuso de medicación es una condición en la que las cefaleas se vuelven incrementadamente frecuentes cuando el paciente comienza a tomar más y más medicación sintomática²⁰⁵.

La presencia de alteración psiquiátrica y un mayor riesgo de padecer desórdenes relacionados con el

abuso de sustancias parece ser más prevalente en pacientes con CAM que con migraña²⁵¹. De hecho, en muchos estudios se han descrito conductas de abuso de sustancias en pacientes con CAM²⁶⁸, y según los criterios del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)-IV, se ha observado que dos tercios de estos pacientes sufren dependencia de los tratamientos para la cefalea²⁵³.

Se plantea la hipótesis de que ciertas conductas y estados psicológicos (por ejemplo, el miedo a la cefalea, la ansiedad anticipatoria, conductas obsesivas de consumo de fármacos, la dependencia psicológica por la medicación) son particularmente importantes en la instauración y mantenimiento del abuso de medicación⁶⁶.

La dependencia física es una de las condiciones asociadas a la CAM. En este sentido, los opioides, utilizados para el manejo agudo de la cefalea, son firmes candidatos a provocar síntomas de tolerancia, dependencia y cefalea de rebote⁶⁵.

En 2008, Radat y colaboradores realizaron un estudio transversal y multicéntrico con 247 pacientes con diagnóstico de CAM. Se describió que dos tercios de los pacientes (66.8%), fueron considerados dependientes de la medicación sintomática de acuerdo a los criterios del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, cuarta edición (DSM IV), siendo los opioides el medicamento más asociado²⁵³.

1.3.6.3. Alteraciones del sueño

Existe un entrecruzamiento anatómico, fisiológico y neuroquímico entre las vías neurales que controlan el sueño y el dolor. Estos sistemas neuronales se sitúan en el tronco del encéfalo, hipotálamo y cerebro basal. Dicho entrecruzamiento se produce en dos niveles distintos.

Por una parte, en los **núcleos serotoninérgicos troncoencefálicos**, cuya actividad está disminuida fisiológicamente durante el sueño REM y que están implicados en el control antinociceptivo.

Por otra parte, en el **hipotálamo**, donde se han detectado **terminales serotoninérgicas** en el **núcleo supraquiásmático (NSQ)**. Al perderse con la edad células de este núcleo, fracasa su función circadiana y homeostática, disminuye la actividad del eje hipotálamo-pineal y se altera el ritmo endógeno de melatonina, provocando un trastorno en el control del ciclo vigilia-sueño y en el control antinociceptivo.

Como consecuencia de todo esto, tienen lugar una serie de disfunciones en estas redes neuronales del troncoencéfalo (sobre todo en los núcleos serotoninérgicos) o el hipotálamo (NSQ) las cuales podrían explicar cefaleas que se inician en la fase REM del sueño y que afectan a personas biológicamente predisuestas.

Entre los muchos trastornos del sueño descritos por el ICSD (International Classification of Sleep Disorders)²⁶⁹, el insomnio, la apnea obstructiva del sueño, los movimientos periódicos de las extremidades, y fibrositis se han relacionado empíricamente con cefalea.

El **insomnio**, que se caracteriza por la dificultad para iniciar el sueño, mantener el sueño, o despertares por la mañana temprano, es la perturbación del sueño más frecuente. Se produce de forma crónica en aproximadamente el 12% de la población general, con una mayor prevalencia en

las mujeres sobre los hombres, con la edad avanzada, y en poblaciones psiquiátricas²⁷⁰.

En la **apnea obstructiva del sueño** se producen episodios repetidos de obstrucción completa o parcial de la vía aérea superior durante el sueño, que se asocia por lo general con ronquido, episodios cíclicos de hipoxia e hipercapnia cuando se obstruye la vía aérea, interrupciones del sueño que conducen a la fragmentación del mismo, y somnolencia diurna²⁶⁹. Una extensa revisión epidemiológica de trastornos respiratorios del sueño ha sido reportado por Redline, con unas estimaciones de prevalencia de la apnea obstructiva del sueño que indican que un mínimo del 3% de la población adulta se ven afectados, con un aumento de la prevalencia asociada al sexo masculino, la obesidad, la edad avanzada y el consumo de tabaco²⁷¹.

Los **movimientos periódicos de las extremidades** se caracterizan por movimientos estereotipados y repetitivos de las extremidades que perturban el sueño²⁶⁹. Esta condición afecta al 5% de la población adulta, se sabe que su prevalencia aumenta con la edad avanzada y ciertas condiciones clínicas, tales como neuropatía periférica, uremia, anemia ferropénica²⁷².

Cefalea como causa de un trastorno del sueño

Actualmente se sabe que la cefalea y la estructura del sueño están recíprocamente relacionadas, por lo que la presencia de dolor puede alterar la estructura del sueño.

Las cefaleas que con más frecuencia se asocian, con posible relación de causalidad, a un trastorno del sueño son la cefalea de tipo tensión crónica y la migraña crónica con/sin abuso de analgésicos, o depresión o ansiedad^(273,274). Estos trastornos son similares a los que se dan en sujetos con dolor musculoesquelético crónico, fibromialgia y depresión, e incluyen una disminución en el tiempo total de sueño, en la eficiencia del sueño y en el sueño de ondas lentas, así como despertares frecuentes y movimientos nocturnos incrementados, y se pueden dar tanto en niños como en adultos. El mecanismo de los trastornos del sueño en estas cefaleas crónicas se ha atribuido a la presencia de una depresión subyacente o trastorno por ansiedad.

El insomnio, dentro del marco de un sueño no reparador, es casi siempre reportado por los pacientes con CAM. A menudo, es debido a la cafeína presente en analgésicos combinados o a un consumo excesivo de la misma, pero también puede deberse al síndrome de abstinencia por la retirada de los fármacos durante la noche.

Los problemas del sueño están también relacionados con la depresión concomitante que padecen estos pacientes. Es refieran menor cantidad de horas de sueño, mayor dificultad en la conciliación y su continuación, sueño insuficiente y fatiga.

Generalmente, el sueño mejora tras el abandono de la medicación de abuso.

Se sabe que la medicación para la cefalea altera la estructura del sueño.

La mayoría de los medicamentos recomendados para el tratamiento agudo de la migraña inhiben la síntesis de prostaglandinas en el sistema nervioso central y además pueden afectar a la temperatura corporal, lo cual desempeña un papel relevante en la regulación sueño/vigilia²⁷⁵.

Aunque hay pocos estudios de estos medicamentos y su repercusión en el sueño, una revisión de la literatura disponible por Drewes y Arendt-Nielsen concluye que el **paracetamol** no parece alterar la estructura del sueño en personas sanas²⁷⁵; sin embargo, la **aspirina** y los **AINE** pueden alterar en cierta medida la fase REM y la fase de ondas lentas o sueño delta.

Algunos de los analgésicos combinados para la cefalea pueden contener *cafeína*, que es bien conocida su propiedad de retrasar y fragmentar el sueño²⁷⁶.

En el caso de los *triptanes* y *ergotamínicos*, aunque no hay estudios disponibles para la evaluación de sus efectos sobre el sueño con el uso rutinario, si existen estudios en casos complicados de uso excesivo de medicamentos con triptanes²⁷⁷ y ergotamina²⁷⁸, que muestran que el sueño es sumamente perturbado.

En cuanto a la medicación profiláctica, también hay estudios al respecto de su repercusión en el sueño. Pese a que no han sido examinados específicamente en pacientes con cefalea, *los beta bloqueantes*, incluyendo propanolol y timolol han sido investigados con respecto al sueño; subjetivamente, se asocian con una mayor incidencia de insomnio y pesadillas, provocan los despertares durante el sueño y disminuyen la fase de sueño REM²⁷⁹.

La *amitriptilina* se sabe que aumenta el tiempo total de sueño, pero puede incrementar los movimientos periódicos de las extremidades²⁷⁹.

La amitriptilina, y casi todos los demás medicamentos antidepresivos suprimen el sueño REM, de manera que retrasan la instauración de esta fase y disminuyen su duración.

El valproato sódico, como la mayoría de los medicamentos antiepilépticos, se sabe que aumenta el tiempo de sueño y disminuye la latencia de inicio del mismo. Por otro lado, hay alguna evidencia de que al menos a corto plazo, incrementa la fase de ondas lentas o sueño delta y disminuye la fase REM²⁷⁹.

Paiva y colaboradores, utilizaron cuestionarios de evaluación del sueño en muestras de pacientes ambulatorios con cefalea. De los pacientes que relacionaron alteraciones del sueño con su cefalea, el 68% referían ser despertados por el dolor, el 82,1% manifestaban dificultad para conciliar el sueño, y el 46,4% referían falta de sueño. Observaron que eran frecuentes una serie de problemas relacionados con el sueño, como piernas inquietas, roncar, pesadillas, y hablar durante el sueño²⁸⁰.

Además, llevaron a cabo estudios de diagnóstico del sueño en 25 pacientes con cefalea que se quejaban de dolor nocturno o matutino. Se identificó un trastorno del sueño en 13 pacientes, incluyendo la apnea obstructiva del sueño, movimientos periódicos de extremidades y fibrositis²⁸¹.

En un estudio, Kelman observa los patrones de sueño en una muestra de pacientes migrañosos y encuentra que la mitad de ellos revela dificultad para iniciar o mantener el sueño. Además, el 38% duerme una media de 6 horas o menos por noche, y existe, en coincidencia de este trastorno, un incremento significativo de la frecuencia y gravedad de las crisis, con un 71% de cefaleas matutinas²⁸².

En otro trabajo, Angeliki y colaboradores describen una asociación significativa entre la migraña y la dificultad para descansar. Los pacientes refieren padecer dificultades de toda la vida, sobre todo no dormir lo suficiente, problemas para conciliar el sueño y pesadillas de la infancia, en comparación con individuos que no padecen migraña²⁸³.

Cefalea como consecuencia de un trastorno del sueño

Por esta relación recíproca entre cefalea y sueño, se sabe que los cambios en el patrón del sueño

pueden precipitar o incrementar la cefalea.

Trastornos del sueño, bien primarios (tales como síndrome de apnea obstructiva del sueño, síndrome de piernas inquietas, insomnio psicofisiológico y otros) o secundarios (síndromes de dolor crónico, depresión y/o ansiedad, abuso de analgésicos) pueden conducir al desarrollo de una cefalea de características inespecíficas que, o bien se presenta por la noche, o cuando el sujeto se despierta²⁸⁴.

Se ha visto, sin conocerse la causa, que patrones de sueño alterados precipitan cefaleas recurrentes, tanto en adultos como en niños²⁸⁵.

Varios estudios epidemiológicos apoyan esta asociación, aunque no permiten establecer una relación de causalidad.

En un estudio poblacional en países europeos, se vio que el 7,6% de la población aquejaba, con frecuencia variable, una cefalea crónica matutina, asociada a determinados factores de riesgo, tales como insomnio, trastornos del ritmo circadiano, trastornos respiratorios durante el sueño, trastornos ansiosodepresivo y consumo de alcohol²⁸⁶.

La cefalea puede ser precipitada por cambios en el patrón del sueño, tales como disminución o exceso de sueño en migrañosos^(287,288) y en pacientes con cefalea tensional^(288,289). El movimiento ocular rápido durante la etapa REM del sueño ha sido específicamente relacionado con la cefalea.

Hsu y colaboradores²⁹⁰ llevaron a cabo estudios del sueño y mostraron que las migrañas durante el sueño tienen lugar preferentemente alrededor de la etapa REM. En esta etapa del sueño también se ha visto que tienen lugar la cefalea en racimos y la hemicrania paroxística²⁹¹.

No obstante, se ha visto que los ataques de migraña pueden verse aliviados durante el sueño²⁹² incluyendo la siesta²⁹³.

1.3.6.4. Otros procesos dolorosos

Algunos cuadros dolorosos, por lo general musculoesqueléticos, son comórbidos con ciertas cefaleas, especialmente en edades jóvenes; el pronóstico de la cefalea es peor si existen dolores múltiples, y viceversa²⁹⁴.

En cuanto a la edad adulta, tanto los estudios epidemiológicos prospectivos como los clínicos de corte transversal muestran que existe comorbilidad entre la migraña y otros dolores: los enfermos con cefalea tienen aproximadamente el doble de riesgo de padecer dolores musculoesqueléticos.

No se conoce bien la razón de esta comorbilidad, pero se ha planteado que se podría tratar de una causalidad unidireccional (es decir, una enfermedad puede causar o agravar la otra) o bien que ciertos factores exógenos o endógenos, incluidos los genéticos, son comunes a ambos procesos y favorecen su aparición y desarrollo²⁹⁵, sin olvidar la existencia de una sensibilización central anormal.

1.3.7. Factores de riesgo

Diversos son los factores de riesgo que se han identificado con la cefalea por abuso de medicación. Las patologías comórbidas anteriormente descritas suponen importantes factores de riesgo para el desarrollo de CAM, como son las alteraciones del sueño, patología psiquiátrica y procesos dolorosos.

Hay que destacar que para padecer CAM es fundamental la existencia previa de una cefalea primaria de base, como es principalmente la migraña o la cefalea tensional.

Por otro lado, podemos hablar de un paciente con un perfil de riesgo elevado si reúne una serie de condiciones tales como sexo femenino, la obesidad, el abuso de cafeína, bajo nivel educacional y socioeconómico, el hábito alcohólico y tabáquico, entre otras.

1.3.7.1. Entidad de la cefalea primaria

La mayoría de los expertos coinciden en que la CAM tiene lugar principalmente en pacientes que padecen una cefalea primaria como **migraña o cefalea tensional**.

Curiosamente, pacientes con cefalea en racimos que abusan de triptanes, no suelen desarrollar CAM, ni tampoco pacientes con otras dolencias crónicas en la que se pueda dar el abuso de analgésicos^(62,64).

Al estudiar la fisiopatología de la CAM, se ha visto como existe una predisposición fisiológica a la sensibilización central y periférica inducida por el abuso de medicación, tanto en pacientes con migraña como con cefalea tensional⁶⁷.

Diener y Dahlof llevaron a cabo un meta-análisis de 29 estudios con 2612 pacientes con CAM, el cual mostró un 65% de pacientes con migraña, un 27% con cefalea tipo tensión y un 8% de los pacientes presentaban cefaleas mixtas u otro tipo de cefaleas⁵³.

1.3.7.2. Sexo femenino

Existe una estrecha relación entre las hormonas sexuales femeninas y la migraña. La primera evidencia parte de estudios epidemiológicos que muestran que la incidencia de la migraña es igual en ambos sexos antes de la pubertad, pero es tres veces más frecuente en las mujeres tras la primera menstruación (menarquia).

Así, aproximadamente el 25% de las mujeres en edad reproductiva sufre migraña frente al 8% de los varones, mientras que, después de la quinta década de la vida, la prevalencia es similar en ambos sexos.

Otras evidencias que apoyan esta teoría son la existencia de la **migraña menstrual**, la mejoría de la migraña durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo y el hecho de que tanto los anticonceptivos como la terapia hormonal sustitutiva (THS) pueden modificar la frecuencia y la intensidad de la migraña. Esta relación entre los estrógenos y la migraña se da fundamentalmente en la migraña sin aura²⁹⁶.

La mayoría de las mujeres migrañosas sufren un aumento de sus crisis durante la menstruación. La migraña menstrual suele aparecer en la segunda década de la vida, con un pico de prevalencia sobre los 40 años. Se habla de **migraña menstrual pura** cuando las crisis sólo se producen desde dos o tres días antes de comenzar el período hasta dos o tres días después de finalizado el mismo, en al menos

dos de cada tres ciclos menstruales y que no suceden en otros momentos del ciclo, que cumplen criterios de migraña sin aura de la Sociedad Internacional de Cefaleas (IHS). Su frecuencia aproximada es del 10 al 14% de las pacientes con migraña, y en todos los casos se trata de migraña sin aura.

Mucho más frecuente es la *migraña asociada* (o relacionada) *con la menstruación*, presente hasta en un 60% de las pacientes migrañosas. Se define como crisis de migraña sin aura, según los criterios de la IHS, que ocurre entre los dos días previos a la menstruación y los tres primeros días de ésta en al menos dos de cada tres ciclos menstruales, y además existen crisis en otros momentos del ciclo menstrual. Tanto la migraña menstrual verdadera como la migraña asociada a la menstruación son, por definición, migraña sin aura^(74,297).

Muchas mujeres manifiestan que las crisis son más severas, más duraderas, y que responden peor al tratamiento, en comparación a las crisis no menstruales⁽²⁹⁸⁻³⁰⁰⁾.

Durante la fase lútea caen las concentraciones de estrógenos y de progesterona, pero parece ser que el desencadenante principal de la migraña menstrual es la caída de estrógenos, independientemente de los valores de progesterona.

Existe una relación estrecha entre los estrógenos y diversas sustancias en el sistema nervioso central, como la noradrenalina, la serotonina, la dopamina y las endorfinas, que pueden desempeñar un papel en la patogenia de la migraña menstrual. Durante la menstruación también se han detectado valores elevados de prostaglandinas en el endometrio, que pasan a la circulación sistémica y pueden causar también cefalea.

Durante el *embarazo*, entre el 60 y el 70% de las mujeres migrañosas experimentan una mejoría de sus cefaleas, fundamentalmente durante el segundo y el tercer trimestre de embarazo, que es secundaria al aumento de estrógenos y de progesterona que se produce durante el mismo.

La migraña puede empeorar en los meses previos a la *menopausia* (perimenopausia), pero después mejora o incluso desaparece hasta en dos terceras partes de las mujeres con historia previa de migraña. El resto de las pacientes no experimentan cambios o incluso empeoran de sus crisis durante este período. En un pequeño porcentaje de mujeres la migraña puede aparecer por primera vez después de la menopausia.

Tanto los *estrógenos* como la *progesterona* tienen efectos sobre el sistema nervioso central. Existen receptores de progesterona y estrógenos en el cerebro, tanto en estructuras corticales como subcorticales, que modulan la actividad de diversas sustancias implicadas en la génesis del dolor y que son la *serotonina*, la *noradrenalina*, el *glutamato*, el *ácido γ -aminobutírico*, la *dopamina* y las *endorfinas*. Además, en modelos animales se ha demostrado que los estrógenos y la progesterona tienen efectos directos sobre la neurotransmisión en el núcleo caudado del trigémino implicado en la génesis de la migraña²⁹⁷.

Como sabemos, el *sistema serotoninérgico* es importante en la patogénesis de la migraña. Debido a que las hormonas ováricas juegan un importante papel en la síntesis, recaptación y degradación de la serotonina, teóricamente deberían de afectar a la migraña. Además, estas hormonas parecen también modular la expresión de genes y/o la afinidad de unión a los receptores de serotonina.

El *sistema noradrenérgico*, también implicado en la modulación del dolor, está compuesto por siete grupos de neuronas (A1 a A7). Se ha demostrado que hay receptores de estrógenos (ER α y ER β) en

los grupos de neuronas A1, A2 y A6 de rata y por ello sería de esperar que los estrógenos afectasen a este sistema^(301,302).

El paso limitante en la producción de la noradrenalina lo ejecuta el enzima tirosina hidroxilasa y se ha demostrado que los estrógenos regulan al alza su expresión génica.

Por otro lado, los estrógenos parecen afectar a varios subtipos de receptores adrenérgicos, de manera que en corteza de rata se ha visto que los estrógenos regulan a la baja los adrenoreceptores $\alpha 2A/D$ presinápticos, provocando la disminución de la secreción de noradrenalina desde las vesículas presinápticas³⁰³.

El glutamato es el neurotransmisor excitador más importante del sistema nervioso central, y actúa sobre dos tipos de receptores (los receptores NMDA y los no NMDA).

Los estrógenos tienen un significativo efecto sobre el *sistema glutamatérgico*.

La exposición aguda a estradiol incrementa los ratios de disparo de las células de Purkinje tras aplicación de glutamato por iontoforesis³⁰⁴. La exposición crónica a esta misma hormona incrementa el número y densidad de espinas dendríticas de las neuronas glutamatérgicas así como la sinapsis excitatoria en neuronas de hipocampo de rata⁽³⁰⁵⁻³⁰⁷⁾.

Varios estudios han mostrado que este efecto estrogénico sobre las espinas dendríticas se debe a la inhibición de neuronas GABAérgicas por los estrógenos, ya que la inhibición de estas neuronas conduce a la activación de neuronas que secretan factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), que es el que induce la formación de nuevas espinas y de sinapsis funcionales, en particular, las glutamatérgicas⁽³⁰⁸⁻³¹¹⁾.

Por otro lado, se piensa que el aumento de densidad de las espinas dendríticas más la mejora de la neurotransmisión de NMDA es necesario para inducir la potenciación a largo plazo (LTP) de las neuronas del hipocampo. Además, los mecanismos GABAérgicos juegan un pequeño rol en la potenciación inducida por los estrógenos.

Son necesarios estudios adicionales para conocer si cambios similares pudiesen darse en el sistema trigeminal. Recordemos que la cronificación de la migraña y el desarrollo de la CAM tienen un mecanismo fisiopatológico de importante componente de plasticidad neuronal.

En cuanto al *sistema GABAérgico*, el ácido gamma aminobutírico (GABA) es el más importante neurotransmisor inhibitorio del sistema nervioso central, y se han identificado tres tipos de receptores (el receptor GABA-A, el B y el C). Existe una alta concentración del GABA-B en la médula espinal y los agonistas de este receptor inducen analgesia.

Las neuronas GABAérgicas están fuertemente moduladas por los esteroides ováricos. Los estrógenos pueden incrementar la ácido glutámico descarboxilasa, y así mejorar la secreción de GABA, así como regular al alza el número de los receptores GABA³¹².

La alopregnanolona, un metabolito de la progesterona, incrementa el tiempo de apertura de los receptores GABA-A en las neuronas de la médula espinal de ratón, por lo que incrementa el efecto neuroinhibitorio de esas neuronas³¹³.

Los niveles corticales de GABA deben de variar durante las diferentes fases del ciclo menstrual. Epperson y colaboradores examinaron los niveles corticales de GABA en 9 mujeres menstruando con desorden distrófico premenstrual y 14 controles sanos.

Las mujeres con ese desorden mostraron unos niveles corticales de GABA incrementados durante la fase lútea del ciclo menstrual (elevada progesterona/elevados estrógenos) en comparación con la fase folicular (elevados estrógenos/baja progesterona). El grupo control mostró resultados opuestos, con más elevados niveles corticales de GABA en la fase folicular que en la fase lútea³¹⁴.

El *sistema opioide* es importante para el control del dolor y la regulación de la conducta reproductiva y las hormonas ováricas pueden modular este sistema.

Existen tres tipos de receptores opioides: μ , κ , and δ , cuya distribución en el sistema nervioso central es altamente específica.

La morfina y otros alcaloides opioides se unen a receptores μ e inducen analgesia³¹⁵.

Agonistas de receptores κ también tienen un efecto analgésico, pero pueden provocar disforia.

Se ha reportado que la administración de un bolo de estrógenos provoca el incremento de los niveles de ARN m de encefalina en médula espinal de ratas hembra con respecto a los animales control³¹⁶.

En otro estudio, la administración de estrógenos y progesterona solos o en combinación no afectó al número total o a la afinidad de receptores μ en ratas hembras ooforectomizadas en la prueba de latencia del dolor, pero hubo un aumento en la afinidad de unión de estos receptores opioides en los demás grupos³¹⁷.

Por todo esto, la CAM que se desarrolla como una complicación de la misma por el uso excesivo de medicación, tiene una mayor incidencia en la mujer que en el hombre. En el caso concreto de la CAM, en una razón de 3.5:1⁵³.

La prevalencia de la migraña asociada a la menstruación oscila entre un 6-8 % en la población general. Un estudio holandés reportó una prevalencia del 8% de migraña asociada a la menstruación en mujeres de población general. La prevalencia de migraña asociada a la menstruación y migraña menstrual pura en un colegio de estudiantes de Serbia fue de 6,1% y 1,5% respectivamente³¹⁸.

La migraña menstrual es más común en mujeres migrañosas que en población general. La prevalencia de migraña menstrual pura en estas pacientes varía desde un 7-19%, mientras que la migraña asociada a la menstruación varía desde un 35-51%⁽³¹⁹⁻³²⁴⁾.

En 1952, Ogden llevó a cabo un estudio en USA y reportó que 31,1 % de mujeres consideraba la menstruación como la causa de sus cefaleas³²⁵.

En un estudio inglés, Fry observó que la migraña estaba relacionada con la menstruación en un 23% de mujeres migrañosas³²⁶, y De Wit reportó la cifra de un 60%³²⁷.

1.3.7.3. Abuso de cafeína

La cafeína es un componente presente en muchos medicamentos combinados para el tratamiento sintomático de las cefaleas, y muchos de ellos son productos ampliamente usados en todo el mundo⁽³²⁸⁻³³⁰⁾.

Se trata de un analgésico que fundamenta su efectividad en su potente efecto vasoconstrictor y en la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, promoviendo además, la absorción de otros analgésicos. El efecto analgésico de la cafeína está favorecido por su acción coadyuvante con otros analgésicos, promoviendo la absorción gástrica, debido al aumento en la producción de AMP cíclico. Algunos estudios han demostrado que la adición de cafeína a otro analgésico, reduce la dosis necesaria de este para lograr una analgesia equivalente a un 40%³³¹.

Sin embargo, si el paciente abusa de la cafeína como sustancia o como parte de medicamentos sintomáticos, se ha demostrado que existe un alto riesgo de cronificación de su cefalea y especialmente, de la aparición de la cefalea de rebote, si su consumo es interrumpido bruscamente.

La molécula de cafeína es estructuralmente similar a la adenosina, y por lo tanto se une a los **receptores de adenosina** sin activarlos, a modo de inhibidor competitivo³³². La adenosina es un nucleótido purínico liberado por el ATP de los astrocitos, y ejerce su función a nivel neuronal mediante la unión a receptores purínicos P1, acoplados a proteína G. En la actualidad, se conocen 4 subtipos de receptores de adenosina: A1, A2A, A2B, A3, siendo A1 el más ampliamente distribuido en el cerebro y médula espinal, por el cual la cafeína tiene mayor afinidad³³³.

La adenosina inhibe la liberación de neurotransmisores excitatorios, generando una reducción en la excitabilidad cortical. De esta forma, la cafeína induce un estado de **hiperexcitabilidad cortical** debido a su efecto inhibitorio sobre los receptores de adenosina, prolongando el estado de alertamiento y mejorando la capacidad cognitiva³³³.

Desde el punto de vista fisiológico, la **cefalea por abuso de medicación** se caracteriza por: **hiperexcitabilidad cortical** y aumento de la **sensibilización periférica y central**.

Los efectos crónicos del **consumo excesivo de cafeína** son la **hiperexcitabilidad cortical**, inducida por el aumento en la liberación de neurotransmisores excitatorios (principalmente glutamato)³³⁴, y el **estado pronociceptivo**, facilitado por la activación crónica de los receptores de adenosina A2A a nivel periférico, que tienen la capacidad de potenciar el efecto del péptido relacionado con el gen de la calcitonina, el cual es un potente neuropéptido pronociceptivo, fundamental en la cronificación de algunas cefaleas primarias³³⁵.

De esta forma, y debido a la clara correlación fisiopatológica entre la cefalea por uso excesivo de analgésicos y el consumo excesivo crónico de cafeína, se plantea la hipótesis de que la cafeína puede ser considerada como una sustancia capaz de inducir cambios estructurales y funcionales que se manifiestan como una cefalea por uso excesivo de analgésicos.

El papel de la cafeína en la cronificación de la cefalea ha sido estudiado ampliamente a causa de la elevada exposición a la cafeína tanto por la dieta como por prescripción y venta libre de medicamentos para la cefalea que la contienen en su composición.

Entre sus efectos destaca un mayor incremento de la vigilia, alivio de la fatiga y la mejora del rendimiento y del estado de ánimo. Como resultado de estos efectos, al retirarse la cafeína, los pacientes experimentan síntomas como inquietud, irritabilidad, nerviosismo y cefalea de rebote, náuseas, vómitos, déficits cognitivos^(336,337)...

El consumo de cafeína de forma aguda genera un estado antinociceptivo que resulta una terapia coadyuvante con otros analgésicos^(338,339). Sin embargo, el consumo excesivo de forma crónica, podría aumentar el riesgo de desarrollar CAM, así como inducir la cronificación de algunas cefaleas primarias. También puede generar dependencia física, la cual puede manifestarse como un síndrome de abstinencia³⁴⁰.

Aproximadamente el 50% de los consumidores habituales de cafeína experimentan cefalea cuando ésta es retirada³⁴¹. Es posible que el consumo diario de cafeína esté involucrado en la cronificación de la cefalea, mediante un ciclo en el que la retirada de cafeína desencadene cefalea, lo que

conduzca al consumo de más medicación que contenga cafeína o de productos con cafeína, hasta que la cefalea se convierte en diaria³⁴².

Según la III Edición de la Clasificación Internacional de Cefaleas, podemos encontrar que esta cefalea es denominada como 8.3.1 Cefalea por supresión de cafeína³⁶.

Aunque la Sociedad Internacional de Cefaleas, no la contempla en su clasificación como una sustancia que pueda inducir cefalea por uso excesivo de analgésicos, si considera que es una sustancia capaz de provocar una cefalea que se manifiesta dentro de las 24 horas siguientes a la interrupción del consumo excesivo habitual de cafeína de 200 mg/día durante más de dos semanas, y que se resuelve de manera espontánea durante los siete días siguientes a la ausencia de consumo³⁶.

Un estudio retrospectivo de casos y controles realizado en un centro especializado de cefalea estadounidense, encontró una correlación positiva entre el consumo de cafeína diario con la cefalea de rebote y la migraña crónica³⁴³. Otro estudio poblacional retrospectivo en este país mostró una asociación positiva entre el elevado consumo de cafeína y la cefalea crónica diaria, particularmente entre mujeres e individuos menores de 40 años³⁴⁴.

El consumo de café o té fue correlacionado con la presencia de migraña en un estudio retrospectivo de la población japonesa³⁴⁵.

En otro estudio estadounidense realizado por Mannix y colaboradores sobre el consumo de cafeína y otras sustancias en pacientes con cefalea, se vió que el 20% de los pacientes estudiados consumían un promedio de 30 analgésicos conteniendo cafeína al mes³⁴⁶.

Son necesarios estudios específicos que nos permitan determinar si se puede incluir a la cafeína como una sustancia capaz de producir una cefalea por uso excesivo de analgésicos. Lo que sí está claramente demostrado es que el consumo crónico de cafeína es un factor de riesgo para la cronificación de algunas cefaleas primarias.

1.3.7.4. Hábito alcohólico

Desde la antigüedad se sabe que el vino podría ser un desencadenante de migraña. Quizás la referencia más temprana de la migraña provocada por el alcohol se puede encontrar en la obra de Celso (25 aC-50 dC), que escribió "el dolor...se contrae...bebiendo vino"³⁴⁷.

El concepto de migraña por la dieta, es decir, la provocada por algunos alimentos tales como queso, chocolate, bebidas cítricas y alcohólicas, ha estado con nosotros durante más de 200 años, desde su primera descripción por Fothergill's en 1778^(347,348).

En la clasificación de 2013 de la International Headache Society (IHS), observamos dos tipos de cefalea inducida por alcohol como cefaleas secundarias (código 8.1.4 Cefalea por alcohol):

8.1.4.1 Cefalea inmediata por alcohol, que se desarrolla dentro de las 3 horas tras la ingestión de bebidas alcohólicas y la 8.1.4.2 Cefalea tardía por alcohol, que se desarrolla horas después de la ingesta, una vez que los niveles sanguíneos de alcohol disminuyen o se reducen a cero³⁶.

Algunos estudios muestran que el alcohol provoca cefalea dentro de los 30 minutos a 3 horas tras la ingesta, especialmente el vino tinto⁽³⁴⁹⁻³⁵¹⁾. Otros consideran un periodo de entre 6-24 h³⁵², mientras que algunos afirman que la cefalea aparece frecuentemente la mañana del día siguiente^(350,353).

Centrándonos en el estudio del vino tinto, se ha visto que es uno de los más comunes desencadenantes de migraña y que no necesita ser ingerido en cantidades excesivas para producir dolor de cabeza. El intervalo entre su consumo y la aparición de la cefalea varía entre de 30 min a 3 h. Contiene algunos ingredientes tales aminas biogénicas (histamina, tiramina, la feniletilamina, etc.), sulfitos, flavonoides fenólicos, que teóricamente podrían provocar dolor de cabeza.

Se sabe que uno de los síntomas de intolerancia a la *histamina* es la cefalea. La histamina provoca la liberación de óxido nítrico (NO) del endotelio, por lo que se sugirió que esta secreción por parte de los vasos sanguíneos cerebrales, terminaciones nerviosas perivasculares o desde el tejido cerebral podría ser un desencadenante molecular importante de cefalea³⁵⁴. A pesar de ello, los estudios disponibles no muestran con certeza que la cefalea provocada por las bebidas alcohólicas sea debida a la histamina. En cuanto a la *tiramina*, su contenido en el vino tinto o blanco es mínimo.

Los *ácidos fenólicos* provocan una liberación de la serotonina de las plaquetas, que podría seguirse de la liberación de serotonina en el sistema nervioso central, aunque este mecanismo aún no se ha demostrado. El vino tinto, pero no el vino blanco, provoca un aumento en los niveles sanguíneos de 5-HT, probablemente causado por la fracción de flavonoides³⁵⁵. Además, es un potente inhibidor de los receptores 5-HT1; el vino blanco también posee esta propiedad, pero en mucho menor grado³⁵⁶.

Estudios en sujetos con sensibilidad al vino tinto, con la finalidad de mostrar una mediación a través de los receptores 5-HT2 en la inducción de la cefalea, dieron resultados no concluyentes³⁵⁷.

No obstante, la estimulación directa o indirecta de receptores 5-HT2 (por secreción de 5-HT), se ha propuesto como un mecanismo para la inducción de cefalea³⁵⁸.

Por lo tanto, la liberación de 5-HT, posiblemente desde estructuras centrales, podría representar un mecanismo plausible para la cefalea inducida por el vino. De hecho, también se sugirió que los mastocitos duros podrán promover la cefalea mediante liberación de 5-HT, prostaglandina E e histamina³⁵⁹.

En un ensayo aleatorizado para intentar determinar si el vino tinto podría provocar crisis de migraña en pacientes susceptibles, la mayoría de pacientes que tomó vino tinto (80%) tuvo una crisis de migraña, mientras que aquellos que habían bebido vodka o ginebra no sufrieron ninguna cefalea³⁶⁰. Estos datos nos sugieren que algunas sustancias del vino tinto, diferentes al alcohol deben de estar involucradas en el desarrollo de cefalea.

Muchos estudios en diferentes países muestran que la bebida alcohólica es un desencadenante de cefalea en un alto porcentaje de pacientes migrañosos, tanto en población general⁽³⁶¹⁻³⁶³⁾ como en población clínica con cefalea^(254, 364-367). Alrededor de un tercio de los pacientes (valor medio obtenido en estos estudios del 34%) consideran el alcohol como un desencadenante de cefalea. Posteriores estudios muestran que el alcohol actúa como un desencadenante ocasionalmente en un porcentaje similar al de estudios previos (37%), pero como desencadenante frecuente sólo en el 10% de los pacientes^(254,368).

En cuanto al tipo de cefalea primaria, no se han encontrado diferencias en la frecuencia de la migraña y la de cefalea tensional desencadenada por el alcohol, y algunos estudios muestran que solo los pacientes migrañosos tienen episodios de cefalea tensional precipitada por alcohol^(365,369).

Puesto que la bebida alcohólica puede desencadenar la migraña y la cefalea tensional, sólo un bajo porcentaje de pacientes con cefalea debería de beber bebidas alcohólicas. Contamos con pocos estudios y con frecuencia descriptivos sobre este tema, con marcadas diferencias en el porcentaje

de consumidores, tal vez en función de los de los hábitos del país en cuestión ^(346,365,368, 370-372).

Así por ejemplo, en 1995 Peatfield realiza un estudio en Inglaterra y observa que un 59,5 % de los pacientes migrañosos eran consumidores de alcohol ³⁶⁵. Resultados parecidos obtienen en sus respectivos estudios y países otros investigadores. Es el caso de Scher ³⁷² en 2005, que obtiene un porcentaje del 52% de migrañosos que consumen alcohol en un estudio en los Países Bajos. Así mismo, Wober ³⁶⁸ en 2006, observa un porcentaje del 40, 9% en un estudio en Austria. Sin embargo, sólo un 12 % de pacientes con migraña consumidores de alcohol encontró Mannix en un estudio estadounidense de 1997 ³⁴⁶.

Radat estudió pacientes con CAM, de los cuales un 3,2% eran consumidores de alcohol ²⁵³. Hagen observó que el 13% de los pacientes con CAM tenían este abuso ³⁷³. Sances encontró un porcentaje de pacientes consumidores diarios de alcohol del 26,2% ³⁷⁴.

1.3.7.5. Hábito tabáquico

Comprender la naturaleza de la asociación entre estos dos problemas serios de salud, como es la cefalea y el hábito tabáquico es importante, no sólo por las implicaciones que puede tener para las estrategias de investigación, sino para las medidas terapéuticas.

Se considera que fumar es un factor de riesgo para la cefalea, posiblemente debido al efecto farmacológico del humo del tabaco ³⁷⁵. La exposición repetida a la nicotina y otras sustancias de los cigarrillos puede provocar la alteración a largo plazo de los receptores en las vías neuronales ³⁷⁶. El hecho de fumar podría, de algún modo, precipitar la cefalea, al afectar el procesamiento neurológico de información sensorial. Provoca varios efectos que pueden inducir dolor de cabeza, tales como alteraciones de los niveles de óxido nítrico en el cerebro ³⁷⁷, disminución de la actividad de la monoamino oxidasa (MAO) ³⁷⁸, cambios vasculares debido a la anoxia provocada por el monóxido de carbono ³⁷⁹ y, finalmente, un metabolismo acelerado de los medicamentos comunes para la cefalea, que resulta en una disminución general de la eficacia clínica ³⁸⁰. Además, la nicotina tiene efectos antinociceptivos ³⁸¹, y debido a que induce una fuerte adicción ^(377,382), se puede especular que el fumar puede conducir a un aumento de cefalea, de la misma forma que los analgésicos pueden inducirla por abuso de medicación ³⁸³.

Una encuesta nacional británica en 2003 en adultos, reveló que los actuales fumadores y ex fumadores fueron significativamente más propensos a quejarse de dolores de cabeza que aquellos que nunca fumaron ³⁸⁴.

En 2006, un amplio estudio basado en la población noruega encontró que las tasas de prevalencia de cefalea fueron mayores entre los fumadores en comparación con los que nunca habían fumado, especialmente en los fumadores por debajo de los 40 años ³⁸⁵.

Radat y colaboradores informaron que el 13,4% de los pacientes con CAM son fumadores y el 6,1% tienen dependencia a la nicotina ²⁵³. Sin embargo, al comparar con pacientes con cefalea crónica diaria sin uso excesivo de medicación, no se observa que haya asociación entre consumo de cigarrillo y dependencia a nicotina con CAM.

En contraste a esta idea, algunos autores proponen que los pacientes que padecen de cefalea

frecuente, presentan un riesgo elevado de fumar. Es decir, las personas con un "umbral bajo" para sentir el dolor, en general pueden ser más propensos a iniciarse en el hábito tabáquico³⁸⁴.

Esto sería causalidad inversa, es decir, que el dolor de cabeza pudiese predisponer a los pacientes a fumar, y que la exposición a estímulos estresantes como dolor de cabeza aumentase el deseo de fumar³⁸².

Waldie y colaboradores establecieron que los pacientes con cefaleas frecuentes en la adolescencia tienen dos veces más riesgo de fumar, y que los pacientes con migraña tienen más dificultad para dejar dicho hábito³⁸⁶.

1.3.7.6. Obesidad

La obesidad está asociada con la **cefalea crónica diaria** en una amplia muestra de la población, y es más evidente para la migraña transformada (migraña crónica por abuso de medicación) que para la cefalea tensional crónica. Se relaciona con la frecuencia de las crisis así como con la proporción de sujetos con dolor severo y frecuente incapacitación. La cefalea crónica diaria se incrementa con el aumento del índice de masa corporal (IMC), desde normal a sobrepeso, obesidad, y obesidad mórbida.

La obesidad supone otro de los muchos factores de riesgo para la cefalea. Por eso, a estos pacientes se les recomienda ejercicio regular y mantener su peso dentro de los niveles normales.

La obesidad debe de tener influencia sobre la cefalea a través de numerosos mecanismos. Los pacientes migrañosos obesos pueden tener mayor frecuencia y severidad de las crisis y ser más propensos a desarrollar sensibilización central.

Es considerada como un **estado proinflamatorio y protrombótico**, en el que los adipocitos secretan toda una variedad de citoquinas, como la interleuquina-6 y el factor de necrosis tumoral- α . Además se incrementan marcadores inflamatorios, como los leucocitos y la proteína C reactiva³⁸⁷.

Las concentraciones plasmáticas elevadas de citoquinas proinflamatorias y alteraciones en adipocitoquinas son fenómenos que han sido implicados en la patogénesis de la migraña, la cual está asociada con inflamación neurovascular⁽³⁸⁸⁻³⁹⁰⁾. Todo esto nos ayuda a comprender la relación entre la obesidad y la migraña transformada (resultado de la progresión de la migraña).

Además, los **niveles plasmáticos del CGRP** son elevados en individuos obesos, particularmente en mujeres, ya que el consumo de grasas puede que esté asociado con la secreción de este péptido³⁹¹. Esto debe de tener gran influencia en la migraña, pues es bien conocido que el CGRP es un importante mediador postsináptico durante la inflamación trigeminovascular de la migraña³⁹².

Por otro lado, sabemos que la regulación del apetito está controlada por el núcleo arqueado del hipotálamo. La participación hipotalámica en la migraña fue inicialmente sugerida por las observaciones de determinados síntomas en migrañosos como alteraciones de la sed, deseo de alimentos, alteraciones del estado de ánimo y del sueño³⁹³. Pruebas de imagen funcional han demostrado que la activación hipotalámica tiene lugar durante las crisis de migraña³⁹⁴. Se ha demostrado que muchos péptidos, proteínas y neurotransmisores hipotalámicos involucrados en el apetito, están implicados en la fisiopatología de la migraña, como es el caso de serotonina, leptina y orexina³⁹³.

De hecho, hay datos que sugieren que los **neuropéptidos hipotalámicos orexina A y B** están

involucrados en la nocicepción y estimulan la secreción de CGRP por las neuronas trigeminales (395,396).

Sabemos que la orexina A es importante en la regulación del metabolismo energético en humanos y que en individuos obesos la actividad de estos péptidos está alterada³⁹⁷.

En consecuencia, se puede especular que la ausencia de modulación de las vías de orexina puede estar asociada con un aumento en la susceptibilidad a la inflamación neurogénica y consecuentes crisis de migraña.

Los estudios muestran que la obesidad influye en la cronificación de la cefalea. Así por ejemplo, Bigal y colaboradores, estudiando pacientes con migraña episódica, observaron que la obesidad era un importante factor de riesgo para la cronificación, que el IMC estaba relacionado con la intensidad del dolor, la incapacitación y la exacerbación por actividad física³⁹⁸.

Por su parte, Scher comprobó que la obesidad era un factor de riesgo para la cefalea crónica diaria de nuevo inicio³⁸ y Lu en su estudio en pacientes pediátricos, también corroboró que era un factor de riesgo para la cefalea crónica diaria de nuevo inicio así como para la migraña crónica³⁹⁹.

Los encuentros de que el índice de masa corporal (IMC) es proporcional a las crisis de migraña es sugerido por los resultados de numerosos estudios.

Verratti propuso una interesante investigación, tratando de evaluar si una reducción del IMC puede aliviar el curso de la migraña. Ciento treinta y cinco adolescentes fueron sometidos a un programa de reducción de masa corporal, basado en una dieta, ejercicios sistemáticos y una terapia conductual. Tras 12 meses del proyecto, se obtuvo una disminución estadística del peso, índice de masa corporal, circunferencia de la cintura, la frecuencia, intensidad de los episodios de migraña, la discapacidad, la necesidad de medicación sintomática. Esta aproximación al problema también derramó luz sobre una relación entre el IMC y la frecuencia de las cefaleas⁴⁰⁰.

Según los estudios de Bond⁴⁰¹, pacientes con migraña y obesidad que se sometieron a cirugía bariátrica (bypass gástrico) reportaron disminuciones en la frecuencia y severidad de sus síntomas de cefalea, y una mayor pérdida de peso fue asociada a una mayor probabilidad de disminución del 50% o más de sus crisis.

1.3.7.7. Bajo estatus socioeconómico

El hecho de tener un bajo nivel socioeconómico ha sido identificado como un factor más de riesgo de padecer CAM⁴⁰².

Wiendels y colaboradores observaron una prevalencia de cefalea crónica en inmigrantes 3 veces mayor que en población general holandesa⁴⁰³.

Kavuk y colaboradores⁴⁰⁴ observaron una prevalencia de cefalea crónica en la primera generación de inmigrantes turcos 7 veces mayor (21%) que en los nativos alemanes (3.1%).

Curiosamente, esta prevalencia en la segunda generación de estos inmigrantes ya nacidos en Alemania fue de 3.6%, demostrando que un inadecuado cuidado médico por parte de la primera generación condujo a una mayor predisposición a padecer CAM.

1.3.8. Crterios diagnósticos

La **cefalea por abuso de medicación** consiste en una interacción entre un fármaco consumido en exceso y un paciente propenso.

Entre aquellos con cefaleas primarias previamente diagnosticadas, la mayoría presentan **migraña o cefalea tensional** (o ambas); tan solo una minoría tienen otros diagnósticos como cefalea crónica en racimos o cefalea diaria persistente de novo.

El diagnóstico de la cefalea por abuso de medicación sintomática requiere una anamnesis cuidadosa, con interrogatorio detallado sobre hábitos dietéticos (abuso de cafeína), ingesta de medicamentos sin prescripción médica, etc. La presencia de este abuso ensombrece el diagnóstico, el pronóstico y el éxito del abordaje terapéutico.

El diagnóstico es de una enorme importancia en la práctica clínica. Aproximadamente la mitad de los pacientes con cefalea durante 15 o más días al mes durante un período de más de tres meses padecen cefalea por abuso de medicación sintomática. Las evidencias revelan que la mayoría de los pacientes con este trastorno mejora con **la retirada de la medicación** que consume en exceso, así como su respuesta al tratamiento preventivo.

Una parte fundamental del manejo de la cefalea por abuso de medicación sintomática consiste en impartir consejos e indicaciones sencillos acerca de sus causas y consecuencias. A menudo no se necesita más que entregar un folleto informativo para evitar o interrumpir el abuso de medicación. La prevención es especialmente importante en pacientes propensos a sufrir cefaleas.

No obstante, el comportamiento de algunos pacientes con cefalea por abuso de medicación sintomática es similar al que se observa en otras **farmacodependencias**, y la puntuación en la escala de gravedad de la dependencia (Severity of Dependence Scale, SDS) es un factor pronóstico significativo de abuso de mediación en los pacientes con cefalea.

En 2013, la Internacional Headache Society (IHS) publicó una nueva clasificación de las cefaleas, “La Clasificación Internacional de Desórdenes de Cefalea 3ª Edición beta (ICHD-IIIb)”³⁶.

De acuerdo con esta clasificación, la CAM es la cefalea que tiene lugar 15 o más días al mes, y se desarrolla como consecuencia del abuso regular de medicación sintomática o aguda para la cefalea durante 10 o más días al mes (en el caso de abuso de ergóticos, triptanes, opiodes, analgésicos combinados y múltiples clases de fármacos), o durante 15 o más días al mes (en el caso de abuso de analgésicos simples y AINE) por más de 3 meses (tabla 1).

Cefalea por Abuso de Medicación

- A. Cefalea que ocurre 15 o más días al mes en paciente con cefalea preexistente
- B. Abuso habitual durante más de tres meses de uno o más fármacos que se pueden administrar como tratamiento agudo y/o sintomático de la cefalea
 - 8.2.1. **Ergóticos**: más de 10 días al mes
 - 8.2.2. **Triptanes**: más de 10 días al mes
 - 8.2.3. **Analgésicos**
 - 8.2.3.1. **Paracetamol**: más de 15 días al mes
 - 8.2.3.2. **Ácido acetilsalicílico**: más de 15 días al mes
 - 8.2.3.3. **Antiinflamatorios no esteroideos**: más de 15 días al mes
 - 8.2.4. **Opioides**: más de 10 días al mes
 - 8.2.5. **Analgésicos combinados**: más de 10 días al mes
 - 8.2.6. **Múltiples tipos de fármacos sin abuso individual de ellos**: más de 10 días al mes

Tabla 1. Criterios diagnósticos para la cefalea por abuso de medicación sintomática (ICHD-III beta)

36

1.3.9. Estrategia Terapéutica

Las cefaleas que son crónicas, diarias y agravadas por el abuso de medicación son particularmente difíciles de tratar^(74,98).

Existen diversas recomendaciones para el tratamiento de pacientes con CAM. Está comúnmente aceptado que la supresión del fármaco o fármacos de los que se esté abusando es el tratamiento de elección, y existe también la opinión de que el tratamiento preventivo no es efectivo mientras el paciente está abusando.

Existen diferentes tendencias, si hay que asociar un tratamiento preventivo y cuando hacerlo.

Algunos especialistas opinan que el tratamiento de la CAM se basa únicamente en la supresión del fármaco causante del abuso¹⁶², otros consideran iniciar el tratamiento preventivo a los 8-10 días de la supresión del fármaco que estaba abusando el paciente, por considerar que el abuso de fármacos limita la eficacia del tratamiento preventivo¹⁴⁸, o por el contrario, instaurar un tratamiento preventivo desde el principio.

1.3.9.1. Información al paciente

El paciente debe saber que se enfrenta a un problema crónico. Es importante explicarle en qué consiste su enfermedad y que ésta no tiene tratamiento curativo radical, pero que sí puede experimentar una gran mejoría siguiendo una serie de pautas, en las que él es una parte fundamental, lo cual es indispensable para conseguir el éxito terapéutico.

Hay dos aspectos básicos fundamentales a transmitir al paciente: la toma habitual de analgésicos es

capaz de contribuir al desarrollo de cefalea crónica y el uso de analgésicos puede impedir o reducir la acción de los tratamientos preventivos para la cefalea.

Otro punto importante que debe explicarse al paciente es que el tratamiento profiláctico hará su efecto progresivamente y no de forma inmediata.

1.3.9.2. Supresión de la medicación de abuso: Detoxificación

La retirada de la medicación de abuso está a menudo asociada con una disminución llamativa tanto de la intensidad del dolor como de la frecuencia de las crisis. Con intervenciones educativas, del 42% al 92% de los pacientes con migraña crónica y CAM revierten a migraña episódica dentro de los 18 primeros meses. Sin embargo, más del 41% de los pacientes detoxificados suelen recaer dentro del primer año tras la retirada.

La **detoxificación ambulatoria** está destinada a pacientes altamente motivados y disciplinados, que abusan de triptanes u otras sustancias de forma aislada, que no usan drogas conteniendo barbitúricos o tranquilizantes, o múltiples drogas, sin otros trastornos como depresión o ansiedad. Pacientes sin típicos signos o efectos secundarios de la medicación de abuso (ergotismo, úlcera péptica, trastornos del sueño, diarrea, anemia).

La **detoxificación hospitalaria** es aconsejable para los pacientes que reciben tranquilizantes, codeína o barbitúricos, para aquellos con depresión o ansiedad, los que presentan efectos secundarios de la medicación de abuso o los que fracasan durante el tratamiento ambulatorio.

En el caso de pacientes con CAM de años de evolución, el tratamiento puede ser muy difícil y pueden asociarse otras comorbilidades, la más frecuente, trastornos psiquiátricos^(65,66, 251, 253,405).

En estos casos de no respuesta se puede plantear la supresión mediante ingreso hospitalario y establecer un tratamiento de choque con sustancias como la dihidroergotamina intravenosa⁴⁰⁶, neurolépticos como clorpromacina intravenosa⁴⁰⁷, corticoides^(408,409) o valproato sódico⁴¹⁰, y una vez superada la fase aguda, seguir con un tratamiento preventivo y vigilancia periódica para evitar recaídas.

Se recomienda una **interrupción brusca** del fármaco de abuso, especialmente en el caso de ergóticos, triptanes y analgésicos no opioides, la cual puede hacerse de manera exitosa con tratamiento ambulatorio^(411,412). Se ha comprobado, con este tipo de estrategia, una mayor adherencia al plan terapéutico posterior. Esta supresión o interrupción del abuso por lo general resulta en el desarrollo de los síntomas de abstinencia y un período de mayor dolor de cabeza, seguido de una mejoría de la cefalea.

Los síntomas de abstinencia son comúnmente experimentados durante los 4 primeros días¹⁴⁸ y pueden persistir más de 2 o 3 semanas⁴¹³. El cese brusco del consumo de analgésicos puede originar un síndrome de abstinencia, consistente en un aumento en la intensidad de la cefalea, trastornos vegetativos (náuseas, vómitos, taquicardia, hipotensión, etc.), alteraciones del sueño, agitación, temblores, e incluso convulsiones en el caso de los barbitúricos.

Suele aparecer la denominada **“cefalea de rebote”** o “cefalea por supresión”.

Estos síntomas se inician a las 24-48 horas del cese de la medicación analgésica y suelen durar entre 5-7 días. Datos de estudios retrospectivos mostraron que la duración de la cefalea por supresión suele durar menos en pacientes que han abusado de triptanes (4,1 días), que en pacientes que han abusado de ergóticos (6,7 días) o de analgésicos (9,5 días)^(98,414).

En algunos casos, si el paciente presenta ansiedad se suele tratar con benzodiazepinas, y para las náuseas y vómitos se recomiendan antieméticos.

Además, el tratamiento con amitriptilina a dosis de 10-75 mg, pueden mejorar los síntomas de supresión.

En el caso de los fármacos con probada dependencia, como en el caso de los opioides, tranquilizantes o barbitúricos, se recomendaría una *retirada gradual*, para evitar síntomas de abstinencia graves.

Las recaídas en estos pacientes suelen ser frecuentes.

Katsarava⁴¹⁵, en un seguimiento a cuatro años, observó un 71% de recaídas en cefalea por abuso de analgésicos, un 27% en abuso de ergóticos, un 21% en abuso de triptanes y combinando todos los fármacos, la tasa de recaída fue del 45%. Grazi⁴¹⁶, en una revisión realizada a los tres años, encontró una tasa similar de recaídas del 42% en pacientes ingresados para tratar su migraña crónica y abuso de fármacos.

1.3.9.3. Tratamiento de la cefalea de rebote por supresión del analgésico

Una vez suprimido el medicamento del que se estaba abusando, es habitual que se presente una cefalea intensa, la denominada “*cefalea de rebote*” o “cefalea por supresión”, que suele estar directamente relacionada con el tipo de analgésico de abuso, el tiempo de exposición y las dosis empleadas.

La cefalea por supresión es significativamente más prolongada con el abuso de analgésicos que con el de triptanes o ergóticos.

Para evitar de la cefalea de rebote es recomendable la sustitución de los analgésicos por AINEs pautados durante 2-3 semanas. Se pueden emplear cualquiera de los AINEs recomendados por la Sociedad Española de Neurología (naproxeno sódico, dexketoprofeno o ibuprofeno)⁴¹⁷, ya que estos fármacos no parecen inducir cefalea de rebote.

Es muy habitual el uso de naproxeno, con pauta cada 12 horas durante 15 días.

Otra alternativa es la pauta decreciente de corticoide, en este caso de prednisona 60-100 mg al día con progresiva reducción durante 7-14 días.

Como tratamiento sintomático en caso de ser necesario, se suelen añadir triptanes, restringiendo su uso a un máximo de 2 días a la semana (2 dosis diarias). En caso necesario se suelen asociar antieméticos, como domperidona o metoclopramida.

1.3.9.4. Tratamiento profiláctico

Los tratamientos preventivos tienen el papel de reducir la frecuencia de las cefaleas, la duración, y / o la gravedad. En este sentido, se considera que un tratamiento profiláctico resulta efectivo cuando el paciente ve reducido el número de sus crisis en $\geq 50\%$.

Un tema muy debatido a menudo, es el papel y el momento óptimo para tomar medicación preventiva, en el contexto de la tan frecuente migraña asociada con el uso excesivo de

medicamentos ^(418,419).

Algunos sostienen que la medicación de abuso debería ser suspendida antes del inicio del tratamiento preventivo, mientras que otros creen que el inicio del tratamiento preventivo facilita el proceso de retirada.

Resulta imprescindible, como es obvio, la correcta identificación y clasificación de la cefalea primaria, para utilizar el tratamiento profiláctico más adecuado (bloqueadores beta, calcioantagonistas o neuromoduladores en la migraña; antidepresivos en la cefalea tipo tensión).

El tratamiento profiláctico tiene dos objetivos ^(58, 144, 151, 420-424):

1. Tratar a los pacientes con una cefalea basal de más de 10 días mensuales, para mejorar su calidad de vida y evitar el potencial abuso de analgésicos.

2. Prevenir un sobreuso de medicación en pacientes con episodios frecuentes de cefalea, estableciendo pautas posológicas adecuadas, evitando la asociación indebida de productos con alta tasa de adicción como opioides, benzodiacepinas o barbitúricos.

- En los pacientes con **cefalea tensional crónica** y CAM, el tratamiento preventivo de elección es la **amitriptilina**, a dosis bajas (20-50 mg/día en toma única nocturna). Además, se puede valorar el tratamiento con infiltración pericraneal con toxina botulínica tipo A

La amitriptilina ha sido el antidepresivo tricíclico (ADT) más estudiado en la cefalea tensional. Generalmente se utiliza a dosis de 10-75 mg y se indica 1-2 h antes de dormir, con la finalidad de reducir la sedación durante el día. Aunque varios estudios controlados con doble ciego han demostrado su eficacia, los efectos secundarios anticolinérgicos (boca seca, visión borrosa, mareo, etc.) y el aumento de peso limitan su uso en algunos pacientes. Otros ADT que se suelen usar con esta indicación son desimipramina, imipramina, cloromipramina y doxepina.

-En el caso de pacientes con **migraña crónica** y CAM existen varias opciones para el tratamiento preventivo (Tabla 2)

<u>Grupo</u>	<u>Mínima eficaz (mg)</u>	<u>Recomendada (mg)</u>	<u>Máxima (mg)</u>
<u>Beta-bloqueantes</u>			
<i>Propranolol</i>	40	60	160
<i>Nadolol</i>	40	60	160
<i>Atenolol</i>	50	50	100
<i>Metoprolol</i>	100	100	200
<u>Antidepresivos</u>			
<i>Amitriptilina</i>	10	25	75
<u>Antiepilépticos/ Neuromoduladores</u>			
<i>Ac. Valproico</i>	300	600	1500
<i>Topiramato</i>	50	100	200
<u>Calcioantagonistas</u>			
<i>Flunaricina</i>	2.5	5	10

Tabla 2. Dosis diarias recomendadas de los principales tratamientos preventivos ^(481,425).

El tratamiento preventivo de elección en estos pacientes es el topiramato; también los los beta-bloqueantes. Se recomienda o bien la combinación de un beta-bloqueante con amitriptilina nocturna o un antiepiléptico, como topiramato o ácido valproico. Para pacientes sin respuesta a estas opciones, se recomienda la combinación de beta-bloqueante y antiepiléptico o bien la infiltración de toxina botulínica tipo A.

La acción antimigrañosa de los **beta-bloqueantes** se conoce desde hace muchos años, pero se desconoce el mecanismo de acción en cuanto a profilaxis de migraña. Su acción betabloqueante no explica su efecto preventivo ni su efecto antiespasma arterial; es posible que modifiquen de alguna forma la concentración o recaptación de adrenalina o serotonina a nivel de la sinapsis en SNC. De demostrada eficacia en profilaxis de migraña son. propranolol, nadolol, atenolol y metoprolol, siendo el propranolol el que cuenta con mayor experiencia en ensayos clínicos y experimentales. Están indicados como primera elección en tratamiento preventivo de pacientes con episodios de migraña sin aura, o en aquellos con crisis de migraña con aura típica. Especialmente indicados en sujetos que asocian ansiedad, temblor esencial o hipertensión arterial. Contraindicados en pacientes con bloqueo cardíaco, o los que tienen broncopatía obstructiva.

En cuanto al **topiramato**, se desconoce su mecanismo de acción específico en la migraña, aunque tiene múltiples mecanismos de acción antimigrañosa, tales como:

- Bloqueo de canales de calcio y sodio voltaje dependientes.
- Potenciar la acción inhibitoria del GABA.

-Antagonista glutamatérgico (al actuar sobre los receptores AMPA/kainato).

Su efecto farmacológico en la CAM consiste en el bloqueo de la depresión cortical⁴²⁶, la inhibición de la vasodilatación neurogénica⁴²⁷, y del sistema trigémino vascular en modelos animales⁴²⁸.

Es probable que esto explique la eficacia del topiramato en la profilaxis de la migraña episódica y crónica⁽⁴²⁹⁻⁴³³⁾.

En los pacientes con CAM y pacientes con cefalea crónica, el topiramato induce una reducción significativa en la frecuencia y severidad de la migraña, en el número de días por mes de cefalea y en el uso de medicamentos⁴³⁴.

En caso de no respuesta a estos fármacos, puede emplearse la **flunaricina**, que es un antagonista del calcio y el único de este grupo que ha demostrado eficacia en el tratamiento preventivo de la migraña. Al igual que ocurre con los betabloqueantes, se desconoce el auténtico mecanismo de acción en la prevención de migraña. Se sabe que bloquea los canales de calcio, evitando la entrada de calcio al interior de la neurona; pero es posible que no actúe por estos mecanismos, pues otros antagonistas del calcio más selectivos no son útiles en la migraña.

Probablemente, la eficacia de la flunaricina se deba a una interacción con diversos neurotransmisores, como óxido nítrico, serotonina, dopamina.

Está indicado en migraña con y sin aura con intolerancia o contraindicaciones a betabloqueantes y topiramato.

La siguiente opción es el **ácido valproico**. Algunos fármacos antiepilépticos fueron ensayados en diversos estudios, y se vio demostrada eficacia en migraña para el ácido valproico y topiramato. Esta eficacia ha llevado a conocerlos como neuromoduladores.

El ácido valproico incrementa la síntesis e inhibe la degradación (por bloqueo del enzima GABA transaminasa) del aminoácido inhibidor gamma amino butírico (GABA). Hay evidencia de que este fármaco, a través de los receptores Gaba A, ejerce acciones inhibitorias sobre el sistema trigéminovascular.

Además, este fármaco activa el enzima glutamato descarboxilasa, lo que lleva a una reducción de los niveles cerebrales del aminoácido excitador glutamato. Recordemos que el glutamato parece ser uno de los responsables del fenómeno de la depresión cortical propagada.

Es el fármaco de elección en migraña con y sin aura, con intolerancia o contraindicaciones a betabloqueantes y topiramato, y en casos de epilepsia con migraña.

Se ha demostrado que la utilización de tratamiento combinado con un beta-bloqueante y un antiepiléptico (topiramato o ácido valproico) añade un plus de eficacia, probablemente por su efecto sinérgico, al ser medicaciones con mecanismos de acción complementarios⁴³⁵.

Por otro lado, la infiltración pericraneal con **toxina botulínica** tipo A ha demostrado también cierta eficacia como tratamiento coadyuvante. Consiste en inyectar 155 unidades en diferentes localizaciones de la cabeza y el cuello cada 3 meses, siguiendo un protocolo aprobado por la Administración de alimentos y fármacos (FDA) que fue basado en evidencia médica (PREEMPT). La eficacia de la toxina puede desaparecer, por lo que se requiere a menudo repetir el tratamiento. Después de un tiempo las inyecciones se pueden descontinuar o atrasar, para evaluar si la cefalea reaparece y si ese es el caso, cuan frecuente es.

Esta toxina es usada en más de 40 países en pacientes con migraña crónica, por su capacidad para bloquear la unión neuromuscular, aunque su mecanismo de acción en la migraña no está del todo claro. Algunos estudios preclínicos tanto in vivo como in vitro, muestran que esta toxina inhibe la

secreción de mediadores nociceptivos, tales como el glutamato, la sustancia P y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) por parte de las fibras nociceptivas a través de mecanismos periféricos.

Se piensa que esta sustancia debe de inhibir la sensibilización de las fibras sensoriales trigeminales periféricas, con lo cual, module la actividad de neuronas trigeminales centrales, y así se induce indirectamente a la inhibición de la migraña.

Se han realizado numerosos estudios inyectando la toxina tipo A en varios músculos de cabeza y cuello y demuestran que este tratamiento conlleva a una reducción significativa en la frecuencia de las crisis, la gravedad de los síntomas, el uso de medicación para las crisis, los vómitos asociados...

Para pacientes con CAM que presentan, además, otras patologías asociadas, existen diversas opciones de tratamiento farmacológico, que incluyen antidepresivos, anticonvulsivos, ansiolíticos, etc (Tabla 3).

<u>Agente Terapéutico</u>	<u>Neurotransmisor</u>	<u>Condición patológica</u>
Antidepresivos tricíclicos	5-HT, noradrenalina y dopamina	CAM, migraña y desorden obsesivo-compulsivo
Agonistas 2-adrenérgicos	Noradrenalina	CAM y adicción a drogas
Inhibidores selectivos recaptación 5-HT	5-HT	CAM, migraña y desorden obsesivo-compulsivo
Antiepilépticos	Glutamato y GABA	CAM y migraña

Tabla 3. Posible tratamiento farmacológico para tratar cefalea por abuso de medicación y otras condiciones patológicas^(50,436).

Los *antidepresivos tricíclicos* tales como amitriptilina y nortriptilina son agentes usados para el tratamiento profiláctico de la migraña y la cefalea tensional crónica^(505,506). La amitriptilina se suele usar en pacientes con CAM.

En pacientes con CAM que son depresivos, un antidepresivo tricíclico podría tratar ambas patologías⁽⁴³⁷⁻⁴³⁹⁾. Estos fármacos han demostrado ser efectivos en un amplio rango de enfermedades psiquiátricas. Tienen un importante efecto sobre el sistema de neurotransmisión de la serotonina 5-HT, la cual está involucrada en un importante número de funciones, incluyendo estado de ánimo, agresividad, conducta sexual y dolor.

Algunos de los nuevos antidepresivos, tales como la *venlafaxina*, tienen también efectos sobre el sistema de neurotransmisión de la noradrenalina, el cual también parece ser importante en los desórdenes relacionados con el estado de ánimo y la ansiedad⁴³⁷.

Estos nuevos fármacos, debido a su especificidad en la recaptación de serotonina y noradrenalina

carecen de la mayoría de efectos adversos de los antidepresivos tricíclicos y de los inhibidores de las monoamino oxidasas.

En consecuencia, estos son generalmente los tratamientos de primera línea en la depresión mayor, pánico, fobia social, estrés postraumático y bulimia⁽⁴³⁷⁻⁴³⁹⁾, y su posible aplicación en el tratamiento de la CAM debería ser explorado.

La posibilidad de usar un **neuroléptico atípico** en el tratamiento de la CAM y otras formas de cefalea crónica ha atraído gran interés recientemente.

La olanzapina es un antipsicótico atípico que ha sido usado en el tratamiento de la CAM y cefaleas crónicas refractarias⁴⁴⁰.

Por otra parte, se suelen usar fármacos **antiepilépticos** como agentes terapéuticos profilácticos en migraña y CAM. La modulación de canales de sodio y calcio voltage dependiente es el mayor objetivo para la mayoría de los fármacos antiepilépticos⁴⁴¹.

Sin embargo, otro grupo de fármacos antiepilépticos también modula la transmisión mediada por GABA y glutamato⁴⁴¹, y algunos pueden ser de mayor interés para el tratamiento de la CAM.

El ácido valproico, la gabapentina, el topiramato han sido estudiados para el tratamiento preventivo de la migraña⁽⁴⁴²⁻⁴⁴⁵⁾.

Cerca de la mitad de los pacientes tratados con ácido valproico tienen una reducción significativa de la frecuencia de las cefaleas, a pesar de que su uso puede provocar efectos adversos tales como astenia (pérdida de peso), vómitos, somnolencia, temblor y alopecia. Su administración intravenosa en el tratamiento de la cefalea crónica ha sido investigado⁴⁴⁵ y en consecuencia, su aplicación podría ser considerada para la CAM en futuros estudios.

Con la administración de gabapentina, se ha observado una reducción significativa en la frecuencia de la migraña⁴⁴⁴, a pesar de que los pacientes suelen presentar efectos adversos tales como somnolencia y mareo^(443,444).

Resumiendo, podríamos decir que el fármaco indicado en pacientes con migraña crónica y CAM es el topiramato. También se ha visto que es útil la administración de toxina botulínica. Todos los demás fármacos preventivos suelen usarse, pero sin certeza de efectividad.

1.3.10. Pronóstico y Evolución

Son escasos los estudios realizados a largo plazo en los pacientes con **cefalea por abuso de medicación**, y además los disponibles arrojan resultados contradictorios, lo que puede ser debido a diferencias metodológicas.

No está claro si existen **factores pronósticos en la evolución** de estos pacientes.

Algunos autores opinan que existen factores que influyen en el mejor o peor pronóstico.

Con el **mejor pronóstico** se han relacionado los siguientes factores:

- La historia previa de migraña.
- Un menor tiempo de evolución de consumo de analgésicos.
- El consumo de analgésicos simples
- Tomar tratamiento preventivo se ha relacionado con mejor pronóstico.

En el caso del *peor pronóstico*, los factores serían:

- Historia previa de cefalea tensional.
- Mayor tiempo de evolución de consumo de analgésicos.
- Abuso de ergóticos, opiáceos y analgésicos combinados.

El *éxito en el tratamiento* se define como la ausencia de cefalea o la mejoría en el 50% o más de la sintomatología en relación a los días de presentación.

La *recaída* en estos pacientes depende de 2 factores: el tipo de cefalea primaria y el medicamento de abuso.

En relación a la recaída, diversos estudios indican que el riesgo es más elevado en los 12 primeros meses, aunque son diferentes los porcentajes de recaída reportados por varios autores: Trucco⁴⁴⁶, del 22-44%; Zidverc⁴⁴⁷ y Baumgartner¹⁵⁵, del 60-75%; Andrasik⁴⁴⁸, Katsarava⁴⁴⁹, Hagen⁴⁵⁰ y Fritsche⁴⁵¹, del 40-60 %.

Un amplio estudio prospectivo indicó un ratio de recaída del 38% en los primeros 12 meses tras la retirada del abuso⁴⁵² y del 42% tras 4 años⁴⁵³. Esos datos se generaron en cohortes idénticas, lo cual sugiere que los primeros doce meses son el periodo más crítico.

El riesgo de recaída disminuye si el abuso de medicación se evita durante 12 meses tras la retirada y, en general, se considera que el tratamiento ha sido exitoso si la mejoría lograda tras la detoxificación con o sin profilaxis se mantiene al año de seguimiento^(447,452, 454-457).

Son diversos los factores que se consideran de riesgo de recaída, como el sexo masculino, el diagnóstico de cefalea tensional, la frecuencia de la cefalea primaria, una mayor severidad de la migraña, larga historia de abuso de fármacos, un mayor número de tratamientos profilácticos, el consumo de múltiple clase de fármacos analgésicos o de fármacos que contengan codeína, el abandono de ergotamínicos o triptanes más que el de analgésicos, continuar con el fármaco que fue objeto de abuso, mala calidad del sueño, dolor corporal y discapacidad por la cefalea crónica⁴⁵⁸. La comorbilidad psiquiátrica también se ha sugerido ser un predictor de respuesta reducida al tratamiento^(459,460).

Ciertos estudios han investigado el pronóstico de CAM, especialmente los ratios y posibles predictores de recaída. La mayor parte de ellos, sin embargo, son de carácter retrospectivo.

En un estudio prospectivo de 98 pacientes con CAM, llevado a cabo en Alemania, se observó una tasa de recaídas del 38% en el año de seguimiento. La tasa de recaída en pacientes con cefalea tensional fue mayor, que en pacientes con migraña (73% vs 22%). Pacientes con previo abuso de triptanes presentaron menores tasas de recaídas (19%), respecto a la ergotamina (20%) y los analgésicos combinados (58%)⁴⁵².

Otro estudio alemán, en este caso retrospectivo, describió que el 48.5% de los pacientes tuvieron recaídas a 4 años de seguimiento. Las variables demográficas estudiadas como sexo, edad y las características de la cefalea no se asociaron con las tasas de recaídas⁴⁵¹.

Estudios retrospectivos en Austria y Alemania sugirieron ratios de recaída entre un 32,7% (en 5 años)⁴⁶¹ y un 48% (en 4 años)⁴⁵¹.

La prevención representa el aspecto crucial para la CAM, y son numerosos los estudios que muestran el papel fundamental que juega la información a los pacientes con cefalea sobre el riesgo

que supone el abuso de medicación⁴⁶².

1.4. FUNDAMENTO DEL TRABAJO

La cefalea por abuso de medicación (CAM) presenta, en la población general, una prevalencia del 1,5%, y está asociada con una considerable morbilidad a largo plazo.

Los pacientes que experimentan este tipo de cefalea tienen, por lo general, una cefalea primaria como migraña o cefalea tensional, que cambia a un patrón diario o casi diario en donde la causa del mismo se asocia con el abuso de medicamentos, experimentando un cambio en la frecuencia o tipo de su cefalea.

Se trata de un motivo de consulta muy frecuente, tanto en urgencias como en asistencia primaria o especializada, y sin duda alguna es uno de los problemas que tiene mayor repercusión en la persona que la padece, tanto por el sufrimiento que comporta por el dolor, como por las enormes implicaciones sanitarias y socio laborales que provoca, así como un elevado coste derivado de gastos directos e indirectos.

Constituye una condición médica difícil de tratar y su curación resulta, en la gran mayoría de los casos, una tarea ardua, debido a la dificultad para lograr que el paciente abandone el abuso de la medicación, o se adhiera a la pauta de tratamiento indicada, entre otros inconvenientes.

Cabe mencionar el tema de la comorbilidad asociada a la CAM, que supone un peldaño más de dificultad a la hora de abordar el tratamiento de estos pacientes. Tal es el caso de enfermedades que cursan con dolor, como la fibromialgia, que refuerzan el consumo de analgésicos en los pacientes, las patologías psiquiátricas, como el síndrome obsesivo compulsivo, la depresión y ansiedad, que favorecen el abuso de medicación y la dependencia, y los trastornos del sueño, muy relacionados con la cefalea en general.

Es habitual, dependiendo de la fase de cronificación de la cefalea, el abandono o no del abuso, que algunos pacientes presenten una cefalea refractaria a múltiples tratamientos preventivos, y esto provoque un largo historial de tratamientos hasta encontrar aquel que consiga disminuir las crisis.

Tal como muestra la práctica clínica, así como los estudios al respecto, un factor clave en el abordaje terapéutico es el abandono del abuso de medicación. De tal forma que, una vez logrado este primer objetivo, un adecuado tratamiento preventivo tiene mayor probabilidad de ser efectivo.

La mayoría de los pacientes mejoran como resultado de la detoxificación, aunque, a los pocos meses, más del 45% recae nuevamente en el abuso de drogas sintomáticas. Por ello, el enfoque de cuidados adoptado durante el período de seguimiento es de vital importancia, y es el profesional sanitario un puntal importante, pues debe insistirle al paciente en la importancia de abandonar el abuso de analgésicos.

El resultado a largo plazo tras el éxito de la terapia de retirada se define como sin cefalea en lo absoluto o mejoría de más del 50% de las crisis/mes.

Con estos precedentes, consideramos de vital importancia conocer las características de los pacientes con cefalea por abuso de nuestro entorno sanitario, con el fin de afinar en las pautas de diagnóstico y tratamiento, analizando el patrón de abuso, efectividad de los tratamientos pautados, comorbilidad, etc.

Hipótesis de trabajo

La cefalea por abuso de analgésicos es un proceso frecuente y de gran relevancia en la actualidad. La cefalea primaria, migraña ó cefalea de tensión episódica, mantenida así durante años se convierte con frecuencia en un proceso crónico y enormemente refractario a las medidas indicadas. Se trata por tanto con mayor frecuencia de mujeres que han padecido de dolor episódico durante años y que pasan a una situación de cefalea diaria invalidante a lo que contribuye la ingesta continua de medicación sintomática.

Tanto para su desarrollo como para la evolución de la enfermedad contribuyen determinados factores que son específicos de los pacientes que la padecen.

La población con CAM de nuestro entorno tiene unas características especiales con patrón de cefalea, factores de riesgo y fármacos utilizados diferenciados.

Hay que considerar que la evolución de los pacientes depende en gran medida de la participación e implicación del propio enfermo con CAM. Es difícil que se sigan las indicaciones y recomendaciones médicas. Estos elementos contribuyen lógicamente en la evolución clínica de los pacientes y con frecuencia no se logran los resultados esperados.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

II. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

2.1. OBJETIVOS PRINCIPALES

- Estudiar la población con cefalea por abuso de medicación en sus aspectos demográficos y clínicos.
- Evaluar las recomendaciones y medidas terapéuticas indicadas por parte del médico y el grado de seguimiento de los pacientes con CAM; haciendo especial hincapié en el abandono del hábito de abuso y a otras medidas terapéuticas.
- Examinar la pauta de tratamiento llevada a cabo, tanto a nivel de fármacos preventivos, como de sintomáticos, y valorar la efectividad de los mismos.
- Analizar la evolución de los pacientes desde el momento del diagnóstico de CAM y la indicación de plan de actuación y medidas terapéuticas.

2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Valorar los aspectos diagnósticos y terapéuticos implicados en los pacientes con CAM.
- Estudiar una serie de datos que pueden considerarse básicos en el desarrollo y evolución de este proceso, tales como:
 - Patrón y fármacos sintomáticos de abuso
 - Factores de riesgo y comorbilidad asociada
 - Síntomas generales y asociados a la cefalea
 - Factores desencadenantes de las crisis
 - Tipo y frecuencia mensual de las crisis
 - Tiempo de evolución de su cefalea primaria (migraña)
 - Hábitos tóxicos

MATERIALES Y METODOLOGÍA

III. MATERIALES Y METODOLOGÍA

3.1. SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Para intentar cumplir los objetivos planteados en este estudio queríamos contar con el mayor número posible de pacientes diagnosticados de cefalea por abuso de medicación (CAM) y migraña crónica, en seguimiento en el Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla (Servicio de Neurología), con el fin de tener una muestra lo más representativa posible de la población de la provincia de Sevilla y un mayor impacto estadístico. Este hospital atiende a una población aproximada de 800.000 habitantes.

Para ello, hemos examinado las historias clínicas de estos pacientes, y realizando llamadas telefónicas previo consentimiento informado, creamos nuestra propia base de datos.

3.2. DEFINICIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO: Criterios de inclusión

Revisando las historias clínicas de los pacientes, encontramos 102 pacientes (89 mujeres y 13 hombres) con diagnóstico de CAM y migraña crónica en seguimiento por el Servicio de Neurología, entre abril de 2010 y junio de 2015.

Los criterios de inclusión son los siguientes:

- Diagnóstico de cefalea por abuso de medicación (CAM) y migraña crónica, según los criterios establecidos por la III Edición de la Clasificación Internacional de las Cefaleas (versión beta).
- En seguimiento por el Servicio de Neurología del Hospital Virgen del Rocío de Sevilla.

Se excluyeron para el estudio descriptivo a los pacientes diagnosticados en fechas fuera del intervalo especificado y a aquellos que por cualquier razón les faltara la información de las variables de interés.

3.3. VARIABLES DEL ESTUDIO

Tomando los datos de interés clínico, farmacológico y epidemiológico de estos pacientes se ha llevado a cabo un estudio descriptivo retrospectivo.

Este estudio nos mostrará una serie de variables que van a influir en la evolución de la enfermedad, algunas van a favorecer la mejoría del paciente, y otras, por el contrario, prolongarán la dolencia en el tiempo. Las variables que se han tenido en cuenta son las siguientes:

- *Datos epidemiológicos*
- *Hábitos tóxicos*
- *Patologías o dolencias*
- *Comorbilidad y factores de riesgo*
- *Síntomas generales y asociados a la cefalea*
- *Influencia de determinados factores como desencadenantes de las crisis*
- *Frecuencia mensual de las crisis: número de días/mes que presenta cefalea.*
- *Tiempo de evolución de la cefalea primaria: número de años que el paciente padece de su cefalea primaria (migraña)*
- *Tipo de medicación (sintomática) de abuso:*
- *Si abusa habitualmente de: Benzodiacepinas/ Cafeína*
- *Frecuencia mensual del abuso de medicación: número de días/mes que toma medicación sintomática.*
- *Primer tratamiento preventivo prescrito, así como su efectividad:*
- *Segundo tratamiento preventivo prescrito, así como su efectividad:*
- *Tercer tratamiento preventivo prescrito, así como su efectividad:*
- *Cuarto tratamiento preventivo prescrito, así como su efectividad:*
- *Si se le ha prescrito tratamiento con naproxeno o prednisona en pauta descendente.*
- *Tratamiento sintomático prescrito*
- *Reducción de las crisis en un 50% o más (en 1ª y en última revisión), así como el dato global de toda la muestra.*
- *Recaída en el aumento de crisis y/o en el abuso de medicación al año del diagnóstico.*
- *Abandono del abuso de medicación (en 1ª y en última revisión), así como el dato global de la muestra.*

3.4. PROTOCOLO DE TRABAJO

Nuestro estudio se inicia en el momento del diagnóstico de cefalea por abuso de medicación (CAM) de cada paciente. Tomamos como referencia para la obtención de resultados una primera revisión, a los 4 meses (tiempo medio) desde el diagnóstico de CAM, realizada a todos los pacientes (n=102) de la muestra.

Tras esta primera revisión, realizamos un seguimiento a 87 pacientes de la muestra y tomamos los resultados de la última revisión de cada paciente, a los 19 meses (tiempo medio) de la primera revisión. Como dato global, el tiempo medio de seguimiento a los pacientes ha sido de 23 meses.

En primer lugar, se han estudiado las variables indicadas en el apartado anterior de forma general para la muestra total de pacientes.

En segundo lugar, hemos considerado necesario el estudio de la posible influencia de algunas de estas variables en la reducción de crisis de los pacientes. Del mismo modo, hemos procedido al estudio de la influencia de determinadas variables en el abandono del abuso de medicación.

3.5. METODOLOGÍA ESTADÍSTICA

Realizaremos estadística descriptiva de las variables del estudio. Para ello usaremos frecuencias absolutas y porcentajes en el caso de las variables cualitativas. Las variables cuantitativas serán resumidas mediante media (desviación estándar: DS). Se ha realizado representaciones gráficas a través de diagramas de barras y gráficos de sectores.

Para determinar la asociación entre las variables cualitativas se ha realizado el test χ^2 o el test exacto de Fischer, cuando era necesario. Para cuantificar el la asociación se ha obtenido las "odds ratio" (OR) y sus intervalos de confianza (IC) al 95%. Para determinar la asociación entre la edad y la reducción de crisis se usó la t de Student par amuestras independientes. El nivel de significación estadística, se establecerá en $p < 0'05$.

El análisis estadístico se realizará con el paquete IBM SPSS Statistic versión 19.0.

RESULTADOS

IV. RESULTADOS

4.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA

4.1.1. Datos epidemiológicos: sexo y edad

La **edad** media de los pacientes es de 44,4 años (DS: 14,21).

Observamos que los pacientes son mayoritariamente de **sexo** femenino, ya que hay 89 mujeres (87,3 %) de mujeres y 13 hombres (12,7%) (figura 7).

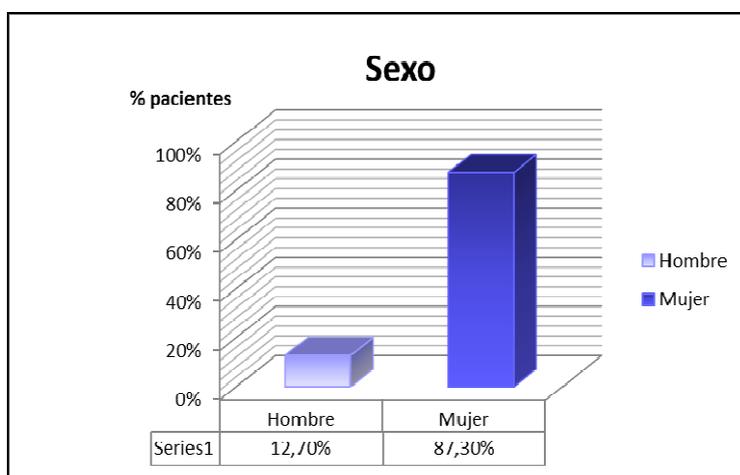


Figura 7. Sexo

4.1.2. Hábitos tóxicos

4.1.2.1. Hábito tabáquico

Observamos que 24 pacientes (23,5%) son **fumadores**, frente a 78 pacientes (76,5%), que no lo son (figura 8)

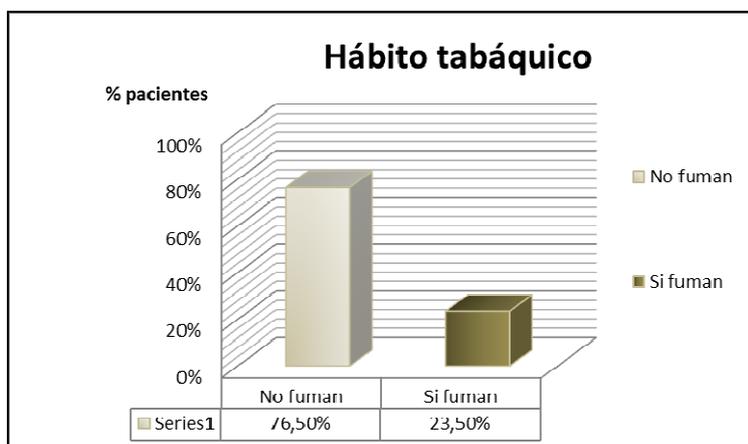


Figura 8. Hábito tabáquico

Veamos el porcentaje de pacientes que fuma cada una de las siguientes cantidades de cigarrillos al día (porcentaje válido):

Número de cigarrillos/día			
	Frecuencia (n)	Porcentaje	Porcentaje válido (%)
< 10 cigarrillos/día	4	3,9	16,6%
10-20 cigarrillos/día	18	17,6	75%
> 20 cigarrillos/día	2	1,9	8,3%
Total fumadores	24	23,5	100%
No fumadores	78	76,4	
Total	102	100,0	

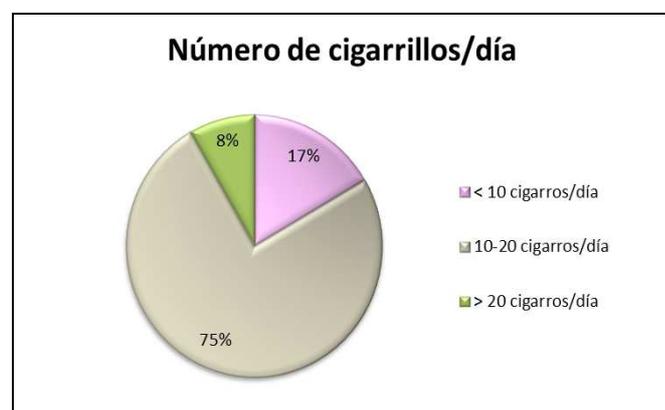


Figura 9. Número de cigarrillos diarios

4.1.3. Otras patologías

4.1.3.1. Patología musculoesquelética

Observamos que 39 pacientes (38,2%) padecen algún tipo de *patología musculoesquelética* y no la padecen 63 pacientes (61,8%) (Figura 10).

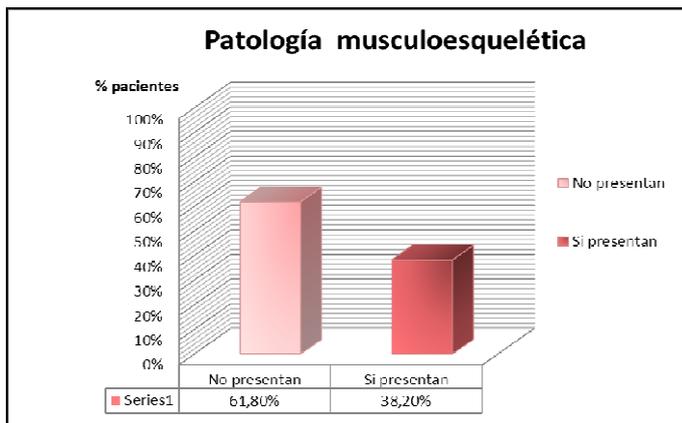


Figura 10. Patología musculoesquelética

4.1.3.2. Patología gastrointestinal

Alguna *patología gastrointestinal* está presente en 17 pacientes (16,7%), pero no en 85 pacientes (83,3%) (figura 11).

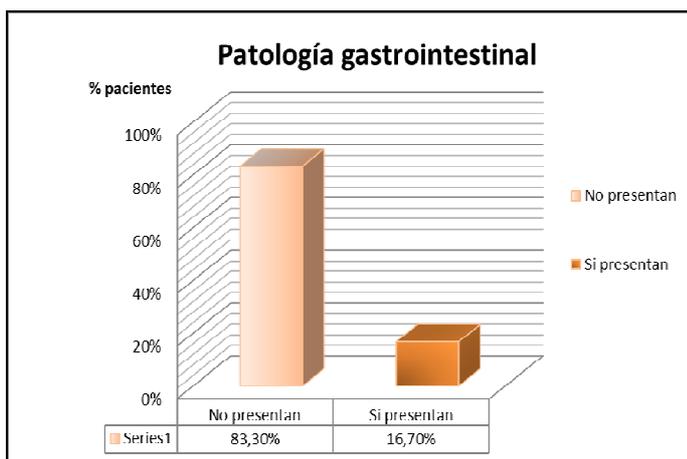


Figura 11. Patología gastrointestinal

4.1.3.3. Hipertensión arterial

En cuanto a la hipertensión arterial, la presentan 20 pacientes (19,6%), frente a 82 pacientes (80,4%), que no la presentan (figura 12).

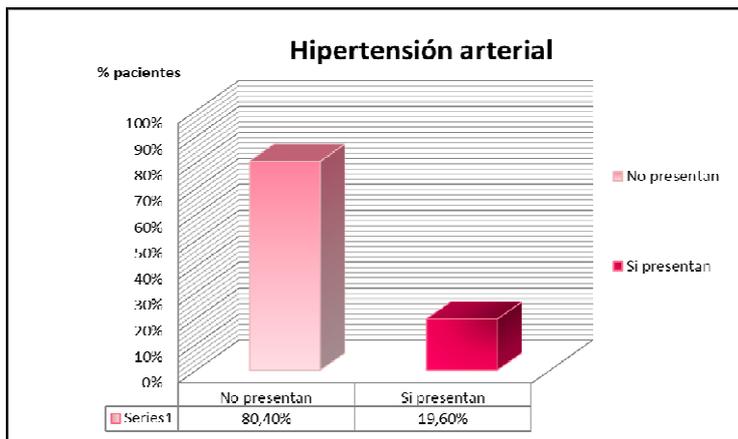


Figura 12. Hipertensión arterial

4.1.4. Comorbilidad y factores de riesgo

4.1.4.1. Alteración psicológica

Un total de 50 pacientes (49%) padece algún tipo de alteración psicológica, por el contrario 52 pacientes (51%) no la padecen (figura 13).

Observamos el porcentaje de pacientes que presenta cada una de las siguientes alteraciones.

Alteración psicológica		
	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
No alteración	52	51%
Ansiedad	10	9,8%
Depresión	24	23,5%
Sínd. Ansioso-depresivo	13	12,7%
Otras alteraciones	3	2,9%
Total	102	100%

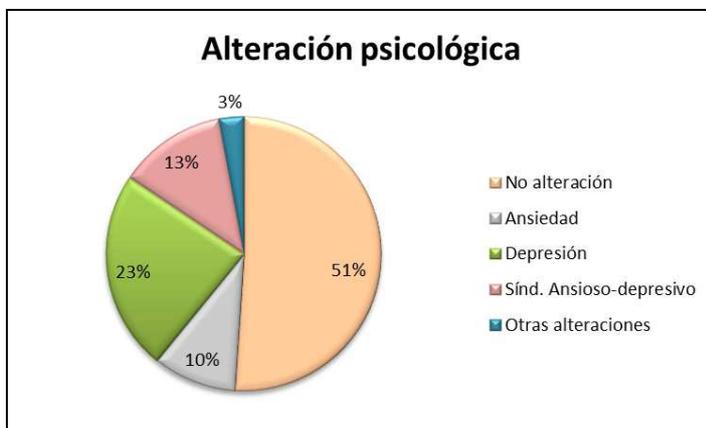


Figura 13. Alteración psicológica

4.1.4.2. Insomnio

El *insomnio* lo presentan 43 pacientes (42,2%) de nuestro estudio, siendo 59 pacientes (57,8%) los que no lo presentan (figura 14).

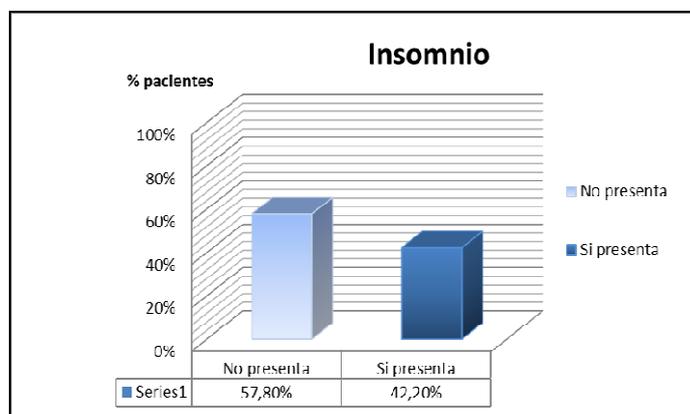


Figura 14. Insomnio

4.1.4.3. Otras patologías dolorosas

Se han detectado otras *patologías dolorosas* en 42 pacientes (41,2%), pero no las padecen 60 pacientes (58,8%). Veamos el porcentaje de pacientes que presentan cada una de las siguientes patologías:

Patología dolorosa		
	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
No presentan	60	58,8%
Hernia discal	3	2,9%
Fibromialgia	3	2,9%
Reuma	1	1%
Lumbalgia	11	10,8%
Cervicoartrosis	4	3,9%
Poliartrosis	6	5,9%
Gastralgia	2	2%
Cervicalgia	7	6,9%
Lumbaltrosis	2	2%
Sínd.rotuliano doloroso	1	1%
Discopatía	1	1%
Mialgia	1	1%
Total	102	100%

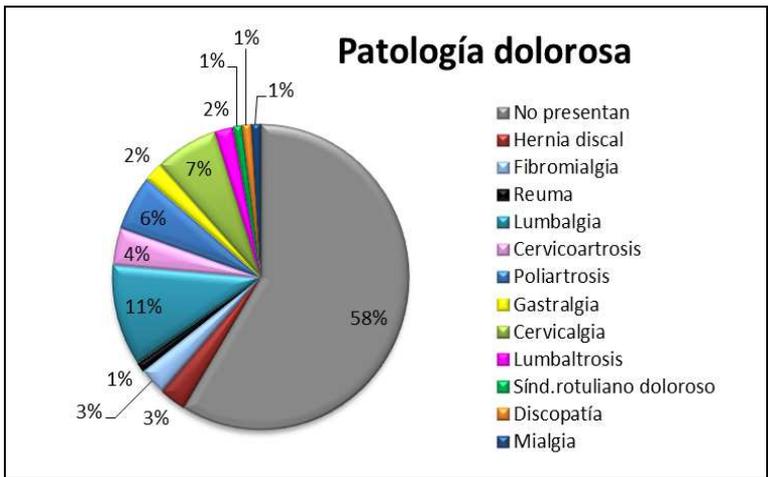


Figura 15. Patologías dolorosas

4.1.5. Síntomas generales y asociados a la cefalea

4.1.5.1. Tipo de dolor

A continuación, observamos el porcentaje de pacientes que presenta cada uno de los siguientes tipos de dolor:

Tipo del dolor		
	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Pulsátil	48	47,1
Punzante	8	7,8
Opresivo	14	13,7
Pulsátil y opresivo	23	22,5
Pulsátil y punzante	2	2,0
Opresivo y punzante	6	5,9
Pulsátil, opresivo y punzante	1	1,0
Total	102	100,0

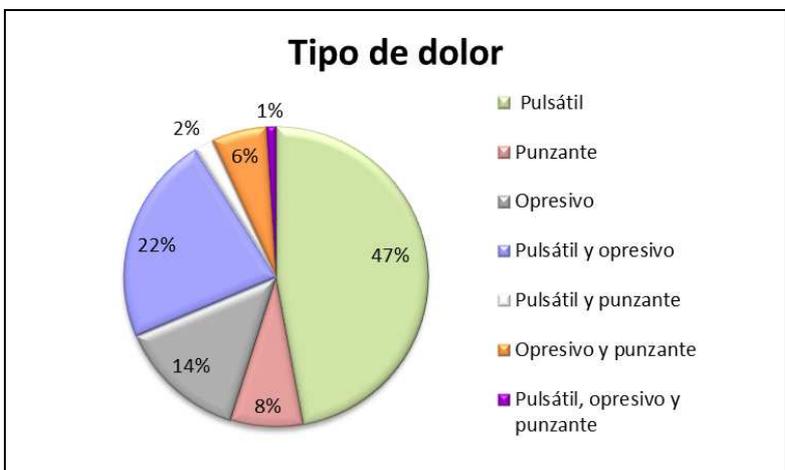


Figura 16. Tipo de dolor

4.1.5.2. Náuseas y vómitos

Las náuseas se presentan en 74 pacientes (72,5%) y no las presentan 28 pacientes (27,5%) (figura 17).

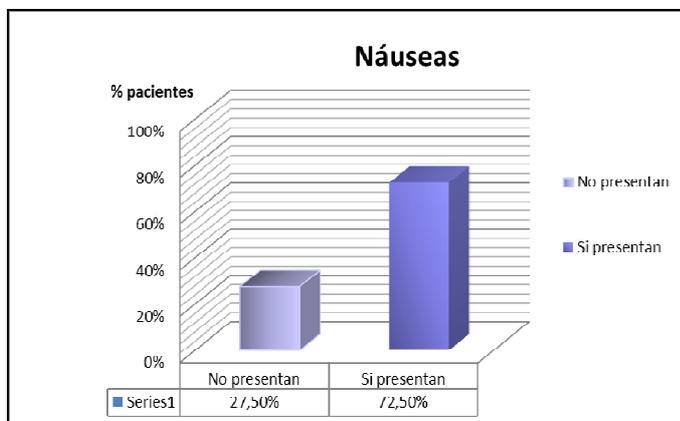


Figura 17. Náuseas

En cuanto a los vómitos, se presentan en 42 pacientes (41,2%), pero no en 60 pacientes (58,8%) (figura 18)

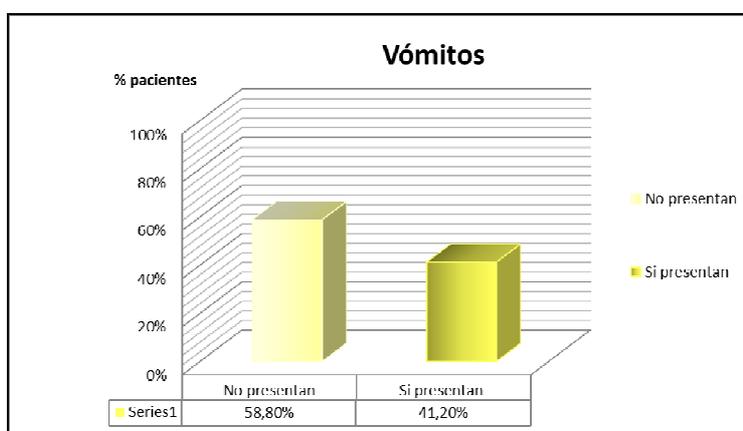


Figura 18. Vómitos

4.1.5.3. Fotofobia y fonofobia

Presentan fotofobia 83 pacientes (81,4%), frente a 19 pacientes (18,6%), que no la presentan (figura 19).

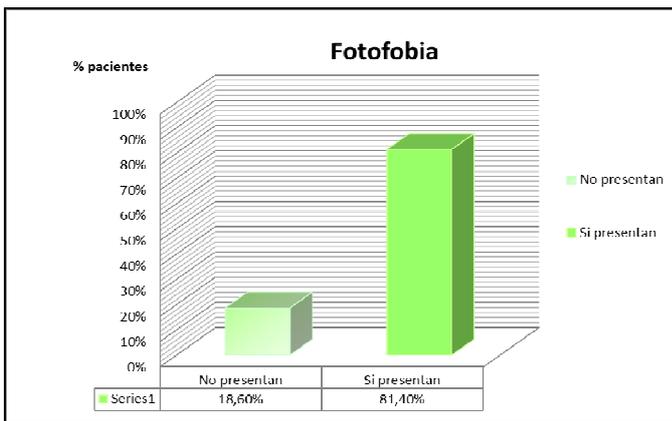


Figura 19. Fotofobia

Son 85 pacientes (83,3%) los que presentan fonofobia, frente a 17 pacientes (16,7%), que no la presentan (figura 20).

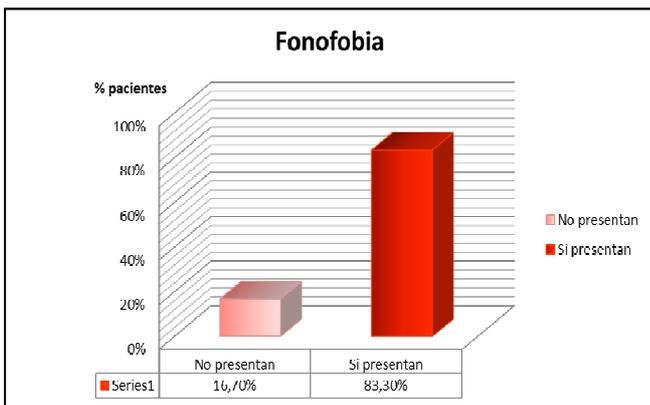


Figura 20. Fonofobia

4.1.5.4. Pérdida de concentración. Mareos

Algunos pacientes pueden padecer *pérdida de concentración*, la cual la observamos en 8 pacientes (7,8%), pero no en 94 pacientes (92,2%) (figura 21).

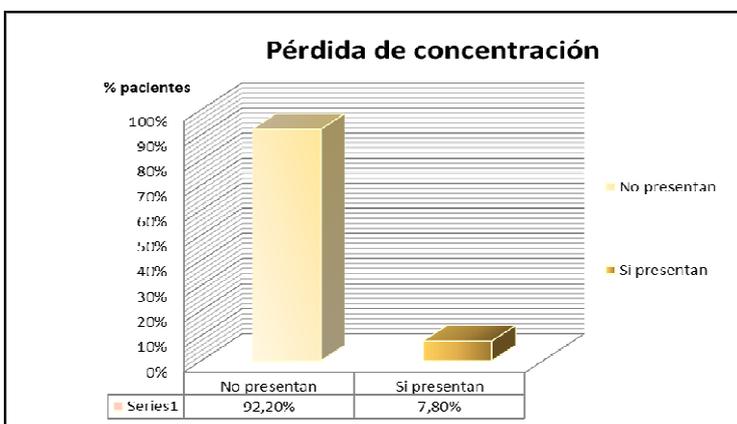


Figura 21. Pérdida de concentración

Por otro lado, son 10 los pacientes (9,8%) que presentan *mareos* y 92 (90,2%) los que no los presentan (figura 22).

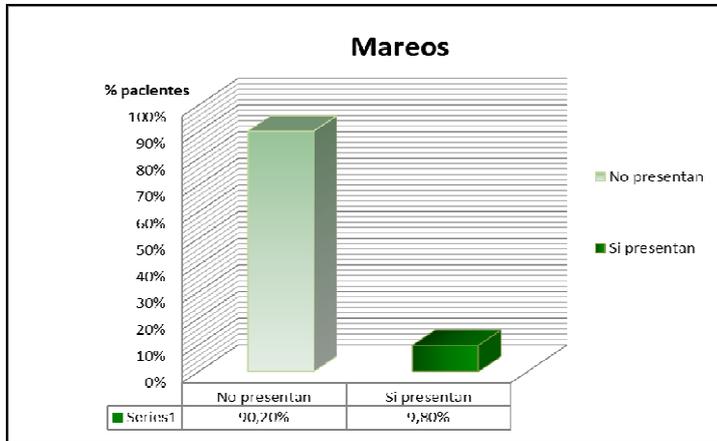


Figura 22. Mareos

4.1.6. Factores desencadenantes de las crisis

4.1.6.1. Influencia de la menstruación

Como hemos visto anteriormente, en nuestro estudio contamos con 89 mujeres (87,3%). Exponemos el porcentaje de mujeres a las que les influye la menstruación en sus crisis, así como el porcentaje de las que no:

Influencia de la menstruación

	Frecuencia (n)	Porcentaje	Porcentaje válido (%)
Mujeres No influye	43	42,2	48,3%
Si influye	46	45,1	51,7%
Total mujeres	89	87,3	100%
Hombres	13	12,7	
Total	102	100,0	

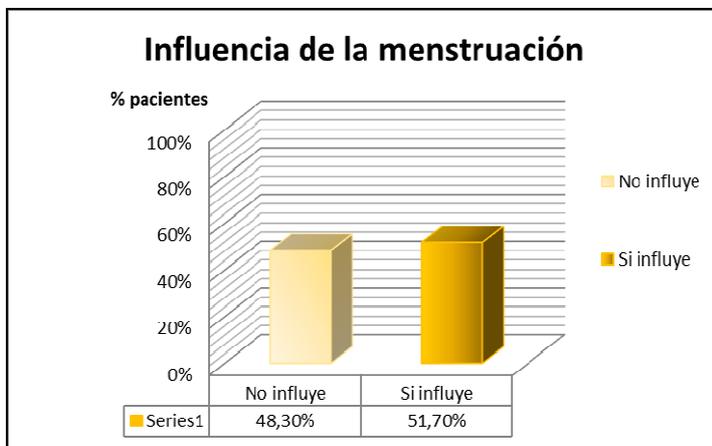


Figura 23. Influencia de la menstruación en las crisis

4.1.6.2. Influencia del estrés

En 20 pacientes del estudio (19,6%), el **estrés** es un factor desencadenante de la cefalea, mientras que en 82 pacientes (80,4%) no lo es (figura 24).

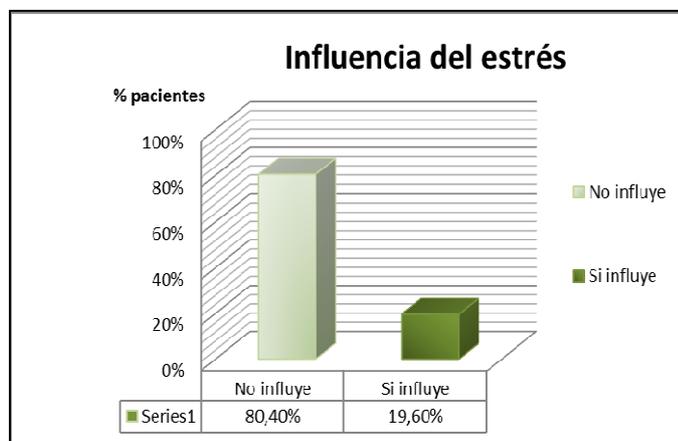


Figura 24. Influencia del estrés en las crisis

4.1.6.3. Influencia de los alimentos

Determinados **alimentos** pueden provocar las crisis de cefalea en algunos pacientes, concretamente en 3 pacientes (2,9%), pero no en 99 pacientes (97,1%) (figura 25).

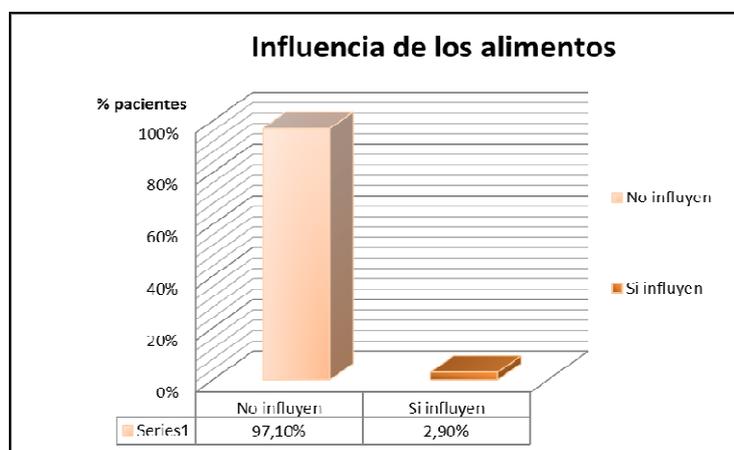


Figura 25. Influencia de los alimentos en las crisis

4.1.6.4. Influencia de los cambios atmosféricos

Los **cambios atmosféricos** también pueden provocar las crisis. Es el caso de 15 pacientes (14,7%), mientras que en 87 pacientes (85,3%) no influye (figura 26).

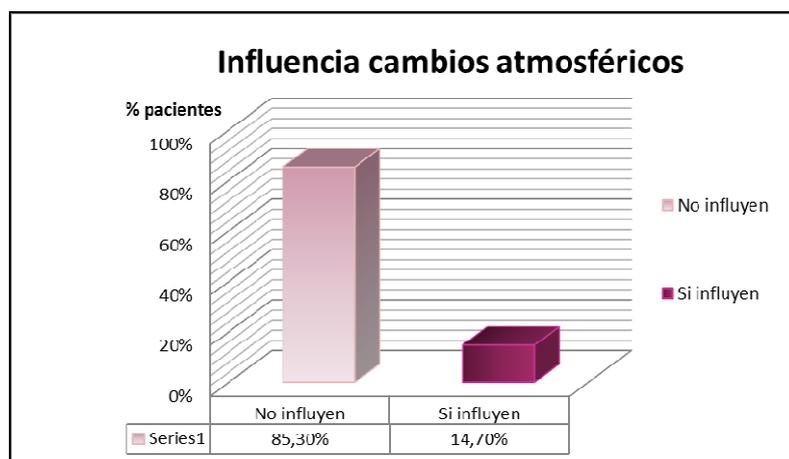


Figura 26. Influencia de los cambios atmosféricos en las crisis

4.1.7. Frecuencia mensual de las crisis

La muestra presenta un valor medio de frecuencia de crisis mensual de 24,6 días/mes (DS: 6,38).

4.1.8. Tiempo de evolución de la cefalea primaria

Los pacientes del estudio, presentan una historia de migraña como cefalea primaria de años de evolución. El valor medio de estos años de evolución es de 20,2 años (DS: 12,66).

4.1.9. Fármacos sintomáticos de abuso. Abuso de cafeína y benzodiacepinas

4.1.9.1. Fármacos sintomáticos de abuso

En la siguiente tabla podemos observar el porcentaje de pacientes que abusan de cada uno de los siguientes fármacos sintomáticos:

	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Ergóticos	1	1%
Triptanes	17	16,7%
Paracetamol	5	4,9%
AINE	27	26,5%
Opioides	3	2,9%
Analgésicos combinados	14	13,7%
Múltiple clase de fármacos	35	34,3%
Total	102	100%

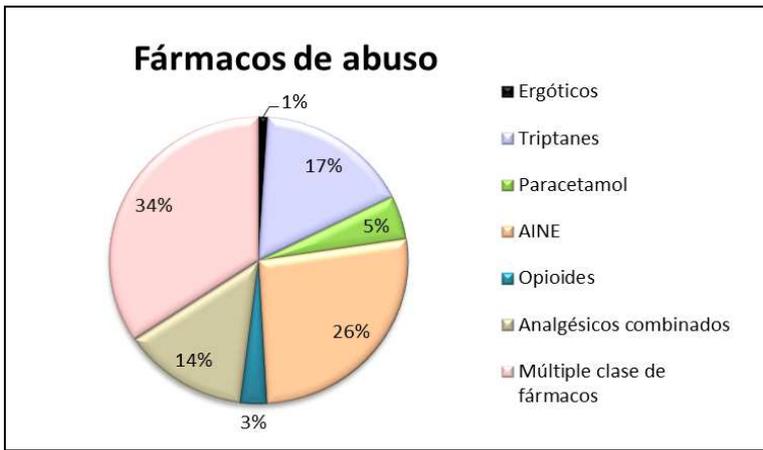


Figura 27. Fármacos sintomáticos de abuso

4.1.9.2. Abuso de cafeína

Encontramos que 10 pacientes (9,8%) abusa de **cafeína** (en bebidas o fármacos que la contengan) mientras que 92 pacientes (90,2%) no abusan (figura 28).

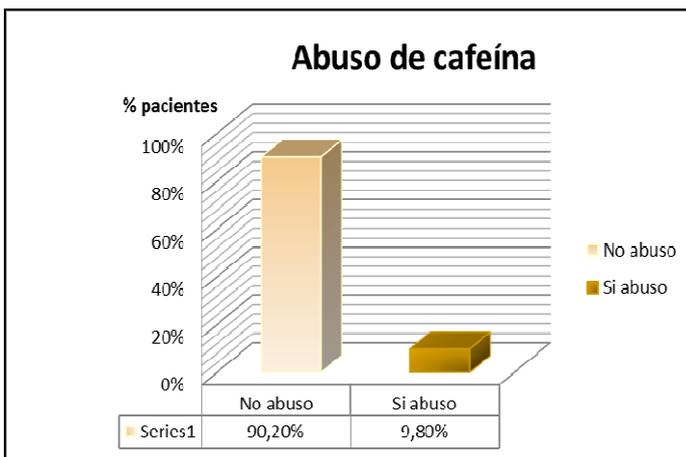


Figura 28. Abuso de cafeína

4.1.9.3. Abuso de benzodiacepinas

En cuanto al abuso de **benzodiacepinas**, lo observamos en 53 pacientes (52%), mientras que 49 pacientes (48%) no abusan (figura 29).

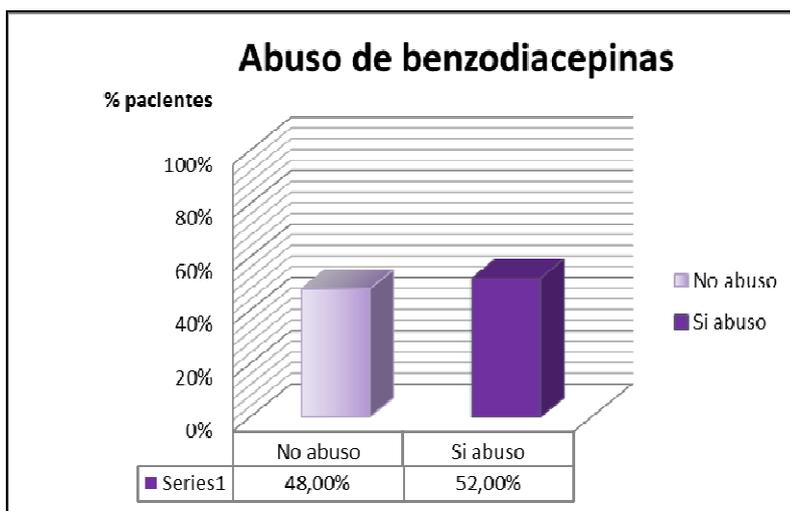


Figura 29. Abuso de benzodiazepinas

4.1.10. Frecuencia mensual del abuso

El valor medio de los días de abuso de medicación al mes para los pacientes de la muestra es de 25,7 días/mes (DS: 6,47).

4.1.11. Tratamiento sintomático prescrito

En esta tabla observamos el porcentaje de pacientes que ha recibido cada uno de los siguientes tratamientos sintomáticos.

Sintomático prescrito		
	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
AINE	6	5,9%
AINE y triptán	92	90,2%
Triptán	4	3,9%
Total	102	100%

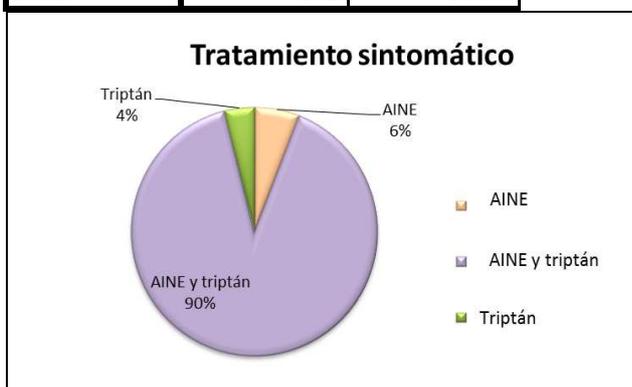


Figura 30. Tratamiento sintomático prescrito

El tratamiento de *naproxeno en pauta descendente* ha sido prescrito a 60 pacientes (58,8%), pero no ha sido prescrito a 42 pacientes (41,2%) (figura 31).

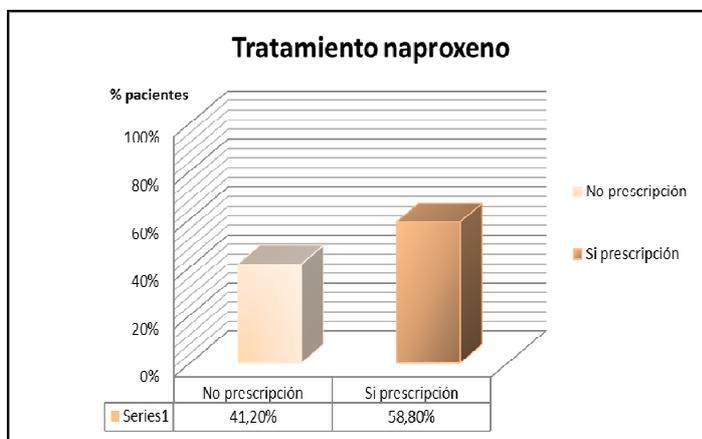


Figura 31. Tratamiento con naproxeno en pauta descendente

El tratamiento de *prednisona en pauta descendente* sólo ha sido prescrito a 3 pacientes (2,9%), mientras que 99 pacientes (97,1%) no lo recibió (figura 32).

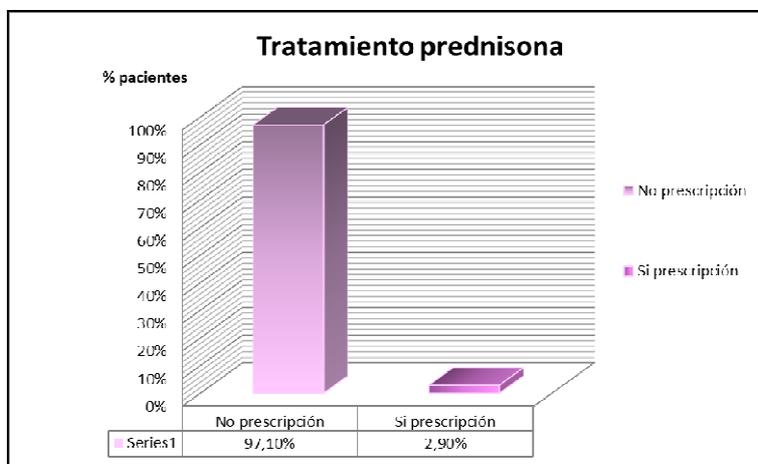


Figura 32. Tratamiento con prednisona en pauta descendente

4.1.12. Tratamiento preventivo prescrito: Efectividad (Reducción de las crisis $\geq 50\%$). Abandono del abuso de medicación.

4.1.12.1. Primera revisión

En la primera revisión, realizada a los 102 pacientes tras 4 meses (valor medio) del diagnóstico de CAM y prescripción de tratamiento, se observaron los siguientes resultados:

Tratamiento preventivo prescrito

Todos los pacientes recibieron un tratamiento preventivo. Veamos el porcentaje de pacientes que ha tomado cada uno de los siguientes tratamientos:

Primer tratamiento preventivo prescrito

	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Topiramato	13	12,7%
Propranolol	5	4,9%
Flunaricina	6	5,9%
Zonisamida	6	5,9%
Ác. valproico	1	1%
Amitriptilina	28	27,5%
Nadolol	6	5,9%
Verapamilo	1	1%
Preventivo 2 fcos	34	33,3%
Preventivo 3 fcos	2	2%
Total	102	100%

1º Tratamiento preventivo prescrito

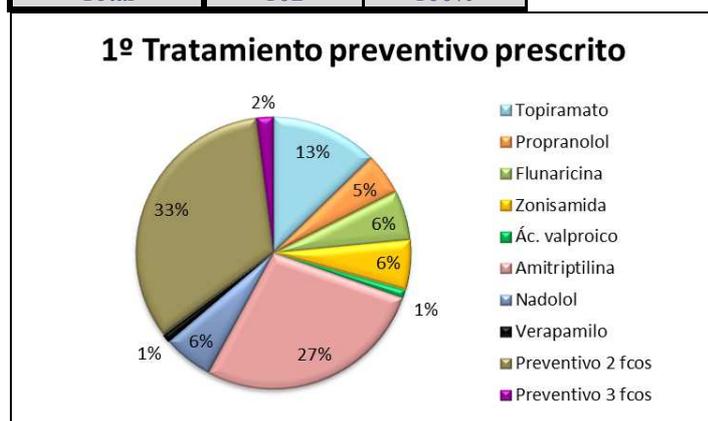


Figura 33. Primer tratamiento preventivo prescrito

Efectividad (reducción de crisis $\geq 50\%$)

La efectividad del tratamiento preventivo se mide por la reducción de $\geq 50\%$ de las crisis. El tratamiento preventivo fue efectivo en 29 pacientes (28,4%), los cuales redujeron sus crisis $\geq 50\%$, pero no lo fue en 73 pacientes (71,6%). En esta tabla, observamos el porcentaje de pacientes a los que les es efectivo cada uno de los siguientes tratamientos:

Efectividad del 1º tratamiento preventivo

	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
No efectividad	73	71,6%
Topiramato	7	6,9%
Propranolol	2	2%
Flunaricina	2	2%
Zonisamida	1	1%
Amitriptilina	4	3,9%
Preventivo 2 fcos	13	12,7%

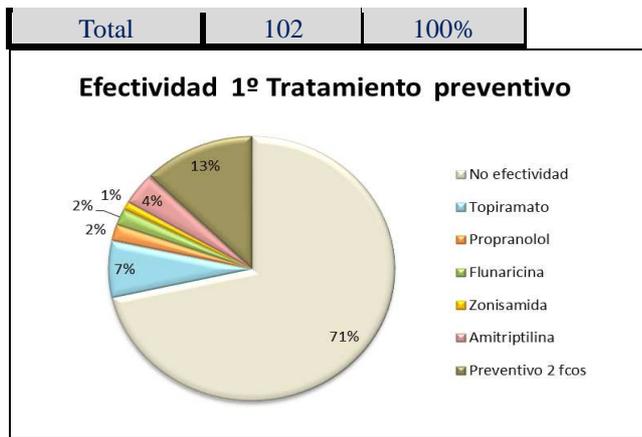


Figura 34. Efectividad del primer tratamiento preventivo

Reducción de crisis ($\geq 50\%$)

En la primera revisión, realizada a todos los pacientes de la muestra, 29 pacientes (28,4%) reducen sus crisis ($\geq 50\%$), mientras que 73 pacientes (71,6%) no las reducen.

Reducción crisis $\geq 50\%$ 1ª revisión

	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
No reducen crisis	73	71,6%
Si reducen crisis	29	28,4%
Total	102	100,0



Figura 35. Reducción de las crisis en un $\geq 50\%$ en la 1ª revisión

Abandono del abuso de medicación

En la primera revisión, realizada a todos los pacientes de la muestra, 31 pacientes (30,4%) abandonan el abuso de medicación, frente a 71 pacientes (69,6%), que no lo abandonan.

De los 31 pacientes que abandonan el abuso, 27 pacientes (87,1%) reducen sus crisis $\geq 50\%$.

Abandono de abuso en 1ª Revisión

	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
No abandono	71	69,6%
Si abandono	31	30,4%
Total	102	100%

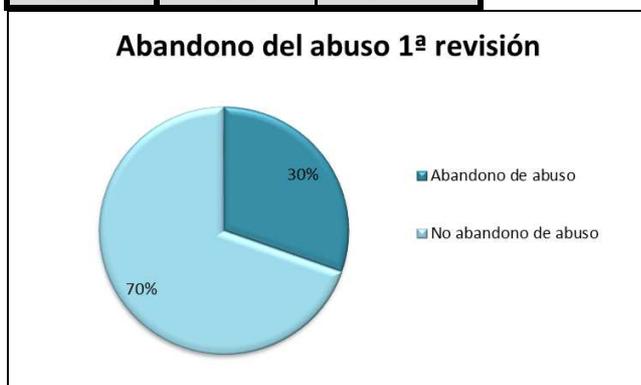


Figura 36. Abandono del abuso de medicación en la 1ª revisión

4.1.12.2. Seguimiento y última revisión

Se ha realizado un seguimiento a 87 pacientes del estudio que no pudieron ser dados de alta en la primera revisión. Este seguimiento desde la primera revisión hasta la última revisión realizada supone un periodo 19 meses (valor medio). Veamos los resultados en la última revisión.

Tratamiento preventivo prescrito

Durante este tiempo medio de 19 meses, todos estos pacientes recibieron uno o varios tratamientos preventivos. Veamos el porcentaje de pacientes que ha tomado cada uno de los siguientes tratamientos preventivos y cuales de ellos han resultado efectivos, midiendo tal efectividad por la reducción de $\geq 50\%$ de las crisis.

Segundo tratamiento preventivo prescrito

	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Topiramato	12	13,8%
Propranolol	8	9,2%
Flunaricina	3	3,4%
Zonisamida	2	2,3%
Ác. valproico	4	4,6%
Amitriptilina	6	6,9%
Nadolol	2	2,3%
Metoprolol	1	1,1%
Bisoprolol	1	1,1%
Pregabalina	1	1,1%
Lacosamida	1	1,1%
Preventivo 2fcos	34	39,1%
Preventivo 3fcos	5	5,7%

Toxina botulínica	7	8%
Total	87	100%

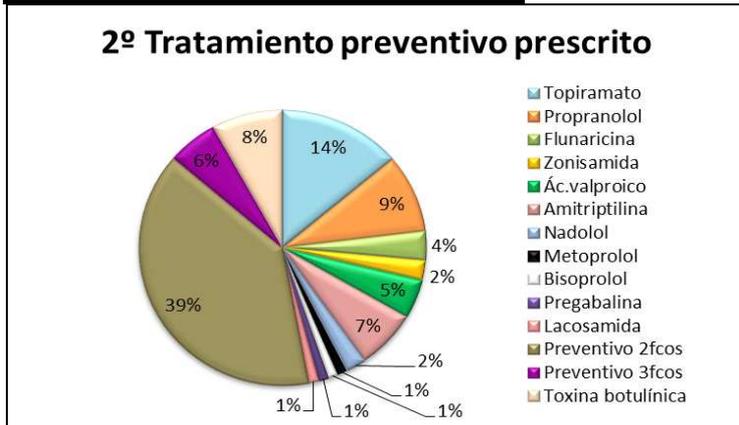


Figura 37. Segundo tratamiento preventivo prescrito

Tercer tratamiento preventivo prescrito

	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Topiramato	3	3,4%
Propranolol	3	3,4%
Flunaricina	1	1,1%
Zonisamida	3	3,4%
Amitriptilina	1	1,1%
Nadolol	2	2,3%
Preventivo 2fcos	23	26,4%
Preventivo 3fcos	3	3,4%
Toxina botulínica	8	9,2%
Total prescripción	47	54%
No prescripción	40	46%
Total	87	100%

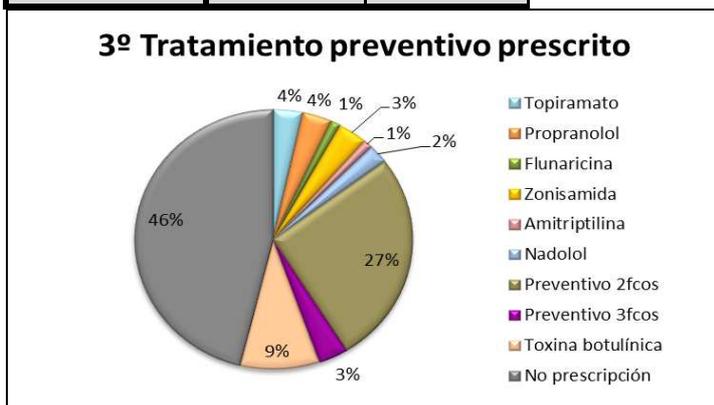


Figura 38. Tercer tratamiento preventivo prescrito

Cuarto tratamiento preventivo prescrito

	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Topiramato	1	1,1%
Zonisamida	1	1,1%
Amitriptilina	1	1,1%
Preventivo 2fcos	13	14,9%

Preventivo 3fcos	3	3,4%
Toxina botulínica	4	4,6%
Total prescripción	23	26,4%
No prescripción	64	73,6%
Total	87	100%

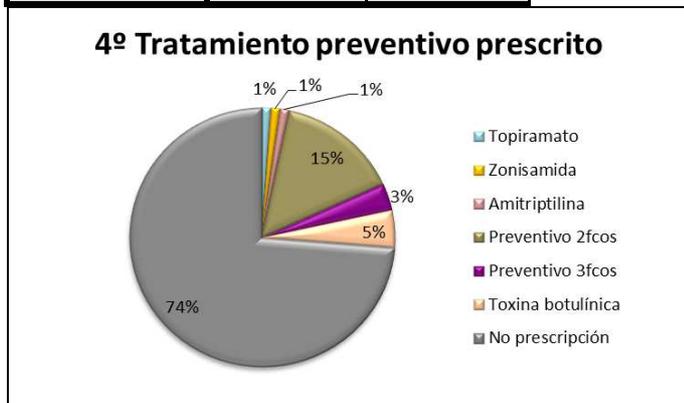


Figura 39. Cuarto tratamiento preventivo prescrito

Efectividad (reducción de crisis $\geq 50\%$)

La efectividad del tratamiento preventivo se mide por la reducción de $\geq 50\%$ de las crisis. En esta última revisión, de los tratamientos preventivos prescritos a cada paciente durante estos 19 meses, se observa que, al menos uno de ellos ha sido efectivo en 44 pacientes (50,6%), pues han reducido sus crisis $\geq 50\%$, pero no lo ha sido en 43 pacientes (49,4%). En esta tabla, observamos el porcentaje de pacientes a los que les es efectivo cada uno de los siguientes tratamientos:

Efectividad del tratamiento preventivo

	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
No efectividad	43	49,4%
Topiramato	5	5,7%
Propranolol	4	4,6%
Flunaricina	1	1,1%
Zonisamida	2	2,3%
Amitriptilina	2	2,3%
Preventivo 2fcos	21	24,1%
Preventivo 3 fcos	3	3,4%
Toxina botulínica	6	6,9%
Total	87	100%

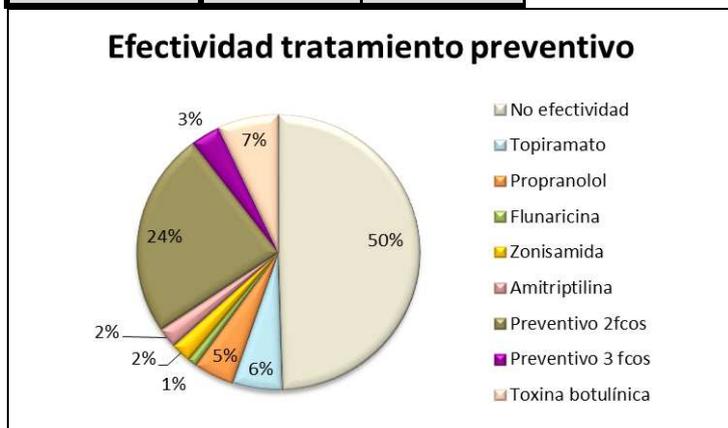


Figura 40. Efectividad del tratamiento preventivo

Recaída (aumento de las crisis) tras 1 año del diagnóstico

De los 29 pacientes que redujeron sus crisis ($\geq 50\%$) en la primera revisión, 4 pacientes (13,8%) han vuelto a empeorar durante este seguimiento posterior (a los 12 meses del diagnóstico), formando parte de los 43 pacientes que en la última revisión no han reducido sus crisis.

Recaída (aumento de crisis) tras 1ª revisión

	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
No recaída	25	86,2%
Si recaída	4	13,8%
Pacientes reducen crisis en la 1ª revisión	29	100%

Reducción de crisis ($\geq 50\%$) en la última revisión

En la última revisión, realizada a 87 pacientes de la muestra, 44 pacientes (50,6%) reducen sus crisis ($\geq 50\%$), mientras que 43 pacientes (49,4%) no las reducen.

Reducción crisis $\geq 50\%$ última revisión

	Frecuencia (n)	Porcentaje	Porcentaje válido (%)
No reducen crisis	43	42,2	49,4%
Si reducen crisis	44	43,1	50,6%
Total revisión	87	85,3	100%
No revisión	15	14,7	
Total	102	100,0	



Figura 41. Reducción de las crisis $\geq 50\%$ en la última revisión

Recaída en el abuso de medicación tras 1 año del diagnóstico

De igual modo, de los 31 pacientes que han abandonado el abuso de medicación en la primera revisión, 5 pacientes (16,1%) vuelven al abuso durante este seguimiento posterior (a los 12 meses del diagnóstico), formando parte de los 37 pacientes que en la última revisión no han abandonado dicho abuso.

Recaída en el abuso de medicación tras 1ª revisión

	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
No recaída	26	83,9%
Si recaída	5	16,1%
Pacientes abandonan abuso en la 1ª revisión	31	100%

Abandono del abuso de medicación en la última revisión

En la última revisión, de entre los 87 pacientes revisados, 50 pacientes abandonan el abuso (57,5%) y 37 pacientes (42,5%) no lo abandonan.

De los 50 pacientes que abandonan el abuso, 42 pacientes (84%) reducen sus crisis $\geq 50\%$.

	Frecuencia (n)	Porcentaje	Porcentaje válido (%)
No abandonan abuso	37	36,3	42,5%
Si abandonan abuso	50	49	57,5%
Total revisión	87	85,3	100%
No revisión	15	14,7	
Total	102	100	

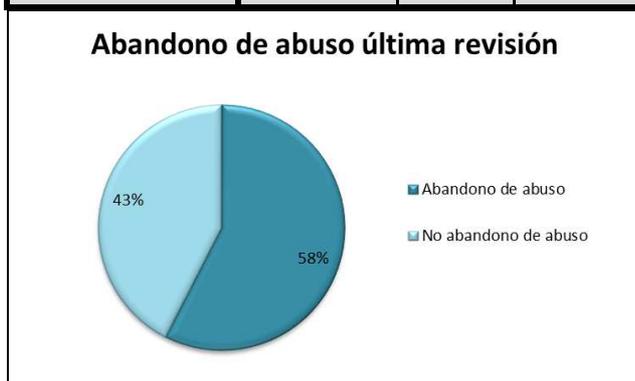


Figura 42. Abandono del abuso de medicación en la última revisión

4.1.12.3. Resultados globales de la muestra (reducción de crisis y abandono de abuso medicación)

Reducción de crisis ($\geq 50\%$) (datos globales de la muestra)

Como datos globales de reducción de crisis ($\geq 50\%$) de toda la muestra, tras todas las revisiones, tenemos los siguientes datos:

Reducción crisis $\geq 50\%$

	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
No reducen	46	45,1%
Si reducen	56	54,9%
Total	102	100%

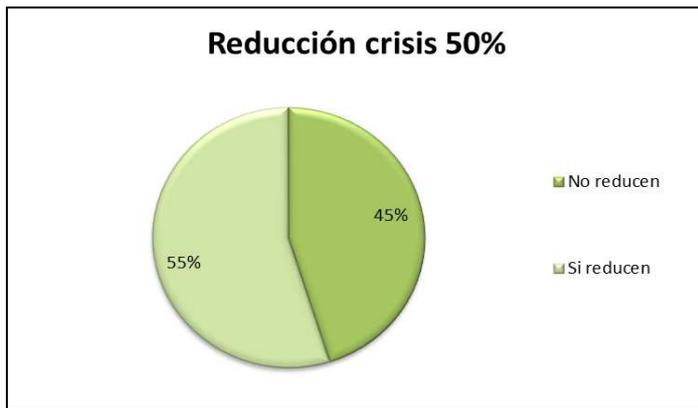


Figura 43. Reducción global de las crisis ($\geq 50\%$)

Abandono del abuso de medicación (datos globales de la muestra)

Como datos globales de abandono de abuso de medicación en toda la muestra, tras todas las revisiones, tenemos los siguientes datos:

	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
No abandono	41	40,2%
Si abandono	61	59,8%
Total	102	100%

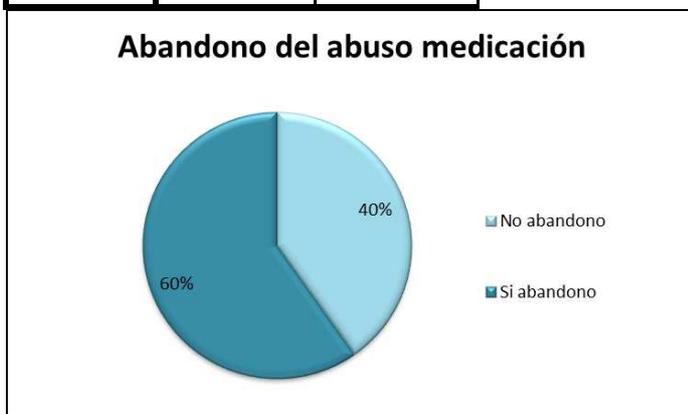


Figura 44. Abandono global del abuso de medicación

De los 61 pacientes que han abandonado el abuso de medicación, 53 pacientes (86,9%) han reducido sus crisis $\geq 50\%$.

4.2. ANÁLISIS DESCRIPTIVO POR GRUPOS: Reducción de las crisis 50%

Es importante valorar el grupo de pacientes que **reducen sus crisis $\geq 50\%$** , que es en realidad el indicativo de una mejoría de la cefalea, frente al grupo de los que no las reducen. En este apartado, vamos a comparar ambos grupos mediante el estudio de determinadas variables ya estudiadas en la muestra total, pero que nos parecen relevantes en este caso, pues de alguna forma, pueden influir en la reducción de crisis del paciente.

Como observamos anteriormente, los datos de reducción de crisis en la **primera revisión** (n=102) resultan en que 29 pacientes (28,4%) reducen sus crisis ($\geq 50\%$), mientras que 73 pacientes (71,6%) no las reducen.

En cuanto a la **última revisión** (n=87), 44 pacientes (50,6%) reducen sus crisis ($\geq 50\%$), mientras que 43 pacientes (49,4%) no las reducen.

4.2.1. Datos epidemiológicos: sexo y edad

4.2.1.1. Sexo

	Primera revisión			Última revisión		
	Mujeres	Hombres	p	Mujeres	Hombres	p
<u>Pacientes que no reducen crisis:</u>	63 (86,3%)	10 (13,7%)	0,753	35 (81,4%)	8 (18,6%)	0,344
<u>Pacientes que reducen crisis:</u>	26 (89,7%)	3 (10,3%)		39 (88,6%)	5 (11,4%)	

Tabla 4. Porcentaje de mujeres y hombres en el grupo de reducción de crisis y en el grupo de no reducción.

1ª revisión

No se observa diferencia estadísticamente significativa entre el **porcentaje de mujeres** en el grupo que reduce sus crisis (89,7%) y el del grupo que no las reduce (86,3%) (p=0,753)

La probabilidad de reducir crisis aumentaría en 1,376 veces si el paciente fuese mujer: OR=1,376 (IC95%: 0,35; 5,407).

Última revisión

No se observa diferencia estadísticamente significativa entre el **porcentaje de mujeres** en el grupo que reduce sus crisis (88,6%) y el del grupo que no las reduce (81,4%) (p=0,344) OR=1,783 (IC95%: 0,53; 5,96)

La probabilidad de reducir crisis aumentaría en 1,783 veces si el paciente fuese mujer.

4.2.1.2. Edad

	Primera revisión			Última revisión		
	valor medio edad	DS	p	valor medio edad	DS	p
<u>Pacientes que no reducen crisis:</u>	45,7	13,66	0,125	45,6	13,35	0,808
<u>Pacientes que reducen crisis:</u>	40,9	15,22		44,8	14,94	

Tabla 5. Valor medio de edad y desviación estándar en el grupo de reducción de crisis y en el grupo de no reducción.

1ª revisión

No observamos *diferencia estadísticamente significativa* entre el valor medio de la edad en el grupo de pacientes que reduce crisis (40,9 años) y el del grupo de no reducción (45,7 años) (p= 0,125)

Última revisión

No observamos *diferencia estadísticamente significativa* entre el valor medio de la edad en el grupo de pacientes que reduce crisis (44,8 años) y el del grupo de no reducción (45,6 años) (p=0,808)

4.2.2. Tratamiento sintomático prescrito: naproxeno en pauta descendente

	Primera revisión			Última revisión		
	Si prescripción	No prescripción	p	Si prescripción	No prescripción	p
<i>Pacientes que no reducen crisis:</i>	44 (60,3%)	29 (39,7%)	0,637	28 (65,1%)	15 (34,9%)	0,717
<i>Pacientes que reducen crisis:</i>	16 (55,2%)	13 (44,8%)		27 (61,4%)	17 (38,6%)	

Tabla 6. Porcentaje de tratamiento con naproxeno en el grupo de reducción de crisis y en el grupo de no reducción.

1ª revisión

No se observa diferencia estadísticamente significativa entre el **porcentaje de tratamiento con naproxeno** del grupo de pacientes que reduce crisis (55,2%) frente al del grupo que no las reduce (60,3%) (p=0,637).

La probabilidad de reducir crisis en la primera revisión aumentaría en 0,811 veces si el paciente recibiese tratamiento con naproxeno: OR=0,811 (IC95%: 0,34; 1,935)

Última revisión

No se observa diferencia estadísticamente significativa entre el **porcentaje de tratamiento con naproxeno** del grupo de pacientes que reduce crisis (61,4%) frente al del grupo que no las reduce (65,1%) (p=0,717).

La probabilidad de reducir crisis en la última revisión aumentaría en 0,851 veces si el paciente recibiese tratamiento con naproxeno: OR=0,851 (IC95%: 0,356; 2,036).

4.2.3. Frecuencia mensual del abuso de medicación sintomática

Primera revisión

Pacientes que no reducen crisis (n=73): el valor medio de la frecuencia mensual de abuso es de 25,9 días de abuso/mes (DS: 6,57), con un valor mediano de 30,0 (rango intercuartílico [20,0-30,0]).

Pacientes que reducen crisis (n=29): el valor medio de la frecuencia mensual de abuso es de 25,3 días de abuso/mes (DS: 6,31), con un valor mediano de 30,0 (rango intercuartílico [20,0-30,0]).

No se observa *diferencia estadísticamente significativa* entre el valor medio de la frecuencia mensual de abuso en el grupo de pacientes que reducen crisis y el del grupo que no las reduce (p=0,537).

Última revisión

Pacientes que no reducen crisis (n=43): el valor medio de la frecuencia mensual de abuso es de 26,07 días de abuso/mes (DS: 6,24), con un valor mediano de 30,0 (rango intercuartílico [20,0-30,0]).

Pacientes que reducen crisis (n=44): el valor medio de la frecuencia mensual de abuso es de 25 días de abuso/mes (DS: 7,13), con un valor mediano de 30,0 (rango intercuartílico [20,0-30,0]).

No se observa *diferencia estadísticamente significativa* entre el valor medio de la frecuencia mensual de abuso en el grupo de pacientes que reducen crisis y el del grupo que no las reduce (p=0,616).

4.2.4. Frecuencia mensual de las crisis

Primera revisión

Pacientes que no reducen crisis (n=73): el valor medio de la frecuencia mensual de crisis es de 25,1 crisis/mes (DS: 6,27), con un valor mediano de 30,0 (rango intercuartílico [20,0-30,0]).

Pacientes que reducen crisis (n=29): el valor medio de la frecuencia mensual de crisis es de 23,4 crisis/mes (DS: 6,61), con un valor mediano de 20,0 (rango intercuartílico [19,0-30,0]).

No se observa *diferencia estadísticamente significativa* entre el valor medio de la frecuencia mensual de crisis en el grupo de pacientes que reducen crisis y el del grupo que no las reduce (p=0,237).

Última revisión

Pacientes que no reducen crisis (n=43): el valor medio de frecuencia mensual de crisis es de 24,8 crisis/mes (DS: 6,07), con un valor mediano de 30,0 (rango intercuartílico [20,0-30,0]).

Pacientes que reducen crisis (n=44): el valor medio de frecuencia mensual de crisis es de 24,4 crisis/mes (DS: 6,93), con un valor mediano de 30,0 (rango intercuartílico [18,5-30,0]).

No se observa *diferencia estadísticamente significativa* entre el valor medio de la frecuencia mensual de crisis en el grupo de pacientes que reducen crisis y el del grupo que no las reduce ($p=0,802$).

4.2.5. Tiempo de evolución de la cefalea primaria (migraña)

Primera revisión

Pacientes que no reducen crisis (n=73): el valor medio del tiempo de evolución de la cefalea primaria es de 21,3 años (DS: 13,27), con un valor mediano de 20,0 (rango intercuartílico [8,0-30,5])

Pacientes que reducen crisis (n=29): el valor medio del tiempo de evolución de la cefalea primaria es de 17,5 años (DS: 10,75), con un valor mediano de 13,0 (rango intercuartílico [8,5-30,0])

No se observa *diferencia estadísticamente significativa* entre el valor medio del tiempo de evolución de la cefalea primaria en el grupo de pacientes que reducen crisis y el del grupo que no las reduce ($p=0,3$).

Última revisión

Pacientes que no reducen crisis (n=43): el valor medio del tiempo de evolución de la cefalea primaria es de 23,4 años (DS: 12,37), con un valor mediano de 24,0 (rango intercuartílico [13,0-32,0])

Pacientes que reducen crisis (n=44): el valor medio del tiempo de evolución de la cefalea primaria es de 17,5 años (DS: 12,49), con un valor mediano de 12,5 (rango intercuartílico [6,25-30,0])

El valor medio de tiempo de evolución de la cefalea primaria es *significativamente mayor* en el grupo de pacientes que no reduce crisis (24,0 años) vs a los que si las reducen (17,5 años) ($p<0,023$).

4.2.6. Comorbilidad y factores de riesgo

4.2.6.1. Alteración psicológica

	Primera revisión			Última revisión		
	Si alteración	No alteración	p	Si alteración	No alteración	p
<u>Pacientes que no reducen crisis:</u>	38 (52,1%)	35 (47,9%)	0,331	24 (55,8%)	19 (44,2%)	0,069
<u>Pacientes que reducen crisis:</u>	12 (41,4%)	17 (58,6%)		16 (36,4%)	28 (63,6%)	

Tabla 7. Porcentaje de alteración psicológica en el grupo de reducción de crisis y en el grupo de no reducción.

1ª revisión

No se observa diferencia estadísticamente significativa entre el **porcentaje de alteración psicológica** en el grupo de pacientes que reduce crisis (41,4%) y el del grupo que no las reduce (52,1%) (p=0,331)

La probabilidad de reducir crisis aumentaría en 1,54 veces si el paciente no presentase alteraciones psicológicas: OR=1,54 (IC95%: 0,64; 3,67).

Última revisión

No se observa diferencia estadísticamente significativa entre el **porcentaje de alteración psicológica** en el grupo de pacientes que reduce crisis (36,4%) y el del grupo que no las reduce (55,8%) (p=0,069)

La probabilidad de reducir crisis aumentaría en 2,21 veces si el paciente no presentase alteraciones psicológicas: OR=2,21 (IC95%: 0,93; 5,23)

4.2.6.2. Insomnio

	Primera revisión			Última revisión		
	Si insomnio	No insomnio	p	Sí insomnio	No insomnio	p
<i>Pacientes que no reducen crisis:</i>	31 (42,5%)	42 (57,5%)	0,92	18 (41,9%)	25 (58,1%)	0,901
<i>Pacientes que reducen crisis:</i>	12 (41,4%)	17 (58,6%)		19 (43,2%)	25 (56,8%)	

Tabla 8. Porcentaje de insomnio en el grupo de reducción de crisis y en el grupo de no reducción.

1ª revisión

No se observa diferencia estadísticamente significativa entre el **porcentaje de insomnio** en el grupo de pacientes que reduce crisis (41,4%) y el del grupo que no las reduce (42,5%) (p=0,92)

La probabilidad de reducir crisis aumentaría en 1,04 veces si el paciente no presentase insomnio: OR=1,04 (IC95%: 0,43; 2,5)

Última revisión

No se observa diferencia estadísticamente significativa entre el **porcentaje de insomnio** en el grupo de pacientes que reduce crisis (43,2%) y el del grupo que no las reduce (41,9%) (p=0,901)

La probabilidad de reducir crisis aumentaría en 0,95 veces si el paciente no presentase insomnio: OR=0,95 (IC95%: 0,4; 2,22)

4.2.6.3. Otras patologías dolorosas

	Primera revisión			Última revisión		
	Si patología	No patología	p	Si patología	No patología	p
<u>Pacientes que no reducen crisis:</u>	31 (42,5%)	42 (57,5%)	0,675	20 (46,5%)	23 (53,5%)	0,238
<u>Pacientes que reducen crisis:</u>	11 (37,9%)	18 (62,1%)		15 (34,1%)	29 (65,9%)	

Tabla 9. Porcentaje de patologías dolorosas en el grupo de reducción de crisis y en el grupo de no reducción.

1ª revisión

No se observa *diferencia estadísticamente significativa* entre el **porcentaje de enfermedades dolorosas** en el grupo de pacientes que reduce crisis (37,9%) y el del grupo que no las reduce (42,5%) (p=0,675)

La probabilidad de reducir crisis aumentaría en 1,21 veces si el paciente no presentase patologías dolorosas: OR=1,21 (IC95%: 0,5; 2,91)

Última revisión

No se observa *diferencia estadísticamente significativa* entre el **porcentaje de enfermedades dolorosas** en el grupo de pacientes que reduce crisis (34,1%) y el del grupo que no las reduce (46,5%) (p=0,238)

La probabilidad de reducir crisis aumentaría en 1,68 veces si el paciente no presentase patologías dolorosas: OR=1,68 (IC95%: 0,71; 3,98)

4.2.7. Hábitos tóxicos

4.2.7.1. Hábito tabáquico

	Primera revisión			Última revisión		
	Si fuma	No fuma	p	Si fuma	No fuma	p
<u>Pacientes que no reducen crisis:</u>	18 (24,7%)	55 (75,3%)	0,67	10 (23,3%)	33 (76,7%)	0,953
<u>Pacientes que reducen crisis:</u>	6 (20,7%)	23 (79,3%)		10 (22,7%)	34 (77,3%)	

Tabla 10. Porcentaje de hábito tabáquico en el grupo de reducción de crisis y en el grupo de no reducción.

1ª revisión

No se observa diferencia estadísticamente significativa entre el **porcentaje de hábito tabáquico** en el grupo de pacientes que reduce crisis (20,7%) y el del grupo que no las reduce (24,7%) (p=0,67) La probabilidad de reducir crisis aumentaría en 1,25 veces si el paciente no presentase hábito tabáquico: OR=1,25 (IC95%: 0,44; 3,56)

Última revisión

No se observa diferencia estadísticamente significativa entre el **porcentaje de hábito tabáquico** en el grupo de pacientes que reduce crisis (22,7%) y el del grupo que no las reduce (23,3%) (p=0,953) La probabilidad de reducir crisis aumentaría en 1,03 veces si el paciente no presentase hábito tabáquico: OR=1,03 (IC95%: 0,38; 2,8)

4.2.8. Factores desencadenantes de las crisis

4.2.8.1. Influencia de la menstruación en las crisis

Este estudio se ha realizado sólo en el grupo de pacientes de género femenino, para analizar la posible implicación que pudiese tener en la mejoría de la paciente el hecho de que la menstruación suponga o no un desencadenante de sus crisis.

En la **primera revisión** (n=89), 26 mujeres reducen sus crisis (en un 50% o más) frente a 63 mujeres, que no las reducen.

En cuanto a la **última revisión** (n=74), 39 mujeres reducen sus crisis (en un 50% o más), mientras que 35 mujeres no las reducen.

	Primera revisión			Última revisión		
	Si influye	No influye	p	Si influye	No influye	p
<u>Pacientes que no reducen crisis:</u>	32 (50,8%)	31 (49,2%)	0,793	21 (60%)	14 (40%)	0,064
<u>Pacientes que reducen crisis:</u>	14 (53,8%)	12 (46,2%)		15 (38,5%)	24 (61,5%)	

Tabla 11. Porcentaje de influencia de la menstruación en las crisis en el grupo de reducción de crisis y en el grupo de no reducción.

1ª revisión

No se observa diferencia estadísticamente significativa entre el **porcentaje de influencia de la menstruación en las crisis** en el grupo de pacientes que reduce crisis (53,8%) y el del grupo que no las reduce (50,8%) (p=0,793)

La probabilidad de reducir crisis aumentaría en 0,88 veces si a la paciente no le influyese la menstruación en sus crisis: OR=0,88 (IC95%: 0,35; 2,21)

Última revisión

No se observa diferencia estadísticamente significativa entre el **porcentaje de influencia de la menstruación en las crisis** en el grupo de pacientes que reduce crisis (38,5%) y el del grupo que no las reduce (60%) (p=0,064)

La probabilidad de reducir crisis aumentaría en 2,39 veces si a la paciente no le influyese la menstruación en sus crisis: OR=2,39 (IC95%: 0,94; 6.09)

4.2.8.2. Influencia del estrés en las crisis

	Primera revisión		p	Última revisión		p
	Si influye	No influye		Si influye	No influye	
<i>Pacientes que no reducen crisis:</i>	16 (21,9%)	57 (78,1%)	0,351	8 (18,6%)	35 (81,4%)	0,635
<i>Pacientes que reducen crisis:</i>	4 (13,8%)	25 (86,2%)		10 (22,7%)	34 (77,3%)	

Tabla 12. Porcentaje de influencia del estrés en las crisis en el grupo de reducción de crisis y en el grupo de no reducción.

1ª revisión

No se observa *diferencia estadísticamente significativa* entre el **porcentaje de influencia del estrés en las crisis** en el grupo de pacientes que reduce crisis (13,8%) y el del grupo que no las reduce (21,9%) (p=0,351)

La probabilidad de reducir crisis aumentaría en 1,75 veces si al paciente no le influyese el estrés en sus crisis: OR=1,75 (IC95%: 0,53; 5,78)

Última revisión

No se observa *diferencia estadísticamente significativa* entre el **porcentaje de influencia del estrés en las crisis** en el grupo de pacientes que reduce crisis (22,7%) y el del grupo que no las reduce (18,6%) (p=0,635)

La probabilidad de reducir crisis aumentaría en 0,77 veces si al paciente no le influyese el estrés en sus crisis: OR=0,77 (IC95%: 0,27; 2,2)

4.2.9. Abandono del abuso de medicación sintomática

	Primera revisión			Última revisión		
	Si abandono	No abandono	p	Si abandono	No abandono	p
<u>Pacientes que no reducen crisis:</u>	4 (5,5%)	69 (94,5%)	p<0,001	8 (18,6%)	35 (81,4%)	p<0,001
<u>Pacientes que reducen crisis:</u>	27 (93,1 %)	2 (6,9%)		42 (95,5%)	2 (4,5%)	

Tabla 13. Porcentaje de abandono del abuso de medicación en el grupo de reducción de crisis y en el grupo de no reducción.

1ª revisión

El **porcentaje de abandono del abuso de medicación** del grupo que reduce sus crisis (93,1%) es **significativamente mayor** que el del grupo que no las reduce (5,5%) (p<0,001) OR=232,87 (IC95%: 40,27; 1346,44).

Última revisión

El **porcentaje de abandono del abuso de medicación** del grupo que reduce sus crisis (95,5%) es **significativamente mayor** que el del grupo que no las reduce (18,6%) (p<0,001) OR=91,87 (IC95%: 18,3; 461,06).

En ambas revisiones, el abandono del abuso de medicación ha actuado como factor de protección para la reducción de las crisis.

4.3. ANÁLISIS DESCRIPTIVO POR GRUPOS: Abandono del abuso de medicación

Consideraremos la muestra dividida en dos grupos, los que abandonan el abuso de medicación y los que no, para compararlos mediante una serie de variables ya estudiadas en la muestra, que pueden ser determinantes en el abandono del abuso. Al igual que en el apartado anterior, hemos obtenido los datos de la primera revisión y de la última revisión.

Los datos de abandono de abuso de medicación en la **primera revisión** resultan en que 31 pacientes (30,4%) abandonan el abuso, mientras que 71 pacientes (69,6%) no lo abandonan (n=102).

En cuanto a la **última revisión**, 50 pacientes (57,5%) abandonan el abuso, frente a 37 pacientes (42,5%) que no lo abandonan (n=87)

4.3.1. Datos epidemiológicos: sexo y edad

4.3.1.1. Sexo

	Primera revisión			Última revisión		
	Mujeres	Hombres	p	Mujeres	Hombres	p
<i>Pacientes que no abandonan el abuso:</i>	61 (85,9%)	10 (14,1%)	0,749	30 (81,1%)	7 (18,9%)	0,371
<i>Pacientes que abandonan el abuso:</i>	28 (90,3%)	3 (9,7%)		44 (88%)	6 (12%)	

Tabla 14. Porcentaje de mujeres y hombres en el grupo de abandono del abuso y en el grupo de no abandono.

1ª revisión

No se observa diferencia estadísticamente significativa entre el **porcentaje de mujeres** en el grupo que abandona el abuso (90,3%) y el del grupo que no lo abandona (85,9%) (p=0,749) OR=0,65 (IC95%: 0,17; 2,55)

Última revisión

No se observa diferencia estadísticamente significativa entre el **porcentaje de mujeres** en el grupo que abandona el abuso (88%) y el del grupo que no lo abandona (81,1%) (p=0,371).

La probabilidad de reducir crisis aumentaría en 1,711 veces si el paciente es mujer: OR=1,711 (IC95%: 0,52; 5,59).

4.3.1.2. Edad

	Primera revisión			Última revisión		
	valor medio edad	DS	p	valor medio edad	DS	p
<i>Pacientes que no abandonan el abuso:</i>	45,5	13,74	0,245	45,9	13,83	0,699
<i>Pacientes que abandonan el abuso:</i>	41,9	15,17		44,7	14,41	

Tabla 15. Valor medio de la edad y desviación estándar en el grupo de abandono del abuso y en el grupo de no abandono.

1ª revisión

No observamos *diferencia estadísticamente significativa* entre el valor medio de la edad del grupo que abandona el abuso (41,9 años) y el del grupo que no lo abandona (45,5 años) (p=0,245)

Última revisión

No observamos *diferencia estadísticamente significativa* entre el valor medio de la edad del grupo que abandona el abuso (44,7 años) y el del grupo que no lo abandona (45,9 años) (p=0,699)

4.3.2. Fármacos sintomáticos de abuso

Primera revisión

De los pacientes que abandonan el abuso (n=31), veamos el porcentaje de pacientes que abusa de cada grupo de fármacos. Igualmente para el grupo de pacientes que no abandona el abuso (n=71)

Medicación de abuso	% de pacientes que abusa del fármaco		valor de p	OR (IC95%)
	Pacientes abandonan abuso (n=31)	Pacientes no abandonan abuso (n=71)		
AINE, n (%)	9 (29%)	18 (25,4%)	0,698	0,73 (0,28; 1,88)
Paracetamol, n (%)	1 (3,2%)	4 (5,6%)	1	1,62 (0,17; 15,15)
Triptanes, n (%)	7 (22,6%)	10 (14,1%)	0,29	0,68 (0,22; 2,05)
Ergóticos, n (%)	0 (0,0%)	1 (1,4%)	1	
Opioides, n (%)	2 (6,5%)	1 (1,4%)	0,218	0,19 (0,02; 2,15)
Analgésicos combinados, n (%)	4 (12,9%)	10 (14,1%)	1	2,65 (0,55; 12,65)
Múltiple clase de fármacos, n (%)	8 (25,8%)	27 (38%)	0,232	1,54 (0,60; 3,95)

Tabla 16. Porcentaje de pacientes que abusa de cada grupo de fármacos sintomáticos.

En ningún caso se observa *diferencia estadísticamente significativa* entre el porcentaje de abuso del fármaco en el grupo de pacientes que abandona el abuso y el del grupo que no lo abandona.

- La probabilidad de abandonar el abuso aumentaría en 0,73 veces si el paciente no abusase de AINE: OR=0,73 (IC95%: 0,28; 1,88)
- La probabilidad de abandonar el abuso aumentaría en 1,62 veces si el paciente no abusase de paracetamol: OR=1,62 (IC95%: 0,17; 15,15)
- La probabilidad de abandonar el abuso aumentaría en 0,68 veces si el paciente no abusase de triptanes: OR=0,68 (IC95%: 0,22; 2,05)
- La probabilidad de abandonar el abuso aumentaría en 0,19 veces si el paciente no abusase de opioides: OR=0,19 (IC95%: 0,02; 2,15)
- La probabilidad de abandonar el abuso aumentaría en 2,65 veces si el paciente no abusase de analgésicos combinados: OR=2,65 (IC95%: 0,55; 12,65)
- La probabilidad de abandonar el abuso aumentaría en 1,54 veces si el paciente no abusase de múltiple clase de fármacos: OR=1,54 (IC95%: 0,60; 3,95)

Última revisión

De los pacientes que abandonan el abuso (n=50), veamos el porcentaje de pacientes que abusa de cada grupo de fármacos. Igualmente para el grupo de pacientes que no abandona el abuso (n=37)

<i>Medicación de abuso</i>	<i>% de pacientes que abusa del fármaco</i>		<i>valor de p</i>	<i>OR (IC95%)</i>
	<i>Pacientes abandonan abuso (n=50)</i>	<i>Pacientes no abandonan abuso (n=37)</i>		
AINE, n (%)	15 (30%)	8 (21,6%)	0,381	0,64 (0,24; 1,73)
Paracetamol, n (%)	2 (4%)	2 (5,4%)	1	1,37 (0,18; 10,2)
Triptanes, n (%)	7 (14%)	7 (18,9%)	0,537	1,43 (0,45; 4,5)
Ergóticos, n (%)	1 (2%)	0 (0%)	1	
Opioides, n (%)	0 (0%)	0 (0%)		
Analgésicos combinados, n (%)	9 (18%)	3 (8,1%)	0,186	0,4 (0,1; 1,6)
Múltiple clase de fármacos, n (%)	16 (32%)	17 (45,9%)	0,185	1,8 (0,75; 4,34)

Tabla 17. Medicación de abuso en pacientes que abandonan el abuso y en los que no lo abandonan en la última revisión.

En ningún caso se observa diferencia estadísticamente significativa entre el porcentaje de abuso del fármaco en el grupo de pacientes que abandona el abuso y el del grupo que no lo abandona.

- La probabilidad de abandonar el abuso aumentaría en 0,64 veces si el paciente no abusase de AINE: OR=0,64 (IC95%: 0,24; 1,73)
- La probabilidad de abandonar el abuso aumentaría en 1,37 veces si el paciente no abusase de paracetamol: OR=1,37 (IC95%: 0,18; 10,2)
- La probabilidad de abandonar el abuso aumentaría en 1,43 veces si el paciente no abusase de triptanes: OR=1,43 (IC95%: 0,45; 4,5)
- La probabilidad de abandonar el abuso aumentaría en 0,4 veces si el paciente no abusase de analgésicos combinados: OR=0,4 (IC95%: 0,1; 1,6)
- La probabilidad de abandonar el abuso aumentaría en 1,8 veces si el paciente no abusase de múltiple clase de fármacos: OR=1,8 (IC95%: 0,75; 4,34)

4.3.3. Frecuencia mensual del abuso de medicación sintomática

Primera revisión

Pacientes que no abandonan el abuso (n=71): el valor medio de la frecuencia mensual de abuso de medicación es de 25,9 días de abuso/mes (DS: 6,49), con un valor mediano de 30,0 (rango intercuartílico [20,0-30,0]).

Pacientes que abandonan el abuso (n=31): el valor medio de la frecuencia mensual de abuso de medicación es de 25,2 días de abuso/mes (DS: 6,49), con un valor mediano de 30,0 (rango intercuartílico [20,0-30,0]).

No se observa *diferencia estadísticamente significativa* entre el valor medio de la frecuencia mensual de abuso del grupo que abandona el abuso y el del grupo que no lo abandona (p=0,63).

Última revisión

Pacientes que no abandonan el abuso (n=37): el valor medio de la frecuencia mensual del abuso de medicación es de 26,2 días de abuso/mes (DS: 5,96), con un valor mediano de 30,0 (rango intercuartílico [22,5-30,0]).

Pacientes que abandonan el abuso (n=50): el valor medio de la frecuencia mensual del abuso de medicación es de 25,0 días de abuso/mes (DS: 7,19), con un valor mediano de 30,0 (rango intercuartílico [20,0-30,0]).

No se observa *diferencia estadísticamente significativa* entre el valor medio de la frecuencia mensual de abuso del grupo que abandona el abuso y el del grupo que no lo abandona ($p=0,595$).

4.3.4. Frecuencia mensual de las crisis

Primera revisión

Pacientes que no abandonan el abuso (n=71): el valor medio de la frecuencia mensual de las crisis es de 25,1 crisis/mes (DS: 6,3), con un valor mediano de 30,0 (rango intercuartílico [20,0-30,0]).

Pacientes que abandonan el abuso (n=31): el valor medio de la frecuencia mensual de las crisis es de 23,5 crisis/mes (DS: 6,53), con un valor mediano de 20,0 (rango intercuartílico [20,0-30,0]).

No se observa *diferencia estadísticamente significativa* entre el valor medio de la frecuencia mensual de las crisis del grupo que abandona el abuso y el del grupo que no lo abandona ($p=0,258$).

Última revisión

Pacientes que no abandonan el abuso (n=37): el valor medio de la frecuencia mensual de las crisis es de 25,1 crisis/mes (DS: 5,89), con un valor mediano de 30,0 (rango intercuartílico [20,0-30,0]).

Pacientes que abandonan el abuso (n=50): el valor medio de la frecuencia mensual de las crisis es de 24,2 crisis/mes (DS: 6,93), con un valor mediano de 30,0 (rango intercuartílico [18,0-30,0]).

No se observa *diferencia estadísticamente significativa* entre el valor medio de la frecuencia mensual de las crisis del grupo que abandona el abuso y el del grupo que no lo abandona ($p=0,632$).

4.3.5. Tiempo de evolución de la cefalea primaria (migraña)

Primera revisión

Pacientes que no abandonan el abuso (n=71): el valor medio del tiempo de evolución de la cefalea primaria es de 21,5 años (DS: 12,86), con un valor mediano de 20,0 (rango intercuartílico [9,0-30,0])

Pacientes que abandonan el abuso (n=31): el valor medio del tiempo de evolución de la cefalea

primaria es de 17,3 años (DS: 11,88), con un valor mediano de 12,0 (rango intercuartílico [8,0-30,0])

No se observa *diferencia estadísticamente significativa* entre el valor medio del tiempo de evolución de la cefalea primaria del grupo que abandona el abuso y el del grupo que no lo abandona (p=0,154).

Última revisión

Pacientes que no abandonan el abuso (n=37): el valor medio del tiempo de evolución de la cefalea primaria es de 22,8 años (DS: 12,62), con un valor mediano de 20,0 (rango intercuartílico [12,5-31,5])

Pacientes que abandonan el abuso (n=50): el valor medio del tiempo de evolución de la cefalea primaria es de 18,6 años (DS: 12,62), con un valor mediano de 18,0 (rango intercuartílico [7,0-30,0])

No se observa *diferencia estadísticamente significativa* entre el valor medio del tiempo de evolución de la cefalea primaria del grupo que abandona el abuso y el del grupo que no lo abandona (p=0,137).

4.3.6. Comorbilidad y factores de riesgo

4.3.6.1. Alteración psicológica

	Primera revisión		p	Última revisión		p
	Si alteración	No alteración		Si alteración	No alteración	
<u>Pacientes que no abandonan el abuso:</u>	39 (54,9%)	32 (45,1%)	0,071	21 (56,8%)	16 (43,2%)	0,083
<u>Pacientes que abandonan el abuso:</u>	11 (35,5%)	20 (64,5%)		19 (38%)	31 (62%)	

Tabla 18. Porcentaje de alteración psicológica en el grupo de abandono del abuso y en el grupo de no abandono.

1ª revisión

No se observa diferencia estadísticamente significativa entre el porcentaje de alteración psicológica en el grupo de pacientes que abandona el abuso (35,5%) y el del grupo que no lo abandona (54,9%) (p=0,071)

La probabilidad de abandonar el abuso aumentaría en 2,22 veces si el paciente no presentase alteraciones psicológicas: OR=2,22 (IC95%: 0,93; 5,29)

Última revisión

No se observa diferencia estadísticamente significativa entre el porcentaje de alteración psicológica

en el grupo de pacientes que abandona el abuso (38%) y el del grupo que no lo abandona (56,8%) (p=0,083)

La probabilidad de abandonar el abuso aumentaría en 2,14 veces si el paciente no presentase alteraciones psicológicas: OR=2,14 (IC95%: 0,9; 5,07)

4.3.6.2. Insomnio

	Primera revisión			Última revisión		
	Si insomnio	No insomnio	p	Si insomnio	No insomnio	p
<u>Pacientes que no abandonan el abuso:</u>	29 (40,8%)	42 (59,2%)		16 (43,2%)	21 (56,8%)	
			0,685			0,908
<u>Pacientes que abandonan el abuso:</u>	14 (45,2%)	17 (54,8%)		21 (42%)	29 (58%)	

Tabla 19. Porcentaje de insomnio en el grupo de abandono del abuso y en el grupo de no abandono.

1ª revisión

No se observa diferencia estadísticamente significativa entre el **porcentaje de insomnio** en el grupo de pacientes que abandona el abuso (45,2%) y el del grupo que no lo abandona (40,8%) (p=0,685)

La probabilidad de abandonar el abuso aumentaría en 0,84 veces si el paciente no presentase insomnio: OR=0,84 (IC95%: 0,36; 1,96)

Última revisión

No se observa diferencia estadísticamente significativa entre el **porcentaje de insomnio** en el grupo de pacientes que abandona el abuso (42%) y el del grupo que no lo abandona (43,2%) (p=0,908)

La probabilidad de abandonar el abuso aumentaría en 1,05 veces si el paciente no presentase insomnio: OR=1,05 (IC95%: 0,44; 2,48)

4.3.6.3. Otras patologías dolorosas

	Primera revisión			Última revisión		
	Si patología	No patología	p	Si patología	No patología	p
<u>Pacientes que no abandonan el abuso:</u>	29 (40,8%)	42 (59,2%)		16 (43,2%)	21 (56,8%)	
			0,918			0,622
<u>Pacientes que abandonan el abuso:</u>	13 (41,9%)	18 (58,1%)		19 (38%)	31 (62%)	

Tabla 20. Porcentaje de patologías dolorosas en el grupo de abandono del abuso y en el grupo de no abandono.

1ª revisión

No se observa *diferencia estadísticamente significativa* entre el **porcentaje de enfermedades dolorosas** en el grupo de pacientes que abandona el abuso (41,9%) y el del grupo que no lo abandona (40,8%) ($p=0,918$)

La probabilidad de abandonar el abuso aumentaría en 0,95 veces si el paciente no presentase patologías dolorosas: OR=0,95 (IC95%: 0,41; 2,25)

Última revisión

No se observa *diferencia estadísticamente significativa* entre el **porcentaje de enfermedades dolorosas** en el grupo de pacientes que abandona el abuso (38%) y el del grupo que no lo abandona (43,2%) ($p=0,622$)

La probabilidad de abandonar el abuso aumentaría en 1,24 veces si el paciente no presentase patologías dolorosas: OR=1,24 (IC95%: 0,52; 2,95)

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

V. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

5.1. *Datos epidemiológicos: sexo y edad*

5.1.1. *Sexo*

Es una realidad el hecho de que la cefalea por abuso de medicación tiene una mayor incidencia en el *sexo* femenino que en el masculino, en una razón de 3,5:1⁵³.

La migraña y la cefalea tensional son más frecuentes en mujeres, y precisamente a estos tipos de dolor de cabeza se asocia con frecuencia la cefalea por abuso de analgésicos.

La prevalencia de la cefalea por abuso de medicación es más elevada en mujeres (2,6 %), y aumenta al 5 % tras la quinta década de la vida, siendo más baja en hombres (0,19 %) ⁴³.

Gran parte de nuestros pacientes son mujeres, concretamente un 87,3 %.

Resultados similares obtuvieron Gracia-Naya y colaboradores en su estudio de pacientes con CAM, pues observaron un porcentaje de mujeres del 89% ⁴⁶³.

Zeeberg⁴⁶⁴ llevó a cabo un estudio en Dinamarca, con pacientes con CAM, de los cuales un 73% eran mujeres, frente a un 27% de hombres. Sarchielli⁴⁶⁵, en su estudio italiano en pacientes con CAM, encontró que el 78,4% de estos pacientes eran de género femenino. Un 75.8% fueron mujeres, entre los pacientes con CAM de un estudio realizado por Zidverc-Trajkovic⁴⁴⁷. En su estudio latinoamericano, Shand⁴⁶⁶ observó que un 80,4% de los pacientes eran mujeres.

Raggi⁴⁶⁷ observó un porcentaje mayor de mujeres en su estudio de pacientes con migraña crónica y abuso de medicación (82,5%), al igual que Fan¹⁶⁶, que reportó un 85% de mujeres.

También Corbelli⁴⁶⁸ observó un porcentaje de mujeres con CAM del 68,3 % y Créac'h⁴⁶⁹, del 78%.

Influencia en la reducción de las crisis

Aunque no hay diferencia estadísticamente significativa entre el porcentaje de mujeres del grupo que ha reducido sus crisis y el del grupo que no las ha reducido, ni en la primera revisión ($p=0,753$) ni en la última ($p=0,344$), advertimos que este porcentaje de mujeres es algo mayor en el grupo de reducción de crisis (en ambas revisiones). Esto nos hace suponer que las mujeres han respondido ligeramente mejor al tratamiento que los hombres en cuanto a reducción de sus crisis.

De igual forma, Gracia-Naya⁴⁶³ observó que el porcentaje de respuesta al tratamiento fue peor en los hombres (respondió un 30%, frente a un 40% de mujeres), aunque sin significación estadística. Por su parte, Yan⁴⁷⁰ estudió pacientes con CAM en China, observando que las mujeres respondían mejor al tratamiento, sin significación estadística.

Influencia en el abandono del abuso de medicación

No hay diferencia estadísticamente significativa entre el porcentaje de mujeres del grupo que abandona el abuso y el del grupo que no lo abandona, ni en la primera revisión ($p=0,749$) ni en la

última ($p=0,371$). No obstante, en ambas revisiones, el porcentaje de mujeres es algo mayor en el grupo que abandona el abuso que en el de no abandono, por lo que podríamos afirmar que las mujeres han respondido ligeramente mejor al proceso de detoxificación que los hombres.

En similitud con nuestros resultados, Sances⁴⁷¹ reportó que de los pacientes que abandonaban el abuso, un 78,8% eran mujeres, mientras que entre los que no lo abandonaron, este porcentaje era del 76,3%, sugiriendo en este caso, una respuesta ligeramente mejor de las mujeres a la detoxificación. Del mismo modo, Bigal⁴⁷ encontró que entre los pacientes detoxificados un 73,8% eran mujeres y de entre los no detoxificados este porcentaje era del 71%.

Por el contrario, Zidverc-Trajkovic⁴⁴⁷ observó en el grupo de pacientes que abandonaron el abuso, un 73,7% eran mujeres y en el grupo de no abandonaron este porcentaje era de 78,6%.

En este mismo sentido, Sances³⁷⁴, en otro estudio reportó un porcentaje de mujeres entre los pacientes que abandonaron el abuso del 79,9%, frente a un porcentaje algo mayor (84,2%) entre los pacientes que no lo abandonaron.

En ambos estudios, parece que los hombres respondieron ligeramente mejor al proceso de detoxificación.

5.1.2. Edad

En referencia a la **edad**, la mayor prevalencia de CAM está en los cuarenta y parece decrecer con los años. Entre las personas con más de 65 años, esta prevalencia ha sido reportada del 1-1,5%^(49,472), y en niños y adolescentes se ha sugerido una prevalencia del 0.3-0,5%^(473,474).

Es creciente la evidencia de que la CAM no es sólo un problema de adultos, sino también de adolescentes e incluso niños⁴⁷⁵. Un estudio sobre cefalea inducida por cafeína reveló que la CAM puede darse en niños tan pequeños como de 6 años⁴⁷⁶.

La edad media de nuestros pacientes es de 44,4 años, similar valor al del estudio de Sarchielli⁴⁶⁵, que observó una edad media en sus pacientes de 44 años.

Shand⁴⁶⁶ observó una edad media en sus pacientes de 38,7 años y Bendtsen⁴⁷⁷ calculó un valor medio de 40,7 años.

En los pacientes del estudio de Tassorelli⁴⁷⁸, este valor medio fue de 40,9 años; Zidverc-Trajkovic⁴⁴⁷, de 41,5 años; Raggi⁴⁶⁷, de 43,9 años; Zeeberg⁴⁶⁴, de 49 años; Fan¹⁶⁶, de 50 años y Jonsson⁴⁷⁹, de 51 años.

Influencia en la reducción de las crisis

Aunque no se observa *diferencia estadísticamente significativa* entre el valor medio de la edad en los pacientes que reducen sus crisis y el de los pacientes que no las reducen, ni en la primera revisión ($p=0,125$) ni en la última ($p=0,808$), encontramos que, en ambas revisiones, el valor medio de la edad es algo menor en el grupo de pacientes que reducen crisis que en el de no reducción. En este sentido, podríamos afirmar que son algo más jóvenes los pacientes que reducen crisis con respecto a los que no las reducen.

En este sentido, Zidverc-Trajkovic⁴⁴⁷ también observó que los pacientes que habían tenido reducción de sus crisis eran más jóvenes (valor medio 39,9 años) que los que no habían mejorado (valor medio 43,6 años) ($p=0,019$).

Por su parte, Rossi⁴⁵⁷ reportó que la edad media de los pacientes que no redujeron las crisis (47,8

años) era mayor que la de los pacientes que sí las redujeron (41,4 años), aunque sin significación estadística.

Influencia en el abandono del abuso de medicación

Es cierto que no observamos *diferencia estadísticamente significativa* entre el valor medio de la edad en los pacientes que abandonan el abuso de medicación y el de los pacientes que no lo abandonan, ni en la primera revisión ($p=0,245$) ni en la última ($p=0,699$), pero encontramos que, en ambas revisiones, el valor medio de la edad es algo menor en el grupo de pacientes que abandonan el abuso de medicación que en el de no abandono. En este sentido, podríamos afirmar que son algo más jóvenes los pacientes que abandonan el abuso con respecto a los que no lo abandonan.

En concordancia con nuestros resultados, Bigal⁴⁷ observó que la edad media de los pacientes detoxificados fue de 41,7 años, y algo mayor (42,2 años) fue este valor para los no detoxificados.

Según datos del estudio de Corbelli⁴⁶⁸ la edad media en el grupo de no abandono de abuso (50 años) fue similar a la del grupo de abandono del abuso (50,5 años) ($p=0,269$).

5.2. Tratamiento preventivo prescrito. Efectividad

Comenzar el tratamiento profiláctico de forma simultánea a la detoxificación o esperar el efecto de la misma, es una situación a tener en cuenta. Algunos investigadores sugieren que los pacientes con casos más complicados de CAM, deberían recibir tratamiento profiláctico desde el principio de la retirada de la medicación de abuso, y los pacientes con casos menos complicados de CAM, podrían esperar 2 ó 3 meses antes de la iniciación de la medicación preventiva⁴⁵⁷.

Sólo dos estudios randomizados y uno no randomizado, han investigado si comenzar el tratamiento profiláctico simultáneamente a la detoxificación o esperar el efecto de ésta^(457,480-481).

Los resultados de estos estudios no son claros, ninguno de ellos encontró diferencias en la disminución de la frecuencia de las cefaleas entre los pacientes con y sin tratamiento profiláctico desde el principio de la retirada del abuso, pero Hagen⁴⁸⁰ observó una mayor reducción del índice de cefaleas (la duración del dolor de cabeza en horas multiplicada por la intensidad de la misma) en los pacientes que recibieron medicación profiláctica en comparación con los pacientes que pasaron por la detoxificación sin tratamiento profiláctico.

En nuestro estudio, todos los pacientes han recibido uno o varios tratamientos preventivos desde el inicio de la retirada de la medicación de abuso, tanto simples como en combinación de 2 o 3 fármacos.

En el momento del diagnóstico, el tratamiento preventivo de 2 fármacos fue el más prescrito, seguido de la amitriptilina y el topiramato, entre otros.

Tras la primera revisión, los 87 pacientes en seguimiento reciben uno o varios tratamientos preventivos. Como segundo tratamiento preventivo (el prescrito tras la primera revisión a los 87 pacientes), observamos que el preventivo de 2 fármacos es el más prescrito, seguido del topiramato y el propranolol, la toxina botulínica y la amitriptilina, entre otros. Son 47 pacientes los que reciben

un tercer tratamiento preventivo, siendo nuevamente el preventivo de 2 fármacos el más prescrito, seguido de la toxina botulínica, entre otros. Un cuarto preventivo lo recibieron 23 pacientes, y es el preventivo de 2 fármacos el más prescrito, seguido de la toxina botulínica y el preventivo de 3 fármacos, entre otros.

En un estudio sobre pacientes con CAM realizado por Bendtsen⁴⁷⁷, se iniciaron un total de 94,1% de los pacientes en la terapia preventiva, con el 32,7% en tratamiento con antiepilépticos, el 28,7% con los antidepresivos tricíclicos, 18,5% con betabloqueantes y el 14,2% con bloqueantes de canales de calcio.

En otro estudio, Rojo⁴⁸² reportó que al 59,8% de los pacientes con migraña crónica y abuso de medicación se les había prescrito tratamiento profiláctico, de entre los que un 31,1 % recibieron antiepilépticos, un 30,7% calcioantagonistas, un 27,9% betabloqueantes y un 20,1% neuromoduladores.

Según el estudio de Corbelli⁴⁶⁸, el 41,7 % de los pacientes con CAM recibieron antiepilépticos, el 24,2 % tratamiento preventivo de varios fármacos, el 20% antidepresivos tricíclicos, el 5,8% betabloqueantes, entre otros.

De los pacientes con CAM del estudio de Trucco⁴⁸³, un 40% recibieron antidepresivos tricíclicos; un 34,3% calcioantagonistas; un 28,6%, betabloqueantes; un 22,8%, antiepilépticos; un 14,3%, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), entre otros.

En cuanto a efectividad, en la primera revisión (primer tratamiento preventivo prescrito) encontramos que, el de mayor efectividad resultó ser el preventivo de 2 fármacos, seguido del topiramato y la amitriptilina, entre otros.

En la última revisión, de todos los preventivos prescritos durante el seguimiento tras la primera revisión, observamos que el de mayor efectividad resultó ser el preventivo de 2 fármacos, seguido de la toxina botulínica, el topiramato y el propranolol, entre otros.

Varios estudios han observado que la combinación de tratamientos preventivos es de una efectividad superior al tratamiento profiláctico simple para reducir la frecuencia de las crisis en la CAM y en las cefaleas crónicas primarias⁽⁴⁸⁴⁻⁴⁸⁶⁾.

Los resultados de varios ensayos nos muestran efectos positivos para el topiramato o el ácido valproico en el tratamiento preventivo de cefalea crónica diaria con abuso de medicación.

En un ensayo doble ciego en pacientes con migraña crónica y CAM, se observó una reducción significativa en el número de días con migraña/mes en pacientes tratados con **topiramato** en comparación con placebo⁴⁸⁷.

Un pequeño estudio randomizado, controlado con placebo, evaluó la eficacia del topiramato en la prevención de la migraña en 28 pacientes con migraña crónica y abuso de analgésicos. Se les pidió a los pacientes reducir la frecuencia de consumo de analgésicos durante el estudio, no permitiéndoles tomar más de una vez por día. Se observó una reducción estadísticamente significativa de la frecuencia de cefalea en los pacientes que recibieron topiramato⁴³³.

Se han demostrado los efectos beneficiosos del tratamiento profiláctico con ácido valproico en la cefalea crónica diaria complicada con el consumo excesivo de analgésicos⁴⁸⁸. Por su parte, Landy⁴⁸⁹ reportó una reducción significativa de las crisis tras el tratamiento con divalproato de sodio en pacientes con migraña crónica y CAM.

La evidencia de la eficacia de otros anticonvulsivantes como carbamazepina, gabapentina o

lamotrigina, es escasa⁴⁹⁰.

Un estudio doble ciego, controlado por placebo, evaluó la eficacia de la **amitriptilina** en 17 pacientes con CAM, los cuales fueron sometidos a una súbita retirada del abuso de medicación⁴⁹¹. La frecuencia de la cefalea disminuyó en un 45% en el grupo tratado con amitriptilina y sobre un 28% en el grupo placebo. Similares resultados fueron reportados en un estudio de pacientes con CAM tratados (tras la retirada del abuso) con amitriptilina sola o en combinación con propranolol. La mayoría reportaron una disminución en la frecuencia de cefaleas, que persistió durante 6 meses desde el inicio de la terapia⁴⁹².

El **propranolol** es el beta-bloqueante mejor evaluado para el tratamiento preventivo de las crisis de migraña. Una revisión Cochrane en la que se incluyeron 58 ensayos clínicos que comparaban propranolol frente a placebo u otro tratamiento para la prevención de la migraña, concluyó que, aunque muchos ensayos presentaban deficiencias metodológicas relevantes, existían pruebas claras de que propranolol era más eficaz que el placebo a corto plazo, y que parecía ser igual de eficaz y seguro que los otros tratamientos con los que fue comparado⁴⁹³.

El **metoprolol** y **nadolol** tienen una evidencia más limitada pero han mostrado eficacia en varios estudios⁴⁹⁴.

En un amplio estudio sobre la eficacia de la toxina botulínica tipo A en el tratamiento de la migraña crónica, también fueron tratados pacientes con cefalea por abuso de medicación, y se demostró que la esta toxina es eficaz en la reducción de los días de cefalea en pacientes con CAM⁴⁹⁵.

Negro y colaboradores⁴⁹⁶ llevaron a cabo un estudio prospectivo para evaluar el efecto de la infiltración de 155 U de toxina botulínica tipo A en pacientes afectados de migraña crónica y CAM, realizando un seguimiento de los mismos durante dos años tras una serie de infiltraciones. Observaron que este tratamiento redujo significativamente el número de días de cefalea, los días de consumo de medicación sintomática y el HIT-6 score (Test sobre el impacto de la cefalea), comparados con los datos basales. Este estudio prospectivo a largo plazo demuestra que la toxina botulínica es un tratamiento seguro para ser usado a largo plazo en pacientes con migraña crónica y CAM.

5.3. Tratamiento sintomático prescrito

Es necesario acompañar el tratamiento preventivo de estos pacientes con un tratamiento sintomático, no sólo para calmar el dolor de las crisis, sino para paliar los síntomas derivados de la abstinencia debida al abandono de sus fármacos habituales de abuso, especialmente para evitar la denominada cefalea de rebote.

En este sentido, son numerosas las combinaciones posibles de AINE, destacando la de **naproxeno con rizatriptán**, que fue la más prescrita (la han recibido el 26,5% de los pacientes), seguida de **ibuprofeno con rizatriptán** o **naproxeno con eletriptán**, entre otros.

Además, resulta de gran eficacia el tratamiento de **naproxeno en pauta descendente**, que lo ha recibido el 58,8% de los pacientes. Mathew⁴⁹⁷ reportó que el naproxeno resultó ser más efectivo en el tratamiento de los síntomas de retirada de ergotamina en 22 pacientes que el tratamiento sintomático con analgésicos y antieméticos.

Por otra parte, y para casos más complicados, puede resultar eficaz la **prednisona en pauta descendente**, que en el caso de nuestros pacientes, sólo se les prescribió a un 2,9%. Un amplio estudio en pacientes con cefalea crónica diaria y abuso de medicación mostró que el tratamiento con prednisona en pauta descendente, redujo la cefalea de rebote y los síntomas de retirada⁴⁰⁸. En otro estudio posterior más pequeño, 9 pacientes con CAM recibieron o placebo o 100 mg de prednisona durante 5 días. La duración de la cefalea por retirada del abuso fue significativamente más baja en el grupo de prednisona en comparación con el grupo placebo⁴⁹⁸. Rabe⁴⁹⁹ reportó que los pacientes con CAM tratados con prednisona no experimentaron menos horas de cefalea que los tratados con placebo, pero necesitaron menos medicación sintomática dentro de los 5 primeros días de tratamiento.

Influencia del naproxeno (pauta descendente) en la reducción de las crisis

Como no encontramos diferencia estadísticamente significativa entre el **porcentaje de tratamiento con naproxeno** del grupo de pacientes que reduce crisis frente al del grupo que no las reduce, ni en la primera revisión ($p=0,637$) ni en la última ($p=0,717$), podemos suponer que este tratamiento no influye en la reducción de las crisis.

5.4. Medicación de abuso. Abuso de cafeína y benzodiacepinas

En el estudio del perfil de abuso de los pacientes, es esencial valorar cual es el grupo de **fármacos de abuso**.

Es sabido que la cefalea por abuso de medicación fue descrita en 1951 por primera vez en pacientes con historia de migraña y abuso de **ergóticos**^(33,34). Posteriormente, en los años 80, se demostró que los **analgésicos** también contribuían al desarrollo de CAM^(27,145-146).

Es por eso que durante mucho tiempo, se ha considerado a los ergóticos y a las combinaciones de analgésicos como los grandes protagonistas en inducir esta cefalea.

En los últimos años, también los **triptanes**, importante novedad terapéutica en el tratamiento de la migraña, tanto de primera como de segunda generación, han demostrado su papel en el mantenimiento y/o agravamiento de la cefalea preexistente^(152,153), y se ha visto que éstos tienen capacidad para provocar este problema de forma incluso más precoz y con dosis menores¹⁵¹.

Existe una evidencia convincente de que los **triptanes** se han convertido en un grupo de fármacos de consumo excesivo, como ocurre en nuestro medio, y prueba de ellos son nuestros resultados, que muestran una elevada frecuencia de abuso tanto solos (16,7% de los pacientes), como en combinación con otros analgésicos (14,7%).

De este modo, en Inglaterra, durante un estudio de 360 pacientes migrañosos, se vio que el 7% tomaba más de 150 dosis de triptanes por un periodo de 12 meses⁵⁰⁰.

Un estudio basado en el registro de prescripción en Dinamarca, reveló que la prevalencia del uso de sumatriptán en la población danesa en 1995 fue del 0,78%; entre estos usuarios, más del 5% abusaba de sumatriptán de forma diaria⁵⁰¹. En otro estudio epidemiológico, Evers⁵⁰² encontró que el 4,7% de 320 pacientes que tomaban sumatriptán, abusaba del mismo cada dos días.

En nuestro estudio, hemos observado que el mayor abuso consiste en la combinación de múltiple clase de fármacos sintomáticos, seguida de los AINE, triptanes, analgésicos combinados y paracetamol. Muy reducido es el abuso de opioides y ergóticos.

Los resultados de este tipo de estudios suelen diferir según la localización geográfica, aunque podemos encontrar cierta similitud con los resultados reportados por Shah¹⁶⁵, que en su estudio danés de pacientes con CAM, reportó que el 42% abusaba de múltiple clase de fármacos, el 30,7% de analgésicos simples, el 17,6% de triptanes, el 6,8% de opioides y el 3% de ergotamínicos.

También en Dinamarca, se estudiaron 216 pacientes con CAM, 42% combinaban diferentes analgésicos, 29% consumían analgésicos simples, 20% triptanes, 6% opioides y 4% ergotamina¹⁶². Otro estudio danés realizado por Munksgaard⁵⁰³, reportó que el 30,6% de los pacientes con CAM abusaban de AINE y/o analgésicos simples, el 26,5% de múltiple clase de fármacos, el 24,5% de analgésicos combinados y el 18,4% de triptanes.

En Francia, Radat²⁵¹ observó el patrón de abuso de medicación de los pacientes con CAM, de tal forma que el 75,6% abusaban de paracetamol, el 51,2% de compuestos con codeína, el 46,3% de triptanes, el 29,3% de AINE, el 21,9% de compuestos ergóticos y el 17,07% de ácido acetyl salicílico, y algunos pacientes abusaban de una combinación de éstos.

En un estudio con pacientes de varios países, Bendtsen⁴⁷⁷ encontró que el 46% de los pacientes abusaban de analgésicos simples, el 24% de analgésicos combinados, el 26% de triptanes, el 24% de ergóticos, un 8% de múltiples clases de analgésicos, y sólo un 1% de opioides.

En un estudio sueco, Jonsson⁵⁵⁷ observa que un 64,7% abusan de analgésicos simples, un 22% de analgésicos combinados, un 8,3% de triptanes, un 4,1% de opioides y un 0,9% de ergotamínicos.

Zebenholzer⁵⁰⁴ estudió pacientes austríacos con CAM, observando que el 96,9% abusaba de múltiples clases de fármacos, el 93,8% de analgésicos simples, el 65,6% de analgésicos combinados, el 43,8% de triptanes, el 37,5% de opioides y el 21,9% de ergotamínicos.

En un estudio japonés, Imai¹⁶³ reportó que el 85,1% de los pacientes con CAM abusaba de analgésicos combinados, el 8,5% de analgésicos. Muy inferior fue el abuso triptanes, ergóticos y múltiples clases de fármacos, pues cada uno de estos grupos sólo se vio en un 2,1% de los pacientes, y ningún paciente abusaba de opioides.

En otro estudio de población general con cefalea crónica diaria, realizado en España se estudió el tipo de analgésicos consumidos por grupo farmacológico y principio activo. El mayor consumo correspondió al grupo de analgésicos simples, ya que los tomaban un 34,7% del total de sujetos, seguido por el de ergotamínicos, consumidos por el 22,2%. El 12,5% tomaba opioides solos o asociados y el 2,7% triptanes. El resto de pacientes (27,8%) abusaba de diferentes combinaciones de fármacos¹⁶¹.

Por otro lado, se sabe que la *cafeína* es una sustancia que, al igual que los fármacos sintomáticos, puede provocar cefalea, si es consumida en exceso.

Es por eso que hemos considerado importante estudiar su consumo por parte de los pacientes, tanto como sustancia en sí misma, como a nivel de componente de fármacos analgésicos.

El consumo habitual de cafeína está asociado a la migraña y al desarrollo de cefalea crónica diaria.

Así lo muestran diversos estudios realizados en diferentes países, que muestran una asociación entre el consumo elevado de cafeína con la migraña crónica y cefalea de rebote^(343,345), así como con la cefalea crónica diaria³⁴⁴.

Mannix³⁴⁶ estudió el consumo de cafeína y otras sustancias en pacientes estadounidenses con cefalea, observando que el 20% de los pacientes estudiados consumían una media de 30 analgésicos con cafeína al mes; Radat²⁵¹ observó que entre sus pacientes con CAM un 53.6% abusaba de analgésicos con cafeína y Hagen³⁷³ reportó que el 11% de los pacientes con CAM abusaban de cafeína diariamente.

En su estudio de pacientes italianos con CAM, Trucco⁵⁰⁵ observó que el 37,1% abusaba de analgésicos combinados; el 25,7% de analgésicos simples; el 12,9% de triptanes y el 5,7% de ergóticos.

En un estudio observacional de Colombia, realizado en pacientes con cefalea crónica diaria, se vio que entre los pacientes con CAM, un 40,3% abusaban de analgésicos con cafeína; un 8,5% de ergotamina con cafeína; el resto tomaban otros grupos de analgésicos. Además, un 49% de estos pacientes consumía café habitualmente⁵⁰⁶.

Otro estudio realizado en España para conocer el patrón de abuso en pacientes con cefalea crónica diaria, reportó que uno de los principios activos más utilizados era la cafeína, que la consumían el 48,6% de los pacientes¹⁶¹. Nuestros resultados muestran una frecuencia de abuso bastante menor, ya que el 9,8 % de los pacientes abusan de esta sustancia, bien por su hábito al consumo de café bien por tomar medicación sintomática que contiene cafeína.

Dong⁵⁰⁷ reportó que de los pacientes chinos con CAM, el 89,9% abusaba de medicación conteniendo cafeína y Corbelli⁴⁶⁸ en su estudio italiano, observó un porcentaje del 37,5%.

Es muy habitual en los pacientes con cefalea el uso de tranquilizantes tales como las **benzodiazepinas**, tanto para calmar el dolor como para conciliar el sueño. No obstante, el abuso de los mismos suele ser frecuente y en el caso de nuestros pacientes, encontramos que el 52 % de los mismos abusa de benzodiazepinas. En pacientes con CAM, Radat²⁵¹ observó que abusaban de estas sustancias un 17,07% de los pacientes; Hagen³⁷³ por su parte, vio que este porcentaje era del 13,43% y Sances³⁷⁴ reportó que un 15,2% de los pacientes con CAM abusaban de benzodiazepinas.

Influencia en el abandono del abuso de medicación

En nuestros resultados no se observa diferencia estadísticamente significativa entre el porcentaje de abuso para cada uno de los fármacos sintomáticos del grupo de pacientes que abandona el abuso y el del grupo que no lo abandona, ni en la primera revisión ni en la última.

A pesar de esto, debemos señalar que, en ambas revisiones, el porcentaje de abuso de múltiple clase de fármacos es más elevado en el grupo de pacientes que no abandona el abuso que en el grupo que sí lo abandona. Similar es el caso del abuso de paracetamol, con porcentaje de abuso ligeramente más elevado en el grupo que no abandona el abuso en ambas revisiones.

Con esto, podríamos suponer el abuso de paracetamol o el de múltiple clase de fármacos puede dificultar el proceso de detoxificación.

Bottiroli¹⁶⁷ también reportó que entre los pacientes con CAM que no abandonaron el abuso, el

porcentaje de abuso de múltiples clases de fármacos era superior (21,7%) que el de los pacientes que sí lo abandonaron (13,7%), al igual que Sances³⁷⁴, pues observó un porcentaje de abuso de múltiples clases de fármacos superior entre los pacientes que no abandonaron el abuso (18,4%) que entre los que sí los abandonaron (13,4%).

5.5. Frecuencia mensual del abuso de medicación sintomática

El abuso de medicación sintomática suele ser bastante frecuente en los pacientes con CAM, hasta el punto de ser diaria, como ocurre en muchos de los pacientes del estudio.

Hemos obtenido un valor medio de frecuencia mensual de abuso de 25,7 días/mes de consumo de medicación sintomática en nuestros pacientes. En su estudio de pacientes con CAM, Bendtsen⁴⁷⁷ observó que la frecuencia mensual del abuso era de 22 días/mes; Jonsson⁴⁷⁹ encontró un valor de 23,5 días/mes; Munksgaard⁵⁰⁸, de 21 días/mes; Tassorelli⁴⁷⁸, de 21,8 días/mes; Fan¹⁶⁶, de 24,8 días/mes; Créac'h⁴⁶⁹, de 26,4 días/mes y Dong⁵⁰⁷, de 30 días/mes.

Influencia en la reducción de las crisis

No se observa *diferencia estadísticamente significativa* entre el valor medio de la frecuencia mensual de abuso del grupo de pacientes que reduce crisis y el del grupo que no las reduce, ni en la primera revisión ($p=0,537$) ni en la última ($p=0,616$).

A pesar de ello, si advertimos que el valor medio de la frecuencia mensual de abuso del grupo de pacientes que no reduce crisis es ligeramente superior que el del grupo que no las reduce en ambas revisiones. En nuestro estudio, observamos que los pacientes que finalmente han reducido sus crisis, tenían una frecuencia mensual de abuso algo menor que los de no reducción.

Resultados similares mostró Yan⁴⁷⁰, de tal forma que observó una frecuencia mensual de abuso superior en los pacientes que no redujeron sus crisis (24,2 días de abuso/mes) en comparación con los que sí las redujeron (22,1 días de abuso/mes) ($p=0,051$).

Del mismo modo, Bottiroli¹⁶⁷ comprobó que, entre los pacientes que no redujeron las crisis, la frecuencia mensual de abuso era de 25,7 días de abuso/mes, frente a una frecuencia de 22,09 días de abuso/mes entre los que sí las redujeron.

Influencia en el abandono del abuso de medicación

Tampoco en este caso observamos *diferencia estadísticamente significativa* entre el valor medio de la frecuencia mensual de abuso del grupo de pacientes que abandona el abuso de medicación y el del grupo que no lo abandona, ni en la primera revisión ($p=0,63$) ni en la última ($p=0,595$).

Pero comprobamos que el valor medio de la frecuencia mensual de abuso del grupo de pacientes que no abandona el abuso es ligeramente superior que el del grupo que sí lo abandona en ambas revisiones. Con estos datos, reportamos que los pacientes que finalmente han abandonado el abuso de medicación sintomática, tenían una frecuencia mensual de abuso algo menor que los de no abandono.

Nuestras observaciones están en concordancia con las de Sances³⁷⁴, que reportó que el valor medio de la frecuencia mensual de abuso de medicación en los pacientes que no abandonaron dicho abuso

(27 días abuso/mes) fue superior que el de los pacientes que sí lo abandonaron (21,4 días abuso/mes).

5.6. Abandono del abuso de medicación sintomática. Detoxificación

El factor principal y de más peso para lograr el éxito del tratamiento preventivo es el abandono del abuso de medicación sintomática.

El tratamiento de la CAM suele ser complejo y la interrupción del abuso de medicación es reconocida como el tratamiento de elección; es lo que se conoce como detoxificación, a la cual se intenta someter con más o menos éxito a estos pacientes⁴²², como ha sido el caso de nuestro estudio.

En la primera revisión (a los 4 meses del diagnóstico), el 30,4% de los pacientes revisados había abandonado el abuso, de los cuales, un 16,1% recaer en el abuso durante el seguimiento posterior (porcentaje de recaída tras 1 año desde la detoxificación), formando parte de los pacientes que en la última revisión no han abandonado dicho abuso.

Algo mayor fue el porcentaje de recaída tras un año de la detoxificación, en los pacientes con CAM estudiados por Sances (22%)³⁷⁴.

Tras 2 meses de seguimiento de pacientes con CAM, Bottiroli¹⁶⁷ observó un porcentaje de abandono del abuso del 90% y Ghiotto⁴², del 71%. Tras 6 meses de seguimiento, Bendtsen⁴⁷⁷ reportó que un 70% de los pacientes abandonaban el abuso de medicación y para Trucco⁵⁰⁵, este porcentaje fue del 52,9%.

En la última revisión de nuestro estudio (a los 23 meses del diagnóstico), el 57,5% de los 87 revisados deja el abuso de la medicación. Se advierte un aumento considerable de este porcentaje de abandono del abuso en comparación con el observado a los 4 meses del diagnóstico.

Como dato global, tras 23 meses de seguimiento, el abandono del abuso ha sido del 59,8% de la muestra total.

Resultados parecidos encontró Corbelli⁴⁶⁸, con un porcentaje de abandono de abuso del 56,7% tras un año de seguimiento, así como Zidverc-Trajkovic⁴⁴⁷, quien observó que, tras un año de seguimiento de pacientes con CAM, el 57,1% abandonó el abuso de medicación.

Para Créac'h⁴⁶⁹, este porcentaje fue del 44% tras dos años de seguimiento.

Tras un año de seguimiento, Fan¹⁶⁶ reportó un porcentaje de abandono del abuso del 73%; Munksgaard⁵⁰⁸, del 82,6%; Fontanillas⁵⁰⁹, del 64 %; Bigal⁴⁷, del 69,7% y Sances³⁷⁴, del 78%.

Influencia en la reducción de las crisis

Es de consenso general la idea de que la retirada del abuso de medicación, bien de forma abrupta o gradual (dependiendo del fármaco de abuso y de la comorbilidad asociada), es crucial en el tratamiento de la CAM y necesario para la reducción de las crisis⁴²².

Así lo muestran nuestros resultados, pues un alto porcentaje de los pacientes que abandona el abuso de medicación, reduce sus crisis. Como dato global de la muestra, tras los 23 meses de seguimiento, encontramos que, de los 61 pacientes que han abandonado el abuso de medicación, 53 pacientes (86,9%) han reducido sus crisis $\geq 50\%$.

En la primera revisión así como en la última, se observa como el porcentaje de abandono del abuso de medicación en el grupo que reduce sus crisis es *significativamente mayor* que en el grupo que no las reduce ($p < 0,001$). Es evidente que nuestros resultados ratifican la evidencia de que la mejoría de estos pacientes depende fundamentalmente del abandono del abuso de medicación sintomática, tal como muestran otros estudios.

Rapoport⁵¹⁰ observó una mejora sustancial en el 82% de los pacientes que fueron detoxificados, y Mathew¹⁴⁸ informó de una mejoría de entre el 72% al 85% de los pacientes con dolores de cabeza diarios o casi diarios, gracias a la detoxificación, en comparación con sólo el 21% que no abandonaron el abuso de medicación.

Linton-Dahlof⁵¹¹ trataron 101 pacientes con detoxificación, y el 56% experimentó una reducción de al menos un 50% de sus crisis.

Zed⁵¹² llevó a cabo una revisión sistemática de 17 estudios de pacientes con cefalea crónica diaria y desintoxicación. Resumiendo estos estudios, del 45% al 60% de los pacientes que fueron detoxificados experimentaron mejoría.

Corbelli⁴⁶⁸, por su parte, reportó una reducción de crisis (50% o más) en todos los pacientes con CAM que tuvieron una detoxificación exitosa.

Por otra parte, Bigal⁴⁷ observó que de los pacientes detoxificados tras un año de seguimiento, un 70,7% redujeron sus crisis a migraña episódica, mientras que entre los pacientes que no abandonaron el abuso, sólo un 15,3% redujeron sus crisis.

5.7. Reducción de las crisis ($\geq 50\%$)

El hecho de reducir el número de crisis $\geq 50\%$ es un indicativo de mejoría, así como un factor que nos indica la efectividad, ya no sólo del tratamiento preventivo prescrito, sino de la estrategia terapéutica global llevada a cabo.

En la primera revisión (a los 4 meses del diagnóstico), el 28,4% de los pacientes de la muestra total reducen sus crisis ($\geq 50\%$), de los cuales, un 13,8% empeoran durante el seguimiento posterior (porcentaje de recaída tras 1 año de la detoxificación), formando parte de los pacientes que en la última revisión no reducen sus crisis.

Tras 6 meses de seguimiento en pacientes con CAM, Caproni⁵¹³ observó una reducción de crisis ($\geq 50\%$) en el 37,8% de los pacientes; Bendtsen⁴⁷⁷, del 58,5% y Trucco⁵⁰⁵, del 41,4%.

Para Munksgaard⁵⁰⁸, esta reducción de crisis tuvo lugar en el 24,4% de los pacientes, tras 2 meses de seguimiento. Mejores resultados obtuvo Bottiroli¹⁶⁷, que tras 2 meses de seguimiento, observó una reducción de crisis en el 68%.

Gran parte de los estudios reportan una tasa de recaída de entre 20-40% durante el primer año tras la detoxificación^(374, 415, 447, 456). Por ejemplo, en varios estudios, la tasa de recaída observada tras 1 año desde la detoxificación fue de 29% para Tfelt-Hansen⁵²⁴; del 30% para Bøe⁴⁵⁶; del 23% para Rossi⁴⁵⁷ y del 22% para Katsarava⁴⁵².

En la última revisión realizada a los 23 meses del diagnóstico, reducen sus crisis el 50,6% de los 87 pacientes en seguimiento. Se advierte un aumento considerable de este porcentaje de reducción de crisis en comparación con el obtenido a los 4 meses del diagnóstico.

Como dato global, tras 23 meses de seguimiento, el porcentaje total de los pacientes que redujeron sus crisis ($\geq 50\%$) ha sido de un 54,9%.

Tras un año de seguimiento de pacientes con CAM, similares porcentajes de reducción de crisis ($\geq 50\%$) obtuvieron Zidverc-Trajkovic⁴⁴⁷ (57,1%); Fan¹⁶⁶ (64%); Munksgaard⁵⁰⁸ (48,8%) y Hagen⁴⁸⁰ (53%).

Créac'h⁴⁶⁹ observó que, tras 2 años de seguimiento, el 53% de los pacientes con CAM redujeron sus crisis ($>50\%$). Hagen⁵¹⁵ por su parte, reportó que un 32% de los pacientes con CAM redujeron sus crisis tras un seguimiento de 4 años.

5.8. Comorbilidad y factores de riesgo

5.8.1. Alteración psicológica

La **comorbilidad psiquiátrica** o psicológica como es la depresión y ansiedad, entre otras alteraciones, está asociada al abuso de medicación, afecta a un elevado número de pacientes con CAM, dificultando bastante la curación de los mismos²⁵⁸.

En comparación con los pacientes migrañosos, en los pacientes con CAM existe un riesgo incrementado a padecer desórdenes del ánimo, y desórdenes asociados al consumo de otras sustancias psicoactivas.

En nuestro caso, observamos que el 49% de los pacientes presenta algún tipo de alteración de este tipo, siendo la *depresión* la patología más frecuente, seguida del *síndrome ansioso-depresivo*, la *ansiedad* y en menor frecuencia, otras alteraciones psiquiátricas.

Contamos con multitud de estudios relacionados con este tipo de alteraciones en pacientes con cefalea. Así por ejemplo, un estudio en Italia en pacientes con cefalea crónica diaria reportó que el 90% presentaba al menos un desorden de comorbilidad psiquiátrica, y el 45% trastornos de ánimo y ansiedad²⁵⁷.

Otro estudio posterior en este mismo país en pacientes con CAM mostró que el 88,5% presentaban trastornos de somatización, 84% ansiedad, el 91,5% tenían irritabilidad, 72,5% cansancio y 58,5% algún grado de vértigo, incluso el 21% de los pacientes consideraban o habían considerado el suicidio²⁶¹.

Sarchielli⁴⁶⁵, en su estudio también italiano en pacientes con CAM, observó que la depresión estaba presente en un 15,9% de los pacientes, la ansiedad de moderada a severa la presentaban un 22,7%. La proporción de pacientes con al menos un desorden psiquiátrico según el cuestionario M-MINI (International Neuropsychiatric Interview), tales como la depresión mayor, síndrome obsesivo compulsivo, agorafobia, ideas de suicidio, etc.... fue del 31,8%.

Siguiendo con estudios italianos, Corbelli⁴⁶⁸ reportó que el 62,5% de los pacientes con CAM presentaban todos los trastornos del ánimo, el 48,3% todos los trastornos de ansiedad, el 15,8% trastorno de pánico, el 12,5 % depresión mayor episódica, etc.

Cupini²⁶⁵ quiso comprobar si los pacientes con migraña y con CAM compartían síntomas obsesivos-compulsivos, y observó una mayor prevalencia de comorbilidad psiquiátrica (ansiedad y trastornos del estado de ánimo) en los pacientes con CAM, en comparación con los controles, pacientes con migraña crónica y con los de migraña episódica. Curiosamente, entre estos desórdenes de ansiedad, se encontró una mayor prevalencia del síndrome obsesivo-compulsivo subclínico en pacientes con CAM.

En otro estudio, esta vez en Francia, llevado a cabo por Radat²⁵¹ y colaboradores en pacientes con migraña, la mitad de ellos con CAM y la otra mitad sin CAM, se vio que los pacientes con migraña que tenían uso excesivo de medicamentos, tenían un mayor riesgo de desarrollar trastornos del ánimo, ansiedad y depresión, que los pacientes que sólo padecían migraña. De tal modo que observaron que el 39% de los pacientes con CAM presentaban depresión mayor, el 85,4% trastorno del humor, el 41,5% desorden de ansiedad generalizada, el 24,4% desorden de pánico, el 34,1% fobia social, el 43,9% desorden relacionado con el abuso de sustancias, etc...

Bendtsen⁴⁷⁷ llevó a cabo un estudio de pacientes con CAM, según el cual, un 40% cumplía criterios de depresión y el 57,7% de ansiedad.

Un estudio estadounidense basado en encuesta telefónica llevado a cabo por Stevens reportó que entre los pacientes adolescentes con cefalea crónica y abuso de medicación, un 54,9% referían padecer desorden de ansiedad generalizado, un 53,1% depresión mayor, un 49,2% desorden de conducta, entre otras alteraciones⁵¹⁶.

Kaji⁵¹⁷ estudió pacientes japoneses con CAM, reportando que el 20,8% presentaban depresión mayor; el 37,4%, distimia y depresión menor; el 29,2%, desorden de pánico y el 4,2%, desorden generalizado de ansiedad.

Shand⁴⁶⁶ realizó un estudio con pacientes con CAM de Chile y Argentina y reportó que el 26,3% de los pacientes padecía depresión y el 20,8% ansiedad.

El síndrome ansioso-depresivo fue reportado en pacientes con CAM por Trucco⁵⁰⁵, afectando a un 44,3% de los pacientes.

Influencia en la reducción de las crisis

La comorbilidad psiquiátrica influye en el éxito del tratamiento de los pacientes. En nuestro estudio, hemos considerado importante valorar este tipo de desórdenes en el grupo de pacientes que ha tenido mejoría de sus crisis con respecto al grupo sin mejoría, para analizar la influencia de este tipo de patologías en la curación de la cefalea.

La presencia de perturbaciones psicopatológicas parece ser un predictor de recaída y mala respuesta al tratamiento, favoreciendo el mantenimiento de la CAM, y complicando el manejo de esta enfermedad^(265,518).

Los pacientes con CAM tienen una mala calidad de vida^(161,504), y la prevalencia de desórdenes psiquiátricos tales como depresión, ansiedad, síndrome obsesivo-compulsivo se incrementa notablemente en estos pacientes^(256, 373, 504, 519-520).

Estos desórdenes son considerados como factores de riesgo para desarrollar CAM^(256, 373, 504, 519-520), y empeoran la calidad de vida. Además predisponen a estos pacientes a tener una peor respuesta al tratamiento^(457,504).

Según nuestros resultados, no se observa diferencia estadísticamente significativa entre el **porcentaje de alteración psicológica** del grupo de pacientes que reduce crisis y el del grupo que no las reduce, ni en la primera revisión ($p=0,331$) ni en la última ($p=0,069$).

No obstante, en ambas revisiones, el porcentaje de alteración psicológica es más elevado en el grupo que no reduce crisis que en el que las reduce.

En este sentido, Yan⁴⁷⁰ encontró un porcentaje de ansiedad superior en los pacientes que no redujeron sus crisis (29,6%) en comparación con los pacientes que sí las redujeron (18,6%).

Influencia en el abandono del abuso de medicación

No encontramos diferencia estadísticamente significativa entre el **porcentaje de alteración psicológica** del grupo de pacientes que abandona el abuso y el del grupo que no lo abandona, ni en la primera revisión ($p=0,071$) ni en la última ($p=0,083$).

Pero se advierte que, en ambas revisiones, este porcentaje de alteración psicológica es mayor en el grupo de pacientes que no abandona el abuso que en el grupo que lo abandona.

Corbelli⁴⁶⁸ reportó que el porcentaje de determinadas alteraciones psicológicas, tales como el desorden de ansiedad generalizado, el trastorno de pánico y la fobia social, entre los pacientes que no abandonaron el abuso de medicación era algo superior que entre el grupo de detoxificación exitosa, aunque sin significación estadística.

5.8.2. Insomnio

El **insomnio** es una alteración importante, no sólo en la comorbilidad de los pacientes con CAM, sino como factor de riesgo. Es frecuente en estos pacientes la alteración del sueño, la cual puede ser a la vez causa de las crisis o consecuencia de las mismas. Así, un 42,2 % de los pacientes del estudio padecen de insomnio.

Estudios más amplios sobre las distintas alteraciones del sueño en pacientes con la cefalea, como los que llevaron a cabo Paiva²⁸⁰ y colaboradores, nos muestran que de los pacientes que padecían alteraciones del sueño relacionadas con su cefalea, un 68% sufría despertares por el dolor, el 82,1% presentaba dificultad para conciliar el sueño, y el 46,4% padecía de insomnio, y además vieron que estos pacientes presentaban otros problemas relacionados con el sueño, como piernas inquietas, roncar, pesadillas, y hablar durante el sueño.

Estos mismos investigadores estudiaron 25 pacientes con cefalea que padecían dolor nocturno o matutino y vieron que un 52% presentaba alteraciones del sueño, como apnea obstructiva del sueño, movimientos periódicos de extremidades y fibrositis²⁸¹.

En pacientes con migraña, Kelman²⁸² observó en su estudio que la mitad de ellos presenta dificultad de conciliación del sueño. El 38% dormía un máximo de 6 horas por la noche, lo que les provocaba un agravamiento e incremento en la frecuencia de las crisis, presentando cefaleas matutinas un 71%.

Sancisi⁵²¹ reportó que entre los pacientes con cefalea crónica, el 67,7% presentaba insomnio; el 36,2%, somnolencia diurna y el 48,6%, ronquidos.

En su estudio latinoamericano en pacientes con CAM, Shand⁴⁶⁶ observó que un 43,8% presentaba insomnio.

En su trabajo, Angeliki²⁸³ describe una asociación significativa entre la migraña y la dificultad para descansar. Los pacientes migrañosos presentan dificultades para conciliar el sueño y pesadillas de la infancia, en comparación con individuos que no padecen migraña.

Por otro lado, sabemos que este tipo de alteraciones puede precipitar las crisis de pacientes con

cefalea, tal es el caso de la aparición de las típicas cefaleas matutinas. Así por ejemplo, un estudio poblacional europeo realizado por Ohayon²⁸⁶, mostró que un 7,6% de la población presentaba esta cefalea matutina en relación a una serie de factores de riesgo como el insomnio, trastornos del ritmo circadiano, trastornos respiratorios durante el sueño...

Influencia en la reducción de las crisis

No se observa diferencia estadísticamente significativa entre el **porcentaje de insomnio** del grupo de pacientes que reduce crisis y el del grupo que no las reduce, ni en la primera revisión ($p=0,92$) ni en la última ($p=0,901$). Por lo que podríamos decir que, en los pacientes de nuestro estudio, el insomnio no repercute en la reducción de las crisis.

Nuestros resultados concuerdan con los obtenidos por Yan⁴⁷⁰, pues tampoco encontró relación entre el insomnio y la reducción de las crisis en sus pacientes con CAM ($p=0,139$).

Influencia en el abandono del abuso de medicación

En este caso, tampoco hay diferencia estadísticamente significativa entre el **porcentaje de insomnio** del grupo de pacientes que abandona el abuso y el del grupo que no lo abandona, ni en la primera revisión ($p=0,685$) ni en la última ($p=0,908$), lo que nos indica que el insomnio no influye en el abandono del abuso de medicación.

5.8.4. Otras patologías dolorosas

Ciertas **patologías que cursan con dolor** suelen formar parte de la comorbilidad de los pacientes con CAM. Es frecuente que estos pacientes padezcan algún tipo de enfermedad dolorosa. Los datos epidemiológicos referentes a condiciones dolorosas comórbidas con la cefalea citan principalmente la artritis o el dolor músculo-esquelético.

Varios estudios se centraron específicamente en la comorbilidad de la cefalea con la artritis o dolor músculo-esquelético. En el Head HUNT Study, a una serie de adultos en Noruega se les preguntó sobre la presencia de cefalea y síntomas músculo-esqueléticos. Los individuos con cefalea presentaron aproximadamente el doble de la probabilidad de tener síntomas músculo-esqueléticos con respecto a los individuos sin cefalea⁵²².

Asociaciones similares entre cefalea y dolor músculo-esquelético fueron reportadas en un estudio poblacional sueco⁵²³ y en el estudio epidemiológico genético de migraña (GEM). El estudio GEM se basó en un grupo representativo de 6.491 adultos de dos países en Países Bajos. En este estudio, los pacientes con migraña eran más propensos que los no migrañosos a padecer dolor crónico músculo-esquelético, el cual fue definido como "dolor en la espalda, hombros, cuello, o extremidades superiores durante los 12 meses previos, y que durara al menos 3 meses"⁵²⁴.

Otro estudio poblacional indicaba la comorbilidad entre artritis y cefalea crónica diaria o migraña, en el cual, la prevalencia de artritis fue mayor en los pacientes con cefalea crónica diaria que en los que no la tenían, y también fue mayor en los pacientes con migraña que en aquellos sin migraña³⁹⁸.

Observando nuestros pacientes, encontramos que el 41,2 % presenta alguna dolencia de este tipo. La patología más frecuente ha resultado ser la *lumbalgia*, seguida de la *cervicalgia* o la *poliartrosis*. Con menor frecuencia aparecen otras patologías como la *cervicoartrosis*, la *fibromialgia* y la *hernia*

discal, entre otras.

Influencia en la reducción de las crisis

No se observa *diferencia estadísticamente significativa* entre el **porcentaje de patologías dolorosas** en el grupo de pacientes que reduce crisis y el del grupo que no las reduce, ni en la primera revisión ($p=0,675$) ni en la última ($p=0,238$).

No obstante, el porcentaje de estas patologías es algo mayor en el grupo que no reduce crisis que en el que las reduce (en ambas revisiones).

Influencia en el abandono del abuso de medicación

No se observa *diferencia estadísticamente significativa* entre el **porcentaje de enfermedades dolorosas** en el grupo de pacientes que abandona el abuso y el del grupo que no lo abandona, ni en la primera revisión ($p=0,918$) ni en la última ($p=0,622$), por lo que pensamos que, en estos pacientes, las patologías dolorosas no influyen en el abandono del abuso de medicación.

5.9. Síntomas generales y asociados a la cefalea

5.9.1. Tipo de dolor

Los pacientes de nuestro estudio, los cuales han desarrollado una cefalea por abuso de medicación a partir de una migraña crónica, presentan toda una variedad en cuanto a cualidad de dolor, y persisten características de su cefalea primaria como es la calidad pulsátil del dolor.

En la gran mayoría de ellos, este dolor es de tipo pulsátil, seguido de los que padecen dolor a veces pulsátil y a veces punzante. Les siguen los pacientes con dolor opresivo y en menor proporción los de tipo punzante, entre otros.

Viana⁵²⁵ observó que de los pacientes migrañosos de su estudio, un 57% presentaban dolor de tipo pulsátil. Para Yalin⁵²⁶, el 77% de los pacientes con migraña crónica padecían dolor de tipo pulsátil, un 13,7% de tipo opresivo y un 5,5% describían un dolor sordo.

Rueda-Sánchez⁵²⁷ reporta un 88,9 % de pacientes presentando dolor de tipo pulsátil, un 55,6 % de tipo opresivo, un 22,2% de tipo punzante, entre otros, en pacientes con migraña crónica.

En pacientes con CAM, Onaya⁵²⁸ reportó que el 68% presentaba dolor de tipo pulsátil.

5.9.2. Náuseas y vómitos

Dado que estos pacientes tienen historia de migraña crónica, a partir de la cual se ha desarrollado la CAM, suelen conservar gran parte de la sintomatología migrañosa, como es el caso de las náuseas y vómitos.

Gran parte de nuestros pacientes (72,5%) padece *náuseas* y el 41,2% presenta *vómitos*.

Similares resultados a los de Yalin⁵²⁶, que observó un 77,6% de los pacientes con migraña crónica presentando náuseas y un 40,9% presentando vómitos.

Por su parte, Viana⁵²⁵ encontró un 60% de pacientes padeciendo náuseas y un 93% con vómitos.

Rueda-Sánchez⁵²⁷ observó un 66.7% de pacientes con náuseas y un 33.3% con vómitos y Zebenholzer⁵⁰⁴ reportó que entre los pacientes con CAM, el 34,4% presentaba náuseas y el 18,8%, vómitos.

5.9.3. *Fotofobia y fonofobia*

También la fotofobia y la fonofobia, que son síntomas propios de la migraña, son muy frecuentes en estos pacientes. Concretamente, la fotofobia la presentan un 81,4% y la fonofobia, un 83,3%.

Según resultados de Viana⁵²⁵, un 60% de los pacientes presentaban fotofobia y un 57%, fonofobia. 5 Por otro lado, Yalin⁵²⁶ observa un 71,2% de pacientes con fotofobia y un 80,2% con fonofobia. 5 Rueda-Sánchez⁵²⁷ reportó entre los pacientes con migraña crónica, un 77.8% con fotofobia y un 100% con fonofobia. Por su parte, Zebenholzer⁵⁰⁴ encontró que el 53,1% de los pacientes con CAM presentaba fotofobia y el mismo porcentaje, fonofobia.

5.9.4. *Pérdida de concentración. Mareos.*

Algunos síntomas que también se asocian a la CAM son la pérdida de concentración y los mareos, aunque son menos frecuentes.

En nuestro caso, los pacientes con pérdida de concentración sólo ascienden a un 7,8%, y en el caso de los mareos, sólo los padecen un 9,8%.

Yalin⁵²⁶ encuentra en su estudio un porcentaje de pacientes con mareos del 17,5%.

5.10. Factores desencadenantes de las crisis

6.9.1. *Influencia de la menstruación*

Los factores hormonales tienen un gran peso en la incidencia de la cefalea, concretamente los estrógenos y la progesterona. Por ello, es muy importante valorar en nuestras pacientes la influencia de la **menstruación** en sus crisis. Hemos observado que la menstruación actúa o ha actuado durante su vida fértil como desencadenante de las crisis de cefalea en un 51,7% de las pacientes.

En población general, sabemos que la migraña menstrual presenta una prevalencia del 6-8 %. Dzoljic³¹⁸, en su estudio con estudiantes de Belgrado, observó una prevalencia de migraña asociada a la menstruación y migraña menstrual pura de 6,1% y 1,5% respectivamente.

En mujeres migrañosas, la migraña menstrual es más prevalente que en población general, de tal forma que presentan una prevalencia de migraña menstrual pura entre un 7-19%, y una prevalencia de migraña asociada a la menstruación entre un 35-51% ⁽³¹⁹⁻³²⁴⁾.

Los factores hormonales, como es el caso de la menstruación, han sido importantes en muchos estudios por ser considerados como desencadenantes de cefalea ^(367, 529-530).

En un estudio prospectivo, la menstruación estaba relacionada con los ataques de migraña en el 32% de las mujeres con migraña, y desencadenaba la cefalea en el 19% de las pacientes no migrañosas ⁵³¹.

Ogden³²⁵ llevó a cabo un estudio en USA y reportó que un 31,1 % de mujeres consideraba la menstruación como la causa de sus cefaleas.

En un estudio inglés, Fry³²⁶ observó que la menstruación era un desencadenante de migraña para un 23% de mujeres migrañosas; De Wit³²⁷ reportó un porcentaje del 60%; Onaya⁵²⁸, del 63%; Robbins⁵³², del 50%; Ierusalimschy³⁶⁷, del 39%; Farias da Silva⁵³³, del 25,3%; Crisp⁵³⁴, del 24,1% y Mollaoğlu⁵³⁵, del 16,6%.

Por otra parte, Onaya⁵²⁸ reportó que para un 67% de pacientes con CAM, la menstruación era un desencadenante de cefalea.

Influencia en la reducción de las crisis

No se observa diferencia estadísticamente significativa entre el ***porcentaje de influencia de la menstruación en las crisis*** en el grupo de pacientes que reduce crisis y el del grupo que no las reduce, ni en la primera revisión (p=0,793) ni en la última (p=0,064).

Es por eso que, en nuestro estudio, el hecho de que la menstruación suponga un desencadenante de crisis en algunas de estas pacientes, esto no influye en la reducción de las mismas.

6.9.2. Influencia del estrés

Sabemos que el ***estrés*** puede ser un factor precipitante de las crisis de cefalea en los pacientes. Es por eso que, a veces, puede ser beneficioso para el paciente el realizar alguna actividad relajante como el yoga o actividades similares.

Los factores estresantes fueron reportados como desencadenantes de cefalea por muchos autores (254,529, 536).

Así por ejemplo, Kelman²⁵⁴, en su evaluación del tipo y frecuencia de factores desencadenantes de migraña, demostró que el estrés era el principal desencadenante de las crisis en una muestra de 1207 pacientes, pues estaba presente en el 80% de ellos.

En nuestro estudio, sólo a un 19,6 % de nuestros pacientes el estrés influye negativamente en sus crisis de cefalea.

Onaya⁵²⁸ reportó que para el 68% de pacientes con CAM, el estrés suponía un desencadenante de cefalea. En pacientes con migraña, Mollaoğlu⁵³⁵ reportó que a un 78,6% de los mismos, el estrés suponía un desencadenante de las crisis; Neut⁵³⁷ observó que el 75,5% de los pacientes refirió el estrés como factor precipitante de las crisis; una cifra similar a la reportada por Chakravarty⁵³⁸, del 78%; Ierusalimschy³⁶⁷, del 76%; Scharff³⁶⁴, del 72,4% y Selby⁵³⁹, del 67%.

Influencia en la reducción de las crisis

No se observa diferencia estadísticamente significativa entre el ***porcentaje de influencia del estrés en las crisis*** en el grupo de pacientes que reduce crisis y el del grupo que no las reduce, ni en la primera revisión (p=0,351) ni en la última (p=0,635).

Estos resultados nos hacen suponer que el hecho de que el estrés suponga un desencadenante de crisis en algunos de estos pacientes, esto no influye en la reducción de las mismas.

6.9.3. Influencia de los alimentos

En referencia a los factores dietéticos, el hambre es el factor más influyente, seguido por el chocolate, la leche y el consumo de queso. Contamos con importantes datos clínicos que sugieren que el hambre es un factor desencadenante de cefalea ^(529, 540-542).

Sin embargo, los ensayos controlados sugieren que el alcohol (particularmente el vino tinto) y la abstinencia de cafeína son los más importantes factores desencadenantes nutricionales de la migraña ^(367,543).

El consumo de determinados **alimentos** ricos en nitratos, nitritos, histamina o tiramina, así como bebidas alcohólicas pueden provocar crisis de cefalea en algunos pacientes.

En nuestro estudio, sólo un 2,9% de los pacientes presentan crisis por esta causa.

Sevillano-García ⁵⁴⁴ reportó que para un 8,39% de los pacientes con migraña, la ingesta de determinados alimentos, como el chocolate, café, queso, frutos secos...estaba relacionada con las crisis. Por su parte, Mollaoğlu observó ⁵³⁵ que a un 43,6% de los pacientes migrañosos, determinados alimentos desencadenaban las crisis. En su estudio sobre factores desencadenantes de migraña, Ierusalimschy ³⁶⁷ reportó que determinados alimentos inducían migraña en el 46% de los pacientes. Selby ⁵³⁹, en su serie de 500 pacientes reportó este factor desencadenante de cefalea en un 25% de los mismos; Crisp ⁵³⁴, en un 9,7%; Robbins ⁵³², en un 30%.

6.9.4. Influencia de los cambios atmosféricos

Suele ser frecuente que los **cambios atmosféricos** puedan incidir en la frecuencia de las crisis de cefalea de estos enfermos. A un 14,7% de los pacientes estudiados les influyen en sus crisis.

Según un estudio realizado por Prince ⁵⁴⁵ en un hospital estadounidense en 2004, existe evidencia de que el clima puede desencadenar las crisis de migraña en individuos sensibles.

Los resultados mostraron que un 50,6% de la muestra eran sensibles al clima; un 33,7% a la temperatura y humedad, un 14,3% por ciento a los cambios climáticos y 12,9% a la presión barométrica.

Hoffmann ⁵⁴⁶, en un estudio en pacientes de un hospital de Berlín, demostró una correlación importante entre los cambios de tiempo y las consultas de emergencias por migrañas y otras cefaleas. En dicho estudio se descubre que por cada 12 grados centígrados más de temperatura, la posibilidad de necesitar atención por estas dolencias aumenta un 7,5%. Además, el riesgo de sufrir cefaleas no migrañosas aumenta durante los dos o tres días posteriores a una caída de la presión atmosférica, es decir, cuando el cielo se presenta nuboso y tormentoso.

Sevillano-García ⁵⁴⁴ encontró que a un 4,51% de los pacientes migrañosos los cambios atmosféricos suponían un desencadenante de las crisis; para Ierusalimschy ³⁶⁷, este porcentaje fue del 47%; para Robbins ⁵³², del 43% y para Scharff ³⁶⁴, del 45,5%.

6.10. Frecuencia mensual de las crisis

En los pacientes con CAM, las crisis de dolor suelen ser tan frecuentes que pueden llegar a ser diarias o casi diarias. Es el caso de muchos de nuestros pacientes.

El valor medio de frecuencia mensual de las crisis ha resultado ser de 24,6 días/mes.

En su estudio sobre pacientes con CAM, Sarchielli⁴⁶⁵ obtuvo un valor medio de frecuencia mensual de crisis de 20 días/mes; Stevens⁵¹⁶ reportó un valor de 21,9 días/mes, al igual que Biagiatti⁵⁴⁷.

Radat²⁵¹ observó en su estudio de pacientes con CAM un valor medio de 26,7 días/mes.

Bendtsen⁴⁷⁷ encontró un valor de 23,6 días/mes; Munksgaard⁵⁴⁸, de 22,3 días/mes; Jonsson⁴⁷⁹, de 22,8 días/mes; Tassorelli⁴⁷⁸, de 23 días/mes; Corbelli⁴⁶⁸, de 23,6 días/mes; Fan¹⁶⁶, de 26 días/mes y Créac'h⁴⁶⁹, de 27,3 días/mes.

Influencia en la reducción de las crisis

No encontramos *diferencia estadísticamente significativa* entre el valor medio de la frecuencia mensual de crisis del grupo de pacientes que reducen crisis y el del grupo que no las reducen, ni en la primera revisión ($p=0,237$) ni en la última ($p=0,802$).

Sin embargo, advertimos un valor medio de frecuencia mensual de crisis algo superior en los pacientes que no reducen crisis en ambas revisiones. En nuestro estudio, observamos que los pacientes que finalmente han reducido sus crisis, tenían una frecuencia mensual de crisis algo menor que los de no reducción.

En este sentido, Zidverc-Trajkovic⁴⁴⁷ también observó que esta frecuencia era superior (25,7 crisis/mes) entre los pacientes sin reducción de crisis con respecto a la de los pacientes con reducción de crisis (23,5 crisis/mes) con una diferencia entre ambos valores estadísticamente significativa ($p<0,003$), al igual que Yan⁴⁷⁰, cuyo estudio mostró una frecuencia mensual de crisis superior en los pacientes que no redujeron sus crisis (24,1 crisis/mes) en comparación con la de los pacientes que sí las redujeron (21,7 crisis/mes) ($p<0,035$).

Influencia en el abandono del abuso de medicación

En este caso, tampoco encontramos *diferencia estadísticamente significativa* entre el valor medio de la frecuencia mensual de crisis del grupo de pacientes que abandona el abuso de medicación y el del grupo que no lo abandona, ni en la primera revisión ($p=0,258$) ni en la última ($p=0,632$).

No obstante, en ambas revisiones, tenemos un valor medio de frecuencia mensual de crisis algo superior en los pacientes que no abandonan el abuso. En nuestro estudio, observamos que los pacientes que finalmente han abandonado el abuso de medicación, tenían una frecuencia mensual de crisis algo menor que los de no abandono.

Corbelli⁴⁶⁸ también observó un valor medio de frecuencia mensual de crisis superior en los pacientes que no abandonan el abuso (24,3 días/mes) con respecto a los que sí lo abandonan (22,9 días/mes), aunque sin significación estadística ($p=0,239$), al igual que Sances³⁷⁴, cuyo valor medio de frecuencia mensual de crisis (27 días/mes) fue superior en los pacientes que no dejaron el abuso frente al de los pacientes que sí lo dejaron (21,7 días/mes) ($p<0,001$).

En cambio, Bigal⁴⁷ reportó un valor medio de frecuencia mensual de crisis algo inferior en los pacientes no detoxificados (24,9 días/mes), en comparación con el de los detoxificados (25,5 días/mes).

6.11. Tiempo de evolución de la cefalea primaria

La mayoría de pacientes con CAM tienen una larga historia de cefalea primaria de años de evolución, especialmente migraña, como es el caso de nuestros pacientes que, por el abuso de analgésicos durante tanto tiempo, su cefalea primaria deriva en una CAM.

Por ello, es un dato de interés en estos pacientes, el número de años de historia de migraña, ya que a mayor tiempo de evolución de consumo de analgésicos, se considera un peor pronóstico de la enfermedad. Hagen³⁷³ identificó factores de riesgo severos para desarrollar CAM entre pacientes con cefalea crónica de años de evolución.

Para nuestros pacientes, hemos calculado que el tiempo medio de evolución de la cefalea primaria (migraña) es de 20,2 años.

En un metaanálisis realizado por Diener y Dahlof⁵³ en 1999 que incluía a 2612 pacientes con CAM, se vio que estos pacientes sufrían su cefalea primaria durante un promedio de 10,3 años. Algo mayor fue el tiempo medio de historia de cefalea para los pacientes con CAM observado por Corbelli⁴⁶⁸, que fue de 16,4 años. Por su parte, Biagianti⁵⁴⁷ reportó un valor medio de 22,13 años; Rossi⁴⁵⁷, de 23,4 años; Rojo⁴⁸², de 23,8 años; Créac'h⁴⁶⁹, de 23,9 años; Fan¹⁶⁶, de 24,1 años y Sarchielli⁴⁶⁵, de 25 años.

Influencia en la reducción de las crisis

En la primera revisión de nuestros pacientes, no se observa *diferencia estadísticamente significativa* entre el valor medio del tiempo de evolución de la cefalea primaria del grupo de pacientes que reducen crisis y el del grupo que no las reduce ($p=0,3$), pero si advertimos que ese valor medio es algo superior en el grupo de pacientes sin reducción de crisis.

Sin embargo, en la última revisión, el valor medio del tiempo de evolución de la cefalea primaria es *significativamente mayor* en el grupo de pacientes que no reduce crisis (23,4 años) vs a los que sí las reducen (17,5 años) ($p<0,023$).

Con estos resultados, podemos afirmar que un mayor tiempo de evolución de cefalea primaria en estos pacientes repercute negativamente en la reducción de sus crisis.

Similares resultados reportó Corbelli⁴⁶⁸, pues también observó un valor de tiempo medio de cefalea primaria superior entre los pacientes que no redujeron crisis (17,1 años), en comparación a los que sí las redujeron (15,9 años), aunque sin significación estadística ($p=0,125$).

De igual modo, Rossi⁴⁵⁷ observó que el tiempo de evolución de la cefalea primaria en pacientes que no redujeron sus crisis al año de seguimiento fue algo mayor (25,9%) que en los pacientes que si mejoraron (23,1%).

Influencia en el abandono del abuso de medicación

No se observa *diferencia estadísticamente significativa* entre el valor medio del tiempo de evolución de la cefalea primaria del grupo de pacientes que abandonan el abuso de medicación y el del grupo que no lo abandonan, ni en la primera revisión ($p=0,154$) ni en la última ($p=0,137$).

Pero sí encontramos que, en ambas revisiones, el valor medio del tiempo de evolución de la cefalea primaria es algo superior en los pacientes que no abandonan el abuso. En nuestro estudio,

observamos que los pacientes que finalmente han abandonado el abuso de medicación, tenían un tiempo de evolución de la cefalea primaria algo menor que los de no abandono.

6.12. Hábitos tóxicos

6.12.1. Hábito tabáquico

La asociación entre el hábito tabáquico y la cefalea se ha observado en otros estudios sobre cefalea frecuente^(371,549-550) y la CAM^(373,551), aunque esto no es un hallazgo consistente⁵⁵². Es probable que la asociación entre el tabaquismo y la cefalea crónica esté mediada por el estrés, especialmente en el caso de la CAM.

Encontramos que un 23,5% de los pacientes del estudio son fumadores, y de éstos, la gran mayoría (un 75%), fuman entre 10-20 cigarrillos al día.

Entre los pacientes con CAM, Radat²⁵¹ observó que el 14.6% eran fumadores, y para Hagen³⁷³ este porcentaje fue del 35%. En el estudio realizado por Westergaard⁵⁵³, un 33,8% de los pacientes con CAM fumaban a diario. Sances³⁷⁴ reportó que el 24,4% de los pacientes con CAM fumaban más de 10 cigarrillos diarios.

Influencia en la reducción de las crisis

No se observa diferencia estadísticamente significativa entre el ***porcentaje de hábito tabáquico*** del grupo de pacientes que reduce crisis y el del grupo que no las reduce, ni en la primera revisión (p=0,67) ni en la última (p=0,953).

Con esto, debemos suponer que en nuestros pacientes, el hábito tabáquico no repercute en la reducción de sus crisis. No obstante, sabemos que el hábito tabáquico es un factor negativo para la mejoría de la cefalea, y así lo demuestran la gran mayoría de los estudios.

Zidverc-Trajkovic⁴⁴⁷ observó que de los pacientes que redujeron crisis, un 38 % eran fumadores, aunque mayor porcentaje de fumadores (44,7%) encontró entre los pacientes que no redujeron sus crisis, con lo que en su estudio, el hábito tabáquico sí pareció repercutir negativamente en la reducción de crisis, aunque dichos valores no tuviesen diferencia estadísticamente significativa (p=0,296).

Estos encuentros se repiten en el estudio llevado a cabo por Yan⁴⁷⁰, ya que entre los pacientes que redujeron sus crisis observó un menor porcentaje de fumadores (20,3%) que entre los que no las redujeron (40,7%).

CONCLUSIONES



VÍ. CONCLUSIONES

1. El sexo femenino constituye un factor de riesgo para padecer tanto migraña como cefalea por abuso de medicación (CAM). Así, más de las tres cuartas partes de nuestros pacientes son mujeres. Sin embargo, las mujeres han respondido ligeramente mejor que los hombres, tanto al proceso de detoxificación como al de reducción de sus crisis.
2. La edad más frecuente en pacientes con CAM está en la década de los cuarenta años. Los pacientes que han reducido sus crisis son algo más jóvenes que los que no las han reducido; los que han dejado el abuso de mediación también presentan una edad ligeramente inferior a la de los que no lo han abandonado.
3. Prácticamente la mitad de los pacientes presenta comorbilidad psiquiátrica. El porcentaje de estas alteraciones es algo superior en pacientes que no reducen crisis con respecto a los que sí las reducen; igualmente es algo más elevado en los pacientes que no abandonan el abuso que en los que sí lo abandonan.
4. Más de un tercio de los pacientes presenta insomnio, sin que este tenga influencia sobre la reducción de las crisis o la detoxificación. Una proporción similar presenta algún tipo de patología dolorosa, lo que no influye sobre el abandono del abuso de medicación. Se observa que el porcentaje de estas patologías es algo superior en el grupo que no reduce crisis con respecto a los que sí las reducen.
5. Factores hormonales como la menstruación suponen un desencadenante de crisis para la mitad de las pacientes. A menor porcentaje de pacientes afectan otros factores como el estrés, cambios atmosféricos o determinados alimentos. Estos factores no afectan a los procesos de detoxificación ni de reducción de crisis.
6. El valor medio del tiempo de evolución de la cefalea primaria obtenido está en torno a los 20 años, siendo ligeramente inferior en los pacientes que han abandonado el abuso de medicación con respecto a los que no. Un mayor tiempo de evolución de cefalea primaria en estos pacientes repercute negativamente en la reducción de sus crisis.
7. El valor medio tanto de la frecuencia mensual de abuso de medicación como de la frecuencia mensual de crisis es muy elevado. En los pacientes que reducen crisis, ambos valores son algo menores que en los que no las reducen; los pacientes que abandonan el abuso de medicación también presentan unos valores ligeramente inferiores a los valores de los que no lo abandonan.
8. El mayor abuso de medicación sintomática consiste en la combinación de múltiple clase de fármacos, seguida de AINE, triptanes, analgésicos combinados, paracetamol y en menor medida, opioides y ergóticos. Aproximadamente la mitad de los pacientes abusa de benzodicepinas. El abuso de cafeína como tal o como componente de medicamentos sintomáticos es poco frecuente. El abuso de múltiple clase de fármacos puede dificultar el proceso de detoxificación.

9. Observamos toda una variedad en cuanto a calidad de dolor, persistiendo características de la cefalea primaria (migraña), como es la calidad pulsátil del dolor. Otros síntomas frecuentes en los pacientes son las náuseas, vómitos, fotofobia y fonofobia. En menor medida, pueden presentar mareos o falta de concentración.
10. El proceso de detoxificación, o lo que es lo mismo, el abandono del abuso de medicación sintomática, constituye la medida terapéutica más importante y esencial para la reducción de las crisis. Como dato global del estudio, el porcentaje de reducción de crisis ($\geq 50\%$) dentro del grupo de pacientes que abandona el abuso de medicación es considerable (86,9%)
11. El tratamiento profiláctico desde el inicio de la detoxificación ha resultado de gran ayuda en la mejoría de los pacientes (reducción de crisis $\geq 50\%$), fundamentalmente en pacientes que hayan dejado el abuso de medicación, que es la condición esencial para la mejoría.
12. El porcentaje de reducción de crisis ($\geq 50\%$), al igual que el porcentaje de abandono de abuso de medicación tras 23 meses del diagnóstico experimentan un importante aumento en comparación con los porcentajes observados a los 4 meses del diagnóstico. Esto se debe a que gran parte de los pacientes han requerido de un periodo de tratamiento medio superior a 4 meses.
13. De entre los tratamientos preventivos más frecuentemente prescritos, destacamos la combinación de 2 fármacos profilácticos, seguido de la amitriptilina, el topiramato, el propranolol, etc...En cuanto a efectividad, se trata de la combinación de 2 fármacos profilácticos el tratamiento más efectivo, seguido del topiramato, la amitriptilina, la toxina botulínica, entre otros.
14. El tratamiento con naproxeno, sólo o en combinación con otro AINE, constituye el tratamiento sintomático más habitual de los pacientes. El naproxeno en pauta descendente, no ha influido en la reducción de las crisis.
15. La cefalea por abuso de medicación (CAM) es una condición de difícil manejo, en la que el éxito del tratamiento depende fundamentalmente de la predisposición del paciente a abandonar el abuso de medicación.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

VII. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Los estudios retrospectivos pueden presentar problemas en cuanto a la información que aportan, dado que, el objetivo con que se recogió ésta no tiene por qué coincidir con el del estudio, pudiendo existir lagunas. Es por lo que facilitan la aparición de sesgos debidos a la dificultad de recogida y calidad de la información.

En nuestro estudio, debemos considerar que los datos que utilizamos ya están previamente recogidos en las historias clínicas de los pacientes. Determinadas variables, como los hábitos tóxicos, pueden contener datos que no coincidan con la realidad, pues dependen de las respuestas de los pacientes y no siempre están dispuestos a manifestar la verdad sobre estos hábitos.

En cuanto a la comorbilidad psiquiátrica, no contamos con la realización de test y cuestionarios de evaluación psiquiátrica que en otros estudios se realizan a los pacientes para determinar las diferentes patologías que puedan presentar. Es por eso que hemos tenido en cuenta la información contenida en las historias clínicas referente a estas patologías.

BIBLIOGRAFÍA

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Bigal ME y Lipton RB. Headache Classification (cap. 54) En: "Wall and Melzack's textbook of pain (5th Edition)". McMahon S, Koltzenburg eds. Ed.Churchill&Livingstone. 2006. ISBN: 978-0-443-07287-1
2. Gracia-Naya M. Grupo de estudio de neurólogos aragoneses. Rev Neurol 1999; 29 (5): 393-396.
3. Laínez JM, Castillo J, González VM, Otero M, Mateos V, Leira R y Pascual J (en nombre de los Grupos de Estudio de Cefaleas). Guía de recomendaciones para el tratamiento de la migraña en la práctica clínica. Rev. Clin. Esp. 2007; 207 (4): 190-193.
4. Pascual J, Sánchez del Río M, Jiménez MD, Laínez-Andrés JM, Mateos V, Leira R, Pozo-Rosich P y Guzmán-Quilo C. Actitud del neurólogo español frente a la migraña: resultados del proyecto CIEN-mig (I). Rev Neurol 2010; 50(10): 577-583.
5. Stovner LJ, Zwart JA, Hagen K, Terwindt GM y Pascual J. Epidemiology of headache in Europe (review). Eur J. Neurol 2006a, 13: 333-345.
6. Stovner LJ, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton RB, Scher AI, Steiner TJ y Zwart JA . The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide (review) Cephalalgia 2007; 27(3): 193-210.
7. Jensen R y Stovner LJ. Epidemiology and comorbidity of headache. Lancet Neurol 2008; 7: 354-361
8. Kaniecki R. Headache Assessment and Management. JAMA 2003; 289 (11): 1430-1433.
9. Smetana GW. The Diagnostic Value of Historical Features in Primary Headache Syndromes: a Comprehensive Review. Arch Intern Med 2000; 160(18): 2729-2737.
10. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine: Current Understanding and Treatment. N Engl J Med 2002; 346(4): 257-270.
11. Tfelt-Hansen PC, Koehler PJ. One hundred years of migraine research: major clinical and scientific observations from 1910 to 2010. Headache 2011; 51: 752-78.
12. Graham JR, Wolff HG. Mechanism of migraine headache and action of ergotamine tartarate. Arch Neurol Psychiatry 1938; 39: 737-63.
13. Akerman S, Holland PR, Goadsby PJ. Diencephalic and brainstem mechanisms in migraine. Nat Rev Neurosci. 2011; 12(10):570-84.
14. Goadsby PJ. Pathophysiology of migraine. Neurol Clin. 2009; 27(2): 335-60.
15. Goadsby PJ. Migraine: a disorder involving trigeminal brainstem mechanisms. In: Bausbaum AI, Bushnell MC, eds. Science of pain. Oxford: Elsevier; 2009. p. 461-9.
16. Leão AP. Spreading depression of activity in cerebral cortex. J Neurophysiol. 1944; 7: 159-390.
17. Lauritzen M. Cortical spreading depression in migraine. Cephalalgia 2001; 21(7): 757.
18. Messlinger K, Fischer MJ, Lennerz JK. Neuropeptide effects in the trigeminal system: pathophysiology and clinical relevance in migraine. Keio J Med. 2011; 60(3): 82.
19. Hoffmann J. Recent advances in headache research. Expert Rev Neurother. 2011; 11(10):1379-81.
20. Silberstein SD. Migraine pathophysiology and its clinical implications. Cephalalgia, 2004; 24(Suppl 2): 2-7.
21. Coppola G, Schoenen J. Cortical excitability in chronic migraine. Curr Pain Headache Rep. 2012; 16(1): 93-100.
22. Kojić Z. Visceralni bol. U: Mujović V, Starčević V, urednici. Bol: fiziološke osnove i mehanizmi kontrole. 3. izd. Beograd: AZ book; 2005. str. 32-6.

23. Kojic Z. Migrena: patofiziološki mehanizmi, klinička slika i terapijske strategije. *Acta Med Semendr* 2011; 19: 39-43.
24. Kudrow L. Paradoxical effects of frequent analgesic use. *Adv Neurol*. 1982; 33: 335-41.
25. Saper JR. Drug abuse among headache patients. In: *Headache disorders: current concepts and treatment strategies*. USA: John Wright; 1983. p. 263-78.
26. Saper JR. Migraine. I. classification and pathogenesis. *JAMA* 1978; 239(22): 2380-3.
27. Isler H. Headaches combined with overuse of analgesics. In: Carrol JD, Pfaffenrath V, Sjaastad O, editors. *Migraine and betablockade*. Molndal (Sweden): Hassle; 1985. p. 180-3.
28. Rowsell AR, Neylan C, Wilkinson M. Ergotamine induced headaches in migrainous patients. *Headache* 1973; 13 (2): 65-7.
29. Boes CJ, Capobianco DJ. Chronic migraine and medication-overuse headache through the ages. *Cephalalgia* 2005; 25: 378-90.
30. Peters GA, Horton BT. Headache: with special reference to excessive use of ergotamine preparations and withdrawal effects. *Proceed Staff Meet Mayo Clin*. 1951; 26:153-161.
31. Horton BT, Peters GA. Clinical manifestations of excessive use of ergotamine preparations and management of withdrawal effect: report of 52 cases. *Headache*. 1963; 3: 214-264.
32. Saper JR. Migraine: II. Treatment *JAMA* 1978; 239(23):2480-4.
33. Rapoport AM, Sheftell FD, Weeks RE, Baskin SM. Analgesic rebound headache. In: *Proceedings of the Twelfth Meeting of the Scandinavian Migraine Society*. 1983. p. 37-38.
34. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Headache Classification Committee of the International Headache Society*. *Cephalalgia*. 1988; 8(Suppl 7):1-96.
35. Westergaard ML, Hansen EH, Glumer C, Olesen J, Jensen RH. Definitions of medication-overuse headache in population-based studies and their implications on prevalence estimates: a systematic review. *Cephalalgia*. Nov 29 2013.
36. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013; 33(9):629-808.
37. Volcy-Gómez M. Cefalea crónica diaria: I. Diagnóstico y fisiopatología. *Rev Neurol*. 2005; 40: 116-21.
38. Actitud diagnóstica y terapéutica en cefalea. Grupo de estudio de cefaleas S.E.N. *Recomendaciones* 2006.
39. Evers S, Marziniak M. Clinical features, pathophysiology, and treatment of medication-overuse headache. *Lancet Neurol*. 2010; 9 (4):391-401
40. Aaseth K, Grande RB, Kvaerner KJ, Gulbrandsen P, Lundqvist C, Russell MB. Prevalence of secondary chronic headaches in a populationbased sample of 30-44-year-old persons. The Akershus study of chronic headache. *Cephalalgia* 2008; 28: 705-13.
41. Katsarava Z, Obermann M. Medication-overuse headache. *Curr Opin Neurol*. 2013; 26(3):276-81. Broad updated review of MOH.
42. Ghiotto N, Sances G, Galli F, Tassorelli C, Guaschino E, Sandrini G, et al. Medication overuse headache and applicability of the ICHD-II diagnostic criteria: 1-year follow-up study (CARE I protocol). *Cephalalgia* 2009; 29 (2): 233-43.
43. Pascual J, Colas R, Castillo J. Epidemiology of chronic daily headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2001; 5(6): 529-36.
44. Rapoport A, Stang P, Gutterman DL, Cady R, Markley H, Weeks R, et al. Analgesic rebound headache in clinical practice: data from a physician survey. *Headache* 1996; 36(1):14-9.
45. Bigal ME, Lipton RB. Excessive acute migraine medication use and migraine progression. *Neurology* 2008; 71: 1821-28.
46. Jensen R, Bendtsen L. Medication overuse headache in Scandinavia. *Cephalalgia* 2008; 28: 1237-39.

47. Bigal ME, Rapoport AM, Sheftell FD, Tepper SJ, Lipton RB. Transformed migraine and medication overuse in a tertiary headache centre—clinical characteristics and treatment outcomes. *Cephalalgia* 2004; 24: 483-90.
48. Meskunas CA, Tepper SJ, Rapoport AM, Sheftell FD, Bigal ME. Medications associated with probable medication overuse headache reported in a tertiary care headache center over a 15-year period. *Headache* 2006 May; 46(5): 766-72.
49. Wang SJ, Fuh JL, Lu SR, et al. Chronic daily headache in Chinese elderly: Prevalence, risk factors, and biannual follow-up. *Neurology* 2000; 54: 314-319
50. Diener HC, Limmroth V. Medication overuse headache: a worldwide problem. *Lancet Neurol.* 2004; 3: 475-83
51. Robinson RG. Pain relief for headaches. *Can Fam Physician* 1993; 39: 867-72.
52. Pascual J, Mateos V, Gracia M, Láinez JM. Medication overuse headache in Spain. *Cephalalgia* 2008; 28: 1234-6.
53. Diener HC, Dahlöf CGH. Headache associated with chronic use of substances. Olesen J, TfeltHansen P, WelchKMA, editors. *The headaches* 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 1999: 871-8
54. Gracia-Naya M, Alarcia-Alejos R, Modrego-Pardo PJ. Importancia de la migraña crónica en una consulta general de neurología. *Rev Neurol* 2008; 46: 577-81.
55. Piazza F, Chiappedi M, Maffioletti E, Galli F, Balottin U. Medication overuse headache in school-aged children: more common than expected? *Headache* 2012; 52(10):1506-10.
56. Tepper SJ, Tepper DE. Breaking the cycle of medication overuse headache. *Cleve Clin J Med.* 2010; 77: 236-242.
57. Waeber C, Moskowitz MA. Therapeutic implications of central and peripheral neurologic mechanisms in migraine. *Neurology* 2003; 61(8 Suppl. 4): S9-20.
58. Evers S, Marziniak M. Clinical features, pathophysiology, and treatment of medication-overuse headache. *Lancet Neurol.* 2010; 9: 391-401.
59. Limmroth V, Katsarava Z, Fritsche G, Przywara S, Diener HC. Features of medication overuse headache following overuse of different acute headache drugs. *Neurology* 2002; 59: 1011-1014.
60. Creac'h C, Radat F, Mick G, et al. One or several types of triptan overuse headaches? *Headache.* 2009; 49:519-528
61. Bowdler I, Kilian J, Gänsslen-Blumberg S. The association between analgesic abuse and headache: coincidental or causal? *Headache* 1988; 28: 494.
62. Lance E, Parkes C, Wilkinson M. Does analgesic abuse cause headaches de novo? *Headache* 1988; 28: 61-2.
63. Abrams BM. Medication overuse headaches. *Med Clin North Am* 2013; 97: 337.
64. Bahra A, Walsh M, Menon S, Goadsby PJ. Does chronic daily headache arise de novo in association with regular analgesic use? *Headache* 2003; 43: 179-90.
65. Lake AE III (2006) Medication overuse headache: biobehavioral issues and solutions. *Headache* 46:S88-S97
66. Saper JR, Hamel RL, Lake AE III (2005) Medication overuse headache (MOH) is a biobehavioural disorder. *Cephalalgia* 25:545-546
67. Calabresi P, Cupini LM (2005) Medication-overuse headache: similarities with drug addiction. *Trends Pharmacol Sci* 26: 62-68
68. Binder DK, Scharfman HE (2004) Brain-derived neurotrophic factor. *Growth Factors* 22:123-131
69. Gratacos M, Gonzalez JR, Mercader JM, de Cid R, Urretavizcaya M, Estivill X (2007) Brain-derived neurotrophic factor Val66Met and psychiatric disorders: meta-analysis of case-control studies confirm association to substance-related disorders, eating disorders, and schizophrenia. *Biol Psychiatry* 61: 911-922

70. Bath KG, Lee FS (2006) Variant BDNF (Val66Met) impact on brain structure and function. *Cogn Affect Behav Neurosci* 6: 79-85
71. Hall D, Dhillon A, Charalambous A, Gogos JA, Karayiorgou M (2003) Sequence variants of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene are strongly associated with obsessive-compulsive disorder. *Am J Hum Genet* 73: 370-376
72. Lang UE, Sander T, Lohoff FW, Hellweg R, Bajbouj M, Winterer G, Gallinat J (2007) Association of the met66 allele of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) with smoking. *Psychopharmacology (Berl)* 190: 433-439
73. Post RM (2007) Role of BDNF in bipolar and unipolar disorder: clinical and theoretical implications. *J Psychiatr Res* 41: 979-990
74. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society (2004). The international classification of headache disorders, 2nd edn. *Cephalalgia* 24(Suppl 1): 94-95
75. Di Lorenzo C, Di Lorenzo G, Sances G, et al. Drug consumption in medication overuse headache is influenced by brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism. *J Headache Pain*.2009; 10(5): 349-355
76. Vandenberg DJ, Rodriguez LA, Hivert E, et al. Long forms of the dopamine receptor (DRD4) gene VNTR are more prevalent in substance abusers: no interaction with functional alleles of the catechol-O-methyltransferase (COMT) gene. *American Journal of Medical Genetics* 2000; 96: 678-683.
77. Schinka JA, Letsch EA, Crawford FC. DRD4 and novelty seeking: Results of meta-analyses. *American Journal of Medical Genetics* 2002; 114: 643-648.
78. Gelernter J, Kranzler HR, Satel SL, Rao PA. Genetic association between dopamine transporter protein alleles and cocaine-induced paranoia. *Neuropsychopharmacology* 1994; 11: 195-200.
79. Tiihonen J, Kuikka J, Bergstrom K, et al. Altered striatal dopamine re-uptake sites in habitually violent and non violent alcoholics. *Nature Medicine* 1995; 1: 654-657.
80. Schmidt LG, Harms H, Kuhn S, Rommelspacher H, Sander T. Modification of alcohol withdrawal by the A9 allele of the dopamine transporter gene. *American Journal of Psychiatry* 1998; 155: 474-478.
81. Lerman C, Caporaso NE, Audrain J, et al. Evidence suggesting the role of specific genetic factors in cigarette smoking. *Health Psychology* 1999; 18: 14-20.
82. Sabol SZ, Nelson ML, Fisher C, et al. A genetic association for cigarette smoking behaviour. *Health Psychology* 1999; 18: 7-13.
83. Jorm AF, Henderson AS, Jacomb PA, et al. Association of smoking and personality with a polymorphism of the dopamine transporter gene: results from a community survey. *American Journal of Medical Genetics* 2000; 96: 331-334.
84. Laine TP, Ahonen A, Rasanen P, Tiihonen J. Dopamine transporter density and novelty seeking among alcoholics. *Journal of Addictive Diseases* 2001; 20: 91-96.
85. Saito T, Lachman HM, Duaz L, et al. Analysis of monoamine oxidase A (MAOA) promoter polymorphism in Finnish male alcoholics. *Psychiatry Research* 2002; 109: 113-119.
86. Van Tol HHM, Wu CM, Guan HC, et al. Multiple dopamine D4 receptor variants in the human population. *Nature* 1992; 350: 610-614.
87. Heinz A, Goldman D, Jones DW, et al. Genotypes influences in vivo dopamine transporter availability in human striatum. *Neuropsychopharmacology* 2000; 22:133-139.
88. Hotamisligil GS, Breakefield XO. Human monoamine oxidase A gene determines levels of enzyme activity. *American Journal of Human Genetics* 1991; 49: 383-392.
89. Lachman HM, Papolos DF, Saito T, Yu YM, Szumlanski CL, Weinshilboum RM. Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics* 1996; 6: 243-250.

90. Russell MB, Ostergaard S, Bendtsen L, Olesen J. Familial occurrence of chronic tension-type headache. *Cephalalgia* 1999; 19: 207-210.
91. Zwart JA, Dyb G, Hagen K, Svebak S, Holmen J. Analgesic use: a predictor of chronic pain and medication overuse headache. The Head-HUNT study. *Neurology* 2003; 61: 160-164.
92. Peroutka SJ, Price SC, Wilhoit TL, Jones KW. Comorbid migraine with aura, anxiety, and depression is associated with dopamine D2 receptor (DRD2) NcoI alleles. *Molecular Medicine* 1998; 4: 14-21.
93. Cevoli S, Mochi M, Scapoli C, et al. A genetic association study of dopamine metabolism-related genes and chronic headache with drug abuse. *Eur J Neurol* 2006; 13: 1009-13.
94. Reuter U, Salomone S, Ickenstein GW, Waeber C. Effects of chronic sumatriptan and zolmitriptan treatment on 5-HT receptor expression and function in rats. *Cephalalgia* 2004; 24:398-407.
95. Saucier C, Morris SJ, Albert PR. Endogenous serotonin-2A and -2C receptors in Balb/c-3T3 cells revealed in serotonin-free medium: desensitization and down-regulation by serotonin. *Biochem Pharmacol* 1998; 56: 1347-57.
96. Dobson CF, Tohyama Y, Diksic M, Hamel E. Effects of acute or chronic administration of antimigraine drugs sumatriptan and zolmitriptan on serotonin synthesis in the rat brain. *Cephalalgia* 2004; 24:2-11.
97. Weksler BB. Regulation of prostaglandin synthesis in human vascular cells. *Ann NY Acad Sci* 1987; 509: 142-48.
98. Katsarava Z, Fritsche G, Muessig M, Diener H-C, Limmroth V. Clinical features of withdrawal headache following overuse of triptans and other headache drugs. *Neurology* 2001; 57: 1694-98.
99. Peres MF, Sanchez del Rio M, Seabra ML, Tufik S, Abucham J, Cipolla-Neto J et al. Hypothalamic involvement in chronic migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71:747-51.
100. Peyron C, Tighe DK, van den Pol AN, de Lecea L, Heller HC, Sutcliffe JG, Kilduff TS. Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. *J Neurosci* 1998; 18: 9996-10015.
101. Date Y, Ueta Y, Yamashita H, Yamaguchi H, Matsukura S, Kangawa K et al. Orexins, orexigenic hypothalamic peptides, interact with autonomic, neuroendocrine and neuroregulatory systems. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96:748-53.
102. Chen CT, Hwang LL, Chang JK, Dun NJ. Pressor effects of orexins injected intracisternally and to rostral ventrolateral medulla of anesthetized rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000; 278:R692-7.
103. Clegg DJ, Air EL, Woods SC, Seeley RJ. Eating elicited by orexin-A, but not melanin-concentrating hormone, is opioid mediated. *Endocrinology* 2002; 143:2995-3000.
104. Edwards CM, Abusnana S, Sunter D, Murphy KG, Ghatei MA, Bloom SR. The effect of the orexins on food intake: comparison with neuropeptide Y, melanin-concentrating hormone and galanin. *J Endocrinol* 1999; 160:R7-12.
105. Haynes AC, Jackson B, Overend P, Buckingham RE, Wilson S, Tadayyon M, Arch JR. Effects of single and chronic intracerebroventricular administration of the orexins on feeding in the rat. *Peptides* 1999; 20:1099-105.
106. Hwang LL, Chen CT, Dun NJ. Orexins/hypocretins regulate drinking behaviour. *Brain Res* 2001; 842: 256-61.
107. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 1998; 92: 573-85.
108. Kayaba Y, Nakamura A, Kasuya Y, Ohuchi T, Yanagisawa M, Komuro I et al. Attenuation of defense response and low basal blood pressure in orexin knockout mice. *Am J Physiol Reg Integr Comp Physiol* 2003; 285: R581-93.

109. Yanagisawa M. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 1998; 92: 573-85.
110. Chemelli RM, Willie JT, Sinton CM, Elmquist JK, Scammell T, Lee C et al. Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation. *Cell* 1999; 98: 437-51.
111. Holland P, Goadsby PJ. The hypothalamic orexinergic system: pain and primary headaches. *Headache* 2007; 47: 951-6
112. Ammoun S, Holmqvist T, Shariatmadari R, Oonk HB, Detheux M, Parmentier M et al. Distinct recognition of OX1 and OX2 receptors by orexin peptides. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 305: 507-14.
113. Elmquist JK. Differential expression of orexin receptors 1 and 2 in the rat brain. *J Comp Neurol* 2001; 435:6-25.
114. van den Pol AN. Hypothalamic hypocretin (orexin): robust innervation of the spinal cord. *J Neurosci* 1999; 19: 3171-82.
115. Hallbeck M, Larhammar D, Blomqvist A. Neuropeptide expression in rat paraventricular hypothalamic neurons that project to the spinal cord. *J Comp Neurol* 2001; 433: 222-38.
116. Grudt TJ, van den Pol AN, Perl ER. Hypocretin-2 (orexin-B) modulation of superficial dorsal horn activity in rat. *J Physiol (Lond)* 2002; 538: 517-25.
117. Stoyanova II, Lazarov NE. Localization of orexin-A-immunoreactive fibers in the mesencephalic trigeminal nucleus of the rat. *Brain Res* 2005; 1054: 82-7.
118. Bingham S, Davey PT, Babbs AJ, Irving EA, Sammons MJ, Wyles M et al. Orexin-A, an hypothalamic peptide with analgesic properties. *Pain* 2001; 92:81-90.
119. Cheng J-K, Chou RC-C, Hwang L-L, Chiou L-C. Antiallodynic effects of intrathecal orexins in a rat model of postoperative pain. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 307:1065-71.
120. Yamamoto T, Saito O, Shono K, Aoe T, Chiba T. Antimechanical allodynic effect of intrathecal and intracerebroventricular injection of orexin-A in the rat neuropathic pain model. *Neurosci Lett* 2003; 347:183-6.
121. Yamamoto T, Saito O, Shono K, Hirasawa S. Activation of spinal orexin-1 receptor produces anti-allodynic effect in the rat carrageenan test. *Eur J Pharmacol* 2003; 481:175-80.
122. Suyama H, Kawamoto M, Shiraishi S, Gaus S, Kajiyama S, Yuge O. Analgesic effect of intrathecal administration of orexin on neuropathic pain in rats. *In Vivo* 2004; 18: 119-23.
123. Mobarakeh JI, Takahashi K, Sakurada S, Nishino S, Watanabe H, Kato M, Yanai K. Enhanced antinociception by intracerebroventricularly and intrathecally administered orexin A and B (hypocretin-1 and -2) in mice. *Peptides* 2005; 26: 767-77.
124. Watanabe S, Kuwaki T, Yanagisawa M, Fukuda Y, Shimoyama M. Persistent pain and stress activate paininhibitory orexin pathways. *Neuroreport* 2005; 16: 5-8.
125. Holland PR, Akerman S, Goadsby PJ. Orexin 1 receptor activation attenuates neurogenic dural vasodilation in an animal model of trigeminovascular nociception. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 315:1380-5.
126. Winsky-Sommerer R, Boutrel B, de Lecea L. Stress and arousal: the corticotrophin-releasing factor/hypocretin circuitry. *Mol Neurobiol* 2005; 32: 285-94.
127. Sarchielli P, Rainero I, Coppola F, et al. Involvement of corticotrophin-releasing factor and orexin-A in chronic migraine and medication-overuse headache: findings from cerebrospinal fluid. *Cephalalgia* 2008; 28: 714-22.
128. Bigal ME, Lipton RB, Holland PR, Goadsby PJ. Obesity, migraine, and chronic migraine: possible mechanisms of interaction. *Neurology* 2007; 68:1851-61.
129. Hyman, S.E. and Malenka, R.C. (2001) Addiction and the brain: the neurobiology of compulsion and its persistence. *Nat. Rev. Neurosci.* 2, 695-703
130. Robbins, T.W. and Everitt, B.J. (2002) Limbic-striatal memory systems and drug addiction. *Neurobiol. Learn. Mem.* 78, 625-636

131. Nestler, E.J. (2002) Common molecular and cellular substrates of addiction and memory. *Neurobiol. Learn. Mem.* 78, 637-647
132. Ji RR, Woolf CJ. Neuronal plasticity and signal transduction in nociceptive neurons: implications for the initiation and maintenance of pathological pain. *Neurobiol Dis* 2001; 8:1-10.
133. Arena, J.G. et al. (1986) Obsessions and compulsions in three kinds of headache sufferers: analysis of the Maudsley Questionnaire. *Behav. Res. Ther.* 24, 127-132
134. Srikiatkachorn, A. and Anthony, M. (1996) Serotonin receptor adaptation in patients with analgesic-induced headache. *Cephalalgia* 16, 419-422
135. Uhl, G.R. et al. (2002) Cocaine, reward, movement and monoamine transporters. *Mol. Psychiatry* 7, 21-26
136. Porras, G. et al. (2002) Central serotonin (4) receptors selectively regulate the impulse-dependent exocytosis of dopamine in the rat striatum: in vivo studies with morphine, amphetamine and cocaine. *Neuropharmacology* 43, 1099-1109
137. Becerra, L. et al. (2001) Reward circuitry activation by noxious thermal stimuli. *Neuron* 32, 927-946
138. Saal, D. et al. (2003) Drugs of abuse and stress trigger a common synaptic adaptation in dopamine neurons. *Neuron* 37, 577-582
139. Ji, R.R. et al. (2003) Central sensitization and LTP: do pain and memory share similar mechanisms? *Trends Neurosci.* 26, 696-705
140. Calabresi, P. et al. (2002) Post-ischaemic long-term synaptic potentiation in the striatum: a putative mechanism for cell type-specific vulnerability. *Brain* 125, 844-860
141. Woolf, C.J. and Salter, M.W. (2000) Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science* 288, 1765-1769
142. Gallai, V. et al. (2003) Glutamate and nitric oxide pathway in chronic daily headache: evidence from cerebrospinal fluid. *Cephalalgia* 23, 166-174
143. Sarchielli, P. et al. (1999) Nitric oxide pathway, Ca²⁺C, and serotonin content in platelets from patients suffering from chronic daily headache. *Cephalalgia* 19, 810-816
144. Silberstein S.D. (2011) Migraine and Medication Overuse, in *Comorbidity in Migraine* (eds J. Schoenen, D.W. Dodick and P.S. Sandor), Wiley-Blackwell, Oxford, UK.
145. Rapoport AM, Weeks RE, Sheftell FD. Analgesic rebound headache: theoretical and practical implications. *Cephalalgia* 1985; 5 Suppl 3:448-9.
146. Mathew NT, Reuveni U, Pérez F. Transformed or evolutive migraine. *Headache.* 1987; 27: 102-6.
147. Mathew NT. Drug-induced headache. *Neurol Clin North Am.* 1990; 8: 903-12.
148. Mathew NT, Kurman R, Pérez F. Drug induced refractory headache: clinical features and management. *Headache* 1990; 30: 630-4.
149. Granella F, Farina S, Malferrari G, Manzoni GC. Drug abuse in chronic headache: a clinico-epidemiologic study. *Cephalalgia.* 1987; 7: 15-9.
150. Diener HC, Wilkinson M, editors. *Drug induced headache.* Berlin/Heidelberg/New York: Springer; 1988.
151. De Felice M, Ossipov MH, Porreca F. Update on medicationoveruse headache. *Curr Pain Headache Rep.* 2011; 15(1): 79-83.
152. Pint LA, Trenti T. Does chronic use of sumatriptan induce dependence? *Headache* 1994; 34: 600.
153. Catarci T, Fiacco F, Argentino C, Sette G, Cerbo R. Ergotamine-induced headache can be sustained by sumatriptan daily intake. *Cephalalgia.* 1994; 14: 374-5.
154. Katsarava Z, Jensen R. Medication-overuse headache: where are we now? *Curr Opin Neurol.* 2007; 20(3):326-30.
155. Baumgartner C, Wessely P, Bingol C, Maly J, Holzner F. Longterm prognosis of analgesic

- withdrawal in patients with drug-induced headaches. *Headache* 1989; 29: 510-14.
156. Diener HC, Buhler K, Dichgans J, Geiselhart S, Gerber WD, Scholz E. Analgetikainduzierter Dauerkopfschmerz. Existiert eine kritische Dosis? *Arzneimitteltherapie* 1988; 6: 156-64.
157. Micieli G, Manzoni GC, Granella F, Martignoni E, Malferrari G, Nappi G. Clinical and epidemiological observations on drug abuse in headache patients. In: Diener HC, Wilkinson M, eds. *Drug-Induced Headache*. Berlin: Springer Verlag, 1988: 20-28.
158. Kaube H, May A, Diener HC, Pfaffenrath V. Sumatriptan misuse in daily chronic headache. *BMJ* 1994; 308: 1573.
159. Limmroth V, Kazarawa S, Fritsche G, Diener HC. Headache after frequent use of new 5-HT agonists zolmitriptan and naratriptan. *Lancet* 1999; 353: 378.
160. Pini LA, Trenti T. Case report: does chronic use of sumatriptan induce dependence? *Headache* 1994; 34: 600-01
161. Colás R, Muñoz P, Temprano R, Gómez C, Pascual J. Chronic daily headache with analgesic overuse: epidemiology and impact on quality of life. *Neurology* 2004; 62: 1338-42.
162. Zeeberg P, Olesen J, Jensen R. Probable medication-overuse headache: the effect of a 2-month drug-free period. *Neurology* 2006; 66:1894-1898.
163. Imai N, Kitamura E, Konishi T et al. Clinical features of probable medication overuse headache: a retrospective study in Japan. *Cephalalgia* 2007; 27: 1020-1023.
164. Grande RB, Aaseth K, Benth JS, Lundqvist C, Russell MB. Reduction in medication-overuse headache after short information. The Akershus study of chronic headache. *Eur J Neurol*. 2011 Jan; 18(1):129-37.
165. Shah AM, Bendtsen L, Zeeberg P, Jensen RH. Reduction of medication costs after detoxification for medication-overuse headache. *Headache* 2013 Apr; 53(4): 665-72.
166. Fan W, Lv Y, Ying G, Li W, Zhou J. Pilot study of amitriptyline in the prophylactic treatment of medication-overuse headache: a 1-year follow-up. *Pain Med*. 2014 Oct; 15 (10):1803-10.
167. Bottiroli S, Viana M, Sances G, Ghiotto N, Guaschino E, Galli F, Vegni E, Pazzi S, Nappi G, Tassorelli C. Psychological factors associated with failure of detoxification treatment in chronic headache associated with medication overuse. *Cephalalgia* 2016 Feb 15.
168. Launer LJ, Terwindt GM, Ferrari MD. The prevalence and characteristics of migraine in a population-based cohort: the GEM study. *Neurology* 1999; 53:537-542.
169. Bolay H, Moskowitz MA. The neurobiology of migraine and transformation of headache therapy. In: Waxman S, ed. *From neuroscience to neurology: neuroscience, molecular medicine, and the therapeutic transformation of neurology*. San Diego, CA: Elsevier, 2004:107-123.
170. Bolay H, Moskowitz MA. The emerging importance of cortical spreading depression in migraine headache. *Rev Neurol (Paris)* 2005; 161: 655-657.
171. Buzzi MG, Bonamini M, Moskowitz MA. Neurogenic model of migraine. *Cephalalgia* 1995; 15: 277-280.
172. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann Neurol* 1990; 28:183-7.
173. Sarchielli P, Alberti A, Codini M, Floridi A, Gallai V. Nitric oxide metabolites, prostaglandins and trigeminal vasoactive peptides in internal jugular vein blood during spontaneous migraine attacks. *Cephalalgia* 2000; 20: 907-18.
174. Juhasz G, Zsombok T, Modos EA, Olajos S, Jakab B, Nemeth J, et al. NO-induced migraine attack: strong increase in plasma calcitonin gene-related peptide (CGRP) concentration and negative correlation with platelet serotonin release. *Pain* 2003; 106: 461-70.
175. Thomsen LL, Olesen J. A pivotal role of nitric oxide in migraine pain. *Ann NY Acad Sci* 1997; 835: 363-72.

176. Lassen LH, Ashina M, Christiansen I, Ulrich V, Grover R, Donaldson J, et al. Nitric oxide synthase inhibition: a new principle in the treatment of migraine attacks. *Cephalalgia* 1998; 18: 27-32.
177. Christiansen I, Thomsen LL, Daugaard D, Ulrich V, Olesen J. Glyceryl trinitrate induces attacks of migraine without aura in sufferers of migraine with aura. *Cephalalgia* 1999; 19: 660-7
178. Freire MA, Guimaraes JS, Leal WG, Pereira A. Pain modulation by nitric oxide in the spinal cord. *Front Neurosci* 2009; 3: 175-81.
179. Zhou L, Zhu DY. Neuronal nitric oxide synthase: structure, subcellular localization, regulation, and clinical implications. *Nitric Oxide* 2009; 20: 223-30.
180. Meller ST, Gebhart GF. Nitric oxide (NO) and nociceptive processing in the spinal cord. *Pain* 1993; 52: 127-36.
181. Gordh T, Karlsten R, Kristensen J. Intervention with spinal NMDA, adenosine, and NO systems for pain modulation. *Ann Med* 1995; 27: 229-34.
182. Wu J, Fang L, Lin Q, Willis WD. Fos expression is induced by increased nitric oxide release in rat spinal cord dorsal horn. *Neuroscience* 2000; 96: 351-7.
183. Wu J, Fang L, Lin Q, Willis WD. Nitric oxide synthase in spinal cord central sensitization following intradermal injection of capsaicin. *Pain* 2001; 94: 47-58
184. Coderre TJ, Yashpal K. Intracellular messengers contributing to persistent nociception and hyperalgesia induced by L-glutamate and substance P in the rat formalin pain model. *Eur J Neurosci* 1994; 6: 1328-34.
185. Mao J, Price DD, Zhu J, Lu J, Mayer DJ. The inhibition of nitric oxide activated poly (ADP-ribose) synthetase attenuates transsynaptic alteration of spinal cord dorsal horn neurons and neuropathic pain in the rat. *Pain* 1997; 72: 355-66.
186. Khalil Z, Khodr B. A role for free radicals and nitric oxide in delayed recovery in aged rats with chronic constriction nerve injury. *Free Radic Biol Med* 2001; 31: 430-9.
187. Tanabe M, Nagatani Y, Saitoh K, Takasu K, Ono H. Pharmacological assessments of nitric oxide synthase isoforms and downstream diversity of NO signaling in the maintenance of thermal and mechanical hypersensitivity after peripheral nerve injury in mice. *Neuropharmacology* 2009; 56: 702-8.
188. Burstein R, Collins B, Jakubowski M. Defeating migraine pain with triptans: a race against the development of cutaneous allodynia. *Ann Neurol* 2004; 55: 19-26.
189. Burstein R, Levy D, Jakubowski M. Effects of sensitization of trigeminovascular neurons to triptan therapy during migraine. *Rev Neurol* 2005; 161: 658-60.
190. Olesen J, Burstein R, Ashina M, Tfelt-Hansen P. Origin of pain in migraine: evidence for peripheral sensitisation. *Lancet Neurol* 2009; 8: 679-90.
191. Burstein R, Jakubowski M. Analgesic triptan action in an animal model of intracranial pain: a race against the development of central sensitization. *Ann Neurol* 2004; 55: 27-36.
192. Landy S, Rice K, Lobo B. Central sensitisation and cutaneous allodynia in migraine: implications for treatment. *CNS Drugs* 2004; 18: 337-42.
193. Burstein R, Cutrer MF, Yarnitsky D. The development of cutaneous allodynia during a migraine attack clinical evidence for the sequential recruitment of spinal and supraspinal nociceptive neurons in migraine. *Brain* 2000; 123 (Pt 8): 1703-9.
194. Burstein R, Yarnitsky D, Goor-Aryeh I, Ransil BJ, Bajwa ZH. An association between migraine and cutaneous allodynia. *Ann Neurol* 2000; 47: 614-24.
195. Dodick D, Freitag F. Evidence-based understanding of medication overuse headache: clinical implications. *Headache* 2006; 46 (Suppl.4): S202-11.
196. Lipton RB, Bigal ME, Ashina S, Burstein R, Silberstein S, Reed ML, et al. Cutaneous allodynia in the migraine population. *Ann Neurol* 2008; 63: 148-58.

197. Bigal ME, Lipton RB. Excessive opioid use and the development of chronic migraine. *Pain* 2009; 142: 179-82.
198. Nappi G, Sandrini G, Sances G. Tolerability of the Triptans. Clinical Implications. *Drug Safety* 2003; 26: 93-107.
199. Tfelt-Hansen P, De Vries P, Saxena PR. Triptans in Migraine. A Comparative Review of Pharmacology, Pharmacokinetics and Efficacy. *Drugs* 2000; 60: 1259-87
200. Dodick D, Silberstein S. Central sensitization theory of migraine: clinical implications. *Headache* 2006; 46(suppl 4):S182–S191.
201. Burstein R. Deconstructing migraine headache into peripheral and central sensitization. *Pain* 2001; 89:107-110.
202. Suwattanasophon C, Phansuwan-Pujito P, Srikiatkachorn A. 5-HT (1B/1D) serotonin receptor agonist attenuates nitroglycerinevoked nitric oxide synthase expression in trigeminal pathway. *Cephalalgia* 2003; 23: 825-832.
203. Ho TW, Ferrari MD, Dodick DW, et al. Efficacy and tolerability of MK-0974 (telcagepant), a new oral antagonist of calcitonin generelated peptide receptor, compared with zolmitriptan for acute migraine: a randomised, placebo-controlled, parallel-treatment trial. *Lancet* 2008; 372:2115-2123.
204. Silberstein SD, Olesen J, Bousser MG, Diener HC, Dodick D, First M, et al. The International Classification of Headache Disorders, 2nd Edition (ICHD-II)–revision of criteria for 8.2 Medication-overuse headache. *Cephalalgia* 2005; 25: 460-5.
205. Olesen J, Bousser MG, Diener HC, Dodick D, First M, Goadsby PJ, et al. New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. *Cephalalgia* 2006; 26: 742-6.
206. D’Amico D, Grazzi L, Usai S, et al. Disability pattern in chronic migraine with medication overuse: a comparison with migraine without aura. *Headache* 2005; 45: 553-560.
207. Bigal ME, Serrano D, Buse D, et al. Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study. *Headache* 2008; 48: 1157-1168.
208. De Felice M, Ossipov MH, Wang R, Dussor G, Lai J, Meng ID, Chichorro J, Andrews JS, Rakhit S, Maddaford S, Dodick D, Porreca F. Triptan-induced enhancement of neuronal nitric oxide synthase in trigeminal ganglion dural afferents underlies increased responsiveness to potential migraine triggers. *Brain* 2010 Aug; 133(Pt 8):2475-88.
209. Olesen J, Iversen HK, Thomsen LL. Nitric oxide supersensitivity: a possible molecular mechanism of migraine pain. *Neuroreport* 1993; 4: 1027-30.
210. Flórez J: Farmacología de los analgésicos opiáceos. En: Aliaga L, Baños JE; Barritell C, Mollet J, Rodríguez de la Serna A, eds. Tratamiento del Dolor. Teoría y práctica. MCR. Barcelona 1995; 75-97.
211. Lipp J: Possible mechanism of morphine analgesia. *Colin Neuropharmacol* 1991; 14:131-147.
212. Collin E and Cesselin F. Neurobiological mechanisms of opioid tolerance and dependence. *Clin Neuropharmacol* 1991; 14: 465-488.
213. Di Chiara G and North RA. Neurobiology of opiate abuse. *Trends Pharmacol Sci* 1992; 13: 185-193.
214. Ueda H and Ueda M. Mechanisms underlying morphine analgesic tolerance and dependence. *Front Biosci* 2009; 14: 5260-5272.
215. Li T, Hou Y, Cao W, et al. Role of dopamine D3 receptors in basal nociception regulation and in morphineinduced tolerance and withdrawal. *Brain Res* 2012; 1433: 80-84.
216. Tompkins DA and Campbell CM. Opioid-induced hyperalgesia: Clinically relevant or extraneous research phenomenon? *Curr Pain Headache Rep* 2011; 15: 129-136.
217. Fishbain DA, Cole B, Lewis JE, et al. Do opioids induce hyperalgesia in humans? An evidence-based structured review. *Pain Med* 2009; 10: 829-839.

218. Hutchinson MR, Shavit Y, Grace PM, et al. Exploring the neuroimmunopharmacology of opioids: An integrative review of mechanisms of central immune signaling and their implications for opioid analgesia. *Pharmacol Rev* 2011; 63: 772-810.
219. Bartley J. Could glial activation be a factor in migraine? *Med Hypotheses* 2009; 72: 255–257.
220. Clark A, Yip P, Grist J, et al. Inhibition of spinal microglial cathepsin S for the reversal of neuropathic pain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 10 655-10660.
221. DeLeo JA, Sorkin LS and Watkins LR. Immune and glial regulation of pain. Seattle: IASP Press, 2007.
222. Milligan E, Sloane E and Watkins L. Glia in pathological pain: A role for fractalkine. *J Neuroimmunol* 2008; 198:113-120.
223. Ren K and Dubner R. Neuron-glia crosstalk gets serious: Role in pain hypersensitivity. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008; 21: 570-579.
224. Watkins L, Hutchinson M, Rice K, et al. The “toll” of opioid-induced glial activation: Improving the clinical efficacy of opioids by targeting glia. *Trends Pharmacol Sci* 2009; 30: 581-591.
225. Chao CC, Gekker G, Sheng WS, et al. Priming effect of morphine on the production of tumor necrosis factor-alpha by microglia: Implications in respiratory burst activity and human immunodeficiency virus-1 expression. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 269: 198-203.
226. Hains LE, Loram LC, Weiseler JL, et al. Pain intensity and duration can be enhanced by prior challenge: Initial evidence suggestive of a role of microglial priming. *J Pain* 2010; 11: 1004-1014.
227. Frank MG, Watkins LR and Maier SF. Stress- and glucocorticoid-induced priming of neuroinflammatory responses: Potential mechanisms of stress-induced vulnerability to drugs of abuse. *Brain Behav Immun* 2011; 25(Suppl 1): S21-S28.
228. Okun E, Griffioen KJ and Mattson MP. Toll-like receptor signaling in neural plasticity and disease. *Trends Neurosci* 2011; 34: 269-281.
229. Lehnardt S, Massillon L, Follett P, et al. Activation of innate immunity in the CNS triggers neurodegeneration through a toll-like receptor 4-dependent pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 8514-8519.
230. Tanga FY, Nutile-McMenemy N and DeLeo JA. The CNS role of toll-like receptor 4 in innate neuroimmunity and painful neuropathy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 5856-5861.
231. Bettoni I, Comelli F, Rossini C, et al. Glial TLR4 receptor as new target to treat neuropathic pain: Efficacy of a new receptor antagonist in a model of peripheral nerve injury in mice. *Glia* 2008; 56: 1312-1319.
232. Hutchinson MR, Zhang Y, Brown K, et al. Non-stereoselective reversal of neuropathic pain by naloxone and naltrexone: Involvement of toll-like receptor 4 (TLR4). *Eur J Neurosci* 2008; 28: 20-29.
233. Hutchinson MR, Loram LC, Zhang Y, et al. Evidence that tricyclic small molecules may possess toll-like receptor and myeloid differentiation protein 2 activity. *Neuroscience* 2010; 168: 551-563.
234. Hutchinson MR, Zhang Y, Shridhar M, et al. Evidence that opioids may have toll-like receptor 4 and MD-2 effects. *Brain Behav Immun* 2010; 24: 83-95.
235. Paemeleire K, Bahra A, Evers S, et al. Medication-overuse headache in patients with cluster headache. *Neurology* 2006; 67: 109.
236. Thalakoti S, Patil V, Damodaram S, et al. Neuron-glia signaling in trigeminal ganglion: Implications for migraine pathology. *Headache* 2007; 47: 1008-1023.
237. Meng ID and Cao L. From migraine to chronic daily headache: The biological basis of headache transformation. *Headache* 2007; 47: 1251-1258.

238. Pini LA, Sandrini M, Vitale G. The antinociceptive action of paracetamol is associated with changes in the serotonergic system in the rat brain. *Eur J Pharmacol.* 1996; 308: 31-40.
239. Pini LA, Vitale G, Ottani A, Sandrini M. Naloxonereversible antinociception by paracetamol in the rat. *J Pharmacol Exp Ther.* 1997; 280: 934-940.
240. Björkman R. Central antinociceptive effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol. Experimental studies in the rat. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl.* 1995; 103: 1-44.
241. Srikiatkachorn A, Anthony M. Platelet serotonin in patients with analgesic-induced headache. *Cephalalgia* 1996; 16: 423-426.
242. Srikiatkachorn A, Puangniyom S, Govitrapong P. Plasticity of 5-HT_{2A} serotonin receptor in patients with analgesic-induced transformed migraine. *Headache* 1998; 38: 534-539.
243. Srikiatkachorn A, Tarasub N, Govitrapong P. Effect of chronic analgesic exposure on the central serotonin system: a possible mechanism of analgesic abuse headache. *Headache* 2000 May; 40(5):343-50.
244. Ostrowitzki S, Rao ML, Redei J, Andres AH. Concurrence of cortex and platelet serotonin 2 receptor binding characteristics in the individual and the putative regulation by serotonin. *J Neural Transm Gen Sect.* 1993; 93: 27-35.
245. Eide PK, Hole K. The role of 5-hydroxytryptamine (5-HT) receptor subtypes and plasticity in the 5-HT systems in the regulation of nociceptive sensitivity. *Cephalalgia.* 1993; 13: 75-85.
246. Hering R, Glover V, Pattichis K, Catarci T, Steiner TJ. 5HT in migraine patients with medication-induced headache. *Cephalalgia* 1993; 13: 410-412.
247. Ferrari A, Leone S, Vergoni AV, et al. Similarities and differences between chronic migraine and episodic migraine. *Headache* 2007; 47: 65-72.
248. Radat F, Swendsen J. Psychiatric comorbidity in migraine: A review. *Cephalalgia* 2005; 25:165-178.
249. Baskin SM, Lipchik GL, Smitherman TA. Mood and anxiety disorders in chronic headache. *Headache* 2006; 46(Suppl. 3):S76-S87.
250. Lake III AE, Rains JC, Penzien DB, Lipchik G. Headache and psychiatric comorbidity: historical context, clinical implications and research relevance. *Headache* 2005; 45:493-506.
251. Radat F, Creac'h C, Swendsen JD et al. Psychiatric comorbidity in the evolution from migraine to medication overuse headache. *Cephalalgia* 2005; 25: 519-522.
252. Atasoy HT, Unal AE, Atasoy N et al. Low Income and Education Levels May Cause medication overuse and chronicity in Migraine Patients. *Headache* 2005; 45: 25-31.
253. Radat F, Creac'h C, Guegan-Massardier E et al. Behavioral dependence in patients with medication overuse headache: A cross-sectional study in consulting patients using the DSM-IV criteria. *Headache* 2008; 48:1026-1036.
254. Kelman L., "The triggers or precipitants of the acute migraine attack", en: *Cephalalgia*;Atlanta, Headache Center of Atlanta, n° 27, 2007, p. 394-402
255. De Abajo, EJ., Fernandez, MC. y Arias, A. (1984). Aspectos farmacológicos y terapéuticos del empleo de los agentes antimigrañosos. *Ciclo Ensayos Médicos*, (54), 43-66.
256. HT Atasoy, N Atasoy, AE Unal, U Emre, M Sumer Psychiatric comorbidity in medication overuse headache patients with pre-existing headache type of episodic tension-type headache *Eur J Pain*, 9 (2005), pp. 285-291
257. Verri AP, Proietti Cecchini A, Galli C, Granella F, Sandrini G, Nappi G (1998) Psychiatric comorbidity in chronic daily headache. *Cephalalgia* 18(Suppl 21):45-49
258. Radat F, Sakh D, Lutz G et al (1999) Psychiatric comorbidity is related to headache induced by chronic substance use in migraineurs. *Headache* 39:477-480
259. Lake AE (2006) Medication overuse headache: Biobehavioral issues and solutions. *Headache* 46 (Suppl 3):S88-S97

260. Rothrock J, Lopez I, Zweilfer R et al (2007) Borderline personality disorder and migraine. *Headache* 47: 22-26
261. Filippis S, Salvatori E, Coloprisko G et al. Headache and mood disorders. *J Headache Pain* 2005; 6: 250-253.
262. Kalivas PW, Volkow ND. The neural basis of addiction: A pathology of motivation and choice. *Am J Psychiatry*. 2005; 162: 1403-1413.
263. Remijne PL, Nielen MM, van Balkom AJ, et al. Reduced orbitofrontal-striatal activity on a reversal learning task in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2006; 63: 1225-1236.
264. Fumal A, Laureys S, Di Clemente L, et al. Orbitofrontal cortex involvement in chronic analgesic overuse headache evolving from episodic migraine. *Brain* 2006; 129: 543-550.
265. LM Cupini, M De Murtas, C Costa, et al. Obsessive-compulsive disorder and migraine with medication overuse headache *Headache*, 49 (2009), pp. 1005-1013
266. Jenike MA. Obsessive-compulsive disorder. *N Engl J Med*. 2004; 350: 259-265.
267. Torres AR, Prince MJ, Bebbington PE, et al. Obsessive-compulsive disorder: Prevalence, comorbidity, impact, and help-seeking in the British National Psychiatric Morbidity Survey of 2000. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1978-1985.
268. Fuh JL, Wang SJ, Lu SR, Juang KD. Does medication overuse headache represent a behavior of dependence? *Pain* 2005; 119: 49-55.
269. American Sleep Disorders Association, Diagnostic Classification Steering Committee: The International Classification of Sleep Disorders-Revised: Diagnostic and Coding Manual. Rochester: Davies; 1997.
270. Partinen M, Hublin C: Epidemiology of sleep disorders. In *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Edited by Kryger MH, Roth T, Dement WC. New York: WB Saunders; 2000: 558-579.
271. Redline S: Epidemiology of sleep-disordered breathing. *Sem Respir Crit Care Med* 1998, 19:113-122.
272. Montplaisir J, Nicolas A, Godbout R, Walters A: Restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. In *Principles and Practice of Sleep Medicine*, edn 3. Edited by Kryger MH, Roth T, Dement WC. New York: WB Saunders; 2000: 742-752.
273. Rains JC, Poceta JS. Sleep-related headache syndromes. *Semin Neurol* 2005; 25: 69-80.
274. Paiva T, Farinha A, Martins A, Batista A, Guilleminault C. Chronic headaches and sleep disorders. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1701-5.
275. Drewes AM, Arendt-Nielsen L: Pain and sleep in medical diseases: interactions and treatment possibilities a review. *Sleep Res Online* 2001, 4:67-76.
276. Hindmarch I, Rigney U, Stanley N, et al.: A naturalistic investigation of the effects of day-long consumption of tea, coffee, and water on alertness, sleep onset, and sleep quality. *Psychopharm* 2000, 149:203-216.
277. Hering-Hanit R, Yavetz A, Dagan Y: Effect of withdrawal of misused medication on sleep disturbances in migraine sufferers with chronic daily headache. *Headache* 2000, 40: 809-812.
278. Roon KI, Bakker D, van Poelgeest MI, et al.: The influence of ergotamine abuse on psychologic and cognitive functioning. *Cephalalgia* 2000, 20: 462-469.
279. Schweitzer PK: Drugs that disturb sleep and wakefulness. In *Principles and Practice of Sleep Medicine*, edn 3. Edited by Kryger MH, Roth T, Dement WC. Philadelphia: Harcourt; 2000: 441-461.
280. Paiva T, Esperanca P, Martins I, et al.: Sleep disorders in headache patients. *Headache Quarterly* 1992, 3(4):438-442.
281. Paiva T, Batista A, Martins P, Martins A: The relationship between headaches and sleep disturbance. *Headache* 1995, 35:590-596.
282. Kelman L, Rains J. C., "Headache and sleep: examination of sleep patterns and complaints in a large clinical sample of migraineurs", en: *Headache*, University of Minnesota, Minneapolis, vol.45,

2005, p. 904-10.

283. Angeliki Vgontzas B.S., Lihong Cui M.S., Merikangas K.R., "Are Sleep Difficulties Associated With Migraine Attributable to Anxiety and Depression?", en: *Headache*, National Institute of Mental Health, USA, 2008, 48 (10), p. 1451-1459
284. Evans RW, Dodick DW, Schwedt TJ. The headaches that awake us. *Headache* 2006; 46: 678-81.
285. Smeyers-Durá P. Cefaleas en la infancia: asociación a trastornos del sueño e implicaciones psicológicas. *Rev Neurol* 1999; 28 (Supl 2): S150-5.
286. Ohayon MM. Prevalence and risk factors of morning headaches in the general population. *Arch Intern Med* 2004; 164: 97-102.
287. Inamorato E, Minatti-Hannuch SN, Zukerman E: The role of sleep in migraine attacks. *Arq Neuropsiquiatr* 1993, 51(4): 429-432.
288. Penzien DB, Rains JC, Andrew ME, et al.: Relationship of daily stress, sleep, and headache: a time series analysis. *Cephalalgia* 2001, 21: 262-263.
289. Blau JN: Sleep deprivation headache. *Cephalalgia* 1990, 10:157-160.
290. Hsu LK, Crisp AH, Kalucy RS, et al.: Early morning migraine: nocturnal plasma levels of catecholamines, tryptophan, glucose, and free fatty acids and sleep encephalographs. *Lancet* 1977, 1:447-451.
291. Moldofsky H: Clinical review: sleep and pain. *Sleep Med Rev* 2001, 5: 387-398.
292. Dexter JD: The relationship between stage III and IV and REM sleep and arousals with migraine. *Headache* 1979, 19:364-369.
293. Blau JN: Resolution of migraine attacks: sleep and the recovery phase. *J Neurol Neurosurg Psych* 1982, 45:223-226.
294. El-Metwally A, Salminen JJ, Auvinen A, Kautiainen H, Mikkelsen M. Prognosis of non-specific musculoskeletal pain in preadolescents: a prospective 4-year follow-up study till adolescence. *Pain* 2004; 110: 550-9.
295. Scher A, Stewart WF, Lipton RB. The comorbidity of headache with other pain syndromes. *Headache*. 2006; 46: 1416-23
296. Stewart WF, Lipton RB, Celentano DD, Reed ML. Prevalence of migraine headache in the United States. Relation to age, income, race, and other sociodemographic factors. *JAMA* 1992; 267: 64-9.
297. Martin VT, Behbehani M. Ovarian hormones and migraine headache: understanding mechanism and pathogenesis. Part 2. *Headache* 2006; 46: 365-86.
298. Couturier E, Bomhof M, Knuistingh Neven A, van Duijn N. Menstrual migraine in a representative Dutch population sample: prevalence, disability and treatment. *Cephalalgia* 2003; 23:302-308.
299. Gross M, Barrie M, Bates D, Dowson A, Elrington G. The efficacy of sumatriptan in menstrual migraine. *Eur J Neurol* 1995; 2:144-145.
300. Visser W, Jaspers N, de Vriend R, Ferrari MD. Risk factors for headache recurrence after sumatriptan: a study in 366 migraine patients. *Cephalalgia* 1996; 16: 264-269.
301. Simonian SX, Herbison AE. Differential expression of estrogen receptor and neuropeptide Y by brainstem A1 and A2 noradrenaline neurons. *Neuroscience* 1997; 76: 517-529.
302. Shughrue PJ, Lane MV, Merchenthaler I. Comparative distribution of estrogen receptor-alpha and -beta mRNA in the rat central nervous system. *J Comp Neurol*. 1997; 388: 507-525.
303. Karknias GB, Etgen AM. Estradiol attenuates alpha 2-adrenoceptor-mediated inhibition of hypothalamic norepinephrine release. *J Neurosci*.1993; 13:3448-3455.
304. Smith SS, Waterhouse BD, Woodward DJ. Sex steroid effects on extrahypothalamic CNS. I. Estrogen augments neuronal responsiveness to iontophoretically applied glutamate in the cerebellum. *Brain Res*. 1987; 422:40-51.

305. Woolley CS, McEwen BS. Estradiol mediates fluctuation in hippocampal synapse density during the estrous cycle in the adult rat. *J Neurosci.* 1992; 12: 2549-2554.
306. Woolley CS. Estrogen-mediated structural and functional synaptic plasticity in the female rat hippocampus. *Horm Behav.* 1998; 34: 140-148.
307. Murphy DD, Segal M. Regulation of dendritic spine density in cultured rat hippocampal neurons by steroid hormones. *J Neurosci.* 1996; 16:4059-4068.
308. Murphy DD, Cole NB, Segal M. Brain-derived neurotrophic factor mediates estradiol-induced dendritic spine formation in hippocampal neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998; 95:11412-11417.
309. Tyler WJ, Pozzo-Miller LD. BDNF enhances quantal neurotransmitter release and increases the number of docked vesicles at the active zones of hippocampal excitatory synapses. *J Neurosci.* 2001; 21: 4249-4258.
310. Carter AR, Chen C, Schwartz PM, Segal RA. Brain-derived neurotrophic factor modulates cerebellar plasticity and synaptic ultrastructure. *J Neurosci.* 2002; 22:1316-1327.
311. Vicario-Abejon C, Collin C, McKay RD, Segal M. Neurotrophins induce formation of functional excitatory and inhibitory synapses between cultured hippocampal neurons. *J Neurosci.* 1998; 18: 7256-7271.
312. Shughrue PJ, Merchenthaler I. Estrogen is more than just a “sex hormone”: novel sites for estrogen action in the hippocampus and cerebral cortex. *Front Neuroendocrinol.* 2000; 21: 95-101.
313. Twyman RE, Macdonald RL. Neurosteroid regulation of GABA A receptor single-channel kinetic properties of mouse spinal cord neurons in culture. *J Physiol.* 1992; 456: 215-245.
314. Epperson CN, Haga K, Mason GF, et al. Cortical gamma-aminobutyric acid levels across the menstrual cycle in healthy women and those with premenstrual dysphoric disorder: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 851-858.
315. Matthes HW, Maldonado R, Simonin F, et al. Loss of morphine-induced analgesia, reward effect and withdrawal symptoms in mice lacking the mu-opioid-receptor gene. *Nature* 1996; 383:819-823.
316. Amandusson A, Hallbeck M, Hallbeck AL, Hermanson O, Blomqvist A. Estrogen-induced alterations of spinal cord enkephalin gene expression. *Pain* 1999; 83: 243-248.
317. Gordon FT, Soliman MR. The effects of estradiol and progesterone on pain sensitivity and brain opioid receptors in ovariectomized rats. *Horm Behav.* 1996; 30: 244-250.
318. Dzoljic E, Sipetic S, Vlajinac H, et al.: Prevalence of menstrually related migraine and nonmigraine primary headache in female students of Belgrade University. *Headache* 2002, 42:185-193.
319. MacGregor EA, Chia H, Vohrah RC, et al.: Migraine and menstruation: a pilot study. *Cephalalgia* 1990, 10: 305-310
320. Granella F, Sances G, Zanferrari C, et al.: Migraine without aura and reproductive life events: a clinical epidemiological study in 1300 women. *Headache* 1993, 33:385–389.
321. Granella F, Sances G, Pucci E, et al.: Migraine with aura and reproductive life events: a case control study. *Cephalalgia* 2000, 20:701-707.
322. Cupini LM, Matteis M, Troisi E, et al.: Sex-hormone-related events in migrainous females: a clinical comparative study between migraine with aura and migraine without aura. *Cephalalgia* 1995, 15:140-144.
323. Mattsson P: Hormonal factors in migraine: a population-based study of women aged 40 to 74 years. *Headache* 2003, 43:27-35.
324. Koseoglu E, Nacar M, Talaslioglu A, et al.: Epidemiological and clinical characteristics of migraine and tension-type headache in 1146 females in Kayseri, Turkey. *Cephalalgia* 2003, 23:381-388.

325. Ogden, H. D. (1952). Headache studies, statistical data. 1. Procedure and sample distribution. *J. Allergy*, 23, 58-75.
326. Fry, J. (1966). Profiles of Disease. Livingstone: London and Edinburgh.
327. De Wit, J. C. (1950). Allergy to oestrone in cases of migraine. *Acta endocr. (Kbh.)*, 5, 173-180.
328. Ashihara H, Sano H, Crozier A. Caffeine and related purine alkaloids: biosynthesis, catabolism, function and genetic engineering. *Phytochemistry* 2008; 69: 841-56.
329. Nestler E, Hyman S, Malenka R. *Molecular neuropharmacology: A foundation for clinical neuroscience*. 2nd ed New York: McGraw-Hill; 2008. Revised edition.
330. Dunwiddie TV, Masino SA. The role and regulation of adenosine in the central nervous system. *Annu Rev Neurosci*. 2001; 24: 31-55.
331. Carruthers AM, Sellers LA, Jenkins DW, Jarvie EM, Feniuk W, Humphrey PP. Adenosine A (1) receptor-mediated inhibition of protein kinase A-induced calcitonin gene-related peptide release from rat trigeminal neurons. *Mol Pharmacol*. 2001; 59: 1533-41.
332. Migliardi JR, Armellino JJ, Friedman M et al (1994) Caffeine as an analgesic adjuvant in tension headache. *Clin Pharmacol Ther* 56:576-586
333. Lipton RB, Stewart WF, Ryan RE et al (1998) Efficacy and safety of acetaminophen, aspirin, and caffeine in alleviating migraine headache pain. *Arch Neurol* 55:210-217
334. Diener HC, Pfaffenrath V, Pageler L et al (2005) The fixed combination of acetylsalicylic acid, paracetamol and caffeine is more effective than single substances and dual combination for the treatment of headache: a multicentre, randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled parallel group study. *Cephalalgia* 25:776-787
335. Silverman K, Evans SM, Strain EC, et al. Withdrawal syndrome after the double blind cessation of caffeine consumption. *N Engl J Med* 1992; 327: 1109-14
336. van Dusseldorp M, Katan MB. Headache caused by caffeine withdrawal among moderate coffee drinkers switched from ordinary to decaffeinated coffee: a 12 week double blind trial. *BMJ* 1990; 300: 1558-9
337. Diamond S. Caffeine as an analgesic adjuvant in the treatment of headache. *Headache* 1999; 44: 4778-9
338. Migliardi JR, Armellino JJ, Friedmann M, et al. Caffeine as an analgesic adjuvant in tension headache. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 56: 576-86
339. Shapiro RE. Caffeine and headaches. *Curr Pain Headache Rep*. 2008; 12: 311-5.
340. Silverman K, Evans SM, Strain EC, Griffiths RR: Withdrawal syndrome after the double-blind cessation of caffeine consumption. *N Engl J Med* 1992, 327(16): 1109-1114.
341. Silberstein SD, Lipton RB: Chronic daily headache. In *Headache*. Edited by Goadsby PJ, Silberstein SD. Boston: Butterworth-Heinemann; 1997: 201-226
342. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33: 629-808.
343. Bigal M, Sheftell FD, Rapoport AM et al (2002) Chronic daily headache: identification of factors associated with induction and transformation. *Headache* 42:575-581
344. Scher AI, Stewart WF, Lipton RB (2004) Caffeine as a risk factor for chronic daily headache. *Neurology* 63: 2022-2027
345. Takeshima T, Ishizaki K, Fukuhara Y et al (2004) Populationbased door-to-door survey of migraine in Japan: the Daisen study. *Headache* 44:1-12
346. Mannix LK, Frame JR, Solomon GD. Alcohol, smoking, and caffeine use among headache patients. *Headache* 1997 Oct; 37(9): 572-6.
347. Clifford Rose F (1997) Food and headache. *Headache Q* 8:319-329
348. Martin VT, Behbehani MM (2001) Toward a rational understanding of migraine trigger factors. *Med Clin North Am* 85: 911-941

349. Littlewood JT, Gibb C, Glover V, Hannah P, Sandler M, Davies PTG, Clifford Rose F (1987) Red wine as a migraine trigger. In: Clifford Rose FC (ed) *Advances in headache research*. John Libbey & Co Ltd, London, pp 123-127
350. Olesen J (1984) The significance of trigger factors in migraine. In: Clifford Rose F (ed) *Progress in migraine research 2*. Pitman, London, pp 18-29
351. Raskin NH (1981) Chemical headaches. *Annu Rev Med* 32: 63-71
352. Pryse-Phillips W (1987) Dietary precipitation of vascular headaches. In: Chandra RK (ed) *Food allergy*. Nutrition Research Education Foundation St John's, Newfoundland, pp 237-252
353. Blau JN, Diamond S (1985) Dietary factors in migraine precipitation: the physicians' view. *Headache* 25:184-187
354. Thomsen LL, Olesen J (2001) Nitric oxide in primary headaches. *Curr Opin Neurol* 14: 315-321
355. Pattichis K, Louca L, Jarman J, Glover V (1994) Red wine can cause a rise in human whole blood 5-hydroxytryptamine levels. *Med Sci Res* 22:381-382
356. Sandler M, Li N-Y, Jarrett N, Glover V (1995) Dietary migraine: recent progress in the red (and white) wine story. *Cephalalgia* 15: 101-103
357. Peatfield RC, Fletcher G, Rhodes K, Gardiner IM, de Bellerocche J (2003) Pharmacological analysis of red wine-induced migrainous headaches. *J Headache Pain* 4:18-23
358. Panconesi A, Sicuteri R (1997) Headache induced by serotonergic agonists—a key to the interpretation of migraine pathogenesis? *Cephalalgia* 17:3-14
359. Zhang XC, Strassman AM, Burnstein R, Levy D (2007) Sensitization and activation of intracranial meningeal nociceptors by mast cell mediators. *J Pharmacol Exp Ther* 322: 806-812
360. Littlewood JT, Gibb C, Glover V, et al. Red wine as a cause of migraine. *Lancet* 1988; 1: 558-9
361. Russell MB, Rasmussen BK, Fenger K, Olesen J (1996) Migraine without aura and migraine with aura are distinct clinical entities: a study of four hundred and eighty-four male and female migraineurs from the general population. *Cephalalgia* 16:239-245
362. Bank J, Marton S (2000) Hungarian migraine epidemiology. *Headache* 40:164-169
363. Zivadinov R, Willheim K, Sepic-Grahovac D, Jurjevic A, Bucuk M, Brnabic-Razmilic O, Relja G, Zorzon M (2003) Migraine and tension-type headache in Croatia: a population-based survey of precipitating factors. *Cephalalgia* 23: 336-343
364. Scharff L, Turk DC, Marcus DA (1995) Triggers of headache episodes and coping responses of headache diagnostic groups. *Headache* 35:397-403
365. Peatfield RC (1995) Relationships between food, wine, and beerprecipitated migrainous headaches. *Headache* 35: 355-357
366. Spierings ELH, Ranke AH, Honkoop PC (2001) Precipitating and aggravating factors of migraine versus tension-type headache. *Headache* 41: 554-558
367. Ierusalimschy R, Moreira Filho PF (2002) Precipitating factors of migraine attacks in patients with migraine without aura. *Arq Neuropsiquiatr* 60: 609-613
368. Wober C, Holzhammer J, Zeitlhofer J, Wessely P, Wober-Bingol C (2006) Trigger factors of migraine and tension-type headache: experience and knowledge of the patients. *J Headache Pain* 7:188-195
369. Ulrich V, Russell MB, Jensen R, Olesen J (1996) A comparison of tension-type headache in migraineurs and in non-migraineurs: a population-based study. *Pain* 67: 501-506
370. Rasmussen BK (1993) Migraine and tension-type headache in a general population: precipitating factors, female hormones, sleep pattern and relation to lifestyle. *Pain* 53: 65-72
371. Aamodt AH, Stovner LJ, Hagen K, Brathen G, Zwart J (2006) Headache prevalence related to smoking and alcohol use. The head-hunt study. *Eur J Neurol* 13:1233-1238

372. Scher AI, Terwindt GM, Picavet HSJ, Verschuren WMM, Ferrari MD, Launer LJ (2005) Cardiovascular risk factors and migraine. The GEM population-based study. *Neurology* 64: 614-620.
373. Hagen K, Linde M, Steiner TJ, Stovner LJ, Zwart JA. Risk factors for medication-overuse headache: an 11-year follow-up study. *The Nord-Trøndelag Health Studies. Pain* 2012 Jan; 153(1):56-61.
374. Sances G, Ghiotto N, Galli F, Guaschino E, Rezzani C, Guidetti V, Nappi G. Risk factors in medication-overuse headache: a 1-year follow-up study (care II protocol). *Cephalalgia* 2010 Mar; 30(3): 329-36.
375. Olive JM, Gonzalez-Menacho J. Tobacco brandrelated headache. *Neurologia* 2002; 17: 438-442.
376. Quattrocki E, Baird A, Yurgelun-Todd D. Biological aspects of the link between smoking and depression. *Harv Rev Psychiatry*. 2000; 8: 99-110.
377. Vleeming W, Rambali B, Opperhuizen A. The role of nitric oxide in cigarette smoking and nicotine addiction. *Nicotine & Tobacco Research* 2002; 4: 341-348.
378. Littlewood JT, Glover V, Sandler M, Petty R, Peatfield R, Clifford Rose F. Migraine and cluster headache: links between platelet monoamine oxidase activity, smoking and personality. *Headache* 1984; 24: 30-34.
379. Volans GN, Castleden CM. The relationship between smoking and migraine. *Postgraduate Medical Journal* 1976; 52: 80-82.
380. Zevin S, Benowitz NL. Drug interactions with tobacco smoking. An update. *Clinical Pharmacokinetics* 1999; 36: 425-438.
381. Jamner LD, Girdler SS, Shapiro D, Jarvik ME. Pain inhibition, nicotine, and gender. *Experimental and Clinical Psychopharmacology* 1998; 6: 96-106.
382. Balfour DJK, Ridley DL. The effects of nicotine on neural pathways implicated in depression: a factor in nicotine addiction? *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 2000; 66: 79-85.
383. Zwart JA, Dyb G, Hagen K, Svebak S, Holmen J. Analgesic use: a predictor of chronic pain and medication overuse headache: the Head-HUNT Study. *Neurology* 2003; 61: 160-164.
384. Palmer KT, Syddall H, Cooper C, Coggon D. Smoking and musculoskeletal disorders: Findings from a British national survey. *Ann Rheum Dis*. 2003; 62: 33-36.
385. Aamodt AH, Stovner LJ, Hagen K, Brathen G, Zwart J. Headache prevalence related to smoking and alcohol use. The Head-HUNT Study. *Eur J Neurol*. 2006; 13:1233-1238.
386. Waldie KE, Mcgee R, Reeder AI, Poulton R. Associations Between Frequent Headaches, Persistent Smoking, and Attempts to Quit. *Headache* 2008; 48: 545-552.
387. Lee YH, Pratley RE. The evolving role of inflammation in obesity and the metabolic syndrome. *Curr Diab Rep* 2005; 5:70-75.
388. Reuter U, Bolay H, Jansen-Olesen I, et al. Delayed inflammation in rat meninges: implications for migraine pathophysiology. *Brain* 2001; 124: 2490-2502.
389. Goadsby PJ. Migraine pathophysiology. *Headache* 2005; 45(suppl 1): S14-S24.
390. Welch KM. Contemporary concepts of migraine pathogenesis. *Neurology* 2003; 61: S2-S8.
391. Zelissen PM, Koppeschaar HP, Lips CJ, Hackeng WH. Calcitonin generelated peptide in human
392. Petersen KA, Lassen LH, Birk S, Lesko L, Olesen J. BIBN4096BS antagonizes human alpha-calcitonin gene related peptide-induced headache and extracerebral artery dilatation. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 77: 202-213.
393. Peterlin BL, Rapoport AM, Kurth T. Migraine and obesity: Epidemiology, mechanisms, and implications. *Headache* 2010; 50: 631-648.

394. Denuelle M, Fabre N, Payoux P, Chollet F, Geraud G. Hypothalamic activation in spontaneous migraine attacks. *Headache* 2007; 47:1418-1426
395. Holland PR, Akerman S, Goadsby PJ. Orexin 1 receptor activation attenuates neurogenic dural vasodilation in an animal model of trigeminovascular nociception. *J Pharmacol Exp Ther* 2005 Dec; 315: 1380-1385.
396. Bartsch T, Levy MJ, Knight YE, Goadsby PJ. Differential modulation of nociceptive dural input to [hypocretin] orexin A and B receptor activation in the posterior hypothalamic area. *Pain* 2004; 109: 367-378.
397. Baranowska B, Wolinska-Witort E, Martynska M, Chmielowska M, Baranowska-Bik A. Plasma orexin A, orexin B, leptin, neuropeptide Y (NPY) and insulin in obese women. *Neuro Endocrinol Lett* 2005; 26: 293-296.
398. Bigal M, Liberman J, Lipton RB. Migraine and obesity. A population study. *Neurology* 2006; 66: 545-550.
399. Lu SR, Fuh JL, Wang SJ, Juang KD, Chen SP, Liao YC, et al. Incidence and risk factors of chronic daily headache in young adolescents: a school cohort study. *Pediatrics*. 2013; 132(1): e9-16. The role of obesity on the new onset CDH in young adolescents using a school cohort.
400. Verrotti A, Agostinelli S, D'Egidio C, Di Fonzo A, Carotenuto M, Parisi P, et al. Impact of a weight loss program on migraine in obese adolescents. *Eur J Neurol* 2013; 20: 394-7.
401. Bond DS, Vithiananthan S, Nash JM, Thomas JG, Wing RR. Improvement of migraine headaches in severely obese patients after bariatric surgery. *Neurology*. 2011; 76:1135-8
402. Hagen K, Vatten L, Stovner LJ, et al. Low socio-economic status is associated with increased risk of frequent headache: a prospective study of 22718 adults in Norway. *Cephalalgia* 2002; 22: 672-679.
403. Wiendels NJ, Knuistingh Neven A, Rosendaal FR, et al. Chronic frequent headache in the general population: prevalence and associated factors. *Cephalalgia* 2006; 26:1434-1442.
404. Kavuk I, Weimar C, Kim BT, et al. One-year prevalence and socio-cultural aspects of chronic headache in Turkish immigrants and German natives. *Cephalalgia* 2006; 26:1177-1181.
405. Lake AE III. Screening and behavioral management: medication overuse headache –the complex case. *Headache* 2008; 48: 26-31.
406. Silberstein SD, Schulman EA, Hopkins MM. Repetitive intravenous DHE in the treatment of refractory headache. *Headache* 1990; 30: 334-9.
407. Bigal ME, Bordini CA, Speciali JG. Intravenous chlorpromazine in the emergency department treatment of migraines: a randomized controlled trial. *J Emerg Med* 2002; 23: 141-8.
408. Krymchantowski AV, Barbosa JS. Prednisone as initial treatment of analgesic induced daily headache. *Cephalalgia* 2000; 20: 107-13.
409. Diener HC. How to treat medication overuse headache. Prednisolone or no prednisolone? *Neurology* 2007; 69: 14-5.
410. Schwartz TH, Karpitskiy VV, Sohn RS. Intravenous valproate sodium in the treatment of daily headache. *Headache* 2002; 42: 519-22.
411. Hering R, Steiner TJ. Abrupt outpatient withdrawal of medication in analgesic-abusing migraineurs. *Lancet* 1991; 337: 1442-3.
412. Paemeleire K, Crevits L, Goadsby PJ, Kaube H. Practical management of medication-overuse headache. *Acta Neurol Belg* 2006; 106: 43-51.
413. Krymchantowski A. V., Barbosa J. S. Prednisone as initial treatment of analgesic-induced daily headache. *Cephalalgia*, 2000, 20 (2): 107-113.
414. Katsarava Z., Diener H. C., Limmroth V. Medication overuse headache: a focus on analgesics, ergot alkaloids and triptans. *Drug Saf.*, 2001, 24 (12) : 921-927.
415. Katsarava Z, Muessig M, Dzagnidze A, Fritsche G, Diener HC, Limmroth V. Medication overuse headache: rates and predictors for relapse in a 4-year prospective study. *Cephalalgia* 2005;

25: 12-5.

416. Grazzi L, Andrasik F, D'Amico D, Leone M, Usai S, Kass SJ, et al. Behavioral and pharmacologic treatment of transformed migraine with analgesic overuse: outcome at 3 years. *Headache* 2002; 42: 483-90.
417. Grupo de Estudio de Cefaleas de la Sociedad Española de Neurología. Guías para el diagnóstico y tratamiento de las cefaleas, Mateos V, editor. Barcelona: Prous Science; 2006.
418. Olesen J. Detoxification for medication overuse headache is the primary task. *Cephalalgia* 2012; 32(5):420 y 422.
419. Diener HC. Detoxification for medication overuse headache is not necessary. *Cephalalgia* 2012; 32(5):423 y 427.
420. Fontanillas N, Pascual J, Colas R. Cefalea crónica diaria con abuso de analgésicos. *Rev Clin Med Fam* 2009; 2(8):440-3.
421. Headache Classification Committee. New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. *Cephalalgia* 2006; 26: 742-6
422. Evers S, Jensen R. Treatment of medication overuse headache – guideline of the EFNS headache panel. *Eur J Neurol*. 2011, 18:1115-21
423. Gaul C, Visscher C, Bholra R, Sorbi M, Galli F, Rasmussen A.V. et al. Team players against headache: multidisciplinary treatment of primary headaches and medication overuse headache. *J Headache Pain* 2011; 12: 511-9
424. Diener HC, Holle D, Dodick D. Treatment of Chronic Migraine. *Curr Pain Headache Rep* 2011; 15: 64-9
425. Silberstein S, Tfelt-Hansen P, Dodick DW, Limmroth V, Lipton RB, Pascual J, Wang SJ; Task Force of the International Headache Society Clinical Trials Subcommittee. Guidelines for controlled trials of prophylactic treatment of chronic migraine in adults. *Cephalalgia* 2008; 28(5):484-95.
426. Akerman S, Goadsby PJ. Topiramate inhibits cortical spreading depression in rat and cat: impact in migraine aura. *Neuroreport* 2005; 16(12):1383-1387.
427. Akerman S, Goadsby PJ. Topiramate inhibits trigeminovascular activation: an intravital microscopy study. *Br J Pharmacol* 2005; 146(1): 7-14.
428. Storer RJ, Goadsby PJ. Topiramate inhibits trigeminovascular neurons in the cat. *Cephalalgia* 2004; 24(12):1049-1056.
429. Mei D, Capuano A, Vollono C, et al. Topiramate in migraine prophylaxis: a randomized double blind versus placebo study. *Neurol Sci* 2004; 25(5): 245-250.
430. Silberstein SD, Neto W, Schmitt J, et al, (for the MIGR-001 Study Group). Topiramate in migraine prevention: results of a large controlled trial. *Arch Neurol* 2004; 61: 490-495.
431. Brandes JL, Saper JR, Diamond M, et al. Topiramate for migraine prevention-A randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 965-973.
432. Diener HC, Tfelt-Hansen P, Dahlo f C, et al. Topiramate in migraine prophylaxis: results from a placebo-controlled trial with propranolol as an active control. *J Neurol* 2004; 251: 943-950.
433. Silvestrini M, Bartolini M, Coccia M, et al. Topiramate in the treatment of chronic migraine. *Cephalalgia* 2003; 23(8): 820-824
434. Mathew, N.T. et al. (2002) Prophylaxis of migraine, transformed migraine, and cluster headache with topiramate. *Headache* 42, 796-803
435. Pascual J, Rivas MT, Leira R. Testing the combination betablocker plus topiramate in refractory migraine. *Acta Neurol Scand* 2007; 115:81-3.
436. Krusz, J.C. (2002) Prophylaxis for chronic daily headache and chronic migraine with neuronal stabilizing agents. *Curr. Pain Headache Rep*. 6, 480-485
437. Punay, N.C. and Couch, J.R. (2003) Antidepressants in the treatment of migraine headache. *Curr. Pain Headache Rep*. 7, 51-54

438. Bendtsen, L. and Jensen, R. (2000) Amitriptyline reduces myofascial tenderness in patients with chronic tension-type headache. *Cephalalgia* 20, 603-610
439. Krymchantowski, A.V. et al. (2002) Amitriptyline versus amitriptyline combined with fluoxetine in the preventive treatment of transformed migraine: a double-blind study. *Headache* 42, 510-514
440. Silberstein, S.D. et al. (2002) Olanzapine in the treatment of refractory migraine and chronic daily headache. *Headache* 42, 515-518
441. Calabresi, P. et al. (2003) Antiepileptic drugs as a possible neuroprotective strategy against brain ischemia. *Ann. Neurol.* 53, 693-702
442. Mathew, N.T. (2001) Antiepileptic drugs in migraine prevention. *Headache* 41(Suppl. 1), S18-S24
443. Silberstein, S.D. and Goadsby, P.J. (2002) Migraine: preventive treatment. *Cephalalgia* 22, 491-512
444. Spira, P.J. and Beran, R.G. (2003) Gabapentin in the prophylaxis of chronic daily headache. *Neurology* 61, 1753-1759
445. Schwartz, T.H. et al. (2002) Intravenous valproate sodium in the treatment of daily headache. *Headache* 42, 519-522
446. Trucco M, Meineri P, Ruiz L, Gruppo Neurologico Ospedaliero Interregionale per lo Studio delle Cefalee (Neurological Hospital Interregional Group for the Study of Headaches). Preliminary results of a withdrawal and detoxification therapeutic regimen in patients with probable chronic migraine and probable medication overuse headache. *J Headache Pain* 2010; 6: 334-7.
447. Zidverc-Trajkovic J, Pekmezovic T, Jovanovic Z, Pavlovic A, Mijajlovic M, Radojicic A, et al. Medication overuse headache: clinical features predicting treatment outcome at 1-year follow-up. *Cephalalgia* 2007; 27:1219–25.
448. Andrasik F, Grazi L, Usai S, Kass S, Bussone G. Disability in chronic migraine with medication overuse: treatment effects through 5 years. *Cephalalgia* 2010; 30:610-4.
449. Katsarava Z, Muessig M, Dzagnidze A, Fritsche G, Diener H, Limmroth V. Medication overuse headache: rates and predictors for relapse in a 4-year prospective study. *Cephalalgia* 2005; 25:12-5.
450. Hagen K, Albretsen C, Vilming ST, Salvesen R, Grønning M, Helde G, et al. A 4-year follow-up of patients with medication-overuse headache previously included in a randomized multicentre study. *J Headache Pain* 2011; 12: 315-22.
451. Fritsche G, Eberl A, Katsarava Z, Limmroth V, Diener HC. Drug-induced headache: long-term follow-up of withdrawal therapy and persistence of drug misuse. *Eur Neurol.* 2001; 45: 229-35.
452. Katsarava Z, Limmroth V, Finke M, et al. Rate and predictors for relapses in medication overuse headache: a one year prospective study. *Neurology* 2003; 60:1682-1684.
453. Katsarava Z, Mussig M, Dzagniza A, et al. Rate and predictors for relapses in medication overuse headache: a four year prospective study. *Cephalalgia* 2004.
454. Grazi L, Andrasik F, D'Amico D, Usai S, Kass S, Bussone G. Disability in chronic migraine patients with medication overuse: treatment effects at 1-year followup. *Headache* 2004; 44: 678-83.
455. Boe M, Salvesen R, Mygland A. Chronic daily headache with medication overuse: a randomized follow-up by neurologist or PCP. *Cephalalgia* 2009; 29:855-63.
456. Boe M, Salvesen R, Mygland A. Chronic daily headache with medication overuse: predictors of outcome 1 year after withdrawal therapy. *Eur J Neurol.* 2009; 16: 705-12.
457. Rossi P, Faroni J, Nappi G. Medication overuse headache: predictors and rates of relapse in migraine patients with low medical needs. A 1-year prospective study. *Cephalalgia* 2008;28:1196-200.
458. Negro A, Martelletti P. Chronic migraine plus medication overuse headache: two entities or not? *J Headache Pain* 2011; 12: 593-601.
459. Paemeleire K, Crevits L, Goadsby PJ, Kaube H. Practical management of medication-overuse

headache. *Acta Neurol Belg.* 2006; 106: 43-51.

460. Lampl C, Jensen R, Martelletti P, Mitsikostas DD. Refractory headache: one term does not cover all – a statement of the European Headache Federation. *J Headache Pain* 2014; 15:50.

461. Tribl GG, Schnider P, Wober C, et al. Are there predictive factors for long-term outcome after withdrawal in drug-induced chronic daily headache? *Cephalalgia* 2001; 21: 691-696.

462. Fritsche G, Frettlöh J, Huppe M, Dlugaj M, Matatko N, Gaul C, et al. Prevention of medication overuse in patients with migraine. *Pain* 2010; 151:404-13.

463. Gracia-Naya M, Sánchez-Valiente S, Latorre-Jiménez AM, Ríos-Gómez C, Santos-Lasaosa S, Mauri-Llerda JA, García-Gomara MJ. [Patients with headache and medication abuse. Indicators of response to ambulatory treatment]. *Rev Neurol.* 2009 Sep 1-15; 49 (5): 225-30.

464. Zeeberg P, Olesen J, Jensen R. Discontinuation of medication overuse in headache patients: recovery of therapeutic responsiveness. *Cephalalgia* 2006 Oct; 26(10):1192-8.

465. Sarchielli P, Corbelli I, Messina P, Cupini LM, Bernardi G, Bono G, Di Piero V, Petolicchio B, Livrea P, Prudenzi MP, Pini LA, Sandrini G, Allena M, Tedeschi G, Russo A, Caproni S, Beghi E, Calabresi P; SAMOHA Study Group. Psychopathological comorbidities in medication-overuse headache: a multicenter clinical study. *Eur J Neurol.* 2016 Jan; 23(1): 85-91.

466. Shand B, Goicochea MT, Valenzuela R, Fadic R, Jensen R, Tassorelli C, Nappi G; COMOESTAS CONSORTIUM. Clinical and Demographical Characteristics of Patients with Medication Overuse Headache in Argentina and Chile: Analysis of the Latin American Section of COMOESTAS Project. *J Headache Pain* 2015; 16: 83.

467. Raggi A, Schiavolin S, Leonardi M, Giovannetti AM, Bussone G, Curone M, Di Fiore P, Grazi L, Usai S, D'Amico D. Chronic migraine with medication overuse: association between disability and quality of life measures, and impact of disease on patients' lives. *J Neurol Sci.* 2015 Jan 15; 348(1-2):60-6.

468. Corbelli I, Caproni S, Eusebi P, Sarchielli P. Drug-dependence behaviour and outcome of medication-overuse headache after treatment. *J Headache Pain* 2012 Nov; 13(8): 653-60.

469. Créac'h C, Frappe P, Cancade M, Laurent B, Peyron R, Demarquay G, Navez M. In-patient versus out-patient withdrawal programmes for medication overuse headache: a 2-year randomized trial. *Cephalalgia* 2011 Aug; 31(11):1189-98.

470. Yan Z, Chen Y, Chen C, Li C, Diao X. Analysis of risk factors for medication-overuse headache relapse: a clinic-based study in China. *BMC Neurol.* 2015 Sep 17; 15(1):168.

471. Sances G, Galli F, Ghiotto N, Allena M, Guaschino E, Frustaci A, Nappi G, Tassorelli C. Factors associated with a negative outcome of medication-overuse headache: a 3-year follow-up (the 'CARE' protocol). *Cephalalgia* 2013 May; 33(7): 431-43.

472. Prencipe M, Casini AR, Ferretti C, et al. Prevalence of headache in an elderly population: attack frequency, disability, and use of medication. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70(3): 377-381.

473. Wang SJ, Fuh JL, Lu SR, Juang KD. Chronic daily headache in adolescents: prevalence, impact, and medication overuse. *Neurology* 2006; 66(2):193-197.

474. Dyb G, Holmen TL, Zwart JA. Analgesic overuse among adolescents with headache: the Head-HUNT-Youth Study. *Neurology* 2006; 66(2):198-210.

475. Hershey AD. Chronic daily headaches in children. *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4: 485-491.

476. Hering-Hanit R, Cohen A, Horev Z. Successful withdrawal from analgesic abuse in a group of youngsters with chronic daily headache. *J Child Neurol* 2001; 16: 448-449

477. Bendtsen L, Munksgaard S, Tassorelli C, Nappi G, Katsarava Z, Lainez M, Leston J, Fadic R, Spadafora S, Stoppini A, Jensen R; COMOESTAS Consortium. Disability, anxiety and depression associated with medication-overuse headache can be considerably reduced by detoxification and prophylactic treatment. Results from a multicentre, multinational study *Cephalalgia.* 2014 May;

34(6): 426-33.

478. Tassorelli C, Jensen R, Allena M, De Icco R, Sances G, Katsarava Z, Lainez M, Leston J, Fadic R, Spadafora S, Pagani M, Nappi G; the COMOESTAS Consortium. A consensus protocol for the management of medication-overuse headache: Evaluation in a multicentric, multinational study. *Cephalalgia* 2014 Feb 20; 34(9): 645-655.
479. Jonsson P, Linde M, Hensing G, Hedenrud T. Sociodemographic differences in medication use, health-care contacts and sickness absence among individuals with medication-overuse headache. *J Headache Pain* 2012 Jun; 13(4): 281-90.
480. Hagen K, Albrechtsen C, Vilming ST, et al. Management of medication overuse headache: 1-year randomized multicentre open-label trial. *Cephalalgia* 2009; 29: 221-232.
481. Munksgaard SB, Bendtsen L, Jensen RH. Detoxification of medication-overuse headache by a multidisciplinary treatment programme is highly effective: A comparison of two consecutive treatment methods in an open-label design. *Cephalalgia* 2012; 32: 834-844.
482. Rojo E, Pedraza MI, Muñoz I, Mulero P, Ruiz M, de la Cruz C, Barón J, Rodríguez C, Herrero S, Guerrero AL. Chronic migraine with and without medication overuse: experience in a hospital series of 434 patients. *Neurologia* 2015 Apr; 30(3):153-7.
483. Trucco M, Meineri P, Ruiz L, Gionco M; Gruppo Neurologico Ospedaliero Interregionale per lo Studio delle Cefalee (Neurological Hospital Interregional Group for the Study of Headaches). Medication overuse headache: withdrawal and prophylactic therapeutic regimen. *Headache* 2010 Jun; 50(6): 989-97.
484. Altieri M, Di Giambattista R, Di Clemente L, et al. Combined pharmacological and short-term psychodynamic psychotherapy for probable medication overuse headache: A pilot study. *Cephalalgia* 2009; 29: 293-299.
485. Grazi L, Usai S, Prunesti A, Bussone G, Andrasik F. Behavioral plus pharmacological treatment versus pharmacological treatment only for chronic migraine with medication overuse after dayhospital withdrawal. *Neurol Sci.* 2009; 30(Suppl. 1):S117-S119.
486. Gunreben-Stempfle B, Griebinger N, Lang E, Muehlhans B, Sittl R, Ulrich K. Effectiveness of an intensive multidisciplinary headache treatment program. *Headache* 2009; 49: 990-1000.
487. Diener HC, Bussone G, Van Oene JC, Lahaye M, Schwalen S, Goadsby PJ, Topmat-Mig-201(Top-Chrome) Study Group. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2007; 27: 814-23
488. Mathew NT, Ali S. Valproate in the treatment of persistent chronic daily headache: an open labelled study. *Headache* 1991; 31: 71-4
489. Landy SH and Baker JD. Divalproex ER prophylaxis in migraineurs with probable chronic migraine and probable medication-overuse headache: A case series. *Pain Pract* 2004; 4: 292-294.
490. Ramadan NM, Silberstein SD, Freitag FG, Gilbert TT, Frishberg BM, US Headache Consortium. Evidence-based guidelines for migraine headache in the primary care setting: pharmacological management for prevention of migraine.
491. Descombes S, Brefel-Courbon C, Thalamas C, et al. Amitriptyline treatment in chronic drug-induced headache: a double-blind comparative pilot study. *Headache* 2001; 41: 178-82
492. Jevoux CC, Moreira Filho PF, de Souza JA. Primary chronic daily headache: a report on 52 cases [in Portuguese]. *Arq Neuropsiquiatr* 1998; 56: 69-77
493. Linde K, Rossnagel K. Propranolol para la prevención de la migraña (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2006
494. Prodigy Guidance. Migraine.
495. Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, et al. Onabotulinumtoxin A 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.

496. Negro A, Curto M, Lionetto L, Crialesi D, Martelletti P. OnabotulinumtoxinA 155 U in medication overuse headache: a two years prospective study. *Springerplus* 2015 Dec 30; 4:826.
497. Mathew NT. Amelioration of ergotamine withdrawal with naproxen. *Headache* 1987; 27: 130-3
498. Pageler L, Katsarava Z, Diener HC, Limmroth V. Prednisone vs. placebo in withdrawal therapy following medication overuse headache. *Cephalalgia* 2008; 28: 152–156.
499. Rabe K, Pageler L, Gaul C, Lampl C, Kraya T, Foerderreuther S, Diener HC, Katsarava Z. Prednisone for the treatment of withdrawal headache in patients with medication overuse headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 2013 Feb; 33(3): 202-7.
500. Williams D, Cahill T, Dowson A, et al. Usage of triptans among migraine patients: an audit in nine GP practices. *Curr Med Res Opin* 2002; 18:1-9
501. Gaist D. Use and overuse of sumatriptan. *Pharmacoepidemiological studies based on prescription register and interview data*. *Cephalalgia* 1999; 19: 735-61.
502. Evers S, Bauer B, Suhr B, et al. The epidemiology of sumatriptan abuse. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, editors. *Headache treatment: trial methodology and new drugs*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: 149-52.
503. Munksgaard SB, Bendtsen L, Jensen RH. Treatment-resistant medication overuse headache can be cured. *Headache* 2012 Jul-Aug; 52 (7): 1120-9.
504. Zebenholzer K, Thamer M, Wöber C. Quality of life, depression, and anxiety 6 months after inpatient withdrawal in patients with medication overuse headache: an observational study. *Clin J Pain*. 2012 May; 28 (4): 284-90.
505. Trucco M, Meineri P, Ruiz L, Gionco M; Gruppo Neurologico Ospedaliero Interregionale per lo Studio delle Cefalee (Neurological Hospital Interregional Group for the Study of Headaches). Medication overuse headache: withdrawal and prophylactic therapeutic regimen. *Headache* 2010 Jun; 50 (6): 989-97.
506. Rueda-Sánchez, M., & Campo-Arias, A. (2010). Cefalea por uso excesivo de medicamentos y adicción a sustancias. *Acta Neurol Colomb*, 26 (3).
507. Dong Z, Chen X, Steiner TJ, Hou L, Di H, He M, Dai W, Pan M, Zhang M, Liu R, Yu S. Medication-overuse headache in China: clinical profile, and an evaluation of the ICHD-3 beta diagnostic criteria. *Cephalalgia* 2015 Jul; 35(8): 644-51.
508. Munksgaard SB, Bendtsen L, Jensen RH. Treatment-resistant medication overuse headache can be cured. *Headache* 2012 Jul-Aug; 52(7):1120-9.
509. Fontanillas N, Colás R, Muñoz P, Oterino A, Pascual J. Long-term evolution of chronic daily headache with medication overuse in the general population. *Headache* 2010 Jun; 50(6):981-8.
510. Rapoport AM, Weeks RE, Sheftell FD, Baskin SM, Verdi J. The “analgesic washout period”: a critical variable in the evaluation of headache treatment efficacy [abstract]. *Neurology* 1986; 36 (suppl 2):100-101
511. Linton-Dahlof P, Linde M, Dahlof C. Withdrawal therapy improves chronic daily headache associated with long-term misuse of headache medication: a retrospective study. *Cephalalgia* 2000; 20: 658-662.
512. Zed PJ, Loewen PS, Robinson G. Medication-induced headache: overview and systematic review of therapeutic approaches. *Ann Pharmacother*. 1999; 33: 61-72
513. Caproni S, Bianchi E, Cupini LM, Corbelli I, Beghi E, Calabresi P, Sarchielli P; SAMOHA Study Group. Migraine-specific quality of life questionnaire and relapse of medication overuse headache. *BMC Neurol*. 2015 May 21; 15: 85.
514. Tfelt-Hansen P, Krabbe AA. Ergotamine. Do patients benefit from withdrawal? *Cephalalgia* 1981; 1: 29-32.
515. 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.

516. Stevens J, Hayes J, Pakalnis A. A randomized trial of telephone-based motivational interviewing for adolescent chronic headache with medication overuse. *Cephalalgia* 2014 May; 34(6): 446-54.
517. Kaji Y, Hirata K. Characteristics of mood disorders in Japanese patients with medication-overuse headache. *Intern Med.* 2009; 48 (12): 981-6.
518. Radat F, Lanteri-Minet M. What is the role of dependence-related behavior in medication-overuse headache? *Headache* 2010; 50: 1597-1611.
519. Da Silva A, Costa EC, Gomes JB, et al. Chronic headache and comorbidities: A two-phase, population-based, cross-sectional study. *Headache* 2010; 50: 1306-1312.
520. Lucas C, Lanteri-Minet M, Massiou H, et al. *Headache Clinics –Organization, Patients and Treatment*, 1st edn. New York: Oxford University Press; 2007: 89-95.
521. Sancisi E, Cevoli S, Vignatelli L, Nicodemo M, Pierangeli G, Zanigni S, Grimaldi D, Cortelli P, Montagna P. Increased prevalence of sleep disorders in chronic headache: a case-control study. *Headache* 2010 Oct; 50(9):1464-72.
522. Hagen K, Einarsen C, Zwart JA, Svebak S, Bovim G. The co-occurrence of headache and musculoskeletal symptoms amongst 51.050 adults in Norway. *Eur J Neurol* 2002; 9: 527-533.
523. Molarius A, Tegelberg A. Recurrent headache and migraine as a public health problem-A populationbased study in Sweden. *Headache* 2006; 46: 73-81.
524. Terwindt GM, Ferrari MD, Tijhuis M, Groenen SM, Picavet HS, Launer LJ. The impact of migraine on quality of life in the general population: The GEM study. *Neurology* 2000; 55: 624-629.
525. Viana M, Sances G, Ghiotto N, Guaschino E, Allena M, Nappi G, Goadsby PJ, Tassorelli C. Variability of the characteristics of a migraine attack within patients. *Cephalalgia* 2015 Oct 23.
526. Yalın OÖ, Uluduz D, Özge A, Sungur MA, Selekler M, Siva A. Phenotypic features of chronic migraine. *J Headache Pain* 2016 Dec; 17(1):26.
527. Rueda-Sánchez M. Clinical features of migraine in a general population of Colombia. *Acta Neurol Colomb* 2009; 25: 63-74.
528. Onaya T, Ishii M, Katoh H, Shimizu S, Kasai H, Kawamura M, Kiuchi Y. Predictive index for the onset of medication overuse headache in migraine patients. *Neurol Sci.* 2013 Jan; 34(1): 85-92.
529. Fukui PT, Gonçalves TR, Strabelli CG, et al. (2008) Trigger factors in migraine patients. *Arquivos de neuropsiquiatria* 66: 94-99.
530. MacGregor EA (2009) Review: Menstrual migraine: Therapeutic approaches. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* 2: 327-336.
531. Chabriat H, Danchot J and Michel P (1999) Precipitating factors of headache: A prospective study in a national control-matched survey in migraineurs and nonmigraineurs. *Headache* 35: 335-338.
532. Robbins L. Precipitating factors in migraine: a retrospective review of 494 patients. *Headache* 1994; 34: 214-216.
533. Farias da Silva W, Van der Linden AM, Valença MOS. Fatores desencadeantes ou agravantes de crises de enxaqueca: estudo em 235 pacientes. *Rev Bras Med* 1979; 36: 495-498.
534. Crisp AH, McGuinness B, Kalucy RS, Ralph PC, Harris G. Some clinical, social and psychological characteristics of migraine subjects in the general population. *Postgrad Med J* 1977; 53: 691-697.
535. Mollaoğlu M. Trigger factors in migraine patients. *J Health Psychol.* 2013 Jul; 18(7): 984-94.
536. Wöber C, Wöber-Bingöl C (2010) Triggers of migraine and tension-type headache. *Handbook of Clinical Neurology* 9, 161-72.
537. Neut D, Fily A, Cuvellier JC, Vallée L. The prevalence of triggers in paediatric migraine: a questionnaire study in 102 children and adolescents. *J Headache Pain* 2012 Jan; 13(1): 61-5.

538. Chakravarty A, Mukherjee A, Roy D (2009) Trigger factors in childhood migraine: a clinic-based study from eastern India. *J Headache Pain* 10:375–380
539. Selby G, Lance JW. Observations on 500 cases of migraine and allied vascular headaches. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 23-32.
540. Bener A, Azhar A and Bessisso M (2007). Do fasting and life style eating habits in Ramadan affect headache? *Nutrition & Food Science* 37: 427-433.
541. Karli N, Zarifoglu M, Calisir N, et al. (2005) Comparison of pre-headache phases and trigger factors of migraine and episodic tension-type headache: Do they share similar clinical pathophysiology? *Cephalalgia* 25: 444-451.
542. Spierings Elh, Ranke Ah and Honkoop PC (2001) Precipitating and aggravating factors of migraine versus tension-type headache. *Headache* 41: 554-558.
543. Holzhammer J and Wöber C (2006) Alimentary trigger factors that provoke migraine and tension-type headache. *Der Schmerz* 20: 151-159.
544. Sevillano-García MD, Manso-Calderón R, Cacabelos-Pérez P. [Comorbidity in the migraine: depression, anxiety, stress and insomnia]. *Rev Neurol.* 2007 Oct 1-15; 45(7): 400-5.
545. Prince P.B., Rapoport A.M., Sheftell F.D., Tepper S.J., Bigal M.E.,” The effect of weather on headache”, en: *Headache, Children’s Hospital, Boston, 2004, vol. 44, p.596-602.*
546. Hoffmann J., Lo H., Neeb L., Martus P., Reuter U., “Weather sensitivity in migraneurs”, en: *J.Neurol, Department of Neurology, Berlín, 2011, vol. 258, n° 4, p. 596-602.*
547. Biagianti B, Grazi L, Gambini O, Usai S, Muffatti R, Scarone S, Bussone G. Decision-making deficit in chronic migraine patients with medication overuse. *Neurol Sci.* 2012 May; 33 Suppl 1:S151-5.
548. Munksgaard SB, Bendtsen L, Jensen RH. Treatment-resistant medication overuse headache can be cured. *Headache* 2012 Jul-Aug; 52(7):1120-9.
549. Schramm SH, Obermann M, Katsarava Z, et al. Epidemiological profiles of patients with chronic migraine and chronic tension-type headache. *J Headache Pain* 2013; 14: 40.
550. Molarius A, Tegelberg A ° and Ohrvik J. Socio-economic factors, lifestyle, and headache disorders – A population based study in Sweden. *Headache* 2008; 48: 1426-1437.
551. Straube A, Pfaffenrath V, Ladwig KH, et al. Prevalence of chronic migraine and medication overuse headache in Germany – the German DMKG headache study. *Cephalalgia* 2010; 30: 207-213.
552. Wiendels NJ, van Haestregt A, Knuistingh Neven A, et al. Chronic frequent headache in the general population: Prevalence and associated factors. *Cephalalgia* 2006; 26: 1434-1442.
553. Westergaard ML, Glümer C, Hansen EH, Jensen RH. Medication overuse, healthy life style behaviour and stress in chronic headache: Results from a population-based representative survey. *Cephalalgia* 2016 Jan; 36(1):15-28.

