

MANUAL

de Práctica Clínica en

CEFALEAS

Recomendaciones Diagnóstico-Terapéuticas
de la Sociedad Española de Neurología 2020



MANUAL

de Práctica Clínica en

CEFALEAS

Recomendaciones Diagnóstico-Terapéuticas
de la Sociedad Española de Neurología 2020

EDITORES

Sonia Santos Lasaosa

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

Patricia Pozo Rosich

Hospital Universitario Vall d'Hebrón. Barcelona

COMITÉ EDITORIAL

Roberto Belvís Nieto

Secretario del Grupo de Estudio de Cefaleas de la SEN

Germán Latorre González

Vocal del Grupo de Estudio de Cefaleas de la SEN

Carmen González Oria

Vocal del Grupo de Estudio de Cefaleas de la SEN





Realización: Luzán 5 Health Consulting, S.A.
Pasaje de la Virgen de la Alegría, 14
28027 Madrid
e-mail: luzan@luzan5.es
<http://www.luzan5.es>

Título original: Manual de Práctica Clínica en Cefaleas. Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología en 2020.

© 2020, Sociedad Española de Neurología
ISBN: 978-84-18420-19-1. Depósito Legal: M-23405-2020.

Las conclusiones, hallazgos y comentarios que aparecen reflejados en esta obra son propios de los autores y, por tanto, son responsabilidad única y exclusivamente de los mismos. Se podrían mencionar opciones terapéuticas que podrían contener indicaciones, posologías y/o formas de administración de productos no autorizados actualmente en España. Se recuerda que cualquier fármaco mencionado deberá ser utilizado de acuerdo con la ficha técnica vigente en España.

Los titulares del © se oponen expresamente a cualquier utilización del contenido de esta publicación sin su expresa autorización, lo que incluye la reproducción, modificación, registro, copia, explotación, distribución, comunicación pública, transformación, transmisión, envío, reutilización, publicación, tratamiento o cualquier otra utilización total o parcial en cualquier modo, medio o formato de esta publicación. La infracción de los derechos mencionados puede ser constitutiva de delito contra la propiedad intelectual (artículos 270 y siguientes del Código Penal).

Prólogo

Es un privilegio prologar el presente *Manual de Práctica Clínica en Cefaleas*, cuyas coordinadoras son las Dras. Patricia Pozo-Rosich y Sonia Santos Lasaosa.

Dentro de los objetivos primordiales de la Sociedad Española de Neurología (SEN) está la actualización y difusión de nuevos conocimientos, siendo la elaboración de recomendaciones uno de los principales mecanismos de difusión, ya que ofrecen una visión integral, profunda y novedosa de las diferentes patologías.

Con la edición de este Manual, la cuarta sobre cefaleas —las tres anteriores fueron publicadas en 2006, 2011 y 2015—, el Grupo de Estudio de Cefaleas cumple plenamente con el objetivo de actualizar las guías que edita nuestra sociedad. En este caso, centrada en una patología de alta prevalencia, que en muchos casos es la primera causa de demanda asistencial en nuestras consultas.

Se trata de un trabajo colaborativo muy bien estructurado, en el que han participado numerosos neurólogos, ya sea como coeditores, como comité asesor, como coordinadores o como autores. La inclusión de una mayoría de autores jóvenes representa el cambio que se está produciendo en la Sociedad Española de Neurología.

Esta nueva edición vuela a ser un auténtico tratado de cefaleas que permite al neurólogo revisar de forma rápida y práctica las recomendaciones para el manejo de cualquier tipo de cefalea, tanto en relación con el diagnóstico como en el manejo de todo tipo de alternativas terapéuticas, todo ello basado en la mejor de las evidencias científicas.

En esta nueva edición se recogen todas las novedades terapéuticas, que han sido muchas, especialmente en el campo de la prevención de la migraña, con la incorporación por vez primera de tratamientos biológicos. Es el inicio de una nueva era en el tratamiento de la migraña, ya que, por vez primera, disponemos de un tratamiento preventivo diseñado en función de la fisiopatología de la misma, con una sólida base científica y que, probablemente, tendrá aplicaciones en otras cefaleas primarias.

También se ha incorporado un capítulo de gran interés que aborda la práctica de los bloqueos como alternativa terapéutica en múltiples cefaleas y algias faciales; es muy importante que los neurólogos vayan integrando estas técnicas a su práctica clínica y asuman un papel más intervencionista en el manejo de los pacientes con cefalea.



La Junta Directiva de la Sociedad Española de Neurología quiere felicitar a todos los que han participado en la confección de este *Manual de Práctica Clínica en Cefaleas* y darles las gracias por el notable esfuerzo realizado.

José Miguel Láinez Andrés

Presidente

Cristina Íñiguez

*Vicepresidenta Primera y Responsable del Área Científica
Sociedad Española de Neurología*

Introducción

Hace cinco años que se publicó la tercera edición de la *Guía Oficial de Práctica Clínica en Cefaleas*. Ahora presentamos el equivalente a la cuarta edición, aunque con una modificación, dado que la Sociedad Española de Neurología (SEN) ha variado el formato y han pasado a denominarse **Manual de Práctica Clínica en Cefaleas**.

La actualización del contenido, además, es necesaria. Y lo es, no solo por la publicación en el año 2018 de la versión definitiva de la tercera edición de la Clasificación Internacional de las Cefaleas (CIC-3) por el Comité de Clasificación de las Cefaleas de la *International Headache Society* (IHS), sino también por la aprobación en nuestro país de los anticuerpos monoclonales contra el péptido asociado al gen de la calcitonina como tratamiento preventivo de la migraña. Además, se han incorporado los principales avances fisiopatológicos, diagnósticos y terapéuticos a lo largo de los diferentes capítulos.

En esta edición hemos añadido dos capítulos más, totalmente necesarios para hacer de esta obra un referente para todos aquellos colegas, neurólogos o no, que atienden a pacientes con dolor craneofacial o cervical. Así, el capítulo 10 está dedicado a la cefalea con uso excesivo de medicación, entidad compleja y frecuente, cuyo abordaje no siempre es sencillo. Además, la incorporación de diferentes procedimientos como la infiltración con onabotulinumtoxina y los bloqueos anestésicos a nuestra actividad asistencial, hacía necesario un anexo con un contenido eminentemente práctico. Muy pocas de las cefaleas y algias codificadas en la CIC-3 han escapado al alcance de este tratado; en tal caso, remitimos al lector a los tratados de cefaleas y le invitamos a hacernos sugerencias para mejorar futuras ediciones.

En relación con los coordinadores y autores de esta edición, sabemos que son todos los que están, pero no están todos los que son. En esta ocasión hemos querido incorporar a nuestros colegas más jóvenes, que se han unido a este proyecto con ilusión y gran capacidad de trabajo. A todos ellos, gracias por su esfuerzo y dedicación.

Para la elaboración de esta nueva edición se han seguido las recomendaciones de la SEN y se ha mantenido la norma revisada de 2004 de la *European Federation of Neurological Societies* al respecto. Los criterios de cada nivel de evidencia y grado de recomendación se detallan en las Tablas I, II y III. En caso de ausencia de evidencias, se ha seguido la norma de otras sociedades científicas y otras guías de la SEN, asignando un criterio de consenso del grupo de estudio, en nuestro caso el Grupo de Estudio de Cefaleas de la SEN (grado de recomendación GECSEN).



Esperamos que esta obra sea de gran ayuda para el médico residente, de atención primaria, neurólogo clínico y, en definitiva, para todos aquellos profesionales de la salud que, en su día a día, deben tomar decisiones, no siempre fáciles, ante un paciente con dolor. Con este propósito nace. Juzgará el lector si lo hemos conseguido.

Finalmente, queremos manifestar nuestra más honda gratitud a todas las personas y entidades que han colaborado de forma directa o indirecta en el desarrollo de este manual: a los editores de la Guía precedente (doctor Ezpeleta y doctora Pozo-Rosich), al doctor Láinez y a la doctora Íñiguez, por habernos honrado al prologar la obra, a todos los coordinadores de capítulo y a sus autores colaboradores, a Esperanza González Perlado, por la autoría y calidad de sus diseños, a Ediciones SEN y a Luzán 5, cuya labor en todo el proceso de elaboración ha sido extraordinaria, y finalmente a nuestros pacientes, que nos ayudan a mejorar en nuestro día a día, y de los que siempre aprendemos. Gracias a todos.

Patricia Pozo-Rosich, Sonia Santos-Lasaosa

Editoras

Roberto Belvís, Germán Latorre, Carmen González Oria

Comité Editorial

Tabla I. Niveles de evidencia y grados de recomendación para actuaciones terapéuticas

Nivel I	Ensayos clínicos controlados, prospectivos y con evolución ciega realizados sobre población representativa. Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos controlados en población representativa. En ambos se requieren las siguientes características: • Muestreo aleatorizado. • Objetivos claramente definidos. • Criterios de exclusión/inclusión claramente definidos. • Adecuado control de pérdidas de seguimiento. • Las características basales de los pacientes son explícitas en el texto y equivalentes entre los grupos o las diferencias han sido ajustadas estadísticamente.
Nivel II	Estudios de cohortes prospectivos en una población representativa con evolución ciega que reúne los criterios a-e. Ensayos clínicos controlados, prospectivos y con evolución ciega realizados sobre población representativa que no cumple alguno de los criterios a-e.
Nivel III	Todos los demás estudios controlados en una población representativa en los que la evolución es independiente del tratamiento del paciente.
Nivel IV	Estudios no controlados, series de casos, casos aislados u opiniones de expertos.
Grado A	Recomendación definitivamente efectiva, ineficaz o peligrosa. Requiere al menos un estudio concluyente de Nivel I o dos estudios convincentes de Nivel II.
Grado B	Recomendación probablemente efectiva, ineficaz o peligrosa. Requiere al menos un estudio concluyente de Nivel II o varios estudios de Nivel III.
Grado C	Recomendación posiblemente efectiva, ineficaz o peligrosa. Requiere al menos dos estudios concluyentes de Nivel III.
GECSN	Recomendación eventualmente efectiva, ineficaz o peligrosa. No reúne los requisitos mínimos para Grado C, pero es una recomendación de consenso por parte de los miembros del grupo elaborador de la guía de práctica clínica.

Tabla II. Niveles de evidencia y grados de recomendación para estudios diagnósticos

Nivel I	Estudios prospectivos que incluyan un amplio número de personas con la enfermedad sospechada diagnosticada mediante las pruebas esenciales de diagnóstico, en los que los test son aplicados con evaluación ciega y con evaluación de resultados según test apropiados de exactitud diagnóstica.
Nivel II	Estudios prospectivos que incluyan un número reducido de personas con la enfermedad sospechada diagnosticada mediante las pruebas esenciales de diagnóstico, en los que los test son aplicados con evaluación ciega y con evaluación de resultados según test apropiados de exactitud diagnóstica. Estudios retrospectivos que incluyan un amplio número de personas con la enfermedad sospechada diagnosticada mediante las pruebas esenciales y comparadas con un amplio grupo de control, en los que los test son aplicados con evaluación ciega y con evaluación de resultados según test apropiados de exactitud diagnóstica.
Nivel III	Estudios retrospectivos en los que los grupos de casos y controles son reducidos y los test son aplicados de manera ciega.
Nivel IV	Diseños donde los test no son aplicados de manera ciega. Evidencias provenientes de opiniones de expertos o de series descriptivas de casos (sin controles).
Grado A	Test útil o no útil. Requiere al menos un estudio concluyente de Nivel I o dos estudios convincentes de Nivel II.
Grado B	Test probablemente útil o no útil. Requiere al menos un estudio concluyente de Nivel II o varios estudios de Nivel III.
Grado C	Test posiblemente útil o no útil. Requiere al menos dos estudios concluyentes de Nivel III.
GECSN	Test eventualmente útil o no útil. No reúne los requisitos mínimos para Grado C, pero es una recomendación de consenso por parte de los miembros del grupo elaborador de la guía de práctica clínica.



Tabla III. Niveles de evidencia y grados de recomendación para estudios pronósticos

Nivel I	Revisión sistemática (con homogeneidad) de estudios de cohortes de inicio. Regla de decisión clínica validada en diferentes poblaciones. Estudio de cohortes de inicio individual con $\geq 80\%$ de seguimiento. Regla de decisión clínica validada en una única población. Series de casos todos o ninguno.
Nivel II	Revisión sistemática (con homogeneidad) de estudios de cohortes retrospectivos o grupos de control no tratados en ensayos clínicos controlados aleatorizados. Estudio de cohortes retrospectivo o seguimiento del grupo de pacientes de control no tratados en un ensayo clínico controlado aleatorizado. Derivación de reglas de decisión clínica o validación en muestras fraccionadas. Investigación de resultados finales.
Nivel III	No se considera Nivel III para artículos de pronóstico.
Nivel IV	Series de casos, estudios de cohortes de baja calidad. Opinión de expertos sin abordaje crítico explícito o basada en la fisiología, en la investigación básica o en principios básicos.
Grado A	Pronóstico definitivo. Requiere al menos un estudio concluyente de Nivel I o dos estudios convincentes de Nivel II.
Grado B	Pronóstico probable. Requiere al menos un estudio concluyente de Nivel II o varios estudios de Nivel III.
Grado C	No hay Grado C en estudios pronósticos.
GECSN	Pronóstico posible. No reúne los requisitos mínimos para Grado C, pero es un pronóstico de consenso por parte de los miembros del grupo elaborador de la guía de práctica clínica.

COMITÉ *AD HOC* DEL GRUPO DE ESTUDIO DE CEFALÉAS DE LA SEN

EDITORES

Sonia Santos Lasaosa

Unidad de Cefaleas
Servicio de Neurología
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

Patricia Pozo Rosich

Unidad de Cefalea y Dolor Craneofacial
Servicio de Neurología
Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona
Headache Research Group
Vall d'Hebron Institute of Research (VHIR). Universitat Autònoma de Barcelona

COMITÉ EDITORIAL

Roberto Belvís Nieto

Secretario del Grupo de Estudio de Cefaleas de la SEN

Germán Latorre González

Vocal del Grupo de Estudio de Cefaleas de la SEN

Carmen González Oria

Vocal del Grupo de Estudio de Cefaleas de la SEN



COORDINADORES DE ÁREA

Capítulo 1

José Miguel Láinez Andrés

Servicio de Neurología
Hospital Clínico Universitario de Valencia
Universidad Católica de Valencia

Capítulo 2

Margarita Sánchez del Río González

Programa de Cefaleas
Servicio de Neurología
Clínica Universidad de Navarra. Madrid

Capítulo 3

Julio Pascual Gómez

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla e IDIVAL. Santander

Capítulo 4

Ángel Luis Guerrero Peral

Unidad de Cefaleas. Servicio de Neurología
Hospital Clínico Universitario de Valladolid
Departamento de Medicina. Universidad de Valladolid
Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca

Capítulo 5

Jesús Porta-Etessam

Servicio de Neurología
Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid
Universidad Complutense de Madrid

Capítulo 6

Juan A. Pareja Grande

Hospital Universitario Fundación Alcorcón (Madrid)

Capítulo 7

Francisco José Molina Martínez

Servicio de Neurología
Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca

Capítulo 8

Rogelio Leira Muiño

Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela (A Coruña)

Capítulo 9

David Ezpeleta Echávarri

Servicio de Neurología
Hospital Universitario Quirónsalud. Madrid
Fundación Vianorte-Laguna. Madrid
Hospital San Juan de Dios. Pamplona

Capítulo 10

Mariano Huerta Villanueva

Jefe Clínico Neurología
Hospital de Viladecans. Barcelona

Capítulo 11

Patricia Pozo-Rosich

Unidad de Cefalea y Dolor Craneofacial
Servicio de Neurología
Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona
Headache Research Group
Vall d'Hebron Institute of Research (VHIR).
Universitat Autònoma de Barcelona

Capítulo 12

Roberto Belvis Nieto

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

Capítulo 13

Samuel Díaz Insa

Unidad de Cefaleas. Servicio de Neurología
Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

Anexo I

María Luz Cuadrado Pérez

Servicio de Neurología
Hospital Clínico San Carlos. Madrid
Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid

Anexo II

Eugenio Gómez Ontañón

Médico Especialista en Neurología
Médico Especialista en Farmacología Clínica
Servicio de Neurología
Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria. Santa Cruz de Tenerife

AUTORES COLABORADORES

Alicia Alpuente

Hospital Universitario Vall d'Hebrón. Barcelona

Luis Carlos Álvaro González

Servicio de Neurología

Hospital Universitario de Basurto. Bilbao

Departamento de Neurociencias

Universidad del País Vasco EHU/UPV

Rosario Antón Barca

Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla.
Madrid

Isabel Beltrán Blasco

Hospital General Universitario de Alicante.
Alicante

Ana Belén Caminero

Hospital Nuestra Señora de Sonsoles. Ávila

Javier Camiña Muñiz

Servicio de Neurología

Hospital Quirónsalud Baleares (Clínica Rotger).

Hospital Quirónsalud Palmaplanas

Hospital Universitari Son Espases. Palma de
Mallorca

Javier Casas Limón

Servicio de Neurología

Hospital Universitario Fundación Alcorcón (Madrid)

Ana Castrillo Sanz

Sección de Neurología

Complejo Asistencial de Segovia

Javier Díaz de Terán

Servicio de Neurología

Hospital Universitario La Paz. Madrid

Clara Domínguez Vivero

Hospital Clínico Universitario de Santiago de
Compostela (A Coruña)

Neus Fabregat

Clínica Plató. Barcelona

Ana Gago Veiga

Servicio de Neurología

Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

David García Azorín

Hospital Clínico Universitario. Valladolid

Juan Carlos García-Moncó Carrá

Servicio de Neurología

Hospital Universitario de Basurto

Lidia Gómez Vicente

Servicio de Neurología

Hospital Universitario Quirónsalud. Pozuelo de
Alarcón (Madrid)

Ángel Gómez-Camello

Hospital Universitario San Cecilio. Granada

Nuria González García

Servicio de Neurología

Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Jordi González Menacho

Sección de Neurología

Hospital Universitari Sant Joan de Reus. Tarragona

Departament de Medicina i Cirurgia

Facultat de Medicina i de Ciències de la Salut

Universitat Rovira i Virgili

Carmen González Oria

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Vicente González Quintanilla

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.
Santander

Amparo Guillem Mesado

Hospital General Universitario Gregorio

Marañón. Madrid

Ignacio Hernando de la Bárcena

Servicio de Neurología

Hospital San Pedro. Logroño

Miguel Hervás García

Servicio de Neurología

Complejo Hospitalario Universitario Insular

Materno-Infantil de Gran Canaria.

Las Palmas de Gran Canaria

Fernando Iglesias

Hospital Universitario de Burgos

Pablo Irimia Sieira

Departamento de Neurología

Clínica Universidad de Navarra. Pamplona

M^a Dolores Jiménez

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Carmen M. Jurado Cobo

Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

Manuel Lara Lara

Hospital Clínico Universitario La Paz. Madrid



Germán Latorre González

Hospital Universitario de Fuenlabrada. Madrid

Alba López Bravo

Servicio de Neurología
Hospital Reina Sofía. Tudela (Navarra)

Carolina López Veloso

Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor
Negrín. Gran Canaria

Natàlia Mas Sala

Servicio de Neurología
Fundación Althaia
Red Asistencial Universitaria de Manresa.
Barcelona

Susana Mederer Hengstl

Servicio de Neurología
Complejo Hospitalario de Pontevedra. Pontevedra

Vicente Medrano Martínez

Servicio de Neurología
Hospital General Universitario Virgen
de la Salud de Elda (Alicante)

Amelia Mendoza Rodríguez

Servicio de Neurología
Complejo Asistencial de Segovia

Ane Mínguez Olaondo

Hospital Universitario Donostia. San Sebastián

María José Monzón Monguillod

Servicio de Neurología
Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Noemí Morollón Sánchez-Mateos

Hospital Universitario Mutua de Terrassa.
Barcelona

Candela Nieves Castellanos

Unidad de Cefaleas
Servicio de Neurología
Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

Carlos Ordás Bandera

Hospital Universitario Rey Juan Carlos.
Móstoles (Madrid)

Agustín Oterino Durán

Servicio de Neurología
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.
Santander

Jaime Rodríguez Vico

Servicio de Neurología.
Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz.
Madrid

Lara Ruiz Álvarez

Servicio de Neurología
Hospital Universitario del Henares. Coslada
(Madrid)

Juanjo Ruiz Ezquerro

Servicio de Neurología
Hospital Virgen de la Concha. Zamora
Complejo Asistencial de Zamora

Marina Ruiz Piñero

Servicio de Neurología
Hospital Universitario de San Juan. Alicante

Jordi Sanahuja Montesinos

Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida

José María Sánchez Álvarez

Hospital Universitario Central de Asturias.
Oviedo

Sonia Santos Lasaosa

Unidad de Cefaleas. Servicio de Neurología
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.
Zaragoza

Miguel Soler González

Servicio de Neurología
Hospital Comarcal de Melilla. INGESA

M^a Elena Toribio Díaz

Sección de Neurología
Hospital Universitario del Henares. Coslada
(Madrid)

Marta Torres Ferrus

Unidad de Cefalea y Dolor Craneofacial
Servicio de Neurología
Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona
Headache Research Group
Vall d'Hebron Institute of Research (VHIR),
Universitat Autònoma de Barcelona

Fernando Velasco Juanes

Servicio de Neurología
Hospital Universitario Cruces. Baracaldo
Departamento de Neurociencias
Universidad del País Vasco EHU/UPV

Javier Viguera Romero

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Índice

PRÓLOGO	3
INTRODUCCIÓN	5
CAPÍTULO 1. Epidemiología, impacto socioeconómico y clasificación de las cefaleas	15
CAPÍTULO 2. Fisiopatología. Métodos diagnósticos, criterios de derivación y criterios de hospitalización	45
CAPÍTULO 3. Migraña episódica	73
CAPÍTULO 4. Migraña crónica	109
CAPÍTULO 5. Cefalea tipo tensión	137
CAPÍTULO 6. Cefaleas trigémino-autonómicas	165
CAPÍTULO 7. Otras cefaleas primarias	191
CAPÍTULO 8. Cefaleas secundarias I	229
CAPÍTULO 9. Cefaleas secundarias II	255
CAPÍTULO 10. Cefalea por uso excesivo de medicación	291
CAPÍTULO 11. Neuropatías craneales dolorosas y otros dolores faciales ..	315
CAPÍTULO 12. Otras cefaleas y apéndice de la Clasificación Internacional de las Cefaleas (CIC-3)	343
CAPÍTULO 13. Cefalea en situaciones especiales	361
ANEXOS.	413
Anexo I. Bloqueos anestésicos. Infiltración con onabotulinumtoxinA ...	415
Anexo II. Vademécum	449

Capítulo 1

EPIDEMIOLOGÍA, IMPACTO SOCIOECONÓMICO Y CLASIFICACIÓN DE LAS CEFALEAS



José Miguel Láinez Andrés, Susana Mederer Hengstl,
María José Monzón Monguillod, Miguel Soler González

EPIDEMIOLOGÍA DE LAS CEFALEAS

Introducción

La realización de estudios epidemiológicos en cefalea plantea considerables problemas metodológicos, especialmente en las cefaleas primarias¹, ya que, al no existir un marcador biológico o de neuroimagen que permita diferenciar las distintas entidades, el diagnóstico sigue siendo estrictamente clínico. Además, las cefaleas primarias en su presentación clínica son transitorias, episódicas y fenomenológicamente variables, con lo cual se incrementa la complejidad del problema. Por otra parte, la historia natural de las cefaleas primarias sigue siendo poco conocida en la actualidad, aunque en los últimos años se han empezado a conocer algunos datos de los estudios poblacionales. Otros problemas añadidos vienen determinados por el método de realización de la entrevista o el período que se considera para la prevalencia.

Al uso de metodologías muy diferentes se une la dificultad derivada de no disponer de unos criterios diagnósticos comunes hasta la publicación de la primera clasificación de la *Internacional Headache Society* (IHS)². Dichos criterios, por su diseño, parecían apropiados para poder utilizarlos en un cuestionario estructurado para realizar estudios que abarcaran grandes poblaciones. Sin embargo, a pesar de que han supuesto un avance muy significativo y han permitido comparar mejor y aproximar más las cifras de prevalencia en diferentes poblaciones, particularmente para la migraña, siguen siendo un instrumento con sensibilidad y especificidad limitadas cuando se utilizan en cuestionarios realizados por los pacientes o por entrevistadores.

En 2004 se publicó una nueva edición de la clasificación de la IHS³, en la que no se modificaron sensiblemente los criterios de clasificación de las cefaleas primarias, salvo para la migraña crónica (MC), que quedó incluida en esta clasificación como una complicación de la migraña. Utilizando estos criterios se realizaron nuevos estudios epidemiológicos que no encontraron diferencias sustanciales con los anteriores en la prevalencia de las cefaleas primarias. Esta segunda edición de la clasificación introdujo cambios mucho más significativos en el grupo de cefaleas secundarias, pero existen muy pocos datos epidemiológicos de las mismas para establecer comparaciones. En la tercera edición de la clasificación de la IHC (ICHD-III) de 2018 la MC se reconoce como una entidad diferenciada, como un tipo de migraña, aunque su definición no ha variado sensiblemente respecto a la previa para determinar cambios en su epidemiología⁴. No existen nuevos datos epidemiológicos tras la publicación de esta última revisión.



Prevalencia de la cefalea

A pesar de las discrepancias entre diferentes series, cuando se analiza la cefalea como síntoma, independientemente de su intensidad, la prevalencia es muy alta en todos los estudios publicados. De hecho, en nuestro medio, la cefalea constituye el primer motivo de consulta de los pacientes que requieren asistencia neurológica en las consultas de neurología⁵.

En los estudios poblacionales, las cifras de prevalencia de la cefalea observadas en los países de la órbita occidental oscilan entre 73-89% en población masculina y entre 92-99% en la femenina. En un estudio de ámbito nacional, con entrevistas a 2.231 individuos estratificados por edad y comunidad autónoma, un 74% refirieron padecer o haber padecido dolores de cabeza a lo largo de su vida, con una distribución por sexos del 69% para los varones y del 79% para las mujeres⁶. En un trabajo de revisión de los estudios epidemiológicos realizados en Europa se estimó la prevalencia de la cefalea en general en el 51%, un 14% para la migraña y un 4% para las cefaleas crónicas (≥ 15 días al mes)⁷.

No obstante, lo que resulta más importante para el clínico es conocer la prevalencia de los diferentes tipos de cefalea. Tras la introducción de los primeros criterios diagnósticos de la IHS proliferaron los estudios de prevalencia de las cefaleas, especialmente en los países occidentales. Sin embargo, la mayoría de ellos están dedicados prácticamente de modo monográfico a la migraña y/o cefalea tensional⁸. Uno de los pocos estudios que analizan la prevalencia global de las cefaleas sintomáticas y no sintomáticas, realizado en Dinamarca sobre 740 pacientes con cefalea, mostró que determinados tipos de cefalea, como la cefalea punzante idiopática o la cefalea por estímulos fríos y otras cefaleas, son más prevalentes en los pacientes con migraña, lo que sugiere que la existencia de susceptibilidad genética a padecer migraña determina una mayor sensibilidad a padecer otro tipo de cefaleas⁹. Se trata de un estudio poblacional modélico que incluye todos los tipos de cefaleas primarias y secundarias; las cifras de prevalencia de los distintos tipos de cefalea se detallan en la **Tabla I**; desafortunadamente, no se ha vuelto a realizar un estudio similar desde entonces. En una revisión más reciente y exhaustiva de los estudios de prevalencia de las cefaleas en Europa, al evaluar las diferentes cefaleas primarias, la prevalencia para la cefalea tensional fue del 60%, para la migraña del 15%, para la cefalea en racimos del 0,2-0,3% y para las cefaleas crónicas del 4%, con posible cefalea por abuso de medicación en un 1-2%¹⁰. En un estudio más reciente realizado en 8.271 participantes de nueve países europeos mediante un cuestionario estructurado, se obtuvo una prevalencia en el año anterior de cefalea en general en el 78,6%, de migraña en el 35,3%, de cefalea de tensión en el 38,2%, de cefalea durante más de 15 días al mes en el 7,2% y de probable cefalea por abuso de medicación en el 3,1%¹¹.

Tabla I. Prevalencia de cefaleas primarias y secundarias en un estudio poblacional⁹

Cefaleas primarias	
Migraña sin aura	9%
Migraña con aura	6%
Cefalea de tensión episódica	63%
Cefalea de tensión crónica	3%
Cefalea punzante idiopática	2%
Cefalea por compresión externa	4%
Cefalea por estímulos fríos	15%
Cefalea benigna de la tos	1%
Cefalea por ejercicio físico	1%
Cefalea asociada con actividad sexual	1%
Cefaleas sintomáticas	
Cefalea por resaca	72%
Cefalea por fiebre	63%
Cefalea asociada a traumatismo craneal	4%
Cefalea asociada a trastornos vasculares	1%
Cefalea asociada a trastorno intracraneal de origen no vascular	0,5%
Cefalea por ingesta o supresión de sustancias	3%
Cefalea asociada a alteraciones metabólicas (ayuno sin hipoglucemia)	22% (19%)
Cefalea asociada a alteraciones en la nariz o los senos	15%
Cefalea asociada a alteraciones oculares	3%
Cefalea asociada alteraciones de los oídos	0,5%
Neuralgias craneales	0,5%

En cuanto a la migraña, las cifras de prevalencia en los países occidentales en los que se han realizado estudios tras la aparición de los criterios de la IHS han sido bastante uniformes, variando entre un 10% y un 16%, con un predominio en mujeres de 2-3/1⁸. No obstante, siguen existiendo diferencias condicionadas por el método, la población en estudio, la edad o el período de tiempo incluido^{12,13}. Todos los trabajos señalan una mayor prevalencia de migraña en mujeres, que viene a ser más del doble de la que existe en varones. En nuestro medio, realizamos un estudio de estas características en 1992, obteniendo unas cifras



de prevalencia de migraña del 7% para los varones y del 16% para las mujeres⁶. Un estudio posterior confirmó cifras muy similares¹⁴. En la **Tabla II** se expone la prevalencia de la migraña por sexo y grupos de edad obtenida en el estudio de Láinez *et al.*⁶. La distribución de la migraña en nuestra población es muy similar a la de la mayoría de los países de nuestro entorno.

Un subgrupo de pacientes con migraña evoluciona a MC con la aparición de cefalea al menos 15 días al mes, incluyendo al menos 8 días/mes en los cuales la cefalea y los síntomas asociados corresponden a ataques de migraña⁴. La prevalencia estimada en población general de MC varía entre el 0,9% y el 5,1% según diferentes estudios, aunque la mayoría se sitúan en la horquilla del 2-3%. De forma evolutiva, el 2,5-3% de los pacientes que padecen una migraña episódica (ME) desarrollan anualmente una MC^{15,16}.

Tabla II. Prevalencia de la migraña en la población española de 16 a 25 años por sexo⁶

Grupo de edades	Población total	(%)	Población migraña	Total población hombres	(%)	Población migraña hombres	Total población mujeres	(%)	Población migraña mujeres
De 16 a 19 años	2.628.902	4	118.302	1.341.325	4	53.653	1.287.577	5	64.379
De 20 a 24 años	3.205.781	13	414.432	1.631.882	9	146.69	1.573.899	17	267.563
De 25 a 29 años	2.920.450	14	407.789	1.473.656	10	147.366	1.446.794	18	260.423
De 30 a 34 años	2.544.151	15	368.153	1.278.887	9	115.100	1.265.264	20	253.053
De 35 a 39 años	2.444.962	14	329.954	1.223.535	8	97.883	1.221.427	19	232.071
De 40 a 44 años	2.243.428	13	314.156	1.121.109	7	78.478	1.122.319	21	235.687
De 45 a 49 años	2.018.942	13	264.111	995.730	7	69.701	1.023.212	19	194.410
De 50 a 54 años	2.319.903	13	303.644	1.139.386	8	91.151	1.180.517	18	212.493
De 55 a 59 años	2.205.063	13	268.083	1.067.776	7	74.744	1.137.287	17	193.339
De 60 a 65 años	2.301.567	10	237.710	1.087.843	4	43.514	1.213.724	16	194.196
TOTAL	24.833.149	12	3.026.072	12.361.129	7	918.458	12.472.020	17	2.107.613

Evolución de la prevalencia de la cefalea

Hasta la publicación de los criterios de la IHS resultaba muy difícil realizar comparaciones entre los diferentes estudios para saber si realmente los cambios sociales podrían estar determinando alguna variación en las cifras de prevalencia de las cefaleas primarias. Se han realizado estudios comparativos en la

misma población en diversos países, en la mayoría de los casos por el mismo grupo investigador, entre el inicio de la década de 1990 y la primera década del siglo XXI.

Francia ha sido uno de los países que más datos ha aportado en este sentido, ya que cuenta con dos grandes estudios poblacionales separados por un período de 10 años (1990 a 1999), en los que se ha observado que no ha habido variaciones sustanciales en la prevalencia global de la migraña¹⁷. En nuestro país, las cifras de prevalencia no han cambiado en un período de 20 años^{6,14}. En los estudios realizados en Dinamarca, con 12 años de diferencia, tampoco variaron significativamente; este estudio tiene el interés añadido de valorar la incidencia de migraña y cefalea tensional en el período de seguimiento de la cohorte. La tasa de incidencia para migraña fue de 8,1/1.000 (relación hombre/mujer 1:6) y para cefalea tensional frecuente de 14,2/1.000 (relación hombre/mujer 1:3)¹⁸. En Estados Unidos, donde también se dispone de datos comparativos entre las dos décadas, no se han encontrado diferencias significativas en la prevalencia de la migraña¹⁹. En un estudio realizado para valorar a nivel global las consecuencias de la migraña y la cefalea tensional²⁰, que utiliza datos de 195 países y que compara la evolución entre 1990 y 2016, no hay variaciones significativas en las tasas de prevalencia de estas cefaleas.

Historia natural de la cefalea y factores de cronificación

En el paciente con cefalea, esta presenta tres tipos de evolución natural. Se puede producir la remisión de las crisis a lo largo del tiempo, la persistencia con relativa estabilidad y la progresión de la enfermedad con cronificación del dolor.

Uno de los problemas que se ha puesto de relieve en los últimos años es la elevada prevalencia de los distintos tipos de cefalea crónica a nivel poblacional, en especial de la MC. Este término se incluyó por primera vez en la segunda edición de la clasificación de las cefaleas de la Sociedad Internacional de Cefaleas (ICHD-II) de 2004 como una complicación de la migraña^{3,21}, y en la clasificación del 2018 (ICHD-III) se considera como un tipo de migraña⁴. Junto con la cefalea tensional crónica, la cefalea diaria persistente de reciente comienzo y la hemi-cránea continua, la MC es uno de los tipos de cefaleas crónicas que incluía el término previo de cefalea crónica diaria²².

Como se ha señalado anteriormente, en torno a un 3% de los pacientes con ME evolucionan anualmente a una MC. En la consulta de cefaleas de un hospital terciario, un tercio de las personas con diagnóstico de migraña a lo largo de un período de 4 años presentan MC, con una proporción de mujeres de 5/1^{15,16,23-27}.



Es fundamental conocer los factores que pueden influir en la cronificación de la cefalea, lo que permitirá analizar mejor los mecanismos implicados en la perpetuación del dolor, así como actuar sobre ellos para modificar su curso evolutivo. Existen factores de riesgo no modificables, modificables y otros factores comórbidos¹⁵. Los factores de riesgo no modificables incluyen la edad avanzada, el sexo femenino, la raza caucásica, el bajo nivel cultural/socioeconómico, el antecedente de traumatismo craneoencefálico y la predisposición genética^{15,28-30}.

Resulta de especial interés conocer los factores potencialmente modificables que, por tanto, son susceptibles de ser corregidos por nuestra intervención. Incluyen la frecuencia de ataques (más de 10 días de cefalea al mes), la obesidad (el aumento del índice de masa corporal incrementa la frecuencia e intensidad de las crisis), el abuso de medicación, los trastornos afectivos, y la existencia de roncopatía y síndrome de apnea del sueño^{15,31,32}.

Por último, dentro de los factores comórbidos que pueden intervenir en la cronificación de la cefalea se consideran la presencia de alodinia cutánea, el foramen oval permeable, la presencia de otros procesos dolorosos y de estados protrombóticos o proinflamatorios^{24,31,32}.

La influencia del abuso de medicación en el desarrollo de la MC ha sido controvertida. El abuso es un importante factor de riesgo para la cronificación de la migraña, pero no es condición necesaria ni suficiente para la misma. En ocasiones, el abuso de medicación es más consecuencia que causa del dolor crónico, que no necesariamente revierte tras la retirada de los fármacos^{27,30,33}. Cuando se suspenden los fármacos sintomáticos, solo un 45% de los pacientes vuelve a una forma episódica de migraña.

Las migrañas son el tipo de cefalea que con más frecuencia deviene en abuso de medicación, y los opiáceos y barbitúricos, la cafeína y los triptanes son los fármacos que más típicamente, y en un menor tiempo, favorecen la cronificación de la cefalea. La prevalencia de la MC con abuso de medicación es importante, y oscila entre un 0,7% y un 1,7%, porcentaje mayor en mujeres en la cuarta-quinta década de la vida^{15,26}. En la MC con abuso de medicación puede haber, como en otras situaciones de abuso de fármacos, ciertas alteraciones neurobiológicas, incluyendo las vías de modulación de la motivación y la recompensa, hasta el punto de cumplir criterios de dependencia. Otro matiz fisiopatológico es que la MC con abuso presenta mayor sensibilización central y, por tanto, mayor frecuencia de alodinia que la ME^{15,30,33}.

Los factores de riesgo para la MC suelen coexistir. La obesidad se asocia con frecuencia al síndrome de apnea del sueño. Los sujetos con sobrepeso tienen

tres veces más probabilidad de desarrollar una MC, mientras que en los obesos el riesgo de cronificación es cinco veces mayor^{31,32,34,35}.

La asociación entre MC y depresión parece ser bidireccional, de modo que la depresión sería un factor de riesgo y, a su vez, consecuencia de la MC. Aunque el riesgo de sufrir depresión es mayor en la MC que en la ME, cuando la depresión está presente en la ME se comporta como un predictor de MC. Por otro lado, el riesgo de padecer MC se incrementa con la gravedad e intensidad de los síntomas depresivos. En consecuencia, se considera que la depresión es un factor de riesgo de progresión a MC de primer orden^{15,31,32}.

Tipos de repercusión de la cefalea

El método clásico de la epidemiología para determinar las consecuencias de una enfermedad es medir la morbimortalidad. Sin embargo, existe una serie de enfermedades que no producen un aumento de la mortalidad ni secuelas físicas en la mayoría de los casos y, a pesar de ello, conllevan un importante menoscabo en la salud del paciente que las sufre en función de su recurrencia. En este grupo se encuentran las cefaleas primarias. Por ello, en los últimos años se han desarrollado varias iniciativas para concienciar de que el dolor de cabeza no es solo una molestia para algunas personas, sino que también implica la generalización del sufrimiento y la pérdida de oportunidades para los pacientes, sus familias y un alto coste para la sociedad^{36,37}. Las crisis de cefalea, especialmente los síntomas de la migraña (cefalea, malestar, náuseas, vómitos, intolerancia a la luz, olores o sonidos, entre otros), producen una importante limitación en la actividad de quien las sufre, obligando a reducirla en más del 50% de las ocasiones y precisando de reposo en cama hasta en el 20-30% de los casos³⁶. Estas crisis provocan un gran impacto en el funcionamiento diario del paciente, tanto en aspectos físicos, emocionales y sociales, como con la familia, trabajo y relaciones sociales. El estudio CaMEO (Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes) permitió analizar mejor la influencia de la migraña en estos aspectos^{38,39}. Algunos pacientes presentan ansiedad anticipatoria, es decir, miedo constante a que sobrevengan nuevas crisis y a las limitaciones que estas determinan, lo cual repercute en su estado de ánimo, generando mayor ansiedad y agravando la enfermedad³⁸. E incluso podrían determinar limitaciones en la educación o en el desarrollo profesional por su inicio precoz, en muchos casos en la infancia o la adolescencia.

Las cefaleas primarias tienen una gran variabilidad interindividual con diferencias significativas entre quienes las sufren, pudiendo oscilar entre una cefalea ocasional mínimamente discapacitante en algunos pacientes, hasta crisis repetidas y frecuentes de gran intensidad en otros. Por ello, para cuantificar su



repercusión a todos los niveles es muy importante utilizar otro tipo de medidas, además de la clásica de prevalencia (**Tabla III**).

En la migraña, el coste es dependiente de la frecuencia de las crisis, la discapacidad que produce y la comorbilidad asociada. Existe cada vez mayor interés en evaluar su impacto en la calidad de vida del enfermo y el coste asociado que determina tanto en el paciente como en la sociedad.

Tabla III. Repercusión de la migraña a nivel individual y costes económicos para la sociedad

Impacto de la migraña	
Individual	
A corto plazo	Crisis: estado de bienestar. Funcionamiento general
A largo plazo	Rendimiento escolar
	Éxito y productividad en el trabajo
	Bienestar mental
	Relaciones familiares
	Relaciones sociales
Impacto económico	
Costes directos	
Costes indirectos	

Algunos parámetros son difíciles de cuantificar, si bien se ha avanzado de manera notable intentando evaluar objetivamente estos otros modos de repercusión de las cefaleas primarias, dependientes de su cronicidad y su recurrencia. En diferentes estudios se ha demostrado el elevado impacto personal de los distintos tipos de cefaleas, lo que debería repercutir en las políticas de salud⁴⁰. Donde se han conocido datos más relevantes ha sido en el campo de la migraña, especialmente en su repercusión en la calidad de vida del paciente y en la cuantificación del impacto económico en la sociedad. Este tipo de medidas, junto con los datos generales de prevalencia, permiten cuantificar mejor la carga global de las cefaleas primarias para la sociedad y para la persona que las sufre. Toda esta información es muy importante para planificar los recursos sanitarios entre los diferentes procesos. También queremos señalar que se han descrito algunos posibles beneficios en los pacientes migrañosos; parece que la enfermedad puede afectarlos de forma positiva, mejorando su resiliencia y capacidad para afrontar dificultades⁴¹.

Repercusión económica de la cefalea

Las cefaleas primarias, y en especial la migraña, no solo suponen una carga de sufrimiento humano, sino también un coste económico para la sociedad y el individuo. La determinación de estos costes es muy interesante, además de para optimizar la asignación de recursos de forma racional, para establecer estrategias preventivas apropiadas y seleccionar los pacientes susceptibles de los diferentes tratamientos de forma eficiente.

Según un reciente estudio²⁰, la migraña tiene un enorme impacto socioeconómico, siendo la sexta patología más prevalente en el mundo y la segunda causa de discapacidad. Es especialmente relevante en mujeres jóvenes y de mediana edad, y no se limita a países o grupos de elevada capacidad económica.

En España, la padecen más de 4 millones de personas, con una prevalencia del 12%, de la que el 80% son mujeres³⁷; de estos, un millón sufren la forma crónica y más de 3 millones la episódica.

Existen tres tipos de técnicas principales, que intentan cuantificar el coste de una enfermedad y expresarlo en términos monetarios (análisis coste-beneficio): los métodos de capital humano (*human capital*), los de preferencias reveladas y los de disponibilidad o voluntad de pagar [*willingness to pay* (que indica básicamente la cantidad que estaríamos dispuestos a pagar para evitar la enfermedad)]. Los primeros (realmente los más usados en la práctica) miden los costes en términos del efecto en el flujo de cosas y servicios: permiten medir los costes directos, incluyendo el valor de los recursos utilizados en los cuidados médicos, tales como diagnóstico, tratamiento, medicación y rehabilitación; los costes indirectos se miden en términos de valor de la pérdida de producción, que puede ser atribuida a la morbilidad y mortalidad asociadas a la dolencia que estemos considerando.

Desde el punto de vista de la economía normativa⁴², el procedimiento de cálculo de costes es algo más complejo:

- Por un lado, habría que valorar los costes directos en asistencia sanitaria: costes de pacientes hospitalizados, de asistencia en servicios de urgencia hospitalarios y extrahospitalarios, de asistencia ambulatoria y costes de los medicamentos utilizados, así como de procedimientos diagnósticos. Existen también costes directos no sanitarios, fundamentalmente derivados de tratamientos y actividades fuera del sistema sanitario: acupuntura, osteopatía, dietas específicas, terapias emocionales, entrenamientos físicos específicos, etc.



En un estudio nacional de reciente publicación³⁷ se han estimado estos costes en unas cifras nada desdeñables: 3.847,29 euros de coste directo sanitario por cada paciente con MC y 964,19 euros en el caso de pacientes con ME. En estos costes directos sanitarios, el apartado más relevante corresponde a la hospitalización, que supone 1.873,88 euros por paciente/año en MC, mientras que en la ME la cantidad más elevada corresponde al uso de los servicios de urgencia, con 296,17 euros promedio. En cuanto a los costes directos asumidos por los pacientes (etiquetados en algunos estudios como no sanitarios), las cantidades también son significativas: 1.657,96 euros promedio en la migraña MC y 878,04 euros en pacientes con ME; en ambos tipos de migraña, el coste de los tratamientos preventivos, asumidos por el paciente, significa la partida más onerosa: 515,64 euros paciente/año en MC y 282,48 euros en ME. Este estudio tiene la limitación de que está basado en un cuestionario web, por lo que no es de base poblacional y probablemente representa al grupo de pacientes más afectados por la migraña.

- Por otro lado, tenemos que analizar los costes indirectos, la “pérdida de *output*”, de los que la disminución de la productividad sería el más importante, como ya hemos comentado. En estos costes hay que incluir el “presentismo laboral”, especialmente relevante en los migrañosos que, a diferencia de otras patologías, acuden frecuentemente a trabajar estando enfermos, lo que condiciona una productividad laboral por debajo del 50% de la habitual⁴³. En nuestro país³⁷, esta pérdida de productividad, en el mismo estudio que comentamos previamente, se estima en 7.464,83 euros por paciente/año en MC, mientras que para la episódica el valor se sitúa en 3.199,15 euros, estimados en el año 2017. El capítulo más importante corresponde a la pérdida de productividad de estos pacientes, mientras trabajan, esto es, el presentismo, que implica pérdidas de 5.878,37 euros/paciente/año en MC y 2.856,67 en ME. Hay que recordar que casi el 64% de los pacientes con MC reconocen que la enfermedad había afectado a su eficiencia laboral²⁰, siendo este coste superior a los derivados de bajas laborales.
- Pagos de Seguridad Social: aunque algunos autores los incluyen en costes indirectos, desde el punto de vista normativo, tienen relevancia propia para ser considerados en un apartado independiente. Aquí nos centraríamos fundamentalmente en los gastos por incapacidad temporal derivados; en el estudio español comentado³⁷, en torno al 35% de los pacientes con MC habían solicitado baja laboral por este motivo en los 12 meses previos, frente al 16% de los pacientes con ME. Si lo traducimos a días de baja laboral por año, en promedio, los pacientes con MC pierden 14,6 días al año, frente a los pacientes con ME, en los que la cifra se sitúa en 2,6. Habría que incluir los gastos derivados de mortalidad y/o jubilación temprana, probablemente infraponderados.

- ▀ Valor añadido a la enfermedad: estamos ante un tema controvertido por sus connotaciones morales, tanto en esta como en otras patologías. En el caso de la cefalea, desde el punto de vista exclusivamente económico *stricto sensu*, habría que valorar los beneficios económicos que produce la enfermedad, fundamentalmente en la generación de puestos de trabajo que supone: personal sanitario, industria farmacéutica, investigadores, etc.
- ▀ Costes intangibles: estos son de difícil evaluación, ya que supone incluir los costes económicos que se producen en el entorno (compañeros de trabajo, familiares, etc.). Como ejemplo de estos: la pérdida de productividad en el entorno profesional del paciente (compañeros de trabajo) o los gastos añadidos en la unidad familiar, así como los relacionados con el dolor, la ansiedad y el impacto emocional en cualquiera de estos entornos. Debido a esta dificultad, no disponemos de cifras fiables en este apartado, pero no es descabellado pensar que no son desdeñables.

Teniendo en cuenta solo los costes directos, los indirectos y la pérdida de productividad laboral, sin entrar a valorar el resto de los costes, que implica una dificultad mayor y una menor fiabilidad, según los datos de esta investigación³⁷, los costes totales en España, en 2017, por paciente/año ascendieron a 12.970,08 euros para MC y 5.041,38 para ME.

Si se analizan cifras procedentes de estudios en nuestro entorno, bien europeo, bien occidental, se observan muchos puntos de encuentro con respecto a los datos nacionales, aunque las diferencias metodológicas entre ellos son un obstáculo difícil de salvar a la hora de extraer conclusiones.

En un estudio sueco de 2019⁴⁴ se llega a conclusiones similares, si bien los costes son más elevados, probablemente por el mayor nivel de vida de los países escandinavos. En esta investigación, el coste de los pacientes con ME asciende a 5.000 euros anuales de promedio, mientras que el de pacientes con MC se dispara hasta 24.000 euros, si bien es cierto que se refiere fundamentalmente a los pacientes con cefalea casi diaria, dentro de los MC.

En un trabajo desarrollado en los países bálticos⁴⁵, los costes absolutos son muy inferiores, entre 700 y 800 euros por paciente migrañoso (no distinguen bien entre MC y ME, lo cual dificulta la extrapolación a otros estudios), probablemente por el inferior nivel de vida, si lo comparamos con nuestro país, aunque los costes relativos no son nada desdeñables, ya que corresponden al 0,35% del producto interior bruto (PIB) en Lituania, y al 0,42 en Letonia, porcentualmente superiores a los publicados previamente en nuestro país.



En Estados Unidos, en una encuesta de publicación reciente⁴⁶ se ha estimado el coste total promedio en pacientes con MC en 8.243 dólares (costes directos médicos: 4.943 dólares de media; costes indirectos-productividad: 3.300 dólares). En los pacientes con ME, de forma similar a otros países, los costes son inferiores, en torno a la tercera parte de los costes de la MC (costes directos médicos: 1.705 dólares de media; costes indirectos-productividad: 943 dólares). A diferencia de otros estudios, los costes médicos directos suponen la mayoría del gasto (60% en la MC y 64,3% en la ME); de ellos, fundamentalmente destacan los gastos farmacéuticos [3.925 dólares promedio en MC (80%) y 1.196 de media en ME (79%)].

Los resultados obtenidos en otro trabajo norteamericano⁴⁷ permiten establecer una relación lineal entre el número de días de migraña mensuales y el número de días de absentismo y/o presentismo. De tal forma que, para 8 días de migraña mensuales, los trabajadores sufren 0,95 días de promedio de absentismo (197,52 dólares promedio de pérdida) y 2,34 de presentismo (242,86 dólares promedio de pérdida). Estas cifras se disparan para aquellos que sufren 18 días de migraña mensuales, con 1,86 días de promedio de absentismo (387,25 dólares promedio de pérdida) y 5,18 de presentismo (538,81 dólares de promedio de pérdida).

Además de múltiples estudios de casos, como los comentados previamente, disponemos de recientes estudios comparados que muestran resultados congruentes con los estudios de casos. La ventaja de este tipo de estudios es que metodológicamente son homogéneos, de modo que permiten comparar datos de países sin sesgos inasumibles. En un trabajo de este tipo⁴⁸, aunque limitado fundamentalmente al estudio de los costes directos, hemos podido comparar nuestro país con otros del entorno europeo; los costes directos más elevados corresponden a Reino Unido (3.718,44 euros de promedio), seguido de España (2.660,80), Italia (2.648,12), Francia (1.579,00) y Alemania (1.495,20). Sin embargo, dentro de los costes directos sí hay variabilidad, ya que, mientras que en Reino Unido predomina el gasto en procedimientos y en Alemania el gasto en visitas sanitarias, en el resto de los países predomina el gasto en medicación. Los costes para ME son claramente menores, oscilando, en estos cinco países, entre los 1.092,48 euros promedio de España y los 486,28 euros de Francia. Como podemos observar, los costes directos estimados en nuestro país son netamente inferiores a los calculados en el estudio nacional referido al inicio³⁷, aunque ello puede deberse al proceso de selección de casos.

Por otra parte, en Europa, a diferencia de Estados Unidos, los costes indirectos suelen superar a los directos⁴⁹; en torno al 70% de los costes totales fueron costes indirectos, bien por absentismo o bien por pérdida de productividad. Los

costes directos relacionados con consultas, ingresos, pruebas diagnósticas o tratamientos suponían menos del 30% de los costes totales.

Estos datos de pérdida de productividad dependen relativamente del género¹¹. En Europa se acepta que, debido a la migraña, se pierde un día de trabajo por cada mes, tanto en mujeres como en hombres. Sin embargo, en cuanto al trabajo casero, se pierden dos días por mes en mujeres, y uno mensual en hombres. Estos datos no dejan de reflejar diferencias de género que debemos superar.

A partir de estas cifras y de los salarios medios por niveles profesionales se pueden calcular los costes indirectos de la migraña en cada uno de los países e intentar una aproximación macroeconómica. En la anterior edición de esta guía estimábamos unas pérdidas de más de 20 millones de jornadas laborales al año, lo que se traducía en unos 2.000 millones de euros, en cifras redondas, que en términos de PIB supone en torno al 0,2%, cifras parecidas a las de países de nuestro entorno^{50,51}, aunque ya hemos visto que hay países con mucha mayor repercusión macro⁴⁵. Sin embargo, si volcamos los datos de costes individuales comentados al inicio de este apartado³⁷ sobre el total de la población migrañosa en España, estimada en, al menos, 4 millones de personas (uno de MC y 3 de ME), la repercusión total sobre el PIB podría ser mucho mayor de la estimada. Este ejercicio presenta problemas metodológicos derivados de las limitaciones del estudio, pero, qué duda cabe, nos hace plantear la posibilidad de que los cálculos anteriormente consolidados pueden infraestimar la repercusión del coste sobre el PIB.

El hecho de que los costes económicos sean fundamentalmente indirectos permite, al menos desde el punto de vista teórico, establecer la posibilidad de aumentar los directos con el objetivo de reducir aquellos y, de forma global, reducir el coste global de la enfermedad.

En nuestro medio tenemos datos desde la década de 1990^{52,53} y, como hemos comentado anteriormente, más recientemente se ha llevado a cabo un estudio *online*³⁷ que hace pensar que los costos económicos de las cefaleas son importantes, especialmente en el caso de la MC. Sin embargo, no se han realizado progresos en demostrar cómo la intervención terapéutica puede modificar esta situación⁵⁴. Por ello, los diferentes países, reguladores políticos, provisosores sanitarios y profesionales, deberían aunar esfuerzos para mejorar la atención integral a la patología y, por ende, disminuir sus costes inherentes, que, como hemos visto en este apartado, tienen una considerable repercusión económica. Por el contrario, los individuos que la padecen muestran una importante resiliencia y una elevada capacidad de convivir con su patología⁴¹. Este hecho, muy



positivo desde el punto de vista personal, familiar y social, no lo es tanto desde el económico, ya que puede influir negativamente, aumentando el presentismo y elevando de manera notoria los costes indirectos.

Repercusión de la cefalea en la calidad de vida

Este aspecto ha sido uno de los más profundamente estudiados en las últimas décadas en relación con las cefaleas primarias, habiendo generado un interés creciente por sus implicaciones en el óptimo manejo de los pacientes que las sufren. En este sentido, la cefalea ha participado de un movimiento general de incorporación progresiva de las medidas de calidad de vida a la práctica clínica y la investigación.

Los estudios de calidad de vida en los pacientes con cefalea pueden ser de utilidad desde diferentes perspectivas. En primer lugar, constituyen un método útil para valorar la repercusión que tiene la enfermedad en la vida cotidiana del que la padece. Se han utilizado para comparar al paciente migrañoso con individuos sin migraña u observar los cambios que aparecen en pacientes con ME y crónica^{55,56}. Por otra parte, pueden emplearse como medida de resultados en los ensayos clínicos o en la práctica habitual⁵⁷⁻⁵⁹. La utilización de los instrumentos de medida de calidad de vida en los pacientes con cefalea ha seguido una progresión a lo largo de estos años, pasando de ser discriminativa a evaluativa, y en la actualidad intenta utilizarse como predictiva. Inicialmente se utilizaron para comparar los pacientes con cefalea con la población general y con afectados por otras enfermedades crónicas. Posteriormente se emplearon para evaluar los efectos del tratamiento y también como posibles predictores de respuesta al tratamiento.

Por otro lado, en algunos estudios se ha demostrado que los pacientes con migraña que se preocupan por conocer su enfermedad y participan en programas educativos y de desarrollo de habilidades para el manejo de su enfermedad, reducen el impacto que el dolor de cabeza origina en sus parámetros de calidad de vida⁶⁰.

Para valorar la calidad de vida se utilizan dos tipos fundamentales de instrumentos: los genéricos y los específicos de una determinada enfermedad. Los instrumentos de calidad de vida genéricos aplican escalas que valoran la calidad de vida respecto a un número de actividades fundamentalmente dentro de los dominios físico, social, psicológico y conductual. Están diseñados para valorar poblaciones generales y permiten establecer comparaciones entre pacientes con diferentes enfermedades. Los instrumentos generales, al permitir diferenciar mejor entre poblaciones, facilitan la realización de los ajustes por

edad, sexo o condiciones asociadas. Los instrumentos específicos reflejan mejor las limitaciones y restricciones específicas de una determinada enfermedad y probablemente son más sensibles para valorar el efecto del tratamiento en los estudios longitudinales, para comparar diferentes tratamientos en una determinada enfermedad o para evaluar variaciones en las percepciones de calidad de vida en el curso de esta. Cada vez existen más datos a favor para considerar que el ideal sería utilizar una combinación de ambas aproximaciones, manteniendo una parte central de cuestiones de índole general y añadiendo algunas preguntas específicas en relación con la entidad que estemos valorando⁶¹.

Valoración de la calidad de vida con cuestionarios generales

Existen muchos cuestionarios generales, diseñados para medir la repercusión general de la salud, que se han empleado para evaluar el impacto de la cefalea en la calidad de vida de quienes la padecen. Cuestionarios como el MSEP (*Minor Symptoms Evaluation Profile*), el SSAP (*Subjective Symptoms Assessment Profile*), el NPH (*Nothingan Profile Health*), el SIP (*Sickness Impact Profile*), el GWBI (*General Well-Being Index*), el EuroQol (*Euro Quality of Life*), el MOS SF-36 (*Medical Outcomes Study Short Form 36 Item Health Survey*), el MOS SF-20 de 20 ítems, el WHODAS-2 (*WHO Disability Assessment Scale*) o las COOP/WONCA charts, se han empleado en diversos estudios que intentaban evaluar la calidad de vida en pacientes con diferentes formas de cefaleas primarias⁶¹.

El instrumento más utilizado en los pacientes con cefalea ha sido, sin duda, el SF-36^{62,63}. Es un cuestionario derivado del MOS SF-36, del que existe una versión validada en español. Comprende 36 ítems que se distribuyen en tres apartados: estado funcional (función física: 10 ítems; limitaciones por problemas físicos: 4 ítems; actividad emocional: 3 ítems; actividad social: 2 ítems), bienestar (salud mental: 5 ítems; vitalidad: 4 ítems; dolor corporal: 2 ítems) y salud global (percepciones de salud: 6 ítems). En general, valora la capacidad del individuo para realizar actividades físicas, limitación en las actividades de la vida diaria, asociación de trastornos emocionales, limitación en sus actividades sociales, estado general de humor, cansancio o presencia de dolor y una serie de ítems sobre el estado general de salud.

Existe una versión más abreviada de 20 ítems que ha sido utilizada en algunos estudios. Con el SF-36 se han encontrado diferencias significativas en todos los dominios del cuestionario entre los migrañosos y los sanos, tanto en estudios de base poblacional o poblacional restringida como en las series clínicas⁶². Incluso cuando se ajustan los resultados de los estudios en función de la comorbilidad, particularmente para la depresión, las diferencias con la población control siguen siendo significativas⁶³, lo que confirma que la migraña *per se* es una condi-



ción suficiente para reducir la calidad de vida del paciente. Bakar *et al.* publicaron una revisión sistemática de los estudios que miden la calidad de vida en las cefaleas primarias sin criterios de abuso de medicación y con exclusión de aquellos estudios dirigidos a analizar la eficacia de un tratamiento, mostrando resultados superponibles⁶⁴. En particular, los dominios del SF-36 más marcadamente afectados por la migraña son los de función física, función emocional, dolor corporal y función social. Con el SF-36 también se han realizado estudios comparativos de repercusión en la calidad de vida entre la migraña y otros trastornos crónicos, encontrando puntuaciones inferiores en los migrañosos al compararlos con pacientes afectados de hipertensión, diabetes, cardiopatía isquémica, osteoartritis o asma^{63,65}, si bien la puntuación fue superior frente a la obtenida en pacientes con dolor musculoesquelético crónico o en adolescentes con fibromialgia^{65,66}.

En nuestro medio, por iniciativa del Grupo de Estudio de Cefaleas de la Sociedad Española de Neurología, en 1997 se realizó un estudio multicéntrico para determinar la calidad de vida de los migrañosos remitidos a las unidades de cefaleas⁶². El estudio se llevó a cabo en siete hospitales españoles con unidades especializadas de cefaleas. Se incluyó a un total de 305 pacientes migrañosos que se compararon con un grupo de 105 sanos y 108 pacientes diabéticos, emparejados por edad y sexo. A todos los pacientes y controles se les pasó un cuestionario general de salud para descartar otras enfermedades crónicas, el SF-36 y el test de Hamilton para la depresión; al grupo de migrañosos también el MSQoL. En nuestra experiencia, tanto diabéticos como migrañosos obtuvieron menores puntuaciones que los sanos en todos los dominios medidos por el cuestionario (**Figura 1**). Al comparar ambos grupos de pacientes se observó cómo los migrañosos ven reducida de un modo significativo su calidad de vida respecto a los diabéticos en aspectos tan importantes como las limitaciones por problemas físicos, el dolor corporal y la función social. Únicamente se registró una respuesta peor en los diabéticos acerca del estado general de salud. No hubo diferencias entre ambos grupos en cuanto a función física, vitalidad, limitaciones de la actividad por problemas emocionales y salud mental en general⁶².

En relación con otras cefaleas primarias, Bakar *et al.* también encuentran una reducción significativa en la puntuación global del SF-36 en pacientes con cefalea tipo tensión, cefalea en racimos y cefalea crónica diaria⁶⁴. Sin embargo, los dominios implicados y el grado de afectación varían en función del tipo de cefalea, la frecuencia de presentación, el tipo de síntomas asociados y la presencia de posibles comorbilidades⁶⁴. Según De Malone *et al.*, el estrés producido por la aparición de crisis de migraña frecuentes puede favorecer el desarrollo de comorbilidades médicas y psicológicas que contribuyen al incremento de la discapacidad del paciente migrañoso⁶⁷.

En otra revisión sistemática de los principales estudios que miden la calidad de vida en pacientes con cefalea, Lanteri-Minet *et al.*⁶⁸ determinan que los pacientes con cefalea crónica diaria y abuso de medicación se asocian siempre con una puntuación inferior en los parámetros de medición de la calidad de vida en comparación con los grupos de pacientes con cefalea episódica y aquellos que no presentaban criterios de abuso de medicación. La presencia de cefalea crónica diaria se asocia de forma consistente con una mayor discapacidad y pérdida de productividad, un mayor número de consultas médicas, hospitalizaciones y mayores costes económicos directos que los pacientes con cefalea episódica. Los resultados de esta revisión destacan el detrimento de los parámetros de calidad de vida y la naturaleza discapacitante de la cefalea crónica diaria, y, en particular, de los pacientes con MC con abuso de medicación y su impacto negativo en la productividad laboral en comparación con otras formas más episódicas de dolor de cabeza⁶⁸. Basándose en los resultados obtenidos, algunos autores han propuesto posibles factores predictores de calidad de vida, entre los que se encuentran la intensidad del dolor, la duración y frecuencia de los episodios, la presencia de síntomas migrañosos, en particular las náuseas, y la comorbilidad con otras condiciones de dolor crónico o con la depresión^{64,69}.

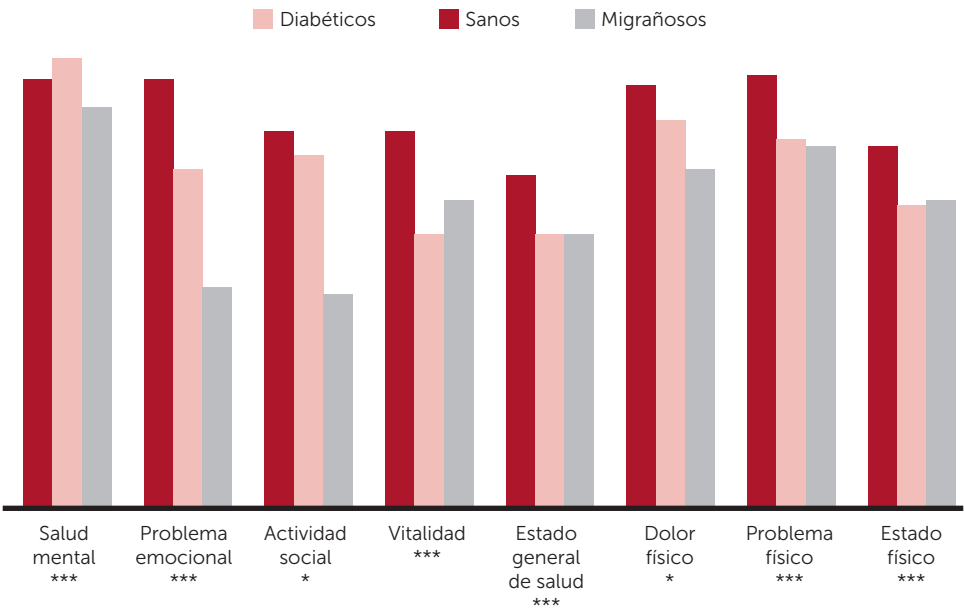


Figura 1. Puntuaciones en el SF-36 en un grupo de pacientes migrañosos españoles comparados con un grupo control de individuos sanos y un grupo de diabéticos⁶².

*Diferencias significativas entre migrañosos y sanos.
**Diferencias significativas entre migrañosos y diabéticos.



Valoración de la calidad de vida con cuestionarios específicos

La repercusión de la cefalea en la calidad de vida ha sido un tema extensamente abordado en los pacientes migrañosos, mientras que existe un número más limitado de estudios sobre otras cefaleas primarias. Por dicho motivo, los instrumentos específicos se han diseñado originalmente para su uso en migraña, pudiendo mostrar limitaciones en cuanto a la sensibilidad de detección del verdadero impacto en la calidad de vida en otras cefaleas. Los cuestionarios específicos más empleados en los ensayos clínicos y en estudios longitudinales para valorar este aspecto son el MIDAS (*Migraine Disability Assessment*), el HIT-6 (*Headache Impact Test questionnaire*), aunque ambos miden especialmente la discapacidad global, y el MSQ (*Migraine Specific quality of life Questionnaire*).

Su uso en combinación con otros cuestionarios de índole general como el SF-36 ha demostrado ser de gran utilidad, con una elevada sensibilidad en cuanto a la evaluación del potencial beneficio terapéutico de un tratamiento en pacientes migrañosos o con cefalea crónica diaria⁷⁰. El MSQ2.1, versión abreviada del MSQ, se ha validado recientemente para su aplicación en la práctica clínica en pacientes con ME y MC, y ha mostrado diferencias significativas entre ambas formas, con puntuaciones inferiores para todos los dominios en esta última. También se ha propuesto el CHQQ (*Comprehensive Headache-related Quality of life Questionnaire*), un cuestionario específico que evalúa el impacto de la cefalea en las funciones física, mental y social mediante un total de 23 ítems. Este test demuestra tener unas propiedades psicométricas adecuadas para medir el impacto sobre la calidad de vida en la migraña, así como en la cefalea tipo tensión episódica y crónica⁷¹.

Otro instrumento muy utilizado para evaluar las necesidades provocadas por la cefalea es el HANA (*Headache Needs Assessment*), que mide el impacto de la cefalea en siete dominios de la vida⁷². Las personas con MC presentan unas mayores necesidades provocadas por la enfermedad, respecto a aquellos que sufren ME³⁷. Según diferentes estudios, la frecuencia de las crisis es uno de los principales determinantes de la calidad de vida de los pacientes migrañosos^{73,74}.

En el Atlas de Migraña en España, más del 50% de los migrañosos presentaba un grado de discapacidad grave o muy grave, medida a través de la escala MIDAS, siendo la discapacidad muy grave para casi el 70% de los pacientes con MC³⁷.

Valoración de la discapacidad mediante YLD y DALY

Otra manera de abordar el problema es utilizar el sistema de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que toma como parámetro de medida los años ajus-

tados de vida con discapacidad (DALY) y los años de vida saludable perdidos por discapacidad (YLD)⁷⁵. Datos de la OMS publicados en el *Global Burden of Disease Study* (GBD) 2010 mostraron que la migraña era responsable del 2,9% del total de DALY atribuidos a una enfermedad específica, ocupando el octavo puesto entre las enfermedades más discapacitantes⁷⁶. En una revisión posterior, en el GBD 2013, se observa un aumento significativo de los YLD en relación con la cefalea por abuso de medicación⁷⁷.

En la última oleada del GBD²⁰ se equiparan YLD y DALY (ya que las cefaleas primarias no producen mortalidad) y se incluye la cefalea con abuso de analgésicos como una complicación de la migraña y de la cefalea tensional, y no como entidad independiente. En dicho estudio²⁰ se estimó que casi 3.000 millones de personas tenían migraña o cefalea tensional en el año 2016: 1.890 millones cefalea tensional y 1.040 millones migraña. Sin embargo, debido a que la migraña tiene un peso mucho mayor en la discapacidad, se calculó que en 2016 la migraña causó en el mundo 45,1 millones de YLD y la cefalea tensional 7,2 millones.

A nivel mundial⁷⁸, en 2016 las enfermedades neurológicas fueron la causa principal de DALY y la segunda causa principal de muertes. Cuando se valora la carga de la migraña en el contexto de todas las enfermedades neurológicas vemos que ocupa en todas las regiones del mundo, junto con las enfermedades cerebrovasculares, el primer o segundo lugar en el *ranking* de DALY atribuidos a las dolencias neurológicas; si sumáramos los atribuidos a la cefalea tensional ocuparían el primer lugar⁷³. Dentro del global de enfermedades, las cefaleas constituyen la segunda causa de discapacidad entre las 235 dolencias analizadas en el período 1990-2017 en 195 países⁷⁹.

CLASIFICACIÓN DE LAS CEFALEAS

Clasificar adecuadamente las enfermedades es un hecho esencial para la buena práctica clínica, ya que permite una comunicación adecuada entre los clínicos, genera estadísticas de morbilidad y mortalidad, ayuda a establecer pautas pronósticas y terapéuticas y es imprescindible para dilucidar la etiología de una enfermedad.

Históricamente, la clasificación de las cefaleas probablemente se originó de la necesidad de diferenciar entre diversos tratamientos específicos. Conocemos, por las inscripciones babilónicas y egipcias, que la trepanación no estaba siempre indicada y que también podían realizarse invocaciones para expulsar a los demonios. La primera clasificación conocida proviene de Areteus de Capadocia,



que en el primer siglo de nuestra era ya diferencia las cefaleas primarias en función de la duración, localización y severidad, esbozando las bases de todas las clasificaciones posteriores, incluso la de la IHS. La primera clasificación de utilización generalizada fue la del *Ad Hoc* Comité del *National Institute of Neurological Diseases and Blindness*.

El problema que plantean todas las clasificaciones es el de la validación, al no estar bien definido el patrón de referencia (*gold standard*). La causa de dichas dificultades radica en que el diagnóstico de una entidad clínica, como la migraña u otro tipo de cefalea, consiste en el reconocimiento de un conjunto de elementos constituyentes: conjunto de variables que están aparentemente asociadas con intensidad y frecuencia variables, pero acerca de cuya interdependencia causal o patogénica solo se pueden establecer conjeturas, y no hechos probados.

La clasificación del *Ad Hoc* Comité tenía importantes limitaciones, por lo que la IHS y el grupo de cefaleas de la *World Federation of Neurology* plantearon elaborar una nueva clasificación que fue publicada en *Cephalalgia* en 1988². La publicación de esta clasificación fue crucial en el enorme avance científico que se produjo en el campo de la cefalea a partir de los años 90 del siglo pasado y que ha continuado en el actual; ha demostrado su utilidad en estudios epidemiológicos y clínicos y ha sido la base para la realización de los numerosos ensayos clínicos multicéntricos y multinacionales, que han sido determinantes en el estudio de nuevas estrategias en el tratamiento de las cefaleas.

Esta clasificación dividía a las cefaleas en dos grandes grupos: primarias y secundarias. Para cada uno de los tipos de cefalea existían diferentes subgrupos y se podía llegar a un nivel de clasificación de hasta cuatro dígitos, lo que permitía una utilización simple o compleja en función del medio en que la estuviéramos utilizando. En el manejo de la misma es importante recordar que no se clasifican pacientes, sino cefaleas, por lo que cada paciente recibe un diagnóstico para cada forma distinta de cefalea que presenta. Esto lleva a que, en ocasiones, no sea posible clasificar todos los episodios de cefalea de cada uno de los pacientes. El objetivo es clasificar la forma más importante de cefalea y quizás una o, a lo sumo, dos formas más. Los pacientes siempre presentan una serie de episodios que, por razones de memoria, de tratamiento, etc., no pueden ser clasificados formalmente. Esto no debe obsesionarnos y debemos recordar que, además de los criterios diagnósticos operativos, son muy importantes un juicio claro y el sentido común.

A comienzos del año 2004 se publicó una nueva versión³, con una filosofía general similar a la de la clasificación de las enfermedades psiquiátricas (*Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*, 4.^a edición), que, en

su definición nosológica, guardan notables similitudes con las cefaleas; como concepto global en la definición de las entidades primó la especificidad de los criterios sobre la sensibilidad. Esta nueva versión mantuvo una estructura similar a la primera e introdujo cambios solo en aquellos casos en que hubiera evidencia de estos. Quizás su extensión la haga muy exhaustiva para la práctica general. Es obvio que se trata de un instrumento diseñado fundamentalmente para la investigación. Sin embargo, su uso cotidiano no es tan complejo, ya que la codificación consta de un máximo de cuatro dígitos, y ello permite utilizarla con diferentes niveles de sofisticación. En la práctica diaria se pueden emplear diagnósticos con uno o dos dígitos, mientras que en los centros especializados se recurrirá a los diagnósticos de cuatro dígitos.

En la segunda versión de la clasificación se intentó de manera especial resolver el problema de la clasificación de las cefaleas crónicas frecuentes introduciendo el concepto de MC. Inicialmente, se levantó una gran polémica, lo que llevó a publicar unos nuevos criterios para esta entidad que reflejaran mejor la práctica clínica en este grupo de pacientes, definiendo mejor el concepto y criterios de abuso de medicación^{21,80}.

En dicha versión se mejoró bastante la clasificación de las cefaleas secundarias, siendo el apartado que más reformas sufrió; uno de los aspectos importantes de la primera versión de la clasificación era que la relación etiológica entre las diferentes entidades y la cefalea que originan no se establecía estrictamente, ya que todos los apartados se enuncian como cefalea asociada a los diferentes trastornos. Una manera de solventar este problema era definir la cefalea con una relación causal más estrecha, por lo que los apartados, en la segunda versión, pasaron a denominarse cefalea atribuida a los diferentes trastornos o entidades clínicas. Otro aspecto importante que quedó clarificado es la distinción entre primaria y secundaria en los casos frecuentísimos en los que la cefalea secundaria cumple criterios clínicos de una de las primarias como la tensional o la migraña. En estos casos se considera que si la cefalea con características de tensional, migraña o en racimos aparece en relación estrecha con una causa determinada (traumatismo, tóxicos, etc.), debe clasificarse solo como secundaria (por ejemplo, en el paciente que desarrolla una migraña después de un traumatismo se clasificaría como cefalea postraumática y recibe un solo diagnóstico).

En los casos en los que exista una cefalea primaria previa que empeore claramente con una causa secundaria, el paciente puede clasificarse en los dos epígrafes: la primaria que ya presentaba y la secundaria que haya originado el empeoramiento (por ejemplo, paciente migrañoso con baja frecuencia de crisis que tras un traumatismo empeora sensiblemente se clasificaría como migraña



sin aura y como cefalea postraumática). Aunque esta debe ser una decisión clínica, las razones que llevan a establecer los dos diagnósticos son: una relación temporal estricta entre el empeoramiento y el desencadenante, un marcado empeoramiento de la cefalea primaria, la evidencia que la causa desencadenante puede agravar la cefalea primaria y la remisión o mejoría tras desaparecer esta.

También se introdujo un apéndice donde se incluyeron más de 20 entidades que no estaban bien definidas en lo publicado hasta ese momento, con la sugerencia de realizar una investigación de campo para mejorar futuras ediciones de la clasificación.

La segunda versión de la clasificación mejoró la primera, pero seguía planteando problemas en algunas entidades, y de forma particular en la MC²¹ dentro de las primarias; en las secundarias el concepto de remisión del dolor tras la desaparición de la causa tampoco era aplicable a algunas entidades, por lo que se propuso su modificación⁸¹. En 2013 se publicó una versión beta de la ICHD-III, que finalmente se siguió de la versión definitiva en 2018⁴. El objetivo de publicar una versión beta fue intentar hacer estudios de campo para testar los criterios de algunas entidades. Esta tercera versión de la clasificación, que aparece 30 años después de la primera, ha mantenido la estructura de la primera y ha ido cambiando los criterios en función de la evidencia publicada. Uno de los hitos más importantes es que, por vez primera, aparece una cefalea primaria (algunas formas de migraña hemipléjica familiar) que puede ser diagnosticada en base a un estudio genético.

Con respecto a las clasificaciones anteriores se han producido una serie de cambios. Así, entre las cefaleas primarias cabe destacar:

► **Migraña:**

- Se debe descartar un accidente isquémico transitorio en pacientes con migraña con aura.
- La migraña tipo basilar ha pasado a denominarse migraña con aura del troncoencéfalo.
- La migraña hemipléjica familiar se ha subdividido en tipo 1, tipo 2, tipo 3 y otros tipos en relación con la demostración de mutaciones causales en los genes *CACNA1A*, *ATP1A2* y *SNC1A* o su ausencia.
- La migraña retiniana es ahora un subtipo de migraña con aura.
- La MC se considera un subtipo de migraña. Además, su diagnóstico y el de cefalea por abuso de medicación no son excluyentes.

► **Cefaleas trigémico-autonómicas:**

- En la cefalea en racimos la inquietud o agitación ha pasado a considerarse un criterio mayor.

- Se diferencian dos subtipos de cefaleas neuralgiformes unilaterales de breve duración: SUNCT, con inyección conjuntival y lagrimeo, y SUNA, con síntomas autonómicos craneales que presenta solo uno o ninguno de los síntomas de inyección conjuntival y lagrimeo.
- La cefalea hemicránea en la nueva versión se engloba dentro las cefaleas trigémino-autonómicas.

En cuanto a las cefaleas secundarias, los criterios diagnósticos ya no precisan la remisión o mejora del trastorno causal subyacente antes de formalizar el diagnóstico. Existe un criterio A (presencia de la cefalea), criterio B (presencia del trastorno causal) y criterio C (prueba de la etiopatogenia). Para los procesos agudos, una relación temporal estrecha entre el inicio de la cefalea y el comienzo del presunto trastorno causal suele ser suficiente. En todos los casos se debe comprobar el último criterio (sin mejor explicación por otro diagnóstico de la CIC-3).

Por último, en el tercer bloque destaca la desaparición de las neuralgias de ramas terminales del trigémino. Se ha incorporado el síndrome oculosimpático paratrigeminal (de Raeder) para referirse a los dolores en la distribución del territorio de la primera y en ocasiones segunda rama del trigémino asociados a síndrome de Horner homolateral en relación con patología carotídea o de la fosa craneal media.

No es previsible que se realice una nueva versión hasta dentro de 10-15 años; es importante recordar que la clasificación es un instrumento dinámico y que debemos seguir profundizando, mediante estudios de campo, en la mejora de los criterios diagnósticos de las diferentes cefaleas primarias y secundarias. Uno de los debates más apasionantes continúa siendo el umbral que distingue la MC de la episódica. Se ha demostrado que los pacientes con ME de alta frecuencia (más de 10 días de cefalea al mes) se comportan clínicamente de modo muy similar a los afectados de MC y tienen unas consecuencias en discapacidad muy similares⁸². Este es un buen ejemplo de la necesidad de estudios que permitan introducir cambios en los criterios diagnósticos para que la clasificación refleje mejor la práctica clínica.

Bibliografía

1. Bruyn GW. Prevalence and incidence of migraine. En: Migraine and beta-blockers. Carroll JD, Pfaffenrath V, Sjaastad O, eds. A.B. Hassle: Uddevalla, Sweden; 1985; p. 99-109.
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society: Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Cephalalia. 1988;8(Supp 7):1-96.



3. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. 2nd ed. Cephalalgia. 2004;(Suppl 1): 1-160.
4. Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. Cephalalgia. 2018;38:1-211.
5. Gracia Naya M, Usón-Martín MM. Grupo de estudio de Neurólogos aragoneses. Estudio transversal multicéntrico de las consultas externas de Neurología de la Seguridad Social en Aragón. Resultados globales. Rev Neurol. 1997;25:194-9.
6. Láinez JM, Vioque J, Hernández Y, Titus F. Prevalence of migraine in Spain. An assessment of the questionnaire's validity by clinical interview. En: Olesen J, editor. Headache classification and epidemiology. Raven Press, Ltd: New York; 1994; p. 221-5.
7. Stovner LJ, Zwart JA, Hagen K, Terwindt GM, Pascual J. Epidemiology of headache in Europe. Eur J Neurol. 2006;13:333-45.
8. Stewart WF, Lipton RB, Celentano DD, Reed ML. Prevalence of migraine headache in the United States. Relation with age, income, race, and other sociodemographic factors. JAMA. 1992;267:64-9.
9. Rasmussen BK, Olesen J. Symptomatic and non symptomatic headaches in a general population. Neurology. 1992;42:1225-31.
10. Stovner LJ, André C. Prevalence of headache in Europe: a review for the Eurolight project. J Headache Pain. 2010;11:289-99.
11. Steiner TJ, Stovner LJ, Katsarava Z, Láinez JM, Lampl C, Lantéri-Minet M, et al. The impact of headache in Europe: Principal results of the Eurolight project. J Headache Pain. 2014;15-31.
12. Pfaffenrath V, Fendrich K, Vennemann M, Meisinger C, Ladwig KH, Evers S, et al. Regional variations in the prevalence of migraine and tension-type headache applying the new IHS criteria: the German DMKG Headache Study. Cephalalgia. 2009;29:48-57.
13. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF; AMPP Advisory Group. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. Neurology. 2007;68:343-9.
14. Matías-Guiú J, Porta-Etessam J, Mateos V, Díaz-Insa S, López-Gil A, Fernández C; Scientific Committee of the PALM Program. One-year prevalence of migraine in Spain: a nationwide population-based survey. Cephalalgia. 2011;31:463-70.
15. Carod-Artal FJ, Irimia P, Ezpeleta D. Migraña crónica: definición, epidemiología, factores de riesgo y tratamiento. Rev Neurol. 2012;54(10):629-37.
16. Pozo-Rosich P. Migraña Crónica: epidemiología e impacto. Rev Neurol. 2012;54(Supl 2):S3-11.
17. Henry P, Auray JP, Gaudin AF, Dartigues JF, Duru G, Lanteri-Minet M, et al. Prevalence and clinical characteristics of migraine in France. Neurology. 2002;59:232-7.
18. Lyngberg AC, Rasmussen BK, Jorgensen T, Jensen R. Has the prevalence of migraine and tension-type headache changed over a 12-year period? A Danish population survey. Eur J Epidemiol. 2005;20:243-9.
19. Lipton RB, Scher AI, Kolodner K, Liberman J, Steiner TJ, Stewart WF. Migraine in the United States: epidemiology and patterns of health care use. Neurology. 2002;58:885-94.
20. GDB 2016 Headache Collaborators. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Neurol. 2018;17:954-76.

21. Headache Classification Committee; Olesen J, Bousser MG, Diener HC, Dodick D, First M, et al. New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. *Cephalalgia*. 2006;26:742-6.
22. Castillo J, Muñoz P, Guitera V, Pascual J. Kaplan Award 1998. Epidemiology of chronic daily headache in the general population. *Headache*. 1999;39:190-6.
23. Pascual J, Colás R, Castillo J. Epidemiology of chronic daily headache. *Pain Headache Rep*. 2001;5:529-36.
24. Da Silva A, Costa EC, Gomes JB, Leite FM, Gómez RS, Vasconcelos LP, et al. Chronic headache and comorbidities: a two-phase, population-based, cross-sectional study. *Headache*. 2010;50:1306-12.
25. Rojo E, Pedraza MI, Muñoz I, Mulero P, Ruiz M, de la Cruz C, et al. Diferencias entre migraña crónica con y sin uso excesivo de medicación: experiencia en una serie hospitalaria de 434 pacientes. *Neurología*. 2015;30:153-7.
26. Evers S, Marziniak M. Clinical features, pathophysiology, and treatment of medication-overuse headache. *Lancet Neurol*. 2010;9:391-401.
27. Colas 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.
28. Scher AI, Stewart WF, Ricci JA, Lipton RB. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain*. 2003;106:81-9.
29. Cevoli S, Sancisi E, Grimaldi D, Pierangeli G, Zanigni S, Nicodemo M, et al. Family history for chronic headache and drug overuse as a risk factor for headache chronification. *Headache*. 2009;49:412-8.
30. Guerrero-Peral AL. Migraña crónica: tratamiento. *Rev Neurol*. 2012;54(Supl 2):S21-9.
31. Xu J, Kong F, Buse DC. Predictors of episodic migraine transformation to chronic migraine: A systematic review and meta-analysis of observational cohort studies. *Cephalalgia*. 2019;0(0):1-14.
32. Buse DC, Greisman JD, Baigi K, Lipton RB. Migraine progression: A systematic review. *Headache*. 2019;59:306-38.
33. Bigal ME, Lipton RB. Excessive acute migraine medication use and migraine progression. *Neurology*. 2008;71:1821-8.
34. Bigal ME, Lipton RB. What predicts the change from episodic to chronic migraine? *Curr Opin Neurol*. 2009;22:269-76.
35. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF; AMPP Advisory Group. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*. 2007;68:343-9.
36. Steiner TJ. Lifting the burden: the global campaign against headache. *Lancet Neurol*. 2004;3:204-5.
37. Beltrán J, López A, Barrero C, Fernández R, García MG, Llundain A, et al, editores. Impacto y situación de la Migraña en España: Atlas 2018. Sevilla: Universidad de Sevilla; 2018. Disponible en: <http://www.dolordecabeza.net/wp-content/uploads/2018/11/3302.-Libro-AtlasMigraña.pdf>.
38. Adams AM, Serrano D, Buse DC, Reed ML, Marske V, Fanning KM, et al. The impact of chronic migraine: The Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study methods and baseline results. *Cephalalgia*. 2015;35:563-78.
39. Buse DC, Scher AI, Dodick DW, Reed ML, Fanning KM, Manack Adams A, et al. Impact of migraine on the family: Perspectives of people with migraine and their spouse/ domestic partner in the CaMEO Study. *Mayo Clin Proc*. 2016;91:596-611.



40. Steiner TJ, Stovner LJ, Katsarava Z, Láinez JM, Lampl C, Lantéri-Minet M, et al. The impact of headache in Europe: principal results of the Eurolight project. *J Headache Pain*. 2014;15:31-41.
41. Martelletti P, Schwedt TJ, Lanteri-Minet M, Quintana R, Carboni V, Diener HC, et al. My Migraine Voice survey: a global study of disease burden among individuals with migraine for whom preventive treatments have failed. *J Headache Pain*. 2018;19:115.
42. Gimeno JA, Rubio S, Tamayo P. *Economía de la Salud: Fundamentos*. Madrid: Díaz de Santos; 2005.
43. Goetzel RZ, Long SR, Ozminkowski RJ, Hawkins K, Wang S, Lynch W. Health, absence, disability, and presenteeism cost estimates of certain physical and mental health conditions affecting US employers. *J Occup Environ Med*. 2004;46:398-412.
44. Hjalte F, Olofsson S, Persson U, Linde M. Burden and costs of migraine in a Swedish defined patient population – a questionnaire-based study. *J Headache Pain*. 2019; 20:65.
45. Lubláy A. Economic burden of migraine in Latvia and Lithuania: direct and indirect costs. *BMC Public Health*. 2019;19:1242.
46. Messali A, Sanderson JC, Blumenfeld AM, Goadsby PJ, Buse DC, Varon SF, et al. Direct and indirect costs of chronic and episodic migraine in the United States: A web-based survey. *Headache*. 2016;56(2):306-22.
47. Porter JK, Di Tanna GL, Lipton RB, Sapra S, Villa G. Costs of acute headache medication use and productivity losses among patients with migraine: Insights from three randomized controlled trials. *PharmacoEconomics – Open*. 2019;3:411-7.
48. Agosti R. Migraine burden of disease: From the patient's experience to a socio-economic view. *Headache*. 2018;58:17-32.
49. Stovner LJ, André C, on behalf of the Eurolight Steering Committee. Impact of headache in Europe: a review for the Eurolight project. *J Headache Pain*. 2008;9:139-46.
50. Goldberg LD. The cost of migraine and its treatment. *Am J Manag Care*. 2005;11 (2 Suppl):S62-7.
51. Mennini FS, Gitto L, Martelletti P. Improving care through health economics analyses: cost of illness and headache. *J Headache Pain*. 2008;9:199-206.
52. Láinez JM. Prevalencia de la migraña en el medio laboral y su repercusión económica. *Rev Esp Med Trab*. 1995(Supl 1):3-9.
53. Láinez MJA, Monzon MJ. The socioeconomic impact of migraine in Spain. En: *Reducing the burden of headache*. Oxford: Oxford University Press; 2003; p. 255-9.
54. Reuter U. GBD 2016: still no improvement in the burden of migraine. *Lancet Neurol*. 2018;17:929-30.
55. Shaik MM, Hassan NB, Tan HL, Gan SH. Quality of life and migraine disability among female migraine patients in a tertiary hospital in Malaysia. *Biomed Res Int*. 2015;2015:523717.56.
56. Wang SJ, Wang PJ, Fuh JL, Peng KP, Ng K. Comparisons of disability, quality of life, and resource use between chronic and episodic migraineurs: A clinic-based study in Taiwan. *Cephalalgia*. 2013;33:171-81.
57. Brown JS, Papadopoulos G, Neumann PJ, Friedman M, Miller JD, Menzin J. Cost-effectiveness of topiramate in migraine prevention: results from a pharmacoeconomic model of topiramate treatment. *Headache*. 2005;45:1012-22.
58. Sussman M, Benner J, Neumann P, Menzin J. Cost-effectiveness analysis of erenumab for the preventive treatment of episodic and chronic migraine: Results from the US societal and payer perspectives. *Cephalalgia*. 2018;38:1644-57.

59. Smolen L, Gandhi SK, Klein T, et al. 10-year cost-effectiveness analyses of fremanezumab as preventive treatment in chronic and episodic migraine. *Value in Health*. 2019;22 Suppl 2:S273.
60. Smith TR, Nicholson RA, Banks JW. Migraine education improves quality of life in a primary care setting. *Headache*. 2010;50(4):600-12.
61. Láinez JM. Migraña y calidad de vida. *Neurología*. 1998;13(Supl 2):1-8.
62. Leira R, Láinez JM, Pascual J, Díez-Tejedor E, Morales F, Titus F, et al. Perfil del paciente con migraña que acude a consultas de neurología en España. *Neurología*. 1998;13:287-91.
63. Osterhaus JT, Trowsend RJ, Gandeck B, Ware JE. Measuring functional status and well-being of patients with migraine headache. *Headache*. 1994;34:337-43.
64. Abu Bakar N, Tanprawate S, Lambru G, Torkamani M, Jahanshahi M, Matharu M. Quality of life in primary headache disorders: A review. *Cephalalgia*. 2015 Apr;17 pii: 0333102415580099.
65. 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;55:624-9.
66. Kashikar-Zuck S, Zafar M, Barnett KA, Aylward BS, Strotman D, Slater SK, et al. Quality of life and emotional functioning in youth with chronic migraine and juvenile fibromyalgia. *Clin J Pain*. 2013;29:1066-72.
67. Malone ChD, Bhowmick A, Wachholtz AB. Migraine: treatments, comorbidities, and quality of life, in the USA. *J Pain Res*. 2015;8:537-47.
68. Lanteri Minet M, Duru G, Mudge M, Cottrell S. Quality of life impairment, disability and economic burden associated with chronic daily headache, focusing on chronic migraine with or without medication overuse: A systematic review. *Cephalalgia*. 2011;31:837-50.
69. Kim SY, Park SP. The role of headache chronicity among predictors contributing to quality of life in patients with migraine: a hospital-based study. *J Headache Pain*. 2014;15:68.
70. D'Amico D, Grazzi L, Usai S, Leonardi M, Raggi A. Disability and quality of life in headache: where we are now and where we are heading. *Neurol Sci*. 2013;34 Suppl 1:S1-5.
71. Manhalter N, Bozsik G, Palásti A, Csépany E, Ertsey C. The validation of a new comprehensive headache-specific quality of life questionnaire. *Cephalalgia*. 2012;32:668-82.
72. Cramer JA, Silberstein SD, Winner P. Development and validation of the headache needs assessment (HANA) survey. *Headache*. 2001;41:402-9.
73. Torres-Ferrús M, Quintana M, Fernández-Morales J, Álvarez-Sabin J, Pozo-Rosich P. When does chronic migraine strike? A clinical comparison of migraine according to the headache days suffered per month. *Cephalalgia*. 2017;37:104-13.
74. Silberstein SD, Lee L, Gandhi K, Fitzgerald T, Bell J, Cohen JM. Health care resource utilization and migraine disability along the migraine continuum among patients treated for migraine. *Headache*. 2018;58(10):1579-92.
75. Leonardi M, Steiner TJ, Scher AT, Lipton RB. The global burden of migraine: measuring disability in headache disorders with WHO's Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). *J Headache Pain*. 2005;6:429-40.
76. Murray CJ, Ezzati M, Flaxman AD, Lim S, Lozano R, Michaud C, et al. GBD 2010: design, definitions, and metrics. *Lancet*. 2012;380(9859):2063-6.
77. GBD 2013 Risk Factors Collaborators, Forouzanfar MH, Alexander L, Anderson HR, Bachman VF, Biryukov S, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and



- years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;386:743-800.
78. GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019;18(5):459-80.
79. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1789-858.
80. Silberstein SD, Olesen J, Bousser MG, Diener HC, Dodick D, First M, et al; International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 2nd Edition (ICHD-II)-revision of criteria for 8.2 Medication-overuse headache. *Cephalalgia*. 2005; 25:460-5.
81. Olesen J, Steiner T, Bousser MG, Diener HC, Dodick D, First MB, et al. Proposals for new standardized general diagnostic criteria for the secondary headaches. *Cephalalgia*. 2009;29:1331-6.
82. Torres-Ferrús M, Quintana M, Fernández-Morales J, Álvarez-Sabín J, Pozo-Rosich P. When does chronic migraine strike? A clinical comparison of migraine according to the headache days suffered per month. *Cephalalgia*. 2017;37:104-13.

Capítulo 2

FISIOPATOLOGÍA. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS, CRITERIOS DE DERIVACIÓN Y CRITERIOS DE HOSPITALIZACIÓN



Margarita Sánchez del Río González,
Vicente Medrano Martínez, Patricia Pozo Rosich,
Lara Ruiz Álvarez, Marta Torres Ferrús

FISIOPATOLOGÍA

Migraña

El conocimiento de la fisiopatología de la migraña está en continuo cambio. Por ello, la propuesta de este texto es exponer el conocimiento actual contestando a tres preguntas: ¿por qué a mí?, ¿por qué así, aquí y tanto? y ¿por qué ahora?

Genética. ¿Por qué a mí?

Sufrir ataques recurrentes de migraña puede tener una predisposición genética. Los estudios de genética de la migraña se iniciaron en la década de 1990 con estudios de ligamiento en familias afectadas de migraña hemipléjica familiar (MHF) (Figura 1) o de arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL). En la actualidad se conocen tres mutaciones que definen un fenotipo de MHF, aunque aproximadamente el 30% de los pacientes con síntomas clínicos no tienen ninguna de las mutaciones conocidas¹.

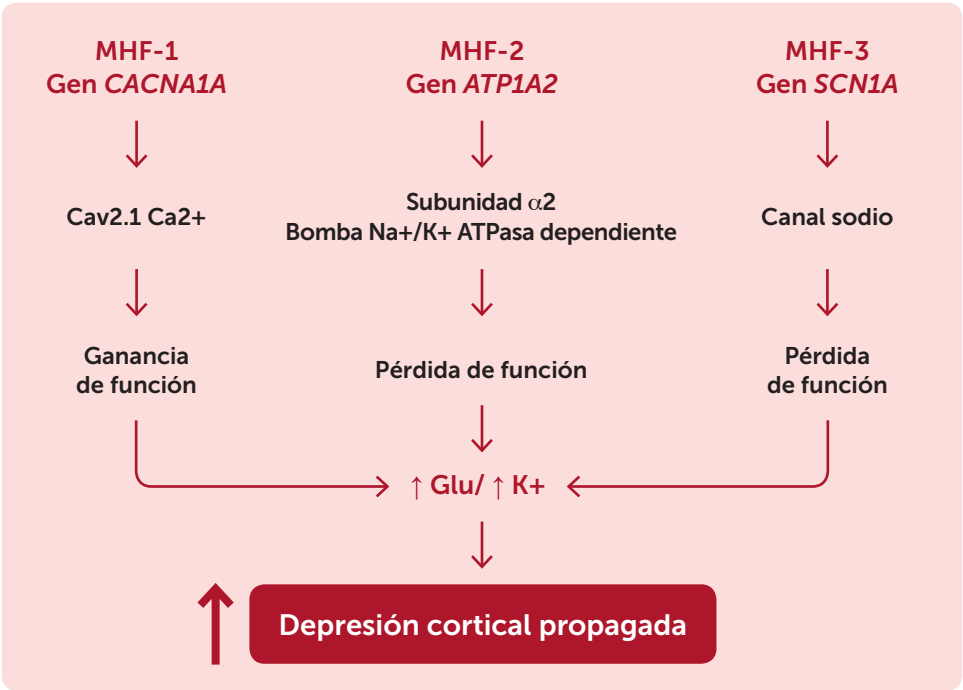


Figura 1. Estudio de ligamiento en familias afectadas de migraña hemipléjica familiar (MHF).



Los tres tipos son:

- **MHF tipo 1 (47%):** se han descrito mutaciones en el gen *CACNA1A*, en el cromosoma 19p13, que codifica para la subunidad $\alpha 1$ del canal de calcio dependiente de voltaje tipo P/Q. Dicha mutación genera una ganancia de la función presináptica (aumento del glutamato presináptico) por un aumento de la recaptación del calcio neuronal con una menor despolarización. En un 50% de los casos existe una asociación con la ataxia cerebelosa. En muchos pacientes hay un traumatismo craneoencefálico como desencadenante.
- **MHF tipo 2 (23%):** la mutación se sitúa en el gen *ATP1A2*, que codifica para una adenosina-trifosfatasa de la bomba sodio/potasio, situado en el cromosoma 1q23.2. El incremento del potasio extracelular reduce o inactiva los transportadores astrocíticos del glutamato y aumenta el glutamato sináptico.
- **MHF tipo 3 (1%):** la alteración genética se localiza en el cromosoma 2q24. Este da lugar a una mutación sin sentido (*Q1489K*) Gln1489Lys en el gen *SCN1A* del canal de sodio dependiente de voltaje, que provoca una pérdida de la función del canal de Na^+ y despolarizaciones con liberación de glutamato (inactivación rápida).

Además, hay formas de MHF típica no relacionadas con mutaciones en los genes descritos de la MHF, dado que se han publicado casos que podrían estar asociados a un hipotético MHF tipo 4 en el cromosoma 14 o los posibles MHF tipo 5 (*SLC4A4*) y MHF tipo 6 (*SLC1A3*), e incluso se prevé descubrir más genes.

Los estudios GWAS (estudios de asociación del genoma) permiten analizar un millón de polimorfismos (SNP) a la vez en la población de estudio *versus* una población control. Hasta la fecha, se han publicado varios estudios GWAS que han identificado marcadores genéticos asociados a migraña y dos metaanálisis². En este último se incluyeron 59.674 pacientes y 316.078 controles, identificando 38 *locus* asociados a migraña involucrados en la migración neuronal y la regulación sináptica³ entre otras funciones.

Aura y depresión cortical propagada. ¿Por qué así?

La depresión cortical propagada (DCP) es una **onda de despolarización neuronal y glial que se propaga lentamente por la corteza cerebral a una velocidad de 2,5-5 mm/s**, y se sigue de una supresión sostenida de la actividad neuronal espontánea. Se acompaña de cambios en el calibre vascular y el flujo sanguíneo (una fase inicial de hiperemia cortical de pocos minutos de duración seguida de una fase de hipoperfusión más larga) y cambios en el metabolismo energético (liberación de mediadores químicos al espacio extra y perivascular, como potasio, protones, prostaglandinas, neurotransmisores excitatorios como glutamato y óxido nítrico).

La DCP constituye el sustrato fisiopatológico del aura de la migraña⁴. Durante la DCP se producen cambios corticales como la liberación de adenosín trifosfato y glutamato por parte de las neuronas, células gliales o vasculares, activación de metaloproteinasas que rompen la barrera hematoencefálica y que permiten que los mediadores químicos activen las terminales trigeminales que rodean los vasos meníngeos, desencadenando así el dolor migrañoso⁵. Existe evidencia en modelos animales sobre la capacidad de la DCP de activar directamente y de forma mantenida más del 50% de los nociceptores meníngeos. Además, esta activación produce una activación secuencial de las neuronas trigeminales de segundo orden⁶. Estos datos apoyan el hecho de que la DCP sería capaz, por sí sola, de provocar la cefalea en las crisis de migraña.

Sistema trigeminovascular. ¿Por qué aquí?

La migraña es un dolor visceral. Los receptores sensitivos se localizan en los aferentes del nervio trigémino y arterias piales, aracnoides y duramadre. El sistema trigeminovascular (STV) está constituido por los vasos meníngeos (durales y piales) y las fibras sensitivas procedentes de la rama oftálmica del trigémino que rodean dichos vasos (fibras nociceptoras polimodales A delta y C). También forman parte del STV las primeras raíces cervicales, cuyas aferencias nociceptivas acaban en el núcleo espinal del trigémino.

La activación del STV tiene dos consecuencias fundamentales: 1) La conducción ortodrómica transmite información nociceptiva hacia el núcleo caudal del trigémino (neuronas de segundo orden), que posteriormente será transferida al tálamo (neuronas de tercer orden) y finalmente a la corteza sensorial (neuronas de cuarto orden) con el fin de generar la sensación subjetiva de dolor. 2) La conducción antidrómica genera la liberación, a nivel meníngeo, de neuropéptidos vasoactivos: péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), polipéptido activador de la adenilato ciclasa pituitaria (PACAP) y taquicinas sustancia P (SP) y neurocinina-A (NK-A). Estas sustancias originan una inflamación meníngea estéril⁷.

Sistema de modulación del dolor. ¿Por qué tanto?

Estructuras subcorticales

Los estudios de neuroimagen funcional realizados a lo largo de las diferentes fases de la migraña sugieren una activación diferencial de diversas estructuras. Así, durante el pródromo se ha descrito una activación del hipotálamo posterior, la sustancia gris periacueductal (SGPA) y la protuberancia posterior. Durante la fase de cefalea se produce un aumento de actividad en el córtex cingulado,



ínsula, giro precentral y poscentral, cerebelo, putamen, *precuneus*, tálamo, córtex prefrontal, temporal y en el tronco del encéfalo⁸. Se postula que la activación de estos núcleos troncoencefálicos puede desencadenar dolor en virtud de la existencia de conexiones directas desde el *locus coeruleus* y el núcleo dorsal del rafe al núcleo caudal del trigémino, lo que permite la activación del STV y pone en marcha el mecanismo de la migraña. Además, la SGPA forma parte del sistema de control antinociceptivo descendente y, por tanto, puede actuar modulando la señal de dolor. Su activación, en este caso, traduciría disfunción y crearía un ambiente permisivo para la entrada de aferencias nociceptivas.

Sensibilización

En la migraña se dan dos tipos de sensibilización⁹:

- ▶ La sensibilización periférica consiste en la hipersensibilidad de las neuronas sensitivas de primer orden (receptores meníngeos) tras la repetida activación del sistema trigeminal, que da lugar a una disminución del umbral de despolarización requerido para iniciar un potencial de acción. Esta sensibilización podría explicar tanto el aumento de dolor que sufren los pacientes con los movimientos cefálicos, como la percepción de la pulsatilidad de los vasos epicraneales como nociva.
- ▶ La sensibilización central se desencadena por estímulos sensitivos procedentes de nociceptores periféricos sensibilizados, que afectan a las neuronas de amplio rango dinámico localizadas en el núcleo caudal del trigémino. Clínicamente, se manifiesta por alodinia (dolor provocado por un estímulo normalmente no doloroso), hiperalgesia (respuesta exagerada al dolor frente a un estímulo que en condiciones normales ya es doloroso) e hiperpatía (reacción dolorosa anormal ante estímulos repetitivos, dolorosos o no dolorosos, junto con un umbral aumentado al dolor) en el territorio cutáneo de dolor referido. Un tipo especial de alodinia es la fotoalodinia (empeoramiento del dolor de la migraña con la exposición a la luz).

Hiperexcitabilidad cortical

El cerebro de los individuos que sufren migraña presenta una mayor sensibilidad a los estímulos luminosos, auditivos o sensitivos, no solo durante la crisis de migraña, sino también intercrisis. Estudios mediante potenciales evocados visuales, auditivos y somatosensoriales demuestran un comportamiento cortical diferente a los controles que, aunque con cierta controversia al respecto, justificaría la hiperexcitabilidad o respuesta exagerada a estos estímulos¹⁰.

Desencadenantes. ¿Por qué ahora?

Potencialmente existen multitud de posibles factores desencadenantes, sin embargo, los que identifican de forma subjetiva los pacientes (alimentos, cambios meteorológicos, entre otros) no se han comprobado de manera científica. Respecto a la fisiopatología, una teoría propone que ciertos estímulos podrían influir en un cerebro susceptible y provocar una serie de cambios a nivel celular o molecular que desembocarían en el ataque de migraña. Sin embargo, cabe la posibilidad de que los hechos se produzcan de forma inversa. Así, los síntomas premonitorios, como las alteraciones del sueño o el apetito que aparecen 48 horas antes del inicio del dolor, se producen por una modulación inadecuada de estructuras cerebrales como el hipotálamo, que favorecen, por ejemplo, una percepción más intensa de los cambios meteorológicos, un aumento del apetito o la predilección por ciertos alimentos, y que sea esto lo que se malinterprete por parte del paciente como la causa de la crisis. Por todo ello, no se pueden realizar recomendaciones terapéuticas ni favorecer conductas de evitación, sopesando en cada caso el potencial riesgo/beneficio de las recomendaciones que se deben realizar¹¹.

Cefalea tipo tensión

Continúa siendo objeto de debate si la cefalea tipo tensión (CTT) se debe a mecanismos miofasciales periféricos o centrales. No obstante, parece existir cierto consenso en el hecho de que los mecanismos periféricos estarían relacionados con la forma episódica de esta cefalea y los mecanismos centrales (sensibilización central e inadecuado control del dolor endógeno) con la transición hacia su forma crónica¹⁰.

El Comité de Clasificación de la International Headache Society (IHS) alienta a diferenciar con la mayor precisión posible los diferentes subtipos de CTT y a proseguir con nuevas investigaciones (incluyendo estudios longitudinales) que profundicen en el estudio de los mecanismos fisiopatológicos de este tipo de cefalea.

Factores predisponentes

Existen una serie de factores que pueden exacerbar y perpetuar la cefalea de tensión (Tabla I)¹². Estos factores desencadenantes empeoran y promueven la actividad en los puntos gatillo.



Tabla I. Factores que predisponen a padecer cefalea tipo tensión

- Migraña
- Factores genéticos
- Factores psicológicos (ansiedad y depresión)
- Alteración del sueño
- Disfunción temporomandibular
- Bruxismo
- Mala alineación de las vértebras cervicales superiores
- Postura adelantada de la cabeza
- Atrofia muscular
- Alteración del reclutamiento del patrón muscular

Mecanismos periféricos

Contrariamente a lo establecido en antiguas hipótesis, la contracción muscular no parece desempeñar un papel fundamental a pesar del endurecimiento de los músculos pericraneales. Según los últimos modelos fisiopatológicos, el dolor miofascial asociado a esta cefalea está representado por los denominados puntos gatillo (PG) miofasciales. Los PG activos son áreas hipersensibles que se relacionan con la duración, la frecuencia y la intensidad de la cefalea, y cuando se estimulan mecánicamente provocan dolor local y reflejo. Varios estudios han demostrado que el dolor referido por los PG reproduce el patrón de dolor de CTT¹³.

Los PG activos se localizan predominantemente en la musculatura inervada por los segmentos cervicales C1-C3 (músculo trapecio superior, suboccipital y esternocleidomastoideo) y por el nervio trigémino (músculos temporal, masetero y extraoculares)¹⁴. Estos PG provocan la liberación de sustancias algogénicas, proinflamatorias, antiinflamatorias y neurotróficas (interleucina-8, *monocyte chemoattractant protein*, adiponectina), capaces de iniciar activaciones nociceptivas periféricas que, a su vez, contribuyen a generar una sensibilización central y por tanto a la cronificación del dolor¹⁵. Estos hallazgos apoyan la presencia de mecanismos proinflamatorios involucrados en la fisiopatología de la CTT y explicarían la eficacia de las inyecciones de lidocaína en PG, al reducir la transmisión nociceptiva desde la periferia¹⁶.

Mecanismos centrales

La sensibilización central se genera por un incremento continuado de las entradas nociceptivas desde los músculos pericraneales y por una disminución de los impulsos inhibitorios supraespinales. Estos dos factores de hipersensibilidad y ausencia de procesos inhibitorios de protección cerrarían el círculo vicioso que

justificaría la cronificación del dolor. Sin embargo, en una reciente publicación danesa los autores revelan que los PG activos se acumulan con el tiempo y son más frecuentes en pacientes adultos que en jóvenes. Los autores sugieren que la hiperalgesia de estos PG es una consecuencia más que una causa, lo que apoyaría el posible origen central de este tipo de cefalea¹⁴.

Mecanismos genéticos

Se ha observado mayor frecuencia de CTT crónica en familiares de primer grado y una gran concordancia entre gemelos monocigotos en la CTT episódica frecuente (datos a favor de un factor hereditario poligénico). Sin embargo, los factores genéticos parecen desempeñar un papel poco prominente en la CTT. Russell *et al.*¹⁷ estiman una heredabilidad del 48% en hombres y del 44% en mujeres. No obstante, diversos autores indican que, si bien la CTT episódica frecuente presenta un componente hereditario, la episódica infrecuente no lo muestra, lo que sugiere que la heredabilidad de la CTT podría depender de la frecuencia del dolor de cabeza^{18,19}.

Russell *et al.* demuestran, en un registro epidemiológico, que la presencia de genotipos STin2.12/12 y el alelo Stin 2.12 del gen transportador de serotonina podría desempeñar un papel protector contra el desarrollo de CTT¹⁷. Un estudio de casos y controles investigó el posible papel del polimorfismo Val158Met de la catecol-O-metiltransferasa en la susceptibilidad genética de un grupo de niños a sufrir CTT crónica. Los niños con CTT crónica y genotipo Met/Met mostraron una historia de dolor de cabeza más larga y una reducción del umbral doloroso en el músculo trapecio superior y los músculos temporales^{19,20}. Sin embargo, en una publicación más reciente, si bien los autores no relacionan el polimorfismo Val158Met (rs4680) con la predisposición a padecer CTT, sí lo asocian con una mayor sensibilidad al dolor por presión y niveles depresivos más altos en los pacientes portadores del genotipo Met/Met²⁰.

Por otro lado, la migraña y la CTT comparten una comorbilidad significativa con patrones de riesgo similares, asociados a una gran carga genética. De acuerdo con este punto de vista, hay una tendencia que sugiere que ambas patologías representan vértices del mismo espectro clínico. Esto implica que la distinción estricta entre la migraña y la CTT, tal como se hace en la clasificación IHS, es al menos en cierta medida artificial, y sería mejor ver la CTT como una condición etiológicamente relacionada con la migraña, en lugar de su negación¹⁸.



Cefalea por uso excesivo de medicación sintomática

Se considera que la fisiopatología de la cefalea por uso excesivo de medicación (CUEM) consiste en una interacción entre la susceptibilidad genética para sufrir cefaleas primarias y el consumo de analgésicos en exceso. En el 90% de los casos de CUEM, la migraña es la cefalea primaria subyacente²¹, que se cronifica por la ingesta continuada de analgésicos.

Se han descrito como factores de riesgo para desarrollar la CUEM el género femenino, el bajo nivel socioeconómico, el hábito tabáquico, la menor actividad física o la comorbilidad con ansiedad, depresión, otros síndromes de dolor crónico y síndrome metabólico²². El riesgo parece ser mayor con la utilización de analgésicos simples (paracetamol, ácido acetilsalicílico y antiinflamatorios no esteroideos) y opioides²³, aunque se produce con el uso de cualquier clase de medicación sintomática, incluidos los ergóticos, triptanes y compuestos analgésicos con derivados opioides y cafeína²². Aunque existe controversia en si el uso excesivo de medicación es causa o consecuencia del aumento de la frecuencia de cefalea, el principal argumento para considerar el abuso de medicamentos como principal factor fisiopatológico es que, en la mayoría de los casos, la cefalea mejora tras la retirada de estos.

Se postula que la exposición crónica a una sustancia analgésica induce cambios en varios componentes del sistema nociceptivo trigeminal que llevan a un aumento de la sensibilización nociceptiva central y periférica y un incremento de la excitabilidad cortical y alteración del sistema de modulación del dolor²⁴. Los estudios preclínicos demuestran que la exposición crónica a opioides o triptanes conduce a un estado pronociceptivo a través de una regulación del CGRP, óxido nítrico y transmisión glutamatérgica²⁵⁻²⁷. Además, puede aumentar la excitabilidad cortical²⁸. En pacientes con CUEM, se ha demostrado un aumento de la excitabilidad cortical a través de un incremento de potenciales evocados en respuesta a estímulos sensitivos y un déficit de habituación que tiende a normalizarse tras la retirada de los analgésicos²⁹⁻³¹.

Los hallazgos de los estudios de neuroimagen estructural y funcional implican tanto a las redes del dolor como a las estructuras involucradas en los procesos de recompensa y adicción a sustancias. Los estudios estructurales mediante resonancia magnética (RM) han demostrado una disminución en el volumen de la sustancia gris en múltiples áreas, entre ellas la corteza orbitofrontal, cíngulo anterior, ínsula y *precuneus*, así como un aumento del volumen en la SGPA, tálamo y cuerpo estriado ventral, implicados en la modulación y percepción del dolor. Tras la deshabituación efectiva, se produce una normalización del

volumen de la SGPA³¹. A nivel funcional, se ha descrito hipometabolismo del tálamo, cíngulo anterior, ínsula, cuerpo estriado ventral, lóbulo parietal y corteza orbitofrontal, que se normaliza tras la deshabituación analgésica, excepto en la corteza orbitofrontal³². Esta última se ha relacionado con los comportamientos adictivos a través de la regulación de la recompensa límbica y la participación de funciones ejecutivas como autocontrol, atribución de relevancia o consciencia³³. También se ha descrito una correlación entre un menor volumen de la corteza orbitofrontal con un peor pronóstico tras la deshabituación³¹. Por último, estudios de conectividad mediante RM funcional también sugieren la disfunción del sistema de recompensa en pacientes con CUEM³⁴.

A modo de conclusión, la fisiopatología de la CUEM incluiría cambios estructurales y funcionales que involucran al sistema nociceptivo trigeminal periférico y central, así como áreas asociadas con redes de dolor y mecanismos de adicción. Los estudios muestran una tendencia a la normalización tras la retirada de los analgésicos, lo que refuerza la necesidad de suspender el consumo excesivo de analgésicos como base fundamental en el tratamiento de esta dolencia.

Cefaleas trigémino autonómicas

Debido a que las cefaleas trigémino autonómicas (CTA) comparten características clínicas comunes, se asume que también presentan mecanismos fisiopatológicos similares. Por lo tanto, se acepta que el dolor y los fenómenos autonómicos se deben a la activación del STV y del sistema parasimpático, a través de la activación patológica del reflejo trigémino-facial. Los típicos ciclos de recaída-remisión, la preferencia horaria con su regularidad temporal y la variación estacional de las CTA apuntan a la contribución del hipotálamo por su función de reloj biológico central. Las alteraciones clínicas, junto con los cambios neuroendocrinos y los datos obtenidos mediante neuroimagen funcional, sugieren una disfunción biológica localizada en la sustancia gris posterior del hipotálamo³⁵. Si bien el hipotálamo parece desempeñar un papel importante, existen otras estructuras centrales involucradas como: tálamo, corteza somatosensorial, *precuneus*, tegmento mesencefálico y corteza cíngulo anterior. Una disfunción en estas áreas o su interrelación podría dar lugar a un estado permisivo, generando la desinhibición de la vía hipotálamo-trigeminal, elemento necesario para que se desencadene la cefalea³⁶. Al igual que en la migraña, la activación última del sistema trigeminal conllevaría la liberación de péptidos (CGRP, NK-A, SP, NOS, PCAP, VIP, NY) y la consiguiente transmisión de la señal de dolor (**Tabla II**).



Tabla II. Fibras nerviosas craneovasculares y péptidos que contienen

	Neuropéptido	Función primordial
Sistema trigeminal	CGRP	Vasodilatación y extravasación de proteínas
	NK-A	Inicia la expresión de citocinas
	SP	Vasodilatación y extravasación de proteínas
	NOS	Vasodilatación
	PACAP	Vasodilatación
Sistema parasimpático	VIP	Vasodilatación
	NY	Vasodilatación
	Ach	Vasodilatación, degranulación mastocitos
	NOS	Vasodilatación
	PACAP	Vasodilatación
Sistema simpático	Norepinefrina	Vasoconstrictor
	ATP	Vasoconstrictor
	Orexina A y B	Transmisión de dolor, función neuroendocrina y autonómica

Ach: acetilcolina; ATP: adenosín trifosfato; CGRP: péptido relacionado con el gen de la calcitonina; NK-A: neurocinina A; NOS: óxido nítrico sintasa; PACAP: péptido activador de la adenilato-ciclasa; SP: sustancia P; VIP: péptido intestinal vasoactivo.

Hipotálamo

Una serie de datos clínicos permiten deducir un papel fundamental del hipotálamo en las CTA. Así, en la cefalea en racimos (CR) aparecen incrementos de la tensión arterial, agitación psicomotriz, hipersexualidad, hiperfagia, insomnio, agresividad y alteraciones focales vasomotoras, todas ellas indicativas de afectación hipotalámica. El curso remitente-recurrente de las CTA, su variación estacional (ritmicidad ultradiana) y la regularidad horaria en la aparición de los ataques (ritmicidad circadiana), especialmente evidentes en la CR, sugieren que el reloj biológico se puede situar en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo. La relación entre el sueño, el hipotálamo y la CR parece evidente, ya que la mayoría de los ataques aparecen durante el sueño. Un estudio en 40 pacientes con CR y 25 controles demostró una disminución del sueño REM y un aumento de la latencia del sueño que no se relacionaron con la presencia de ataques nocturnos, ni con apneas del sueño³⁷. En este mismo estudio se objetivaron

unos niveles de hipocretina más bajos en el líquido cefalorraquídeo (LCR) en la CR que en los controles.

Existen pruebas indirectas que apoyan un desequilibrio neuroendocrino del hipotálamo en la CR. Durante los ciclos de CR y en la fase intercrítica se han observado concentraciones bajas de testosterona y ritmos circadianos secretores anómalos de hormona luteinizante, cortisol, prolactina, hormona del crecimiento, hormona estimulante de los folículos y hormona estimulante del tiroides. Además, parece existir una disminución crónica de la melatonina durante y fuera de las fases de la cefalea. Un análisis de asociación genética ha permitido identificar un polimorfismo G1246A en el gen del OX2R (HCRT2) dentro del sistema orexinérgico. Esto apoyaría la hipótesis de que las orexinas desempeñan un papel en la fisiopatología de algunas CTA, determinando la regularidad horaria de los ataques, y un trastorno en la transmisión hipotalámica orexinérgica hacia el núcleo caudal del trigémino podría conducir a patrones variables de activación del sistema trigeminal, lo que explicaría algunas de las características diferenciales de las cefaleas unilaterales de corta duración.

Neuroimagen funcional

Los estudios de neuroimagen funcional (tomografía por emisión de positrones [PET] y RM funcional) realizados durante los episodios de cefalea han demostrado³⁶:

- La activación de la región hipotalámica ipsilateral posteroinferior, tanto en los episodios espontáneos de dolor como en los inducidos tras la administración de nitroglicerina. Los hallazgos también coinciden con el área que se activa durante los ataques de hemicránea continua, hemicránea paroxística (en estas dos últimas contralateral al dolor) y la cefalea unilateral neuralgiforme de breve duración con reacción conjuntival y lagrimeo (SUNCT). No obstante, la activación hipotalámica, aunque parece ser típica, no es exclusiva de las CTA, ya que puede aparecer en otros procesos asociados a dolor, como, por ejemplo, en la migraña.
- Mediante estudios de morfometría y espectroscopia se han detectado cambios volumétricos y bioquímicos en el hipotálamo.
- Activación de la corteza cingulada anterior, ínsula y tálamo contralateral, áreas relacionadas con el procesamiento, modulación y percepción del dolor.

Se especula que la zona ventral segmentaria podría estar más involucrada en la SUNCT y la cefalea neuralgiforme unilateral de duración breve con síntomas autonómicos que el hipotálamo; sin embargo, se considera que ambas regiones están funcionalmente unidas^{38,39}.



MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

De los múltiples métodos diagnósticos que se pueden utilizar en pacientes con cefaleas, se abordan aquellos que pueden ayudar en el diagnóstico diferencial de los dolores de cabeza y, con ello, condicionar la actitud terapéutica⁴⁰⁻⁴².

Cabe destacar que una buena historia clínica y una exploración minuciosa permiten diagnosticar a la mayoría de los pacientes con cefalea sin necesidad de realizar estudios complementarios.

La sospecha diagnóstica marcará la necesidad de realizar pruebas complementarias. Algunos de los motivos que hacen necesaria su realización son:

- Presencia de signos y síntomas de alarma (**Tabla III**).

Tabla III. Criterios de alarma

1. Cefalea de inicio reciente en pacientes con:	a. > 50 años b. Neoplasia y/o inmunodepresión c. Riesgo de sangrado aumentado
2. Según su evolución:	a. Inicio brusco o explosivo tras esfuerzo o maniobra de Valsalva b. Inicio reciente con aumento progresivo en intensidad o frecuencia c. Empeoramiento de su cefalea o falta de respuesta a tratamientos previamente efectivos d. En los que el dolor: • No responde a tratamientos teóricamente correctos • Cambia características sin una causa • Empeora/se desencadena con movimiento/cambios posturales • Despierta por la noche o es de predominio nocturno • Tiene una localización unilateral estricta (excepto las cefaleas primarias unilaterales, como la cefalea en racimos)
3. Asociada a:	a. Fiebre sin foco b. Vómitos no explicables o en escopetazo c. Síntomas o signos neurológicos focales (por ejemplo, signos menígeos, papiledema) d. Alteración del nivel de consciencia e. Trastorno de conducta o del comportamiento f. Crisis epilépticas
4. Exploración:	Anormal
5. Cefalea de características atípicas	

- ▮ Cefaleas que no cumplen los criterios diagnósticos de cefaleas primarias de la IHS (**grado de recomendación C**).
- ▮ Cefaleas primarias que se diagnostican por exclusión, como ocurre con la mayoría de las cefaleas incluidas en el grupo 4 de la clasificación.
- ▮ CTA.
- ▮ Otros:
 - Limitaciones para obtener una buena historia clínica por barreras lingüísticas/culturales.
 - Temor a padecer una enfermedad grave con un fin terapéutico.

Punción lumbar

En la **Tabla IV** se resumen las indicaciones de la punción lumbar. Siempre se ha de medir la presión de apertura de LCR. Para una correcta medición de esta, el paciente debe estar en decúbito lateral con la cabeza y las piernas, al menos, parcialmente estiradas, evitando así falsas elevaciones de presión.

La punción lumbar no debe realizarse sin haber descartado previamente un proceso expansivo subyacente, una coagulopatía, una plaquetopenia (< 50.000/ml) o cuando el paciente sigue un tratamiento anticoagulante.

Tabla IV. Indicaciones para la realización de la punción lumbar

Meningitis y encefalitis infecciosa
Metástasis leptomeningeas
Hemorragia subaracnoidea
Hipertensión intracraneal idiopática
Hipotensión de LCR: evitarla si la sospecha clínica es elevada y existen signos radiológicos compatibles en una resonancia cerebral con contraste por el riesgo de empeoramiento clínico

LCR: líquido cefalorraquídeo.

Análisis de sangre

Puede apoyar un diagnóstico y/o descartar cefaleas secundarias. Se realizarán las siguientes determinaciones según la sospecha diagnóstica (**Tabla V**).



Tabla V. Determinaciones analíticas según la sospecha diagnóstica

Arteritis de la temporal	VSG, PCR
Vasculitis, lupus	VSG, PCR, FR y ANA
Origen infeccioso	Transaminasas, serologías (VIH, serologías de Lyme, VEB, etc.)
Alteración hormonal	Hormonas hipofisarias o tiroideas
Insuficiencia renal	Creatinina y urea
Anemia, policitemias, púrpura trombocitopénica	Hemograma
Alteraciones iónicas	Sodio, calcio
Feocromocitoma	Catecolaminas y metabolitos en orina
Síndrome antifosfolípido	Coagulación
Secundaria a consumo de tóxicos	Drogas en orina
Neurosarcoidosis	ECA
Síndrome de boca ardiente	Hemograma, glucemia, HbA _{1c} , perfil tiroideo, carencial: Fe, ferritina, vitamina B ₁₂ y ácido fólico, cinc, estudio inmunológico ANA, factor reumatoide, anti-SSA y anti-SSB
Síndrome de Tolosa-Hunt	Analítica con serologías; ECA, estudio inmunológico; VSG; marcadores tumorales; glucemia, HbA _{1c}
Cefalea atribuida a hipoxia o hipercapnia	Gasometría
Cefalea cardiogénica	CPK, CK-MB y troponina I
Cefalea por administración de sustancias	Alcoholemia, tóxicos en orina como origen, niveles de fármacos
MELAS	Lactato, estudio genético de ADN mitocondrial
CADASIL	Mutación del gen <i>NOTCH3</i>
En caso de objetivarse numerosas lesiones de la sustancia blanca en la neuroimagen o auras atípicas	Estudio de coagulopatía

ADN: ácido desoxirribonucleico; ANA: anticuerpos antinucleares; CPK: creatina-cinasa; CK-MB: fracción MB de la creatina-cinasa; ECA: enzima convertidora de la angiotensina; Fe: hierro; FR: factor reumatoide; HbA_{1c}: glucohemoglobina; PCR: proteína C reactiva; VEB: virus de Epstein-Barr; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VSG: velocidad de sedimentación globular.

Neuroimagen

Las pruebas de neuroimagen son las de mayor rentabilidad en el estudio de pacientes con cefalea. La presencia de criterios de alarma hará necesaria su realización para excluir una cefalea secundaria.

La elección entre tomografía computarizada (TC) y RM dependerá fundamentalmente de la sospecha diagnóstica. En cefaleas no agudas en las que esté indicada la neuroimagen, se recomienda la realización de RM y no TC (**grado de recomendación B, clase III**).

La solicitud sistemática de neuroimagen en pacientes con migraña y/o cefalea crónica sin criterios de alarma no está indicada, ya que la presencia de alteraciones significativas, en estos casos, es comparable a la de los voluntarios sanos. Las CTA, aunque con baja frecuencia, pueden atribuirse a lesiones estructurales, pese a no asociar síntomas ni signos de alarma, por lo que ante su diagnóstico se recomienda la realización de una prueba de neuroimagen.

Las recomendaciones generales sobre el uso de las técnicas estándar de neuroimagen en cefaleas son:

- ▶ No se recomienda la realización rutinaria de pruebas de neuroimagen si ello no conlleva un cambio en la actitud terapéutica.
- ▶ Se recomienda la realización de neuroimagen, en general RM, en casos de: cefaleas atípicas (que no se ajustan a los patrones de cefaleas primarias), convulsiones, presencia de síntomas o signos neurológicos focales, presencia de factores de riesgo adicional (tumores sistémicos, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, otras causas de inmunodepresión, alteraciones de la hemostasia y otros), cambios en el patrón temporal y el resto de situaciones que aparecen reflejadas en la **Tabla III**.
- ▶ Pruebas de neuroimagen habitualmente no indicadas pueden tener sentido en casos seleccionados. Por ejemplo, se debe considerar su realización en pacientes que se encuentran incapacitados por el miedo a sufrir una patología subyacente grave (oncofobia).

Efectividad relativa de las pruebas de neuroimagen

Existen pocos estudios en los que a un mismo paciente se le haya evaluado con ambas técnicas (TC y RM). En general, la RM cerebral es más sensible para visualizar lesiones de la sustancia blanca, estructuras de la fosa posterior y alteraciones venosas, mientras que la TC permite una mejor valoración de las estructuras



óseas. Sin embargo, la mayor resolución y discriminación de la RM cerebral no parece tener suficiente relevancia clínica a la hora de evaluar a los pacientes con cefalea no aguda, de modo que la elección entre ambas técnicas se realizará de forma individualizada e, indudablemente, según las posibilidades del ámbito asistencial y la demora en la realización de cada una de ellas.

Tomografía computarizada

La TC es la prueba de elección en pacientes con traumatismo craneoencefálico, sospecha de hemorragia subaracnoidea, alteraciones óseas o presencia de contraindicaciones para realizar una RM, como en el caso de pacientes portadores de marcapasos (**nivel de evidencia II, grado de recomendación A**).

Pese a que la TC detecta gran parte de las alteraciones que pueden dar lugar a una cefalea secundaria, se recomienda la realización de la RM por su mayor sensibilidad y rentabilidad diagnósticas. En la **Tabla VI** se resumen las causas de cefalea secundaria en las que la TC puede ser normal.

Tabla VI. Causas de cefalea secundaria en las que la tomografía computarizada puede ser normal

Enfermedades vasculares	• Aneurismas • Malformaciones arteriovenosas • Hemorragia subaracnoidea • Disección carotídea o vertebral • Infartos cerebrales • Trombosis venosa cerebral • Vasculitis
Enfermedades neoplásicas	• Neoplasias cerebrales (especialmente en la fosa posterior) • Carcinomatosis meníngea • Tumores hipofisarios
Lesiones cérvico-medulares	• Malformación de Chiari
Infecciones	• Sinusitis paranasal • Meningoencefalitis • Cerebritis y absceso cerebral
Otras	• Síndrome de hipotensión intracraneal

Resonancia magnética

En el paciente con cefalea se recomienda su realización ante las siguientes sospechas:

- ▶ Enfermedad neoplásica.
- ▶ Afectación meníngea.
- ▶ Lesiones localizadas en zonas de difícil visualización con TC, como el seno cavernoso, la fosa posterior o la silla turca.
- ▶ Malformación de Arnold Chiari.
- ▶ Lesiones vasculares: malformaciones arteriovenosas, hematoma subdural, ictus, aneurismas, sospechas de trombosis venosa.
- ▶ Hidrocefalia para delimitar la localización de la obstrucción.
- ▶ Síndrome de hipotensión licuoral (siempre con contraste).

La RM es la técnica de neuroimagen más sensible en el diagnóstico de cefaleas secundarias durante el embarazo. Solo ha de realizarse cuando realmente esté indicado, ante la presencia de criterios de alarma y tras sopesar los beneficios frente a los riesgos. Existe controversia respecto a los riesgos en la realización de una RM durante el embarazo, pero a día de hoy no se han descrito efectos adversos fetales. Lo que sí parece estar claro es que se debe evitar el uso de contraste.

Angiografía cerebral

Su papel diagnóstico es indudable ante la sospecha de aneurismas o malformaciones vasculares, disecciones arteriales, trombosis venosa, vasculitis, vasoespismo y en el síndrome de vasoconstricción reversible. Sin embargo, la tendencia actual en la mayoría de estas indicaciones es la realización de técnicas incruentas como la angio-TC o la angio-RM, exentas de las complicaciones de la angiografía convencional y con resultados diagnósticos satisfactorios (**nivel de evidencia II, grado de recomendación B**).

Mielografía

La mielografía convencional o, preferiblemente, mediante TC o RM o inyección de contraste intratecal podría estar indicada en el diagnóstico de punto o puntos de fuga si se sospechan fístulas de LCR en pacientes con cefalea por hipotensión licuoral que no responden a medidas conservadoras (**nivel de evidencia II, grado de recomendación A**).



Cisternografía isotópica

La cisternografía isotópica con indio-111 también se utiliza para tratar de localizar una posible fístula de LCR en pacientes con cefalea por hipotensión lícual.

Tomografía por emisión de fotón único, tomografía por emisión de positrones y resonancia magnética funcional

Estas técnicas no son pruebas útiles ni están indicadas en el diagnóstico de cefaleas y se utilizan frecuentemente para la investigación de la fisiopatología. Podría plantearse la realización de una tomografía por emisión de fotón único (SPECT) durante la crisis en pacientes con síndrome de cefalea y déficits neurológicos transitorios con linfocitosis en LCR (HaNDLsd). Los estudios de metabolismo o flujo sanguíneo cerebral podrían estar indicados en un subgrupo de pacientes que no son clasificables según la IHS y en los que se necesita determinar posibles complicaciones. En estos casos son preferibles los estudios que permiten realizar una cuantificación del flujo sanguíneo cerebral (**nivel de evidencia III, grado de recomendación C**).

Radiografía simple

Actualmente tiene escasas indicaciones. En ningún caso la radiografía será la prueba de elección, pues la TC y la RM son mucho más sensibles. Podría indicarse ante la sospecha de mastoiditis, sinusitis y malformaciones óseas de la charnela craneocervical y sospecha de otras enfermedades óseas como la enfermedad de Paget. Similares consideraciones son aplicables a la radiología simple cervical, que además podría solicitarse ante la sospecha de cefalea cervicogénica o cefalea atribuida a tendinitis retrofaríngea.

Doppler/dúplex transcraneal

La realización de estas exploraciones no está recomendada en el proceso diagnóstico de la gran mayoría de las cefaleas (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**). Sin embargo, pueden ser de utilidad en el diagnóstico inicial y la monitorización de aquellas cefaleas que cursen con vasoespasmo, como las debidas a hemorragia subaracnoidea y síndrome de vasoconstricción reversible, y aquellas derivadas de la alteración de la íntima, como en las disecciones. También puede estar indicada su realización ante auras atípicas.

Electroencefalografía

La electroencefalografía (EEG) interictal no está indicada en el diagnóstico general de las cefaleas. La utilización actual de la EEG como herramienta de cribado de una lesión intracraneal ocupante de espacio o como “prueba terapéutica” para tranquilizar al paciente tampoco está justificada (**nivel de evidencia II, grado de recomendación B**) (**Tabla VII**).

Tabla VII. Indicaciones de la electroencefalografía

Será conveniente su realización interictal en:	Episodios de cefalea de duración muy breve
	Síntomas inhabituales de aura (sensaciones gástricas, olfatorias, síntomas visuales circulares)
	Cefalea asociada a auras de duración más breve de lo habitual
	Cefalea asociada a déficits neurológicos graves
	Presencia de factores de riesgo de epilepsia
	Nivel de evidencia clase II, grado de recomendación B
Electroencefalograma ictal:	Sospecha de que la cefalea es un síntoma de una crisis epiléptica o de una encefalopatía
	En episodios que sugieran un aura complicada
	Durante auras asociadas a disminución del nivel de consciencia o cuadros confusionales

Su uso queda restringido a situaciones muy concretas en las que se sospeche una epilepsia y la cefalea o alguno de sus síntomas pueda formar parte de sus manifestaciones, como en el caso de migralepsia, cefaleas de corta duración, auras atípicas (síntomas gástricos, alucinaciones olfativas, alucinaciones visuales circulares), especialmente si su duración es breve y en pacientes con factores de riesgo para la epilepsia. También puede ser necesaria su realización en pacientes con déficits neurológicos asociados especialmente intensos o prolongados, auras con alteración del nivel de consciencia y ante la sospecha de HaNDL.

Polisomnografía

Ante la sospecha de una cefalea por apnea del sueño.

Electrocardiografía y prueba de esfuerzo

Indicado ante la sospecha de una cefalea cardíaca.



Potenciales evocados

No están recomendados en el diagnóstico de cefaleas (**nivel de evidencia II, grado de recomendación B**).

Respuestas reflejas

La mayoría de las técnicas neurofisiológicas tienen una utilidad limitada en el diagnóstico de la cefalea. Se requieren estudios con mayor número de pacientes para establecer cuáles son las pruebas neurofisiológicas que tienen utilidad en la práctica clínica.

Pruebas clínicas

La palpación manual con una presión de palpación estandarizada es el test más sensible y específico para la evaluación de la hipersensibilidad en la musculatura pericraneal en pacientes con CTT. Se recomienda su uso para identificar a los pacientes con contractura de los músculos pericraneales, pero no para el diagnóstico de la cefalea. Sin embargo, la palpación manual no es específica y no permite discriminar entre diferentes tipos de cefalea primaria ni secundaria.

La algometría de presión y las técnicas electromiográficas no se recomiendan para el diagnóstico en la práctica clínica habitual (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**).

CRITERIOS DE INGRESO HOSPITALARIO

La gran mayoría de los dolores de cabeza no precisan ingreso hospitalario para su diagnóstico y tratamiento.

Los criterios de ingreso hospitalario en un servicio de neurología desde urgencias o consulta ambulatoria de un paciente serían:

- ▶ Cefaleas primarias:
 - Estado migrañoso.
 - Dolor de características migrañosas incapacitante que no responde a la medicación oral (probable estado migrañoso).
 - Migraña con pleocitosis.
 - Migraña hemipléjica.
 - Ictus en paciente con migraña.

- Migraña con aura prolongada.
- Cefalea por abuso de analgésicos que no responde a protocolos ambulatorios de deshabitación de analgésicos.
- Trastorno psiquiátrico o médico asociado que dificulta el manejo ambulatorio del paciente.
- CR con mala respuesta a terapias orales.
- Cefaleas secundarias que requerirán ingreso hospitalario para:
 - Realización de pruebas diagnósticas específicas (por ejemplo, arteriografía).
 - Tratar el proceso subyacente.
 - Ausencia de respuesta terapéutica ambulatoria.
 - Presencia de otras enfermedades que imposibilitan un manejo adecuado ambulatorio.

CRITERIOS DE DERIVACIÓN

Los criterios de derivación se basan en dudas razonables sobre aspectos diagnósticos, terapéuticos o éticos. Se pueden establecer de forma general tres grados de prioridad en la derivación: urgente (a un servicio de urgencias hospitalario, que se supone en el mismo día), preferente (no debería sobrepasar la citación los 15 días, aunque lo recomendable serían 7 días) y vía normal (en la que no debería sobrepasar los 30 días, aunque lo recomendable serían 15 días).

Los dos principales motivos para derivar a un paciente a otro nivel asistencial son, en primer lugar, la sospecha (o confirmación, en el caso de que se pidan pruebas en atención primaria) de una cefalea secundaria y la refractariedad al tratamiento de una cefalea primaria o secundaria ya diagnosticada. Los criterios de derivación del paciente con cefalea que propone el Grupo de Estudio de Cefaleas de la Sociedad Española de Neurología son los siguientes.

De atención primaria a urgencias

- Cefalea de presentación aguda (sobre todo, la sospecha de posible hemorragia subaracnoidea).
- Cefalea de presentación aguda de etiología confusa.
- Sospecha de cefalea secundaria grave.
- Aparición de signos neurológicos focales, irritación meníngea y alteración del nivel de consciencia, con o sin aumento de temperatura, de aparición reciente.
- Persistencia de una cefalea intensa a pesar del tratamiento sintomático adecuado.



De atención primaria a consulta de neurología general

- ▮ Sospecha clínica (o confirmación si se han pedido pruebas) de cefalea secundaria que no precisa (por su gravedad o rápida aparición) ser enviada a urgencias (carácter preferente).
- ▮ Presencia de signos anormales en la exploración neurológica o signos deficitarios, que de nuevo por su rapidez o aparente gravedad no precisan ser enviadas a urgencias (carácter preferente).
- ▮ Dificultad diagnóstica.
- ▮ CTA (carácter preferente).
- ▮ Neuralgias (normal o preferente, dependiendo de la situación del paciente).
- ▮ Cefalea por abuso de analgésicos (siempre que el nivel de atención primaria no sea capaz de resolverlo).
- ▮ Cefalea primaria o secundaria que no mejora a pesar de, al menos, un intento terapéutico preventivo (migraña con crisis severas, etc.). Sería aconsejable que si estos pacientes son remitidos en más de una ocasión a neurología se intente remitir al mismo especialista que lo vio la vez anterior.
- ▮ Paciente con desconfianza manifiesta con el nivel de atención primaria.
- ▮ Migraña con auras atípicas o prolongadas.
- ▮ Migraña crónica.

De urgencias a neurología general

- ▮ Cefaleas con problema diagnóstico (síntomas o signos clínicos no característicos de cefaleas primarias) (carácter normal).
- ▮ Primer episodio de migraña con aura o auras atípicas (carácter normal).
- ▮ Resistencia al tratamiento sintomático o preventivo (en cefalea primaria) (carácter normal) (preferente en las trigémino-autonómicas).
- ▮ Modificaciones no aclaradas en las características clínicas de la cefalea primaria (cambio de perfil) (carácter normal).
- ▮ Sospecha de cefalea secundaria (no subsidiaria de ingreso) (carácter preferente).

De neurología general a consulta especializada en cefaleas

- ▮ Dificultad o incertidumbre diagnóstica.
- ▮ Cefaleas que no responden al tratamiento estándar.
- ▮ Cefaleas de difícil manejo por su rareza o por asociarse a otras enfermedades.
- ▮ Necesidad de abordaje multidisciplinar.
- ▮ CTA: CR, SUNCT, cefalea hemicraneal continua o paroxística y sus variantes.

- Neuralgias (trigémino, glossofaríngeo, occipital y variantes).
- Cefalea por abuso de analgésicos.
- Necesidad de terapias especiales (léase infiltraciones, toxina, etc.) que no se realicen en dicho nivel asistencial.

De neurología a atención primaria

Cefaleas primarias o secundarias diagnosticadas, con una pauta terapéutica y de seguimiento concreta, que se remitirá en un informe escrito a atención primaria. Se recomienda que la cefalea esté estabilizada o se presuma que lo vaya a estar a corto plazo con el tratamiento prescrito por el especialista. Se insiste en la importancia del informe como derecho del paciente y óptimo vehículo de comunicación entre ambos niveles asistenciales.

Bibliografía

1. Sutherland HG, Albury CL, Griffiths LR. Advances in genetics of migraine. *J Headache Pain*. 2019;20(1):72.
2. Anttila V, Winsvold BS, Gormley P, Kurth T, Bettella F, McMahon G, et al. Genome-wide meta-analysis identifies new susceptibility loci for migraine. *Nat Genet*. 2013;45(8):912-7.
3. Gormley P, Anttila V, Winsvold BS, Palta P, Esko T, Pers TH, et al. Meta-analysis of 375,000 individuals identifies 38 susceptibility loci for migraine. *Nat Genet*. 2016;48(8):856-66.
4. Hadjikhani N, Sánchez del Río M, Wu O, Schwartz D, Bakker D, Fischl B, et al. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(8):4687-92.
5. Bolay H, Reuter U, Dunn AK, Huang Z, Boas DA, Moskowitz MA. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nat Med*. 2002;8(2):136-42.
6. Zhang X, Levy D, Nosedá R, Kainz V, Jakubowski M, Burstein R. Activation of meningeal nociceptors by cortical spreading depression: implications for migraine with aura. *J Neurosci*. 2010;30(26):8807-14.
7. Ho TW, Edvinsson L, Goadsby PJ. CGRP and its receptors provide new insights into migraine pathophysiology. *Nat Rev Neurol*. 2010;6(10):573-82.
8. Schwedt TJ, Chong CD. Functional imaging and migraine: new connections? *Curr Opin Neurol*. 2015;28(3):265-70.
9. Burstein R. Deconstructing migraine headache into peripheral and central sensitization. *Pain*. 2001;89(2-3):107-10.
10. Jensen RH. Tension-Type Headache - The Normal and Most Prevalent Headache. *Headache*. 2018;58(2):339-45.
11. Hoffmann J, Recober A. Migraine and triggers: post hoc ergo propter hoc? *Curr Pain Headache Rep*. 2013;17(10):370.
12. Wagner BA, Moreira Filho PF. Painful temporomandibular disorder, sleep bruxism, anxiety symptoms and subjective sleep quality among military firefighters with frequent episodic tension-type headache. A controlled study. *Arq Neuropsiquiatr*. 2018;76(6):387-92.



13. Fernández-de-Las-Peñas C. Myofascial Head Pain. *Curr Pain Headache Rep.* 2015; 19(7):28.
14. Do TP, Heldarskard GF, Kolding LT, Hvedstrup J, Schytz HW. Myofascial trigger points in migraine and tension-type headache. *J Headache Pain.* 2018;19(1):84.
15. Domingues RB, Duarte H, Rocha NP, Teixeira AL. Increased serum levels of interleukin-8 in patients with tension-type headache. *Cephalalgia.* 2015;35(9):801-6.
16. Karadas O, Gul HL, Inan LE. Lidocaine injection of pericranial myofascial trigger points in the treatment of frequent episodic tension-type headache. *J Headache Pain.* 2013; 14:44.
17. Russell MB. Genetics of tension-type headache. *J Headache Pain.* 2007;8(2):71-6.
18. Ligthart L, Huijgen A, Willemsen G, de Geus EJC, Boomsma DI. Are Migraine and Tension-Type Headache Genetically Related? An Investigation of Twin Family Data. *Twin Res Hum Genet.* 2018;21(2):112-8.
19. Fernández-de-las-Peñas C, Ambite-Quesada S, Rivas-Martínez I, Ortega-Santiago R, de-la-Llave-Rincón AI, Fernández-Mayoralas DM, et al. Genetic contribution of catechol-O-methyltransferase polymorphism (Val158Met) in children with chronic tension-type headache. *Pediatr Res.* 2011;70(4):395-9.
20. Fernández-de-Las-Peñas C, Ambite-Quesada S, Palacios-Cena M, Guillem-Mesado A, Guerrero-Peral A, Pareja JA, et al. Catechol-O-Methyltransferase (COMT) rs4680 Val158Met Polymorphism is Associated With Widespread Pressure Pain Sensitivity and Depression in Women With Chronic, but not Episodic, Tension-Type Headache. *Clin J Pain.* 2019;35(4):345-52.
21. Find NL, Terlizzi R, Munksgaard SB, Bendtsen L, Tassorelli C, Nappi G, et al. Medication overuse headache in Europe and Latin America: general demographic and clinical characteristics, referral pathways and national distribution of painkillers in a descriptive, multinational, multicenter study. *J Headache Pain.* 2015;17:20.
22. 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;153(1):56-61.
23. Thorlund K, Sun-Edelstein C, Druyts E, Kanter S, Ebrahim S, Bhambri R, et al. Risk of medication overuse headache across classes of treatments for acute migraine. *J Headache Pain.* 2016;17(1):107.
24. Srikiatkachorn A, le Grand SM, Supornsilpchai W, Storer RJ. Pathophysiology of medication overuse headache--an update. *Headache.* 2014;54(1):204-10.
25. Belanger S, Ma W, Chabot JG, Quirion R. Expression of calcitonin gene-related peptide, substance P and protein kinase C in cultured dorsal root ganglion neurons following chronic exposure to mu, delta and kappa opiates. *Neuroscience.* 2002;115(2):441-53.
26. De Felice M, Ossipov MH, Wang R, Lai J, Chichorro J, Meng I, et al. Triptan-induced latent sensitization: a possible basis for medication overuse headache. *Ann Neurol.* 2010;67(3):325-37.
27. Mao J, Sung B, Ji RR, Lim G. Chronic morphine induces downregulation of spinal glutamate transporters: implications in morphine tolerance and abnormal pain sensitivity. *J Neurosci.* 2002;22(18):8312-23.
28. Supornsilpchai W, le Grand SM, Srikiatkachorn A. Cortical hyperexcitability and mechanism of medication-overuse headache. *Cephalalgia.* 2010;30(9):1101-9.
29. Ferraro S, Nigri A, Bruzzone MG, Brivio L, Proietti Cecchini A, Verri M, et al. Defective functional connectivity between posterior hypothalamus and regions of the

- diencephalic-mesencephalic junction in chronic cluster headache. *Cephalalgia*. 2018; 38(13):1910-8. 30.
30. Coppola G, Curra A, Di Lorenzo C, Parisi V, Gorini M, Sava SL, et al. Abnormal cortical responses to somatosensory stimulation in medication-overuse headache. *BMC Neurol*. 2010;10:126.
 31. Riederer F, Schaer M, Gantenbein AR, Luechinger R, Michels L, Kaya M, et al. Cortical Alterations in Medication-Overuse Headache. *Headache*. 2017;57(2):255-65.
 32. Fumal A, Laureys S, Di Clemente L, Boly M, Bohotin V, Vandenheede M, et al. Orbitofrontal cortex involvement in chronic analgesic-overuse headache evolving from episodic migraine. *Brain*. 2006;129(Pt 2):543-50.
 33. Goldstein RZ, Volkow ND. Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuro-imaging findings and clinical implications. *Nat Rev Neurosci*. 2011;12(11):652-69.
 34. Torta DM, Costa T, Luda E, Barisone MG, Palmisano P, Duca S, et al. Nucleus accumbens functional connectivity discriminates medication-overuse headache. *NeuroImage Clin*. 2016;11:686-93.
 35. Yang FC, Chou KH, Fuh JL, Huang CC, Lirng JF, Lin YY, et al. Altered gray matter volume in the frontal pain modulation network in patients with cluster headache. *Pain*. 2013;154(6):801-7.
 36. Buture A, Boland JW, Dikomitil L, Ahmed F. Update on the pathophysiology of cluster headache: imaging and neuropeptide studies. *J Pain Res*. 2019;12:269-81.
 37. Barloese MC. Neurobiology and sleep disorders in cluster headache. *J Headache Pain*. 2015;16:562.
 38. Arca KN, Halker Singh RB. SUNCT and SUNA: an Update and Review. *Curr Pain Headache Rep*. 2018;22(8):56.
 39. Miller S, Akram H, Lagrata S, Hariz M, Zrinzo L, Matharu M. Ventral tegmental area deep brain stimulation in refractory short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks. *Brain*. 2016;139(Pt 10):2631-40.
 40. Sempere AP, Porta-Etessam J, Medrano V, García-Morales I, Concepción L, Ramos A, et al. Neuroimaging in the evaluation of patients with non-acute headache. *Cephalalgia*. 2005;25(1):30-5.
 41. Silberstein SD. Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2000;55(6):754-62.
 42. Mollan SP, Davies B, Silver NC, Shaw S, Mallucci CL, Wakerley BR, et al. Idiopathic intracranial hypertension: consensus guidelines on management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(10):1088-100.

Capítulo 3

MIGRAÑA EPISÓDICA



Julio Pascual Gómez, Isabel Beltrán Blasco,
Carmen González Oria, Carmen M. Jurado Cobo,
Germán Latorre González

INTRODUCCIÓN

La migraña es el motivo neurológico de consulta más frecuente¹. Los estudios poblacionales coinciden en confirmar la elevada prevalencia de la migraña, que afecta aproximadamente al 5-8% de los varones y al 15-20% de las mujeres. En España hay más de cuatro millones de pacientes migrañosos^{2,3}, y de ellos, más de tres millones son mujeres en edad fértil. Más del 80% de los pacientes con migraña sufre algún grado de discapacidad relacionada con esta cefalea, lo que ha llevado a la Organización Mundial de la Salud a incluirla entre los trastornos más incapacitantes. Según su estudio de 2015 sobre la carga que las enfermedades suponen en el mundo, la migraña es el tercer trastorno más prevalente y la séptima causa de incapacidad mundial (la segunda dentro de las patologías neurológicas, solo por detrás de los ictus)⁴. Su repercusión, tanto en el plano socioeconómico como sobre la calidad de vida, es muy importante.

En nuestro país, y en términos de costes indirectos, el impacto económico de la migraña se cifró la pasada década en un mínimo de 1.000 millones de euros al año⁵. En España se pierden más de 13 millones de jornadas laborales al año por la migraña. Dos estudios recientes han calculado los costes directos de la migraña episódica en nuestro país, cifrándolos en alrededor de 1.000 euros/año por paciente. El segundo de estos estudios ha calculado que el coste total (sumando gastos directos e indirectos) de la migraña episódica en nuestro país es de 5.041 euros/año por paciente^{6,7}. A pesar de su elevada prevalencia y de su impacto en la vida diaria, la migraña es un trastorno insuficientemente reconocido y tratado, en parte porque no disponemos de marcadores fiables para confirmar el diagnóstico. Desde 1988 la International Headache Society (IHS) ha elaborado sus criterios diagnósticos, que constituyen una herramienta diagnóstica consensuada. Su tercera edición, que sustituye a la versión beta publicada en 2014, ha aparecido recientemente⁸.

ELABORACIÓN DE LA GUÍA DE RECOMENDACIONES

El hecho de que existan guías de actuación en la migraña diferentes para cada país indica que estas guías son localmente necesarias⁹⁻²². Las diferencias en cuanto a sistema sanitario, tipo de profesional que atiende a estos pacientes y recursos terapéuticos disponibles en los diversos países son importantes, lo que hace muy recomendable elaborar guías de actuación que reflejen la práctica clínica local.

Tomando como base el trabajo de la guía de 2015 se efectuó una búsqueda en MEDLINE utilizando los términos "*migraine*", "*migraine treatment*", "*headache guidelines*" y "*migraine guidelines*". Se analizaron los artículos más relevantes,



incluidas las referencias que consideramos de interés y los libros de texto más importantes en cefalea y migraña. Los estudios se clasificaron, según su nivel de evidencia, en el orden siguiente: ensayos clínicos aleatorizados controlados, metaanálisis, ensayos clínicos aleatorizados no controlados, estudios de cohortes, estudios de casos y controles y series de casos.

DIAGNÓSTICO

Tipos de migraña

Siguiendo la nueva clasificación de la IHS⁸, la migraña puede dividirse en tres subtipos principales: la migraña sin aura, la migraña con aura y la migraña crónica (antes incluida dentro de las complicaciones de la migraña). Los tipos de migraña con aura aparecen recogidas en la **Tabla I**.

La migraña es *per se* un trastorno crónico, caracterizado por una predisposición a desarrollar episodios de cefalea con unas características definidas. Sin embargo, en la tercera edición de la Clasificación Internacional de Cefaleas (CIC) se distingue como un subtipo la migraña crónica, que se refiere a aquellos pacientes con migraña que tienen cefalea 15 o más días al mes durante más de 3 meses, de forma similar a como se clasifica la cefalea tensional crónica. Frente a ella, se define la migraña episódica como aquella migraña que cursa con menos de 15 días al mes de cefalea. Tanto la migraña sin aura como la migraña con aura pueden cursar de forma episódica (≤ 14 días/mes de cefalea) o crónica (≥ 15 días de cefalea al mes en los últimos 3 meses). La distinción entre migraña episódica y crónica en relación con la frecuencia mayor o menor de 15 días de cefalea al mes es de alguna forma arbitraria y consensuada, ya que un porcentaje no despreciable de pacientes con migraña crónica fluctúa y reúne criterios de migraña episódica al menos una vez al año²³. Por otra parte, algunos estudios distinguen entre la migraña episódica de baja frecuencia (< 10 días/mes) y de alta frecuencia (10-14 días/mes), indicando que esta última comparte más características con la migraña crónica que con la migraña episódica de baja frecuencia^{24,25}. Muy recientemente se ha propuesto que la barrera entre migraña episódica y migraña crónica debería situarse en tan solo 8 días²⁶, aunque esta propuesta dista de estar aceptada por la comunidad científica.

Dentro del epígrafe "migraña" de la IHS se incluyen también los síndromes episódicos que pueden estar asociados con migraña, que no trataremos aquí, la migraña retiniana, variedad muy infrecuente en la que el aura consiste en pérdida de la agudeza visual monocular, y las complicaciones de la migraña.

Tabla I. Tipos de migraña según la International Headache Society (Clasificación Internacional de las Cefaleas, 3.ª edición)

-
- 1.1. Migraña sin aura
 - 1.2. Migraña con aura
 - 1.2.1. Migraña con aura típica
 - 1.2.1.1. Aura típica con cefalea
 - 1.2.1.2. Aura típica sin cefalea
 - 1.2.2. Migraña con aura troncoencefálica
 - 1.2.3. Migraña hemipléjica
 - 1.2.3.1. Migraña hemipléjica familiar (MHF)
 - 1.2.3.1.1. MHF tipo 1
 - 1.2.3.1.2. MHF tipo 2
 - 1.2.3.1.3. MHF tipo 3
 - 1.2.3.1.4. MHF, otros loci
 - 1.2.3.2. Migraña hemipléjica esporádica
 - 1.2.4. Migraña retiniana
 - 1.3. Migraña crónica
 - 1.4. Complicaciones de la migraña
 - 1.4.1. Estado de mal migrañoso
 - 1.4.2. Aura persistente sin infarto
 - 1.4.3. Infarto migrañoso
 - 1.4.4. Crisis epilépticas desencadenadas por la migraña
 - 1.5. Migraña probable
 - 1.5.1. Migraña sin aura probable
 - 1.5.2. Migraña con aura probable
 - 1.6. Síndromes episódicos que pueden estar asociados con migraña
 - 1.6.1. Trastorno gastrointestinal recurrente
 - 1.6.1.1. Síndromes de vómitos cíclicos
 - 1.6.1.2. Migraña abdominal
 - 1.6.2. Vértigo paroxístico benigno
 - 1.6.3. Tortícolis paroxística benigna
-

Anamnesis

El diagnóstico de migraña puede ser difícil en algunos pacientes por motivos diversos. En primer lugar, depende de la información facilitada por el paciente, que puede tener dificultades para expresar en palabras su sintomatología. En segundo lugar, la diferenciación con la cefalea de tensión puede no ser sencilla porque los síntomas son de algún modo similares y no es infrecuente que los pacientes presenten criterios diagnósticos para ambas cefaleas. Por último, puede haber una variabilidad considerable entre ataques en una misma persona y entre individuos. Por ello, es aconsejable que la historia clínica se realice mediante una entrevista semiestructurada que siga los criterios de la IHS: duración de la cefalea, características del dolor (localización, carácter/calidad, intensidad y factores agravantes), síntomas acompañantes y examen físico.



Criterios para el diagnóstico de la migraña sin aura

Se comentan a continuación los puntos que se han de tener en cuenta al aplicar en la entrevista los criterios de la IHS (**nivel de evidencia III-IV**)⁸. Antes de aplicar los criterios es importante indagar acerca de la presencia de antecedentes familiares de cefaleas similares y de la precipitación de las crisis por factores desencadenantes (véase más adelante), ambos altamente sugestivos del diagnóstico de migraña. Es también crucial tener en cuenta que la inmensa mayoría de los pacientes con migraña han presentado ya crisis antes de cumplir los 30 años. Aunque no están incluidos formalmente en los actuales criterios diagnósticos de migraña, también es útil interrogar acerca de la presencia de síntomas premonitorios o prodrómicos (bostezos, hiperfagia, avidez por determinados alimentos, cambios de humor, retención hídrica) y síntomas resolutorios (inapetencia, astenia, cansancio, diuresis, somnolencia, sonofobia), que se dan en más de la mitad de los pacientes con migraña²⁷⁻²⁹.

- A.** *Al menos cinco crisis que cumplan los criterios B-D.* Si cumplen los criterios restantes pero son menos de cinco crisis, debería codificarse como probable migraña sin aura (1.5.1).
- B.** *Duración de las crisis de 4-72 horas.* Se refiere a las crisis no tratadas o a las tratadas sin éxito. Si se queda dormido y despierta sin cefalea, la duración se contabilizará hasta el despertar. Es importante tener en cuenta que las crisis en los niños y adolescentes pueden durar menos de 4 horas (rango 2-72 horas).
- C.** *La cefalea tiene al menos dos de las siguientes características:*
 - 1.** *Localización unilateral.* El 30-40% de las crisis de migraña cursa con dolor bilateral. En muchos casos, el dolor se inicia en un hemicráneo y durante la crisis se hace bilateral. De hecho, en niños y adolescentes es más a menudo bilateral. En los casos con dolor unilateral, es típico que el dolor cambie de lado en las diferentes crisis³⁰, aunque el 10% de las cefaleas estrictamente unilaterales corresponden a migraña³¹. En los casos en que el dolor sea estrictamente unilateral, se debe descartar una cefalea secundaria, fundamentalmente cefalea cervicogénica, o alguna de las cefaleas primarias, centrándose en el grupo de las cefaleas trigémico-autonómicas³¹.
 - 2.** *Calidad pulsátil.* Más del 50% de los pacientes con migraña presenta dolor no pulsátil. Muy característicamente la calidad del dolor cambia durante las crisis, siendo pulsátil solo en el acmé o con las maniobras de Valsalva. Se ha de considerar que se cumple este criterio aunque el dolor sea pulsátil de forma discontinua dentro de la crisis de migraña³².
 - 3.** *Intensidad moderada-grave.* El dolor interfiere (moderado) o impide (grave) las actividades habituales.

4. *Se agrava con las actividades físicas habituales o impide la realización de estas (por ejemplo, caminar o subir escaleras).* Este es uno de los síntomas más específicos y sensibles para el diagnóstico de la migraña. El agravamiento por el simple movimiento de la cabeza (maniobra del traqueteo de Titus) es un síntoma de gran sensibilidad.
- D. *Al menos uno de los siguientes síntomas durante la cefalea:*
 5. *Náuseas y/o vómitos.* Es importante diferenciar la náusea de la anorexia, síntoma mucho más inespecífico. Por otro lado, delimitar si las náuseas son secundarias a la medicación sintomática o a la propia crisis de migraña puede ser complicado si las náuseas no estaban presentes antes del tratamiento.
 6. *Fotofobia y fonofobia.* Estos síntomas están presentes en más de 80% de las crisis de migraña. También es frecuente la osmofobia³³.
- E. *No se encuentran indicios en la historia clínica ni en el examen físico de que los síntomas puedan atribuirse a otra causa o sugieran más otro diagnóstico de la Clasificación Internacional de las Cefaleas (3.ª edición).* En concreto, no debe haber síntomas de alarma y el examen físico, sistémico y neurológico ha de ser normal.

Criterios para el diagnóstico de la migraña con aura

El diagnóstico de migraña con aura típica añade a los criterios de migraña sin aura síntomas de disfunción neurológica focal que acontecen antes o durante la crisis de migraña³⁴. Dependiendo del nivel asistencial que se considere, la migraña con aura supone entre el 15% y el 30% de las consultas por migraña. Los criterios recientemente modificados por la IHS (**nivel de evidencia III-IV**) para el diagnóstico de migraña con aura típica son los siguientes⁸:

- A. *Al menos dos crisis que cumplan los criterios B y C.*
- B. *El aura comprende síntomas visuales, sensitivos y/o del lenguaje, completamente reversibles, pero no motores, del troncoencéfalo ni retinianos.*

El aura visual es la más común, ocurriendo en el 90% de los pacientes con migraña con aura. Suele incluir síntomas positivos (como luces o líneas) y negativos (como pérdida de visión). Se presenta habitualmente como un espectro de fortificación, con una figura en zigzag, con forma lateralmente convexa, que progresa, dejando un grado de escotoma. Los síntomas sensitivos positivos (hormigueos o parestias) y/o negativos (adormecimiento o acorchamiento) se extienden lentamente, suelen afectar a la mano, la cara y/o la lengua unilateralmente y acontecen en casi el 60% de las auras. Los síntomas disfásicos son mucho menos frecuentes y muy raramente aparecen aislados, es decir, sin clínica visual o sensitiva.



C. Al menos tres de las siguientes seis características:

- 1. Al menos un síntoma del aura se desarrolla gradualmente en 5 minutos o más y/o dos o más síntomas ocurren en sucesión.** Este carácter progresivo de la semiología del aura es, junto con la aparición de síntomas visuales o sensitivos positivos, el rasgo más característico del aura migrañosa.
- 2. Dos o más síntomas del aura aparecen sucesivamente.**
- 3. Cada síntoma individual del aura dura entre 5 y 60 minutos.** Cuando durante el aura ocurren tres síntomas, la duración aceptable máxima es de 3 x 60 minutos.
- 4. Al menos un síntoma del aura es unilateral.**
- 5. Al menos un síntoma del aura (visual o sensitiva) es positivo.**
- 6. El aura es acompañada o seguida antes de 60 minutos por cefalea.**

D. Sin mejor explicación por otro diagnóstico y se ha descartado un accidente isquémico transitorio. Cuando el aura aparece por primera vez pasados los 40 años, cuando los síntomas solo presentan características negativas (por ejemplo, hemianopsia) o cuando el aura es prolongada o muy breve, se deberían descartar otras causas, sobre todo los accidentes isquémicos transitorios.

Otros tipos de migraña con aura

La migraña con aura incluye también otras variantes, como el aura típica sin cefalea, la migraña hemipléjica familiar o esporádica, en la que existe hemiparesia en el aura que puede durar hasta 72 horas, y la migraña con aura del troncoencefalo. Se han identificado tres subtipos genéticos de la migraña hemipléjica familiar (MHF), pero aún queda un 40% de MHF en las que no está descrita una mutación. En la MHF1 hay mutaciones en el gen *CACNA1A* en el cromosoma 19 que codifica para un canal de calcio, en la MHF2 en el gen *ATPA1A2* en el cromosoma 1 que codifica para una ATPasa Na/K y en la MHF3 hay mutaciones en el gen *SCN1a* que codifica para un canal neuronal del sodio en el cromosoma 2. La migraña del troncoencefalo se observa con mayor frecuencia en adultos jóvenes y cursa con síntomas de aura que claramente se originan en el tronco encefálico (disartria, vértigo, *tinnitus*, hipoacusia, diplopía, ataxia, disminución del nivel de consciencia) y/o afectación simultánea bilateral, pero sin déficit motor⁸.

Complicaciones de la migraña

Las complicaciones de la migraña incluyen el estado de mal migrañoso, el aura persistente sin infarto, el infarto migrañoso y las crisis epilépticas desencadenadas por migraña. El diagnóstico de estado de mal migrañoso requiere una crisis de migraña debilitante de más de 72 horas de duración. No es raro que coexista con el abuso de medicación sintomática. El aura persistente sin infarto presenta

síntomas típicos de aura durante más de una semana sin evidencias de infarto cerebral en la neuroimagen. Las auras de más de una hora y menos de una semana de duración se consideran una probable migraña con aura, pero debe descartarse un infarto cerebral. Por último, se ha demostrado que la migraña con aura es un factor de riesgo independiente de infarto cerebral en mujeres menores de 45 años (**nivel de evidencia I**). Para el diagnóstico de infarto migrañoso verdadero se requieren uno o más síntomas de aura migrañosos asociados a una lesión isquémica cerebral, en un territorio congruente (que suele ser la circulación posterior), demostrado por neuroimagen. Migraña y epilepsia son ejemplos típicos de trastornos paroxísticos cerebrales, que comparten muchos puntos clínicos y terapéuticos. Para el diagnóstico de las crisis convulsivas desencadenadas por la migraña, también conocidas como migralepsia, se requiere una crisis epiléptica durante un aura migrañosa o en la hora siguiente a esta.

Migraña probable

Entendemos por migraña probable aquellas cefaleas que cumplen todos los criterios de migraña excepto uno y que no cumplen criterios diagnósticos para otras cefaleas. Es este un concepto de crucial importancia, ya que en la práctica real un porcentaje de pacientes con migraña son diagnosticados erróneamente de cefalea tensional por no tener en mente esta variante diagnóstica de migraña⁸.

Exploración física

El examen general en la primera visita debe incluir: signos vitales (tensión arterial y frecuencia cardíaca), auscultación cardíaca, examen de las estructuras pericraneales (senos paranasales, arterias, músculos paraespinales y articulación témporo-mandibular) y grado de movilidad y presencia de dolor a la palpación en la región cervical (**nivel de evidencia III-IV, grado de recomendación B**). El examen neurológico ha de ser de cribado e incluir siempre signos meníngeos, fondo de ojo, campos visuales, pupilas, sensibilidad facial, fuerza, reflejos osteotendinosos, respuestas plantares y marcha (**nivel de evidencia III-IV, grado de recomendación B**). Es conveniente palpar también la tróclea y el trayecto de salida de los nervios supraorbitario y occipital³⁵.

Estudios complementarios

En la inmensa mayoría de los casos, el diagnóstico de la migraña únicamente requiere una anamnesis dirigida, junto con la normalidad en la exploración física, y no son necesarios estudios complementarios (véase Capítulo 2 de esta Guía) (**nivel de evidencia III-IV**). Los estudios de neuroimagen, tomografía



computarizada con contraste o resonancia magnética son recomendables tras un primer episodio de migraña con aura de cualquier tipo, sobre todo si el aura no es típica (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**)³⁶. En las migrañas con auras atípicas o de larga duración es recomendable solicitar un estudio de hipercoagulabilidad (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**). Las crisis convulsivas desencadenadas por la migraña son la única circunstancia en que está indicada la electroencefalografía en el diagnóstico de las cefaleas (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**)³⁷.

TRATAMIENTO

Medidas generales

El primer paso en el tratamiento tras el diagnóstico de migraña con o sin aura es la explicación comprensible del proceso al paciente. Es importante explicarle que la migraña es una enfermedad recurrente y episódica que no tiene cura, pero que, en general, puede controlarse para permitir una aceptable calidad de vida, y aclararle las diferencias entre el tratamiento de la crisis aguda y el tratamiento preventivo.

El siguiente paso en el tratamiento de la migraña es la identificación de los posibles factores desencadenantes de las crisis. Es importante que el paciente conozca el impacto de algunos de sus hábitos de vida en su migraña. Los principales factores desencadenantes de la migraña se recogen en la **Tabla II**. Estos son muy variados y complejos, ya que son particulares de cada enfermo y no siempre originan una crisis migrañosa en un paciente determinado. Los cinco factores identificados como más comunes desencadenantes de migraña son: el estrés, el ayuno, los cambios atmosféricos, los factores relacionados con el sueño, y en

Tabla II. Principales factores desencadenantes de las crisis de migraña

Psicológicos	Estrés, periodo postestrés, ansiedad, depresión
Hormonales	(Pre)Menstruación, ovulación, anovulatorios
Alimentarios	Alcohol, chocolate, quesos, ayuno, comidas ricas en nitritos, glutamato monosódico, aspartamo, exceso o abstinencia de cafeína
Ambientales	Estímulos visuales, olores, cambios atmosféricos, altitud elevada
Sueño	Exceso o déficit de sueño
Fármacos	Nitroglicerina, reserpina, estrógenos
Otros	Traumatismo craneal, ejercicio físico, fatiga, cervicalgia, falta de ejercicio

las mujeres, los cambios hormonales³⁸. Además, muchos de estos posibles factores desencadenantes, como el período premenstrual, el estrés o los cambios de presión atmosférica, son imposibles de evitar en los pacientes con migraña. Aunque algunas recomendaciones generales, como mantener unos hábitos de vida regulares, realizar ejercicio físico y evitar el ayuno, los desencadenantes alimentarios y ciertas medicaciones, siguen siendo válidas, no se debe caer en el error de pensar que es posible controlar la migraña solo con estos consejos. Para la inmensa mayoría de los pacientes con migraña, el tratamiento basado únicamente en prevenir los factores desencadenantes consigue, todo lo más, un efecto terapéutico marginal y, hoy por hoy, el tratamiento farmacológico es obligatorio (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**)³⁹⁻⁴¹. Más aún cuando los tratamientos que se podrían denominar no convencionales, como la crioterapia, la manipulación quiropráctica cervical, la acupuntura o la homeopatía, no han demostrado ninguna eficacia frente a la migraña en estudios bien diseñados (**nivel de evidencia I-II, grado de recomendación A**)¹². Otros tratamientos como el *biofeedback*, las técnicas de relajación y terapias cognitivo-conductuales pueden considerarse una opción de tratamiento no convencional en la prevención de la migraña (**nivel de evidencia II**), que pueden usarse combinadas con fármacos preventivos para conseguir una mejoría adicional (**nivel de evidencia II-III**)¹².

Tratamiento sintomático

El tratamiento de las crisis, comúnmente conocido como agudo o sintomático, es obligatorio en todos los pacientes migrañosos. El tratamiento agudo recomendado es el que mejor se adapte a las características del paciente, de sus crisis y al grado de discapacidad. Encontrar una medicación efectiva para las crisis agudas puede ser relativamente sencillo en pacientes con crisis leves o moderadas, o precisar varios intentos antes de encontrar un tratamiento satisfactorio¹⁰.

Las medicaciones para el tratamiento de la crisis de migraña pueden dividirse en inespecíficas, específicas y adyuvantes. Las medicaciones no específicas incluyen los analgésicos y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Las específicas comprenden los ergóticos y los agonistas de los receptores 5-HT_{1B/D}, comúnmente conocidos como triptanes. Las medicaciones adyuvantes son fundamentalmente antieméticos/procinéticos (domperidona, metoclopramida), necesarios en pacientes con náuseas y vómitos. Los analgésicos tienen una utilidad muy escasa en el tratamiento de la migraña, por lo que hoy en día su indicación es muy limitada (migraña en la infancia y la adolescencia). Es altamente recomendable evitar los mórficos y las combinaciones de analgésicos con barbitúricos, codeína, tramadol y/o cafeína, por el riesgo de ocasionar cefalea crónica diaria por abuso de estos fármacos (**nivel de evidencia III-IV, grado de recomendación B**)³⁹⁻⁴².



El metamizol, muy utilizado en nuestro país, aunque ha demostrado alguna eficacia desde el punto de vista práctico, no cuenta con estudios sólidos que lo avalen, por lo que su indicación debe ser limitada, dado que existen alternativas mejor contrastadas y carentes de los efectos secundarios propios de este fármaco (reacciones alérgicas, anafilaxia y, excepcionalmente, agranulocitosis).

El tratamiento sintomático ha de ser individualizado para cada paciente y para cada crisis: no todos los pacientes requieren el mismo tratamiento para todos los episodios. Se debe educar a los pacientes para que no recurran al uso excesivo de medicamentos para la migraña aguda. Se debe evitar el uso de AINE y paracetamol en más de 14 días al mes, y el uso de triptanes, ergotamina, opioides, analgésicos o combinación más de 9 días al mes^{8,10}. En la **Tabla III** se resumen algunas consideraciones para la elección del tratamiento sintomático.

Tabla III. Diez puntos clave en la elección del tratamiento sintomático de la migraña

1. En la práctica, lo necesitan todos los pacientes.
2. Hay que intentar optimizarlo antes de plantearse el tratamiento preventivo.
3. Para evitar el abuso de la medicación sintomática, sin embargo, en ningún caso debe autorizarse tratamiento sintomático como única opción si el paciente tiene 10 días o más de dolor al mes.
4. El tratamiento sintomático ha de ser individualizado para cada paciente y para cada crisis: No todos los pacientes requieren el mismo tratamiento para todos los episodios.
5. A la hora de individualizar el tratamiento es necesario tener en cuenta la variedad de migraña y la coexistencia de otras posibles cefaleas.
6. La presencia de patologías concomitantes y la experiencia previa del enfermo con los tratamientos sintomáticos son cruciales a la hora de elegir el fármaco.
7. La existencia de síntomas asociados de corte digestivo (náuseas, vómitos) recomienda la administración precoz de medicaciones procinéticas y antieméticas.
8. La principal causa de fracaso de este tratamiento es la utilización de medicaciones de eficacia insuficiente.
9. La elección de una vía de administración inadecuada (por ejemplo, oral en pacientes con vómitos) es otra gran causa de fallo en el tratamiento.
10. Es altamente recomendable el tratamiento precoz de los episodios.

Crisis leves-moderadas

Los pacientes con crisis de migraña leves o moderadas pueden tratarse inicialmente con un AINE por vía oral, preferiblemente en combinación con metoclopramida o domperidona (**nivel de evidencia I, grado de recomendación A**). No todos los AINE son útiles en el tratamiento sintomático de la migraña. Los AINE con eficacia bien demostrada y disponibles en nuestro medio son el ácido acetilsalicílico, el

naproxeno sódico, el ibuprofeno, el diclofenaco (**nivel de evidencia I, grado de recomendación A**) y el dexketoprofeno trometamol (**nivel de evidencia II, grado de recomendación B**). Sus frecuentes efectos secundarios digestivos constituyen el factor limitante más importante para el uso de estos fármacos en el tratamiento de la migraña, de hecho, hasta un 20% de los pacientes pueden mostrar dispepsia con su consumo, aunque el efecto digestivo más grave son las úlceras con hemorragias y perforaciones. El consumo crónico, especialmente en pacientes de edad avanzada, puede empeorar la hipertensión arterial, aumentar el riesgo cardiovascular e inducir retención hídrica y nefropatía (nefritis intersticial y afectación glomerular). Las dosis recomendadas aparecen recogidas en la **Tabla IV**⁴³. Los pacientes con crisis leves-moderadas y falta de respuesta o intolerancia a los AINE deben recibir triptanes (**nivel de evidencia II-III, grado de recomendación B-C**).

Tabla IV. Principales antiinflamatorios no esteroideos indicados en el tratamiento sintomático de las crisis de migraña

Compuesto	Dosis recomendadas y vía de administración
Ácido acetilsalicílico	500-1.000 mg, oral
Naproxeno sódico	550-1.100 mg, oral
Ibuprofeno	600-1.200 mg, oral
Diclofenaco sódico	50-100 mg, oral; 100 mg, rectal; 75 mg, parenteral
Dexketoprofeno trometamol	25-50 mg, oral; 50 mg, parenteral

Crisis moderadas-graves

Los medicamentos específicos triptanes (almotriptán, eletriptán, frovatriptán, naratriptán, rizatriptán, sumatriptán, zolmitriptán) y dihidroergotamina en inhalador (no comercializado en España) son eficaces en las crisis de migraña (**grado de recomendación A**)^{40,42}. Los ergóticos eran los medicamentos sintomáticos específicos más utilizados en nuestro país, probablemente por su bajo coste. Es importante recordar que todas las presentaciones de ergóticos disponibles en España son en realidad combinaciones de ergotamina o dihidroergotamina con cafeína, otros analgésicos y barbitúricos. La eficacia de la ergotamina y otras formas de dihidroergotamina es intermedia (**nivel de evidencia II, grado de recomendación B**) entre los AINE y los triptanes, mientras la dihidroergotamina en nebulizador nasal inhalada es eficaz en la crisis de migraña (**nivel de evidencia I, grado de recomendación A**), pero no está comercializada en España⁴². Los ergóticos comparten con los triptanes su acción agonista sobre los receptores 5-HT_{1B/D}, responsables del control del dolor migrañoso. Sin embargo, son menos



específicos al interactuar con otros muchos receptores (5-HT_{1A}, 5-HT₂, 5-HT₅, 5-HT₇, α -adrenérgicos, D₂), lo que explica su variado perfil de efectos adversos. Los más frecuentes son las náuseas y los vómitos, ya de por sí habituales en las crisis de migraña, y se producen por el efecto directo de la ergotamina sobre los receptores dopaminérgicos del tronco del encéfalo. Los efectos secundarios más temidos de la ergotamina y la dihidroergotamina son los cardiovasculares. Estos fármacos inducen vasoconstricción no selectiva, más intensa y duradera que con los triptanes. Se han descrito elevaciones de la tensión arterial, angina/infarto de miocardio e isquemia de miembros inferiores, incluso tras una sola dosis de estos fármacos. El empleo crónico de la ergotamina se asocia a efectos adversos específicos. Entre estos destaca sin duda la capacidad de la ergotamina (y de la cafeína, que va unida en las formulaciones que se comercializan en España) para inducir cefalea de rebote y desencadenar la temida cefalea crónica diaria por abuso de ergóticos. Además, la utilización prolongada de ergotamina puede dar lugar a claudicación intermitente y acrocianosis de miembros inferiores, náusea constante, úlceras rectales y trastornos fibróticos del tipo de la fibrosis peritoneal, miocárdica o pleural. Un grave inconveniente que influye sin duda decisivamente en su limitado nivel de eficacia es su baja biodisponibilidad: 1% por vía oral y un máximo del 3% por vía rectal. La biodisponibilidad de la dihidroergotamina nasal, 40%, es buena, pero esta formulación no está a la venta en España. Teniendo en cuenta la superior eficacia y el perfil más limpio de los triptanes, un consenso de expertos llegó a la conclusión de que los ergóticos no están indicados en pacientes con migraña de reciente aparición, en los que son siempre preferibles los triptanes (**nivel de evidencia III-IV, grado de recomendación C**)⁴⁴. Los ergóticos pueden mantenerse en aquellos pacientes que los lleven utilizando largo tiempo con respuesta satisfactoria, no presenten contraindicaciones para su uso y tengan una baja frecuencia de las crisis (no más de una a la semana). Otra posible indicación de los ergóticos serían algunos pacientes con crisis de larga duración y elevada tasa de recurrencia del dolor, ya que su efecto es prolongado, si bien los nuevos triptanes son hoy día los fármacos de elección en este tipo de crisis por su superior eficacia (**nivel de evidencia I, grado de recomendación A**)^{42,45-47}.

Los triptanes son medicamentos específicos, generalmente muy seguros y bien tolerados con eficacia demostrada en el tratamiento sintomático de las crisis de migraña (**nivel de evidencia I, grado de recomendación A**)⁴⁸⁻⁵⁰, siendo hoy en día el tratamiento de elección para las crisis de migraña moderada-grave (**nivel de evidencia III-IV, grado de recomendación C**). Los triptanes son potencialmente vasoconstrictores y, por lo tanto, están contraindicados en pacientes con hipertensión arterial no controlada, enfermedad coronaria y cerebrovascular, y enfermedad vascular periférica, pero han demostrado ser muy seguros en pacientes sin enfermedad vascular. Los efectos secundarios más comunes son

Tabla V. Indicaciones posibles de los triptanes

Compuesto	Formulación	Indicación
Sumatriptán	Subcutánea 6 mg Nasal 20 mg	Crisis con dolor grave resistentes a la vía oral y nasal Crisis resistentes a la vía oral Pacientes con vómitos
	Nasal 10 mg Oral 50 mg	Niños y adolescentes Paciente migrañoso estándar Paciente en riesgo potencial de embarazo
Zolmitriptán	Oral 2,5 y 5 mg Nasal 5 mg	Paciente migrañoso estándar Crisis resistentes a la vía oral Pacientes con vómitos
Naratriptán	Oral 2,5 mg	Crisis leves-moderadas de larga duración Efectos adversos con otros triptanes
Rizatriptán	Oral 10 mg	Crisis con dolor grave, rápidas y de corta duración
Almotriptán	Oral 12,5 mg	Paciente migrañoso estándar Efectos adversos con otros triptanes Niños y adolescentes
Eletriptán	Oral 20 y 40 mg	Crisis con dolor grave de larga duración
Frovatriptán	Oral 2,5 mg	Crisis leves-moderadas de larga duración Efectos adversos con otros triptanes

náuseas y sensación de ardor o de presión en la cabeza, el cuello o el pecho; este último puede ser desconcertante. Los efectos adversos cardiovasculares graves son raros, ya que ocurren en menos de 1/millón de tratamientos^{51,52}.

Los triptanes comercializados en nuestro país y sus indicaciones de elección aparecen recogidos en la **Tabla V**. Existen siete triptanes comercializados, que no se diferencian en su mecanismo de acción o farmacodinámica, pero sí presentan diferencias farmacocinéticas relevantes que hacen que haya triptanes más adecuados para cada tipo de crisis. A diferencia de los ergóticos, son agonistas selectivos de los receptores 5-HT_{1B/1D/1F}. En los pacientes con náuseas o vómitos pueden administrarse en forma de liofilizados orales o por vía nasal. Si el paciente no responde a estas opciones, es posible utilizar la formulación subcutánea del sumatriptán. En los pacientes con falta de respuesta (hecho relativamente infrecuente) o con intolerancia/contraindicaciones al sumatriptán subcutáneo (s.c.), se puede utilizar o asociar AINE parenterales y/o metoclopramida (i.v.). Los esteroides endovenosos (metilprednisolona 80 mg/12-24 h) están indicados en caso de estado migrañoso (**nivel de evidencia III-IV, grado de recomendación C**).



El tratamiento con triptanes orales no proporciona alivio de la cefalea en aproximadamente un tercio de los pacientes⁴⁹. Dado que la respuesta a una sola dosis de triptán no es predecible en un paciente individual, puede ser útil probar una gama de diferentes triptanes en un individuo, con el fin de seleccionar el “triptán ideal” en términos de eficacia y tolerabilidad para ese paciente. Las evidencias en los ensayos clínicos indican que los pacientes con una pobre respuesta a un triptán pueden beneficiarse en sucesivos tratamientos con un triptán diferente⁵³⁻⁵⁵. La recurrencia del dolor dentro de las 24 horas después del éxito del tratamiento inicial, se produce en aproximadamente un tercio de las crisis tratadas con triptanes^{48-50,56}. En caso de recurrencia de la cefalea, se puede tomar una segunda dosis de triptán. Las principales recomendaciones sobre el tratamiento de las crisis agudas de migraña con triptanes se recogen en la **Tabla VI**.

Tabla VI. Consideraciones sobre el uso de triptanes

	Grado de evidencia
La eficacia de los triptanes no es solo sobre la cefalea, sino también sobre los síntomas digestivos asociados, así como fonofobia y fotofobia	I
Hay diferencias mínimas de eficiencia y tolerabilidad entre los triptanes, pero en la práctica hay una gran variabilidad interindividual	I
Un paciente no respondedor a un triptán en la primera crisis puede ser respondedor en otra, por lo que se recomienda utilizarlo al menos en tres crisis, salvo mala tolerabilidad	I
Un paciente no respondedor a un triptán puede responder a otro triptán	II
La combinación de naproxeno sódico y sumatriptán es más eficaz que cualquiera de los dos administrados individualmente	I
La administración de un triptán en una etapa de cefalea leve es más eficaz que tomarlo cuando el dolor es de intensidad moderada a grave	I

Si la primera terapia de elección con un triptán resulta ineficaz a pesar de haberlo tomado al inicio del ataque (es decir, tan pronto como se inicia el dolor), se debe considerar el aumento de la dosis, otra forma galénica, o probar con otro triptán. Si la recurrencia de la cefalea es un problema, entonces se puede considerar el uso de naratriptán o frovatriptán, que tienen una vida media más prolongada que los otros triptanes, o el uso de una combinación de un triptán y un AINE de acción prolongada como el naproxeno⁵⁷.

Tratamiento de la crisis de migraña en urgencias y tratamiento del estado migrañoso

El paciente que acude a urgencias para el tratamiento de una crisis de migraña suele hacerlo cuando esta crisis ha resultado refractaria a su tratamiento habitual, que generalmente ha intentado por vía oral sin éxito. En ocasiones, esa crisis es debilitante y se prolonga más de 72 horas, con frecuencia con náuseas y vómitos, denominándose estado migrañoso.

Los principios generales del tratamiento de la migraña en urgencias se ofrecen en la **Tabla VII**⁵⁸⁻⁶⁰.

Tabla VII. Principios generales del tratamiento de la migraña en urgencias

-
1. Ofrecer una adecuada hidratación con fluidos i.v. si no existe contraindicación
 2. Utilizar tratamientos fundamentalmente parenterales
 3. Emplear combinaciones de fármacos
 4. Evitar el uso de opiáceos
 5. Establecer unas correctas expectativas del tratamiento del paciente (por ejemplo, en una migraña crónica de larga evolución sin periodos libres de dolor será difícil conseguir ausencia de dolor)
-

En primer lugar, se debe historiar al paciente, confirmar el diagnóstico, descartar signos de alarma y si es preciso excluir otros procesos. A la vez se deben evaluar las comorbilidades que pueden determinar la selección del fármaco (evitar triptanes si hay patología vascular, hipertensión arterial no controlada o migraña hemipléjica o basilar, evitar AINE ante historia de sangrado gastrointestinal reciente), así como evaluar la situación clínica y las constantes (si existe hipotensión iniciar bolos de fluidos intravenosos antes de considerar neurolépticos o metamizol, que podrían empeorarla). Puede ser útil revisar la historia de respuesta a tratamientos administrados en otras ocasiones y debe revisarse qué tratamientos ya ha tomado el paciente en la crisis que lo han llevado a urgencias para evitar repetirlos y evitar combinaciones contraindicadas (por ejemplo, triptanes y ergóticos).

El tratamiento se iniciará precozmente y debe incluir siempre una adecuada reposición de fluidos. La administración de fluidos endovenosos es una necesidad obvia en pacientes que han vomitado previamente, en especial si presentan vómitos de repetición, aunque en realidad está indicada en todos los pacientes con estado migrañoso (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación del Grupo de Estudio de Cefaleas de la Sociedad Española de Neurología [GECSEN]**).



Existe evidencia consistente de la eficacia de sumatriptán s.c. en el tratamiento del ataque de migraña⁶¹. Se recomienda el uso de sumatriptán 6 mg s.c. en los pacientes sin contraindicaciones para su uso que no han tomado triptanes ni ergóticos en las últimas 24 horas (**nivel de evidencia I, grado de recomendación A**). La dihidroergotamina i.v. o intranasal puede utilizarse también en ataques graves, pero no está disponible en nuestro país. Los AINE parenterales son una opción recomendable, y relativamente segura, aunque la evidencia de su eficacia es solo moderada. Disponemos de ketorolaco trometamol i.m. 60 mg e i.v. 30 mg^{61,62} (**nivel de evidencia II**), diclofenaco 75 mg i.m.⁶³ (**nivel de evidencia II-III, grado de recomendación C**), dexketoprofeno trometamol 50 mg i.v.⁶⁴ (**nivel de evidencia II, grado de recomendación B**) y acetilsalicato de lisina o ácido acetilsalicílico i.v. 1-1,8 g⁶⁵ (**nivel de evidencia II, grado de recomendación A**). Entre los anteriores, quizás el menos recomendable, por su peor perfil de seguridad, es el ketorolaco, cuya formulación de 60 mg se ha retirado del mercado en algunos países por su asociación con fallo renal agudo, y cuyo uso se recomienda que no supere los 2 días por su alto riesgo de toxicidad gastrointestinal grave (ulcus, perforaciones o hemorragias, en ocasiones mortales, en particular en ancianos) en comparación con dosis equivalentes de otros AINE. El metamizol endovenoso es una opción terapéutica efectiva, pero supone un riesgo de hipotensión severa, reacciones alérgicas y agranulocitosis, por lo que parece razonable restringir su uso a aquellos casos en que están contraindicadas otras opciones (**nivel de evidencia II, grado de recomendación B**)^{66,67}. Los antagonistas de los receptores de la dopamina muestran diferentes efectos potencialmente útiles: antiemético, alivio del dolor y sedante por su efecto antihistamínico y anticolinérgico. En nuestro medio destacan la metoclopramida i.v. 10-20 mg^{68,69} (**nivel de evidencia II, grado de recomendación B**) y la clorpromacina i.v. 10-12,5 mg o i.m. 25-50 mg^{70,71} (**nivel de evidencia II, grado de recomendación B**). Entre los efectos adversos de los antagonistas de los receptores de la dopamina, en el caso de la metoclopramida son más frecuentes las posibles reacciones distónicas agudas y la acatisia y con la clorpromacina es más frecuente la hipotensión y la prolongación del intervalo QT, por lo que se recomienda un bolo i.v. de fluidos previo, así como la práctica de un electrocardiograma previo.

Los estudios no han mostrado evidencia suficiente de la eficacia de los corticoides en el tratamiento agudo de la migraña, pero dosis únicas de dexametasona por vía parenteral (dosis media de 10 mg; rango 4-24 mg) reducen el riesgo de recurrencia de la cefalea, por lo que pueden tener un papel en el tratamiento en urgencias de los ataques de migraña resistentes, graves o prolongados⁷². Por otra parte, en el tratamiento del estado migrañoso se utilizan cursos cortos de dosis altas de corticoide vía oral (8 mg de dexametasona o 50-60 mg de prednisona) con reducción rápida de dosis en unos días, y se pueden considerar en una crisis refractaria que no ha respondido al tratamiento agudo⁷³.

El valproato i.v. a dosis de 400-1.000 mg se ha evaluado en estudios abiertos y comparativos con otros fármacos, pero no contra placebo, por lo que su uso debe reservarse para casos refractarios (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación GECSEN**)⁷⁴. En el caso de ataques refractarios, el bloqueo anestésico del nervio occipital puede ser una alternativa⁷⁵ (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación GECSEN**). El oxígeno normobárico a alto flujo, utilizado en el tratamiento del ataque de cefalea en racimos, en el tratamiento del ataque de migraña no ha demostrado su eficacia (**nivel de evidencia II**)⁷⁶.

Tratamiento preventivo

El tratamiento de la migraña sería del todo insuficiente para muchos pacientes si quedara restringido al terreno sintomático. Se calcula que al menos un 25% de los pacientes que consultan por migraña al especialista de neurología necesita tratamiento preventivo. Este tiene como objetivo fundamental reducir la frecuencia de las crisis, el número de días con cefalea y hacer que estas sean más leves y, por tanto, más fáciles de manejar. En última instancia, se trata de mejorar la calidad de vida y reducir el impacto de la migraña en la funcionalidad del paciente. El tratamiento preventivo es la asignatura pendiente en este campo: se calcula que solo lo recibe alrededor del 15% de los pacientes que consultan al médico de atención primaria en nuestro país⁷⁷. Por otra parte, no todos los pacientes con migraña requieren tratamiento preventivo. Está indicado en los pacientes que sufran tres o más crisis de migraña al mes. Los pacientes con menos de una crisis a la semana que sean de varios días de duración, intensas (por ejemplo, crisis de migraña menstrual) y con pobre respuesta o intolerancia a la medicación sintomática son también candidatos al tratamiento preventivo. Independientemente de la intensidad de las crisis y de la respuesta al tratamiento sintomático, está indicado el tratamiento preventivo en aquellos pacientes que se ven obligados a consumir medicación sintomática dos o más días a la semana, por el riesgo que esta práctica conlleva de evolución a una migraña crónica. Los pacientes con auras prolongadas, o auras con hemiparesia, afasia o clínica de tronco (coma, diplopía, etc.) también son candidatos al tratamiento preventivo, ya que el aura no responde al tratamiento sintomático. Por último, también está indicado el tratamiento preventivo en aquellos pacientes que experimentan crisis epilépticas en el seno de una crisis de migraña (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación GECSEN**)⁹⁻²². La indicación de iniciar un tratamiento preventivo se deberá individualizar en cada caso, teniendo en cuenta las preferencias del paciente y la presencia de situaciones comórbidas, y no solo las características de la migraña. Las escalas de calidad de vida e incapacidad asociada a la migraña y la entrevista estructurada con el paciente pueden ayudar en la toma de decisiones clínicas.



Tabla VIII. Puntos clave en el tratamiento preventivo de la migraña episódica con fármacos orales clásicos

1. El objetivo realista de este tratamiento es reducir la frecuencia de las crisis de migraña a la mitad
2. La dosis necesaria de tratamiento preventivo ha de alcanzarse de forma progresiva
3. El tratamiento preventivo puede tardar mes y medio en mostrar su eficacia
4. La principal causa de ineficacia de este tratamiento es el mal cumplimiento
5. Como norma general, ha de mantenerse un mínimo de 3 meses, pudiendo intentar retirarse a partir de 6 meses

Se recomienda mantener el tratamiento preventivo de la migraña episódica durante 6 meses, con un mínimo de 3 meses (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación GECSEN**). El período máximo de tratamiento es individual y depende de la gravedad de la migraña en cada paciente, del grado de eficacia alcanzado y de su tolerabilidad (**Tabla VIII**). En general, tras 6-12 meses de tratamiento se debe intentar la retirada del fármaco, si es posible, preferiblemente de forma lenta en el transcurso de un mes. Como norma general, el tratamiento preventivo constará de un solo fármaco, aunque, como se verá más adelante, en casos complejos o refractarios se puede intentar una politerapia, asumiendo el posible aumento de los efectos secundarios. La elección del fármaco preventivo antimigrañoso debe hacerse valorando su eficacia y sus efectos adversos, con el objeto de adaptar el fármaco al perfil del paciente. Los posibles efectos secundarios de un fármaco, así como la existencia de otras patologías asociadas a la migraña, servirán también como ayuda en la elección. En cualquier caso, el tratamiento preventivo deberá mantenerse un mínimo de 4 a 6 semanas antes de considerar que el fármaco que se está empleando no tiene utilidad terapéutica preventiva y, por tanto, valorar la posibilidad de recurrir a otro grupo farmacológico⁷⁸.

Fármacos preventivos orales

Los fármacos clásicos con eficacia demostrada en el tratamiento preventivo de la migraña episódica (sin aura o con aura típica) son algunos betabloqueantes, determinados neuromoduladores, flunarizina, amitriptilina, venlafaxina, candesartán y lisinopril^{9-22,78}. Otros fármacos, como metisergida o pizotifeno, muy utilizados en otros países, han sido retirados en España, por lo que no se comentarán aquí. Las dosis recomendadas de estos fármacos son variables y aparecen recogidas en la **Tabla IX**.

No todos los betabloqueantes son útiles en el tratamiento de la migraña. Los betabloqueantes con eficacia demostrada en la prevención de la migraña son

Tabla IX. Dosis diarias recomendadas de los principales tratamientos preventivos orales

Compuestos	Dosis diarias		
	Mínima eficaz	Recomendada	Máxima
Betabloqueantes			
Propranolol	40 mg	60 mg	160 mg
Atenolol	50 mg	100 mg	200 mg
Metoprolol	50 mg	100 mg	200 mg
Nebivolol	2,5 mg	5 mg	10 mg
Antiepilépticos/neuromoduladores			
Topiramato	50 mg	100 mg	200 mg
Ácido valproico	300 mg	600 mg	1.500 mg
IECA y ARA-II			
Lisinopril	5 mg	10 mg	20 mg
Candesartán	8 mg	16 mg	32 mg
Antagonistas del calcio			
Flunarizina	2,5 mg	5 mg	10 mg
Antidepresivos			
Amitriptilina	10 mg	25 mg	75 mg
Venlafaxina	37,5 mg	50 mg	75 mg

ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

propranolol y metoprolol (**nivel de evidencia I, grado de recomendación A**), nadolol y atenolol (**nivel de evidencia II, grado de recomendación B**). El propranolol es el fármaco con mayor experiencia en ensayos clínicos, por lo que suele usarse como fármaco activo en estudios comparativos, mientras que el resto tiene la ventaja de poderse administrar en una sola dosis diaria⁷⁹. Una opción si se busca evitar el efecto secundario de disfunción eréctil en el varón podría ser el nebivolol (**nivel de evidencia III, grado de recomendación C**)⁸⁰.

Los neuromoduladores son los fármacos de elección para el tratamiento preventivo de la migraña con aura, en casos de migraña de alta frecuencia (o crónica) o si existen contraindicaciones o falta de respuesta a los betabloqueantes. Hasta la fecha, los dos neuromoduladores con eficacia demostrada en la migraña son topiramato⁸¹⁻⁸⁴ y ácido valproico⁸⁵⁻⁸⁸ (**nivel de evidencia I, grado de recomendación A**). Para otros anticonvulsivos ensayados en esta indicación, como zonisamida, los datos no son concluyentes al provenir de estudios abiertos y un pequeño ensayo, si bien esta podría ser útil en pacientes que no toleran topiramato (**nivel de evidencia III-IV, grado de recomendación GECSEN**)⁸⁹.



Recientes estudios han descartado razonablemente la utilidad de gabapentina para el tratamiento preventivo de la migraña episódica en el adulto, y los datos con pregabalina son claramente insuficientes, por lo que en la actualidad estos antiepilépticos no se recomiendan^{90,91}. Lamotrigina podría tener un papel en la prevención del aura migrañosa (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación GECSN**)⁹². La eficacia de los fármacos antiepilépticos en la prevención de la migraña ha llevado a proponer un cambio de nombre para este grupo terapéutico por el de neuromoduladores orales⁹³.

De todos los fármacos con propiedades antagonistas del calcio, la flunarizina es el único que ha demostrado convincentemente su eficacia sobre el placebo en el tratamiento preventivo de la migraña y es el único recomendado en nuestro medio con este fin (**nivel de evidencia I, grado de recomendación A**)⁹⁴. El verapamilo, que se utiliza en Estados Unidos con esta indicación, es solo marginalmente eficaz o incluso ineficaz, por lo que no se recomienda en nuestro medio. Tanto el nimodipino como el nicardipino han resultado ineficaces en estudios controlados⁹⁵.

Entre los fármacos usados también para el tratamiento de la hipertensión, los dos con mejor evidencia son el lisinopril y sobre todo el candesartán (**nivel de evidencia II, grado de recomendación B**). Ambos constituyen una alternativa que se ha de tener en cuenta en pacientes con contraindicaciones o intolerancia a los betabloqueantes⁹⁶. La amitriptilina tiene una eficacia demostrada en la prevención de la migraña (**nivel de evidencia I, grado de recomendación A**)⁹⁷. No se ha demostrado fehacientemente que la fluoxetina y otros inhibidores de la recaptación de serotonina sean eficaces en la prevención de la migraña, independientemente de su efecto antidepresivo, que puede ser útil en estos pacientes. Hay pruebas de que la venlafaxina, un antidepresivo con acción dual, es eficaz en el tratamiento preventivo de la migraña (**nivel de evidencia II, grado de recomendación B**)⁹⁸.

En los ensayos comparativos llevados a cabo entre los diferentes fármacos preventivos no ha habido diferencias significativas. Sus indicaciones específicas y su perfil de efectos adversos aparecen recogidos en la **Tabla X**. Entre los betabloqueantes se recomienda en esta situación el metoprolol, por el mejor cumplimiento terapéutico que permite la toma única diaria. Elegir entre dos fármacos no siempre es fácil. Si se desea un efecto lo más rápido posible, el paciente tiene una migraña con o sin aura, existen contraindicaciones a los betabloqueantes o hay obesidad o antecedente de epilepsia, se recomienda utilizar topiramato como primera opción. Por el contrario, si el paciente tiene episodios solo de migraña sin aura, es hipertenso, delgado o presenta contraindicaciones para la utilización del topiramato (litiasis renal o glaucoma), se elegirán preferentemente los betabloqueantes. Si el tratamiento con betabloqueantes falla o el paciente no los tolera, se ensayará topiramato

Tabla X. Indicaciones y efectos adversos de los principales fármacos útiles en el tratamiento preventivo de la migraña

Compuesto	Indicaciones	Efectos adversos	
		Frecuentes	Raros
Betabloqueantes	Migraña sin aura Migraña e hipertensión Migraña y temblor	Fatiga Mareo Náuseas Hipotensión ortostática Impotencia Frialdad distal	Depresión Bradicardia Insuficiencia cardíaca Broncoconstricción Insomnio/Pesadillas
Candesartán	Migraña con/sin aura Migraña e hipertensión Migraña y depresión	Fatiga Hipotensión Teratogenicidad	Insuficiencia renal Hipercalemia
Topiramato/ Zonisamida	Migraña con y sin aura Migraña crónica Migraña y sobrepeso	Parestesias distales Síntomas cognitivos Trastornos intestinales Pérdida de peso	Glaucoma Litiasis renal Depresión
Ácido valproico	Migraña con/sin aura refractaria Migraña crónica	Náuseas/Vómitos Somnolencia Sobrepeso Temblor Alopecia Teratogenicidad	Hepatotoxicidad Quistes ováricos Trombocitopenia
Flunarizina	Migraña con y sin aura en niños/Depresión adolescentes o adultos delgados y sin tendencia a la depresión	Somnolencia Sobrepeso	Parkinsonismo Galactorrea
Amitriptilina	Migraña y cefalea tensional Migraña y depresión Migraña e insomnio	Somnolencia Estreñimiento Sobrepeso Sequedad de piel/mucosas Palpitaciones	Síntomas cognitivos Retención urinaria Glaucoma
OnabotulinumtoxinA tipo A	Migraña crónica Migraña episódica de alta frecuencia	Ptosis Cervicalgia	Diplopía Disfagia
Anticuerpos anti-CGRP	Migraña episódica de alta frecuencia Migraña crónica	Dolor local Nasofaringitis	Estreñimiento Raynaud Rash

CGRP: péptido asociado al gen de la calcitonina.



como siguiente opción, y viceversa. Se debe advertir a mujeres en edad fértil de la posible reducción de la eficacia de los anticonceptivos orales cuando se usan conjuntamente con topiramato. Aunque se han descrito casos de pancitopenia con topiramato, no está establecida la necesidad de controles analíticos durante los ciclos de tratamiento para la prevención de la migraña episódica en el adulto. Los betabloqueantes se deben utilizar con precaución en pacientes con diabetes y están contraindicados relativamente en caso de patologías pulmonares obstructivas (asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica) y bloqueos de la conducción cardíaca. En pacientes con asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica se puede optar por un fármaco con perfil de bloqueo más selectivo, como nebivolol.

En pacientes que no responden o no toleran ni los betabloqueantes ni el topiramato, la siguiente opción es la flunarizina, prestando especial atención a sus efectos adversos en mujeres de mediana edad. Como ya se ha comentado, una alternativa aquí serían lisinopril o candesartán. El siguiente paso es el ácido valproico, siempre con monitorización analítica de su posible hepatotoxicidad. No está establecido el tiempo para la realización de analíticas periódicas en pacientes con migraña bajo tratamiento con valproico. Parece sensato monitorizar con hemograma (vigilar plaquetopenia), perfil hepático, coagulación y amonío a los 3 meses del inicio de la prescripción. Si se va a plantear un tratamiento prolongado, se deberían añadir suplementos de calcio por el riesgo de osteoporosis. En mujeres en edad fértil con deseos genésicos, considerar el efecto teratogénico del fármaco. En caso de que la respuesta haya sido insuficiente pero la tolerabilidad haya sido buena, es posible utilizar la combinación de un betabloqueante y un neuromodulador, aunque un ensayo clínico (en migraña crónica) no ha confirmado su eficacia⁹⁹. La razón para utilizarlos conjuntamente es su posible sinergia, al actuar por mecanismos distintos, potencialmente complementarios (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación GECSEN**)^{100,101}.

Diversos estudios han intentado demostrar la eficacia de algunos tratamientos alternativos. Entre ellos merece la pena mencionar el magnesio (400-600 mg/día), la riboflavina (400 mg/día), el extracto de matricaria (*Tanacetum parthenium*) o petasita (*Petasites hybridus*) (**nivel de evidencia II, grado de recomendación C**), si bien esta última ha sido puesta en tela de juicio por casos de insuficiencia hepática y su consumo debería ser solo en preparados que hayan eliminado los carcinógenos y alcaloides hepatotóxicos de la planta¹⁰².

En algunas situaciones, algunos analgésicos han demostrado tener algún papel en la prevención de la migraña. En concreto, los AINE y algunos triptanes de vida media larga como frovatriptán¹⁰³ podrían usarse en ciclos cortos para la prevención de la migraña menstrual (**nivel de evidencia I, grado de recomendación A**).

Anticuerpos frente al péptido asociado al gen de la calcitonina

Ya se ha comentado el bajo uso y la pobre adherencia de los tratamientos preventivos clásicos de la migraña. Está claro que se necesitan nuevas opciones, más específicas y mejor toleradas, para el tratamiento de fondo de esta entidad. En los últimos años la investigación clínica ha permitido el desarrollo de anticuerpos monoclonales específicamente diseñados para la prevención de la migraña, dirigidos a bloquear el péptido asociado al gen de la calcitonina (CGRP) circulante (eptinezumab, fremanezumab y galcanezumab) o directamente su receptor (erenumab)^{104,105}. En el momento de escribir estas líneas, tres de estos anticuerpos han recibido la aprobación de la Agencia Europea del Medicamento (erenumab, galcanezumab y fremanezumab), y ya han sido aprobados para su uso en nuestro país. Sus principales características aparecen resumidas en la **Tabla XI**. Estos anticuerpos han demostrado eficacia sobre placebo en el tratamiento de la migraña episódica y crónica (véase el capítulo de migraña crónica) (**nivel de evidencia I, grado de recomendación A**)^{104,105}. A diferencia de los tratamientos preventivos orales, la respuesta a estos tratamientos se inicia de forma temprana, ya en la primera semana. Eptinezumab es de administración intravenosa, mientras que el resto se administran por vía subcutánea. Su administración es mensual, si bien fremanezumab ha demostrado también eficacia con inyecciones trimestrales. La tolerabilidad de los fármacos es excelente, comparable a la del placebo. Dado su gran peso molecular no pasan la barrera hematoencefálica, por lo que no se asocian a efectos adversos sobre el sistema

Tabla XI. Principales características de los anticuerpos frente al CGRP

	Erenumab	Fremanezumab	Galcanezumab	Eptinezumab
Vía adm.	Subcutánea	Subcutánea	Subcutánea	Intravenosa
Frecuencia	Mensual	Mensual/ trimestral	Mensual	Trimestral
Dosis (mg)	70 o 140	675/trimestre o 225/mes	240 inicio/ 120/mes	100-300
Anticuerpo	Humano	Humanizado	Humanizado	Humanizado
Diana	Receptor CGRP	CGRP ligando	CGRP ligando	CGRP ligando
Receptor amilina	No	Sí	Sí	Sí
Tipo de IgG	IgG2	IgG2	IgG4	IgG1

adm: administración; CGRP: péptido relacionado con el gen de la calcitonina; Ig: inmunoglobulina; mg: miligramo.



nervioso central y, al no sufrir metabolismo intracorporal (se eliminan por el retículo endoplásmico), no son esperables tampoco las interacciones farmacológicas ni daño hepático o renal, como ocurre con los fármacos clásicos. En términos de seguridad, no se han descrito hasta la fecha efectos adversos graves, si bien hay que esperar a su uso continuado y masivo en pacientes migrañosos fuera de los ensayos clínicos^{104,105}.

Teniendo en cuenta que el coste de los anticuerpos frente al CGRP será más elevado que el de los fármacos preventivos disponibles, es necesario llevar a cabo unas recomendaciones de uso. Este capítulo se centrará en aquellas dirigidas a la migraña episódica. La European Headache Federation (EHF) recomienda (con categoría de recomendación de expertos) el uso de estos anticuerpos en aquellos pacientes con migraña episódica que hayan fallado al menos a dos preventivos, entendiendo como fallo la ausencia de respuesta o por no poder ser utilizados como consecuencia de comorbilidades, efectos adversos o mala adherencia y, en el caso de la migraña episódica, sugiere retirar las medicaciones preventivas orales. La EHF recomienda suspender el tratamiento tras 6-12 meses para el caso de la migraña episódica¹⁰⁶. De forma casi simultánea, la American Headache Society (AHS) recomienda, en migraña episódica, su uso en pacientes sin respuesta (tras 6 semanas de tratamiento) o falta de tolerabilidad al menos a dos tratamientos preventivos¹⁰⁷. En el caso de migraña episódica de baja frecuencia (de 4 a 7 días de cefalea al mes) se requeriría, además, que el paciente presente una discapacidad moderada-grave medida mediante las escalas MIDAS (*Migraine Disability Assessment*) (> 11) o HIT-6 (*Headache Impact Test questionnaire*) (> 50). La AHS recomienda valorar estos fármacos tras tres dosis (dos en el caso de administración trimestral) y continuar el tratamiento si se alcanza una reducción de al menos el 50% en los días de cefalea al mes o una mejoría significativa en escalas validadas de impacto y calidad de vida¹⁰⁷. Ambas sociedades recomiendan evitar el uso de los anticuerpos en el embarazo, lactancia y en pacientes con antecedentes de ictus o cardiopatía isquémica o renal. Muy recientemente en nuestro país ha sido aprobada la financiación pública de erenumab y galcanezumab en pacientes adultos con 8 o más días de migraña/mes (migraña episódica de alta frecuencia y migraña crónica) y tres o más fracasos a tratamientos preventivos previos utilizados a dosis suficientes durante al menos 3 meses, siendo uno de estos tratamientos onabotulinumtoxinA en el caso de la migraña crónica^{108,109}. Se espera la aprobación de fremanezumab con las mismas indicaciones a lo largo de este año.

Bloqueos anestésicos

Los estudios realizados para evaluar la eficacia de los bloqueos anestésicos de los nervios occipitales presentan algunas limitaciones metodológicas, en rela-

ción con la elección del placebo, ciego, tiempo de seguimiento, frecuencia de infiltraciones, heterogeneidad de anestésicos y corticoides empleados y empleo de medicación preventiva concomitante. El bloqueo del nervio occipital mayor es eficaz como tratamiento sintomático del ataque de migraña (**nivel de evidencia I, grado de recomendación A**). Aunque algunos estudios sugieren que podría ser eficaz en la prevención de la migraña episódica, el grado de evidencia es menor (**nivel de evidencia III, grado de recomendación C**)^{75,110}.

OnabotulinumtoxinA tipo A

En ensayos clínicos controlados, el uso de onabotulinumtoxinA tipo A (onabotA) ha demostrado su eficacia sobre placebo en la migraña crónica¹¹¹ y no en la migraña episódica¹¹². Ya se han comentado al inicio de este capítulo las grandes similitudes entre migraña crónica y migraña de alta frecuencia (10-14 días de cefalea al mes)^{104,113}, por lo que no sería de extrañar que la onabotulinumtoxinA tipo A pudiera ser eficaz también en el subgrupo de pacientes con migraña de alta frecuencia, como sugieren algunos estudios abiertos en nuestro medio¹¹⁴⁻¹¹⁶. Por tanto, este fármaco podría considerarse también en pacientes con migraña episódica de alta frecuencia que no toleren o no respondan adecuadamente a los fármacos preventivos orales (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación GECSEN**).

Dispositivos neuromoduladores

En los últimos años se han desarrollado varios dispositivos de neuromodulación que actúan a nivel central o periférico en el tratamiento de cefaleas y neuralgias craneofaciales refractarias a los tratamientos farmacológicos. El principio subyacente del tratamiento neuromodulador es el bloqueo o modificación controlada y reversible del sistema nociceptivo a través de la estimulación de los nervios periféricos, del nervio vago, médula espinal cervical o del cerebro a nivel cortical o profundo.

Algunos dispositivos de neuromodulación son de autoaplicación externa (no invasivos) y otros requieren implantación quirúrgica (invasivos), habitualmente costosos y complejos y que, por tanto, exigen un alto grado de especialización. El GECSEN ha elaborado recientemente, junto con la Sociedad Española de Neurocirugía, una Guía de recomendaciones de uso de estos dispositivos en el tratamiento de las cefaleas¹¹³. La mayoría de ellas van dirigidas a pacientes con migraña crónica o cefalea en racimos refractarias. En este apartado se hará referencia solo a aquellas recomendaciones dirigidas a pacientes con migraña episódica.



Comenzaremos por las técnicas no invasivas. De acuerdo con esta guía, la neuromodulación del nervio supraorbitario en el tratamiento sintomático del ataque de migraña y en el tratamiento preventivo de la migraña episódica tiene un **nivel de evidencia II, grado de recomendación B**. La estimulación magnética transcraneal de pulso simple en el tratamiento sintomático de los ataques de migraña presenta un **nivel de evidencia II, grado de recomendación B**, y en el tratamiento preventivo de la migraña alcanza un **nivel de evidencia III, grado de recomendación B**.

La eficacia de la estimulación del nervio vago en el tratamiento sintomático de los ataques de migraña tiene un **nivel de evidencia II, grado de recomendación A**, y en el tratamiento preventivo de la migraña presenta un **nivel de evidencia II, grado de recomendación B**. Es importante recordar que los ensayos clínicos con estos dispositivos no han seguido fielmente las recomendaciones de la IHS, por lo que estas recomendaciones han de ser tomadas con cautela.

En cuanto a las opciones invasivas, que incluyen neuromodulación de ramas terminales del nervio trigémino, neuromodulación del tracto trigeminal, neuromodulación del ganglio esfenopalatino, neuromodulación bilateral de los nervios occipitales y neuromodulación cerebral profunda, no existe evidencia de eficacia en la migraña episódica. Concretamente, la guía indica que para la neuromodulación de los nervios occipitales existe un nivel b de ineficacia como tratamiento preventivo I, con **grado de recomendación A**, por lo que no está indicada en ningún paciente con migraña, y mucho menos episódica¹¹³.

Opciones de futuro

En el momento de escribir estas líneas, la Food and Drug Administration ha aprobado como tratamiento sintomático de la migraña un agonista selectivo de los receptores 5-HT_{1F}, lasmiditán. Lasmiditán ha demostrado eficacia sobre placebo con esta indicación¹¹⁷. Su ventaja es su indemnidad cardiovascular, al no estimular los receptores 5-HT_{1B} como hacen los triptanes, por lo que sería un fármaco ideal en pacientes con contraindicaciones cardiovasculares para el uso de AINE, ergóticos o triptanes. Sin embargo, sus niveles de eficacia parecen ser algo inferiores a los de los triptanes, y su tasa de efectos adversos sobre el sistema nervioso central, tipo somnolencia o mareo, es significativa.

Tras la constatación de su potencial hepatotoxicidad, el desarrollo de los primeros antagonistas orales del CGRP, conocidos como "gepantes", se abandonó. En los últimos años se ha desarrollado una segunda generación de antagonistas orales de CGRP, de molécula más pequeña y desprovistos de hepatotoxicidad.

Ubrogepante y rimegepante como tratamiento sintomático han demostrado ser superiores frente a placebo^{118,119}. Actualmente, se están ensayando para el tratamiento preventivo de la migraña.

BIBLIOGRAFÍA

1. Guerrero AL, Rojo E, Herrero S, Neri MJ, Bautista L, Peñas ML, et al. Characteristics of the first 1000 headaches in an outpatient headache clinic registry. *Headache*. 2011;51:226-31.
2. Lainez JM, Vioque J, Hernández-Aguado I, Titus F. Prevalence of migraine in Spain. En: Olesen J, editor. *Headache classification and epidemiology*. New York: Raven Press Ltd.; 1994. p. 221-5.
3. Matías-Guiú J, Porta-Etesam J, Mateos V, Díaz-Insa S, López-Gil A, Fernández C. One-year prevalence of migraine in Spain: A nationwide population-based survey. *Cephalalgia*. 2011;31:463-70.
4. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388:1545-602.
5. Lainez JM, Monzón MJ; the Spanish Occupational Migraine Study Group. The socio-economic impact of migraine in Spain. En: Olesen J, Steiner TJ, Lipton RB, editores. *Reducing the burden of headache*. Oxford: Oxford; 2003. p. 255-9.
6. Bloudek LM, Stokes M, Buse DC, Wilcox TK, Lipton RB, Goadsby PJ, et al. Cost of healthcare for patients with migraine in five European countries: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *J Headache Pain*. 2012;13:361-78.
7. ACEMIG. Impacto y situación de la migraña en España: Atlas 2018. Disponible en: www.dolordecabeza.net
8. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38:1-211.
9. Pringsheim T, Davenport WJ, Mackie G, Worthington I, Aubé M, Christie S, et al, on behalf of the Canadian Headache Society Prophylactic Guidelines Development Group. Canadian Headache Society Guideline for migraine prophylaxis. *Can J Neurol Sci*. 2012;39 (Suppl 2):S1-S62.
10. Worthington I, Pringsheim T, Gaweł MJ, Gladstone J, Cooper P, Dilli E, et al; Canadian Headache Society Acute Migraine Treatment Guideline Development Group. Canadian Headache Society Guideline: acute drug therapy for migraine headache. *Can J Neurol Sci*. 2013;40;5(Suppl. 3):S1-S80.
11. Bendtsen L, Birk S, Kasch H, Aegidius K, Sorensen PS, Thomsen LL, et al; Danish Headache Society. Reference programme: diagnosis and treatment of headache disorders and facial pain. Danish Headache Society. 2nd Edition. 2012. *J Headache Pain*. 2012;13(Suppl. 1):S1-S29.
12. Silberstein SD. Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2000;55:754-62.
13. Silberstein SD, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E. Evidence-based guideline update: Pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in



- adults. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology*. 2012;78:1337-45.
14. Holland S, Silberstein SD, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E. Evidence-based guideline update: NSAIDs and other complementary treatments for episodic migraine prevention in adults. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology*. 2012;78:1346-53.
 15. Evers S, Áfra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine-revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2009;16:968-81.
 16. Loder E, Burch R, Rizzoli P. The 2012 AHS/AAN Guidelines for prevention of episodic migraine: A summary and comparison with other recent clinical practice guidelines. *Headache*. 2012;52:930-45.
 17. Dowson AJ, Lipscombe S, Sender J, Rees T, Watson D; MIPCA Migraine Guidelines Development Group. Migraine in Primary Care Advisors. *Curr Med Res Opin*. 2002;18:414-39.
 18. Lanteri-Minet M, Valade D, Géraud G, Lucas C, Donnet A. Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant. *Rev Neurol (Paris)*. 2013;169:14-29.
 19. Diener HC, Brune K, Gerber WD, Gobel H, Pfaffenrath V. Treatment of migraine attacks and migraine prophylaxis: recommendations of the German Migraine and Headache Society. *Med Monatsschr Pharm*. 1998;21:30-9.
 20. Schuurmans A, van Weel C. Pharmacologic treatment of migraine. Comparison of guidelines. *Can Fam Physician*. 2005;51:838-43.
 21. Sarchielli P, Granella F, Prudenizano MP, Pini LA, Guidetti V, Bono G, et al. Italian Guidelines for primary headaches: 2012 revised version. *J Headache Pain*. 2012;13(Suppl 2) S31-S70.
 22. MacGregor EA, Steiner TJ, Davies PTG. British Association for the Study of Headache. Guidelines for All Healthcare Professionals in the Diagnosis and Management of Migraine, Tension-Type, Cluster and Medication-Overuse Headache. Disponible en: www.bash.org.uk
 23. Serrano D, Lipton RB, Scher AI, Reed ML, Stewardt WBF, Adams AM, et al. Fluctuations in episodic and chronic migraine status over the course of one year: implications for diagnosis, treatment and clinical trial design. *J Headache Pain*. 2017;18:101.
 24. Torres-Ferrús M, Quintana M, Fernández-Morales J, Álvarez-Sabín J, Pozo-Rosich P. When does chronic migraine strike? A clinical comparison of migraine according to the headache suffered per month. *Cephalalgia*. 2017;37:104-13.
 25. Lipton R, Serrano D, Pavlovic J, Manack A, Reed M, Turkel C, et al. Improving the classification of migraine subtypes: an empirical approach based on factor mixture models in the American Migraine Prevalence and prevention (AMPP) study. *Headache*. 2014;54:830-49.
 26. Chalmer MA, Hansen TF, Lebedeva ER, Dodick DW, Lipton RB, Olesen J. Proposed new diagnostic criteria for chronic migraine. *Cephalalgia*. 2020;40(4):399-406.
 27. Kelman L. The premonitory symptoms (prodrome): a tertiary care study of 893 migraineurs. *Headache*. 2004;44:865-72.
 28. Quintela E, Castillo J, Muñoz P, Pascual J. Premonitory and resolution symptoms in migraine: a prospective study in 100 unselected patients. *Cephalalgia*. 2008;26:1051-60.

29. Kelman L. The posdrome of the acute migraine attack. *Cephalalgia*. 2006;26:214-20.
30. Lance JW, Anthony M. Some clinical aspects of migraine: a prospective study of 500 patients. *Arch Neurol*. 1966;15:356-61.
31. Ramón C, Mauri G, Vega J, Para M, Rico M, Pascual J. Diagnostic distribution of 100 unilateral, side-locked headache consulting in a specialised clinic. *Eur Neurol*. 2013;69:289-91.
32. Olesen J. Some clinical features of the migraine attack: an analysis of 750 patients. *Headache*. 1978;18:268-71.
33. De Carlo D, Dal Zotto L, Perissinotto E, Gallo L, Gatta M, Balottin U, et al. Osmophobia in migraine classification: a multicentre study in juvenile patients. *Cephalalgia*. 2010;30:1486-94.
34. Rusell MB, Olesen J. A nosographic analysis of the migraine aura in a general population. *Brain*. 1966;119:355-61.
35. Yanguela J, Pareja JA, López N, Sánchez del Río M. Trochleitis and migraine headache. *Neurology*. 2002;58:802-5.
36. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: the utility of neuroimaging in the evaluation of headache in patients with normal neurological examinations. *Neurology*. 1994;44:1353-4.
37. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: the electroencephalogram in the evaluation of headache. *Neurology*. 1995;45:1411-3.
38. Kelman L. The triggers or precipitants of the acute migraine attack. *Cephalalgia*. 2007;27(5):394-402.
39. Mateos V, Pascual J, Pareja J, eds. *Tratado de cefaleas*. Madrid: Ergon; 2009.
40. Riesco N, García-Cabo C, Pascual J. Migraña. *Med Clin*. 2016;146:35-9.
41. Pascual J. Tratamiento de la migraña en el año 2020. *Med Clin*. 2019;152:226-8.
42. Marmura MJ, Silberstein SD, Schwedt TJ. The acute treatment of migraine in adults: the American Headache Society evidence assessment of migraine pharmacotherapies. *Headache*. 2015;55:3-20.
43. Tfelt-Hansen P, Rolan P. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the acute treatment of migraines. En: Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan NM, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, editores. *The headaches*, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 449-58.
44. Tfelt-Hansen P, Saxena PR, Dahlof C, Pascual J, Láinez M, Henry P, et al. Ergotamine in the acute treatment of migraine: a review and European consensus. *Brain*. 2000;123:9-18.
45. The Multinational Oral Sumatriptan and Cafergot Comparative Study Group. A randomized, double-blind comparison of sumatriptan and Cafergot in the acute treatment of migraine. *Eur Neurol*. 1991;31:314-22.
46. Diener HC, Jansen JP, Reches A, Pascual J, Pitei D, Steiner TJ; Eletriptan and Cafergot Comparative Study Group. Efficacy, tolerability and safety of oral eletriptan and ergotamine plus caffeine (Cafergot) in the acute treatment of migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled comparison. *Eur Neurol*. 2002;47:99-107.
47. Vhrstie S, Gobel H, Mateos V, Allen C, Vrijens F, Shivaprakash M; Rizatriptan- Ergotamine/ Caffeine Preference Study Group. Crossover Comparison of Efficacy and Preference for Rizatriptan 10 mg versus Ergotamine/Caffeine in Migraine. *Eur Neurol*. 2003;49:20-9.
48. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PG. Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D} agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet*. 2001;358:1688-75.



49. Ferrari MD, Goadsby PG, Roon KI, Lipton RB. Triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D} agonists) in migraine: detailed results and methods of a meta-analysis of 53 trials. *Cephalalgia*. 2002;22:633-58.
50. Pascual J, Mateos V, Roig C, Sánchez del Río M, Jiménez D. Marketed oral triptans in the acute treatment of migraine: a systematic review on efficacy and tolerability. *Headache*. 2007;47:1152-68.
51. Dodick D, Lipton RB, Martin V, Papademetriou V, Rosamond W, MaassenVanDenBrink A, et al; Triptan Cardiovascular Safety Expert Panel. Consensus statement: cardiovascular safety profile of triptans (5-HT agonists) in the acute treatment of migraine. *Headache*. 2004;44:414-25.
52. Johnston MM, Rapoport AM. Triptans for the management of migraine. *Drugs*. 2010;70:1505-18.
53. Dodick DW. Triptan nonresponder studies: implications for clinical practice. *Headache*. 2005;45:156-62.
54. Diener HC, Gendolla A, Gebert I, Beneke M. Almotriptan in migraine patients who respond poorly to oral sumatriptan: a double-blind, randomized trial. *Eur Neurol*. 2005;53:41-8.
55. Farkkila M, Olesen J, Dahlof C, Stovner LJ, ter Brugge JP, Rasmussen S, et al. Eletriptan for the treatment of migraine in patients with previous poor response or tolerance to oral sumatriptan. *Cephalalgia*. 2003;23:463-71.
56. Loder E. Triptan therapy in migraine. *N Engl J Med*. 2010;363:63-70.
57. Smith TR, Sunshine A, Stark SR, Littlefield de, Spruill SE, Alexander WJ. Sumatriptan and naproxen sodium for the acute treatment of migraine. *Headache*. 2005;45:983-91.
58. Orr SL, Aubé M, Becker WJ, Davenport WJ, Dilli E, Dodick D, et al. Canadian Headache Society systematic review and recommendations on the treatment of migraine pain in emergency settings. *Cephalalgia*. 2015;35(3):271-84.
59. Rozen TD. Emergency Department and Inpatient Management of Status Migrainosus and Intractable Headache. *Continuum (Minneapolis)*. 2015;21(4 Headache):1004-17.
60. Derry CJ, Derry S, Moore RA. Sumatriptan (subcutaneous route of administration) for acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2:CD009665.
61. Meredith JT, Wait S, Brewer KL. A prospective double-blind study of nasal sumatriptan versus IV ketorolac in migraine. *Am J Emerg Med*. 2003;21:173-5.
62. Duarte C, Dunaway F, Turner L, Aldag J, Frederick R. Ketorolac versus meperidine and hydroxyzine in the treatment of acute migraine headache: A randomized, prospective, double-blind trial. *Ann Emerg Med*. 1992;21:1116-21.
63. Bigal ME, Bordini CA, Speciali JG. Intramuscular diclofenac in the acute treatment of migraine: A double-blind placebo controlled study. *Arquivos Neuro-Psiquiat*. 2002;60:410-5.
64. Gungor F, Akyol KC, Kesapli M, Celik A, Karaca A, Bozdemir MN, et al. Intravenous dextropropofol vs placebo for migraine attack in the emergency department: A randomized, placebo-controlled trial. *Cephalalgia*. 2016;36:179-84.
65. Diener HC. Efficacy and safety of intravenous acetylsalicylic acid lysinate compared to subcutaneous sumatriptan and parenteral placebo in the acute treatment of migraine. A double-blind, double-dummy, randomized, multicenter, parallel group study. The ASASUMAMIG Study Group. *Cephalalgia*. 1999;19:581-8.
66. Bigal ME, Bordini CA, Tepper SJ, Speciali JG. Intravenous dipyrone in the acute treatment of migraine without aura and migraine with aura: a randomized, double blind, placebo controlled study. *Headache*. 2002;42:862-71.

67. Bigal ME, Bordini CA, Speciali JG. Intravenous metamizol (Dipyrone) in acute migraine treatment and in episodic tension-type headache – a placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 2001;21:90-5.
68. Friedman BW, Corbo J, Lipton RB, Bijur PE, Esses D, Solorzano C, et al. A trial of metoclopramide vs sumatriptan for the emergency department treatment of migraines. *Neurology*. 2005;64:463-8.
69. Friedman BW, Mulvey L, Esses D, Solorzano C, Paternoster J, Lipton RB, et al. Metoclopramide for acute migraine: A dose-finding randomized clinical trial. *Ann Emerg Med*. 2011;57:475-82.
70. 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.
71. Cameron JD, Lane PL, Speechley M. Intravenous chlorpromazine vs intravenous metoclopramide in acute migraine headache. *Acad Emerg Med*. 1995;2:597-602.
72. Woldeamanuel YW, Rapoport AM, Cowan RP. The place of corticosteroids in migraine attack management: A 65-year systematic review with pooled analysis and critical appraisal. *Cephalalgia*. 2015;35:996-1024.
73. Gladstone J, Cooper P, Dilli E, Aube M, Leroux E, Becker WJ; on behalf of the Canadian Headache Society Acute Migraine Treatment Guideline Development Group. Pharmacological Acute migraine Treatment Strategies: Choosing the Right Drug for a Specific Patient. *Can J Neurol Sci*. 2013;40: Suppl. 3:S33-S62.
74. Edwards KR, Norton J, Behnke M. Comparison of intravenous valproate versus intramuscular dihydroergotamine and metoclopramide for acute treatment of migraine headache. *Headache*. 2001;41:976-80.
75. Santos Lasaosa S, Cuadrado Pérez ML, Guerrero Peral AL, Huerta Villanueva M, Porta-Etessam J, Pozo-Rosich P, et al. Guía consenso sobre técnicas de infiltración anestésica de nervios pericraneales. *Neurología*. 2017;32:316-30.
76. Bennett MH, French C, Schnabel A, Wasiak J, Kranke P. Normobaric and hyperbaric oxygen therapy for migraine and cluster headache. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;16:CD005219.
77. Mateos V, Porta-Etessam J, Armengol-Bertolín S, Larios C, García M. Situación de partida y abordaje asistencial de la migraña en las consultas de neurología de España. Estudio PRIMERA. *Rev Neurol*. 2012;55:577-84.
78. Tfelt-Hansen P. Prioritizing prophylactic treatment of migraines. En: Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan NM, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, editores. *The Headaches*, 3rd edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 567-8.
79. Tfelt-Hansen P, Rolan P. β -adrenoceptor blocking drugs in migraine prophylaxis. En: Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan NM, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, editores. *The Headaches*, 3rd edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 519-28.
80. Schellenberg R, Lichtenthal A, Wöhling H, Graf C, Brixius K. Nebivolol and metoprolol for treatment migraine: an advance on bet-ablocker treatment? *Headache*. 2008; 48:118-25.
81. Brandes J, Saper JR, Diamond M, Couch JR, Lewis DW, Schmitt J, et al; MIGR-002 Study Group. Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:965-73.
82. Diener HC, Tfelt-Hansen P, Dahlof C, Láinez MJA, Sandrini G, Wang SJ, et al; MIGR-003 Study Group. Topiramate in migraine prophylaxis. Results from a placebo-controlled trial with propranolol as active control. *J Neurol*. 2004;251:943-50.



83. Silberstein SD, Neto W, Schmitt JJ, Jacobs D. Topiramate in migraine prevention: results of a large controlled trial. *Arch Neurol.* 2004;61:490-5.
84. Pascual J, Sánchez del Río M, Mateos V, Láinez JM, Hernández-Gallego J, Leira R, Jiménez MD. Topiramate for patients with refractory migraine: an observational, multicenter study in Spain. *Neurología.* 2004;18:364-7.
85. Freitag FG, Collins SD, Carlson HA, Goldstein J, Saper J, Silberstein S, et al; Depakote ER Migraine Study Group. A randomized trial of divalproex sodium extended-release tablets in migraine prophylaxis. *Neurology.* 2002;58:1652-9.
86. Klapper J. Divalproex sodium in migraine prophylaxis: a dose-controlled study. *Cephalalgia.* 1997;17:103-8.
87. Mathew NT, Saper JR, Silberstein SD, Rankin L, Markley HG, Solomon S, et al. Migraine prophylaxis with divalproex. *Arch Neurol.* 1995;52:281-6.
88. Silberstein SD. Divalproex sodium in headache: literature review and clinical guidelines. *Headache.* 1996;36:547-5.
89. Pascual-Gómez J, Gracia-Naya M, Leira R, Mateos V, Álvaro-González LC, Hernando I, et al. Zonisamida en el tratamiento preventivo de la migraña refractaria. *Rev Neurol.* 2010;50:129-32.
90. Fogleman CD. Gabapentin or the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Am Fam Physician.* 2014;89:714-5.
91. Mulleners WM, McCrory DC, Linde M. Antiepileptics in migraine prophylaxis: an updated Cochrane review. *Cephalalgia.* 2015;35:51-62.
92. Pascual J, Caminero AB, Mateos V, Roid C, Leira R, García-Moncó C, et al. Preventing disturbing migraine aura with lamotrigine: an open study. *Headache.* 2004;44:1024-8.
93. Pascual-Gómez J. Papel de los neuromoduladores en el tratamiento preventivo de la migraña. *Rev Neurol.* 2009;49:25-32.
94. Leone M, Grazi L, La Mantia L, Bussone G. Flunarizine in migraine: a mini-review. *Headache.* 1991;31:388-91.
95. Toda N, Tfelt-Hansen P. Calcium antagonists in migraine prophylaxis. En: Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan NM, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, editores. *The headaches*, 3rd edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 539-44.
96. Gales BJ, Bailey EK, Reed AN, Gales MA. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers for the prevention of migraines. *Ann Pharmacother.* 2010;44:360-6.
97. Couch JR; Amitriptyline Versus Placebo Study Group. Amitriptyline in the prophylactic treatment of migraine and chronic daily headache. *Headache.* 2011;51:33-5.
98. Ozyalcin SN, Talu GK, Kizitan E, Yucel B, Ertas M, Disci R. The efficacy and safety of venlafaxine in the prophylaxis of migraine. *Headache.* 2005;45:144-52.
99. Silberstein SD, Dodick DW, Lindblad AS, Holroyd K, Harrington M, Mathew NT, et al; Chronic Migraine Treatment Trial Research Group. Randomized, placebo-controlled trial of propranolol added to topiramate in chronic migraine. *Neurology.* 2012;78(13):976-84.
100. Pascual J, Leira R, Láinez JM. Combined therapy for migraine prevention? Clinical experience with a beta-blocker plus sodium valproate in 52 resistant migraine patients. *Cephalalgia.* 2003;23:961-2.
101. Pascual J, Rivas MT, Leira R. Testing the combination beta-blocker plus topiramate in refractory migraine. *Acta Neurol Scand.* 2007;115:81-3.
102. Maizels M, Blumenfeld A, Burchette R. A combination of riboflavin, magnesium and feverfew for migraine prophylaxis: a randomized trial. *Headache.* 2004;44:885-90.

103. Brandes JL, Poole A, Kallela M, Schreiber CP, MacGregor EA, Silberstein SD, et al. Short-term frovatriptan for the prevention of difficult-to-treat menstrual migraine attacks. *Cephalalgia*. 2009;29:1133-48.
104. Santos-Lasaosa S, Belvis R, Cuadrado ML, Díaz-Insa S, Gago-Veiga A, Guerrero-Peral AL, et al. CGRP en migraña: de la fisiopatología a la terapéutica. *Neurología*. 2019; DOI: 10.1016/j.nr.2019.03.013
105. Charles A, Pozo-Rosich P. Targeting calcitonin gene-related peptide: a new era in migraine therapy. *Lancet*. 2019;394:1765-74.
106. Sacco S, Bendtsen L, Ashina M, Reuter M, Terwindt G, Mitsikostas DD, et al. European Headache Federation Guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene-related peptide or its receptor for migraine prevention. *J Headache Pain*. 2019;20: DOI:10.1186/s10194-018-0955-y
107. American Headache Society. The American Headache Society position statement on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache*. 2019;59:1-18.
108. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de posicionamiento terapéutico de erenumab (Aimovig) en la profilaxis de la migraña. IPT, 62/2019. 15 de noviembre de 2019. Disponible en: www.aemps.gob.es
109. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de posicionamiento terapéutico de erenumab (Emgality) en la profilaxis de la migraña. IPT, 63/2019. 15 de noviembre de 2019. Disponible en: www.aemps.gob.es
110. Korucu O, Dagar S, Çorbacıoglu K, Emektar E, Cevik Y. The effectiveness of greater occipital nerve blockade in treating acute migraine related headaches in emergency departments. *Acta Neurol Scand*. 2018;138:212-8.
111. Dodick DW, Turkel CC, De Gryse RE, Aurora SK, Silberstein SD, Lipton RB, et al; PREEMPT Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache*. 2010;50:921-6.
112. Relja M, Poole AC, Schoenen J, Pascual J, Lei X, Thompson C; European BoNTA Headache Study Group. A multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study of multiple treatments of botulinum toxin type A (BoNTA) for the prophylaxis of episodic migraine headaches. *Cephalalgia*. 2007;27:492-503.
113. Belvis R, Irimia P, Seijo-Fernández F, Paz J, García-March G, Santos-Lasaosa, et al. Neuromodulación en cefaleas y neuralgias faciales. Guía de la Sociedad Española de Neurología y de la Sociedad Española de Neurocirugía. *Neurología*. En prensa.
114. Palma JA, Irimia P, Fernández-Torrón R, Ortega-Cubero S, Riverol M, Luquin MR, et al. Experiencia clínica del tratamiento con onabotulinumtoxin A en pacientes con migraña refractaria. *Rev Neurol*. 2012;54(12):705-11.
115. Velasco-Juanes F, Gómez-Esteban JC, Fernández-Valle T, Matute-Nieves A, Almeida-Velasco J, Lloret-Villas M, et al. Clinical treatment of chronic and episodic migraine with onabotulinumtoxinA in a real-world setting. *Drugs Ther Perspect*. 2013. DOI: 10.1007/s40267-018-0511-5
116. Alpuente J, Gallardo VJ, Torres-Ferrús M, Álvarez-Sabín J, Pozo-Rosich P. Early efficacy and late gain in chronic and high-frequency episodic migraine with onabotulinumtoxinA. *Eur J Neurol*. 2019;26:1464-70.
117. Kuca B, Silberstein SD, Wietcha L, Berg PH, Dozier G, Lipton RB; COL MIG-301 Study Group. Lasmiditan is an effective acute treatment for migraine: A phase 3 randomized study. *Neurology*. 2018;81:2222-32.



118. Lipton RB, Croop R, Stock EG, Morris BA, Frost M, Dubowchik GM, et al. Rimegepant, an oral calcitonin gen-related peptide receptor antagonist for migraine. *N Engl J Med*. 2019;381:142-9.
119. Lipton RB, Dodick DW, Ailani J, Lu K, Finnegan M, Szegedi A, et al. Effect of ubrogepant vs placebo on pain and the most bothersome associated symptom in the acute treatment of migraine: the ACHIEVE II randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;322:1887-98.

Capítulo 4

MIGRAÑA CRÓNICA



Ángel Luis Guerrero Peral, Juan Carlos García-Moncó Carrá,
Agustín Oterino Durán, Samuel Díaz Insa, Pablo Irimia Sieira

CONCEPTO Y DIAGNÓSTICO

Desde la última edición de estas Guías se ha publicado la versión final de la 3.^a edición de la Clasificación Internacional de Cefaleas (CIC)¹. Se considera que la migraña crónica (MC) evoluciona desde una forma episódica y el diagnóstico requiere que el paciente presente al menos 15 días de cefalea al mes durante más de 3 meses, siendo esta de características migrañosas al menos 8 días al mes (**Tabla I**). De la misma manera, el uso excesivo de medicación sintomática no excluye el diagnóstico de MC.

El criterio diagnóstico de MC que indica que el número de días de cefalea sea ≥ 15 días al mes ha sido establecido por un consenso de expertos, por lo que es posible que este punto de corte se revise en futuras clasificaciones. De hecho, desde el punto de vista clínico, los pacientes con MC y migraña episódica de alta frecuencia presentan necesidades de atención médica y discapacidad comparables, y el abordaje terapéutico es muy similar^{2,3}.

Hoy por hoy, el diagnóstico de MC es clínico, siendo innecesaria, en la mayoría de las ocasiones, la realización de exploraciones complementarias, como se reseña en el capítulo anterior de esta Guía⁴. Es fundamental, por tanto, realizar una correcta anamnesis, y se han desarrollado herramientas que ayudan a diagnosticar esta entidad⁵.

A lo largo de los últimos años, un gran número de grupos de investigación están buscando biomarcadores de esta entidad. Por citar dos de los más destacados,

Tabla I. Migraña crónica. Criterios diagnósticos de la CIC-3

-
- A.** Cefalea (tipo tensional o migrañoso) durante un período de 15 o más días al mes durante más de 3 meses que cumple los criterios B y C
-
- B.** Aparece en un paciente que ha sufrido al menos cinco ataques que cumplen los criterios B-D para la migraña sin aura y/o los criterios B y C de la migraña con aura
-
- C.** Durante un período de 8 o más días al mes por espacio de más de 3 meses cumple cualquiera de los siguientes:
- Criterios C y D para la migraña sin aura
 - Criterios B y C para la migraña con aura
 - En el momento de la aparición el paciente cree que es migraña, y se alivia con un triptán o derivados ergóticos
-
- D.** Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la CIC-3
-

CIC: Clasificación Internacional de Cefaleas.

Nota: Los criterios B, C y D para migraña sin y con aura se recogen en el capítulo de migraña episódica de esta Guía.



los niveles en sangre de péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP)⁶ o el depósito de hierro en sustancia gris periacueductal en resonancia magnética⁷ han sido propuestos como potenciales biomarcadores de MC.

Pese a que las recomendaciones dirigidas a los profesionales de atención primaria recogen el concepto de MC⁸, lo cierto es que en este nivel asistencial existe un infrarreconocimiento de esta entidad, lo que genera considerables retrasos en el diagnóstico^{9,10}, la solicitud de pruebas innecesarias y la prescripción de tratamientos inadecuados¹¹. Recientemente, los datos del Atlas español de la migraña revelaron que en el 80% de los pacientes con MC se requiere una consulta de neurología para llegar al diagnóstico, y este se demora más allá de 7 años tras la aparición de los primeros síntomas¹².

IMPACTO E HISTORIA NATURAL

Conocemos que el coste estimado derivado de la MC en nuestro país es de 12.970 euros por paciente/año y de 5.041 para la episódica. Además, más del 55% del coste depende del gasto indirecto (absentismo y pérdida de productividad)¹². En estudios comparativos con otros países, el coste derivado de la atención a estos pacientes en España es superior al de países de nuestro entorno, quizá como consecuencia de visitas a urgencias, hospitalizaciones y realización excesiva de exploraciones complementarias^{12,13}.

El hecho de vivir con migraña, sobre todo con MC, afecta a todos los ámbitos de la vida del paciente. No solo a los puramente económicos o relacionados con su salud general, sino también a su estabilidad vital, psicológica, laboral y personal^{12,14-16}.

Se estima que el 2-7% de los pacientes con migraña episódica evolucionan cada año hacia una forma crónica¹⁷⁻²⁰. Por otro lado, en el estudio CaMEO se ha visto que casi un 75% de los pacientes con diagnóstico de MC presentan menos de 15 días de cefalea al mes como mínimo una vez en el transcurso de un año de seguimiento²⁰.

EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

La prevalencia de la MC oscila entre el 0,5 y el 2,4%^{21,22}. Se observa más en mujeres²³ en edades medias de la vida y con ingresos económicos modestos²⁴.

Múltiples estudios han intentado identificar cuáles son los factores de riesgo que favorecen la evolución a MC, si bien son heterogéneos en cuanto a diseño

y la mayoría de ellos no han utilizado los criterios de la CIC-3. Recientemente se han publicado dos revisiones sistemáticas al respecto^{25,26}.

Analizando la calidad de los estudios que han abordado este tema, el mayor nivel de evidencia como factor predictor de evolución de una forma episódica a crónica es la frecuencia de días de cefalea al mes mayor de 10²⁶⁻²⁸. Con un nivel de evidencia moderado destacan la coexistencia de depresión^{26,28,29} y el bajo nivel socioeconómico^{26,28,30}. El papel del uso excesivo de medicación sintomática en la evolución a MC es controvertido^{25,26}. Sin embargo, es recomendable reducir el uso de analgésicos, sobre todo ergóticos, triptanes, opiáceos, barbitúricos y combinaciones de fármacos¹⁷.

Otros potenciales factores de riesgo con menor nivel de evidencia son el género masculino y una menor edad de aparición de la migraña (en ambos casos en adolescentes)³¹, la obesidad^{31,32} o el uso excesivo de cafeína^{18,33}. También se ha propuesto la presencia de eventos vitales estresantes³⁴.

Determinadas características de los ataques de migraña podrían asociarse a la evolución a MC, como la presencia de náuseas persistentes³⁵, alodinia³⁶, así como la falta de eficacia del tratamiento sintomático³⁷.

Además de la depresión, otras comorbilidades que pueden favorecer la evolución a MC son el asma³⁸, otras enfermedades que cursan con dolor crónico³⁹, trastornos del sueño como el síndrome de apnea/hipopnea del sueño (SAHS)^{40,41} o el insomnio⁴². Finalmente, también la presencia de traumatismos craneocervicales se ha propuesto como un factor de riesgo⁴³.

Existe un estudio transversal que tiene en cuenta específicamente los factores que pueden estar relacionados con la aparición de MC asociada a uso excesivo de medicación. Entre ellos aparecen el estado civil (estar soltero es factor protector), menor edad al aparecer la migraña, menor ejercicio físico, el uso al menos de un preventivo, la presencia de depresión o insomnio, el uso de anticonceptivos hormonales o los traumatismos craneales⁴⁴.

Los principales factores de riesgo, clasificados como modificables y no modificables, se recogen en la **Tabla II**.

Quizá la mejor manera de entender esta información es con un símil de umbrales: factores predisponentes junto a un aumento del número de ataques provocan una disminución del umbral necesario para desencadenar otros ataques de migraña, favoreciendo con ello la aparición de MC³⁷.



Tabla II. Factores de riesgo relacionados con la cronificación de la migraña

No modificables	Modificables
• Eventos vitales estresantes • Náusea persistente en los ataques de migraña • Alodinia en los ataques de migraña • Asma • Otras enfermedades con dolor crónico • Traumatismos craneocervicales	• Elevada frecuencia de crisis • Depresión • Escasos ingresos económicos • Uso excesivo de medicación sintomática • Tratamiento ineficaz de ataques de migraña • Obesidad • Abuso de cafeína • Trastornos del sueño

En negrita aquellos con mayor nivel de evidencia, de acuerdo con el metaanálisis de Xu *et al.*²⁶.

TRATAMIENTO

Consideraciones generales

El tratamiento del paciente con MC requiere de forma simultánea tratar los factores de riesgo de evolución potencialmente modificables, reducir el uso excesivo de analgésicos y utilizar tratamientos sintomáticos y preventivos adecuados.

Es importante que el paciente comprenda la situación y su complejidad, y que se comprometa a un seguimiento adecuado de las medidas (farmacológicas y no farmacológicas) que se le indiquen, incluyendo un registro adecuado de sus migrañas mediante un calendario de cefaleas. Los objetivos planteados deben ser realistas, evitando las falsas expectativas (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**)⁴⁵.

El tratamiento engloba tres pilares que generalmente deben plantearse de una manera combinada: manejo de los factores que favorecen el paso a MC, tratamiento sintomático y tratamiento preventivo.

Respecto al primero, se recomienda trabajar sobre aquellos factores modificables: adecuado control del peso, y vigilancia y manejo de trastornos del sueño o comorbilidad psiquiátrica (**grado de recomendación B**)⁴⁵. En esta tarea debería también estar implicada atención primaria.

En cuanto a las comorbilidades psicológicas, estas deben ser abordadas en tanto en cuanto pueden también ser facilitadoras de la evolución a MC, aunque la evidencia existente sobre la eficacia directa de la intervención

psicológica es de baja calidad y no permite apoyar ni rechazar su uso con claridad⁴⁶. De forma similar, el uso excesivo de medicación sintomática ha de ser eliminado si es posible, aunque no se ha establecido una relación causal, de forma que un porcentaje elevado de los pacientes continúa con MC a pesar de eliminar este factor⁴⁷.

Tratamiento sintomático

Este aspecto se ha abordado ya en el capítulo de migraña episódica. En los pacientes con MC es aún más importante la individualización del tratamiento sintomático en función de las características de cada paciente⁴⁸.

El manejo de los ataques de dolor sigue las recomendaciones realizadas en el apartado correspondiente de la migraña episódica y se basa en el uso de antiinflamatorios no esteroideos y triptanes, con un énfasis especial en evitar el uso excesivo de analgésicos, para lo cual es crítico controlar la frecuencia de las crisis. El uso adecuado de la medicación sintomática debe ser bien explicado al paciente, dado que el tratamiento sintomático óptimo se alcanza en un porcentaje insuficiente de pacientes con migraña episódica y aún menor con MC⁴⁹.

En los pacientes con uso excesivo de tratamiento sintomático es importante reducir la toma de analgésicos. En este sentido, se ha observado que la información detallada sobre el efecto negativo del uso excesivo de analgésicos y consejos para evitarlo es tan eficaz como la desintoxicación ambulatoria con ayuda de fármacos (mediante consejo asociado a prednisona oral y tratamiento preventivo) o la desintoxicación en régimen de ingreso hospitalario (en la que se utilizan hidratación y antieméticos intravenosos junto con la pauta ambulatoria mencionada), consiguiéndose una desintoxicación mantenida a los 2 meses en 2/3 de los pacientes sin diferencias significativas entre los tres grupos⁵⁰.

La modalidad de desintoxicación por la que se opte ha de tener en cuenta las características de cada paciente, las contraindicaciones farmacológicas y los factores de riesgo asociados. El ingreso hospitalario parece más recomendable cuando exista la posibilidad de un síndrome de abstinencia (uso de benzodiazepinas, opioides o barbitúricos) o en pacientes con comorbilidad importante asociada, bien psiquiátrica o de otro tipo. Como se mencionó, el uso racional de una adecuada hidratación intravenosa, antieméticos, neurolépticos, ansiolíticos, analgésicos de rescate no empleados previamente, pueden ser de ayuda en diferentes combinaciones para la desintoxicación y para minimizar sus efectos colaterales⁵¹. No existe una evidencia suficiente para apoyar una combinación farmacológica concreta.



En general, se recomienda la retirada gradual de triptanes, barbitúricos, opioides, benzodiacepinas y combinaciones con cafeína, y en el resto de medicaciones sintomáticas se realiza de forma brusca⁵¹. Conviene advertir al paciente acerca de la posibilidad de un empeoramiento transitorio antes de conseguir una mejoría, que puede incluir cefalea de rebote, malestar general, etc. Elegir el momento más adecuado para realizar la desintoxicación es también importante y debe ser valorado individualmente, de tal modo que interfiera lo menos posible en la vida del paciente.

Es recomendable añadir a las recomendaciones de desintoxicación el uso de un tratamiento preventivo, sobre todo en pacientes con comorbilidades y en los que ya ha fracasado un tratamiento de desintoxicación aislada. En centros terciarios esta estrategia, junto al tratamiento de soporte no farmacológico, logra resultados favorables en un 70% de los casos^{52,53}. Sin embargo, un ensayo clínico aleatorizado publicado recientemente muestra que la mejoría obtenida en una población de pacientes con MC y uso excesivo de medicación es similar si se inyecta onabotulinumtoxinA de acuerdo con el protocolo PREEMPT o en una dosis menor frontal con placebo en el resto del procedimiento⁵⁴. Se trata, sin embargo, de un único estudio con una elección del placebo discutible. Por lo tanto, y a la espera de que se realicen nuevos estudios que orienten sobre cuál es la pauta más eficaz en este grupo de pacientes, la recomendación es el abandono del uso excesivo de medicación junto al inicio de un tratamiento preventivo (**nivel de evidencia II-III, grado de recomendación B-C**).

Tratamiento preventivo oral

El tratamiento farmacológico preventivo de la MC es, inicialmente, el mismo que el de la migraña episódica frecuente. Alguno de los tratamientos, concretamente topiramato, onabotulinumtoxinA y los anticuerpos monoclonales frente a CGRP o su receptor, han demostrado su eficacia y seguridad en pacientes con MC en ensayos fase III.

Topiramato

Se trata del único fármaco oral con un **nivel de evidencia I, grado de recomendación A** para su uso en la prevención de la MC. Los dos ensayos clínicos fundamentales, uno americano⁵⁵ y otro europeo⁵⁶, demostraron su eficacia frente a placebo con dosis entre 50 y 200 mg/día. La dosis estándar que se recomienda a raíz de estos ensayos es de 100 mg/día, aunque pautas tan bajas como 50 mg/día pueden ser también eficaces. Se ha observado, además, que el tratamiento con topiramato se asocia con una disminución del riesgo de progresión hacia MC⁵⁷.

Propranolol

A dosis elevadas (160 mg/día) resultó tan eficaz como candesartán 16 mg/día en MC, en un ensayo comparativo con tres brazos⁵⁸ (**nivel de evidencia II, grado de recomendación B**). La asociación de propranolol y topiramato no ha demostrado eficacia (**nivel de evidencia II, grado de recomendación B**)⁵⁹. Como recomendación general los betabloqueantes pueden utilizarse en MC, aunque la evidencia es baja (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación GECSEN**).

Valproato sódico

La dosis de 500 mg/dos veces al día fue eficaz en la reducción significativa tanto de la intensidad del dolor como de la frecuencia de las crisis frente a placebo en MC (**nivel de evidencia III, grado de recomendación C**)⁶⁰. Recientemente, el ácido valproico tiene una alerta de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), en cuya ficha técnica se constata la necesidad de establecer un plan anticonceptivo en mujeres que precisen este medicamento y estén en edad fértil⁶¹.

Pregabalina

En un estudio abierto, a una dosis inicial de 75 mg/día, que fue incrementada según respuesta y tolerabilidad, mostró eficacia en cuanto a frecuencia de ataques de migraña, gravedad de estos y tratamiento de rescate usado. No obstante, los efectos secundarios, como mareo, somnolencia y alteración del pensamiento, fueron frecuentes (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**)⁶².

Otras moléculas

Con bajo nivel de evidencia y de recomendación (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**), otras moléculas como zonisamida, a dosis entre 100 y 200 mg diarios, o flunarizina, entre 5-10 mg/día, han mostrado cierta eficacia en la prevención de la MC en estudios retrospectivos o de series, no en ensayos clínicos aleatorizados^{63,64}. Más recientemente, flunarizina 10 mg/día se mostró más eficaz que topiramato 50 mg/día en la reducción de días de cefalea (-4,9 versus -2,3) y de migraña (-4,3 versus -1,4), en un estudio abierto con objetivo ciego, donde la dosis usada de topiramato fue ciertamente baja y el número de pacientes también, lo que no modifica el nivel de evidencia ni de recomendación previos⁶⁵.



Bloqueos anestésicos

Estos procedimientos pueden emplearse sobre cualquier nervio sensitivo accesible craneal, si bien el más utilizado en migraña es el bloqueo del nervio occipital mayor. Su efecto se inicia de forma rápida y podría utilizarse como terapia de transición hasta que los fármacos preventivos comienzan a hacer su efecto. Más recientemente ha suscitado interés el bloqueo del ganglio esfenopalatino.

Bloqueo del nervio occipital

Hasta ahora, la utilidad de esta técnica en MC se ha evaluado en tres estudios controlados con placebo, usando en todos ellos bupivacaína. En dos de estos estudios se realizaron bloqueos semanales durante 4 semanas consecutivas, observándose mejoría durante al menos un mes^{66,67}, y el tercero mostró con un solo bloqueo mejoría durante una semana, observándose asimismo cambios en estudios algométricos sugerentes de un efecto en la sensibilización central⁶⁸ (**nivel de evidencia I, grado de recomendación A**).

Bloqueo del ganglio esfenopalatino

Se ha estudiado mediante diferentes procedimientos, pero el nivel de evidencia es bajo⁶⁹⁻⁷¹ (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**). En un estudio piloto con un reducido número de pacientes, la inyección de onabotulinumtoxinA en el ganglio esfenopalatino ha demostrado ser eficaz^{71,72} (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**).

OnabotulinumtoxinA

OnabotulinumtoxinA tiene indicación en MC (**nivel de evidencia I, grado de recomendación A**), tras la publicación de los estudios PREEMPT⁷³⁻⁷⁵. En España se aprobó en enero de 2012 como tratamiento preventivo de MC “*en pacientes que no han respondido adecuadamente o son intolerantes a los medicamentos profilácticos de la migraña*”, según se estipula en la ficha técnica del producto.

Los estudios PREEMPT son los ensayos con mayor número de pacientes (más de 1.300) llevados a cabo en cefaleas. Sus principales conclusiones son las siguientes:

- OnabotulinumtoxinA reduce de forma significativa frente a placebo el número de días de cefalea desde la semana 4 de su utilización, manteniéndose dicha eficacia a lo largo de las 56 semanas del estudio. En la semana 24, el 70% de

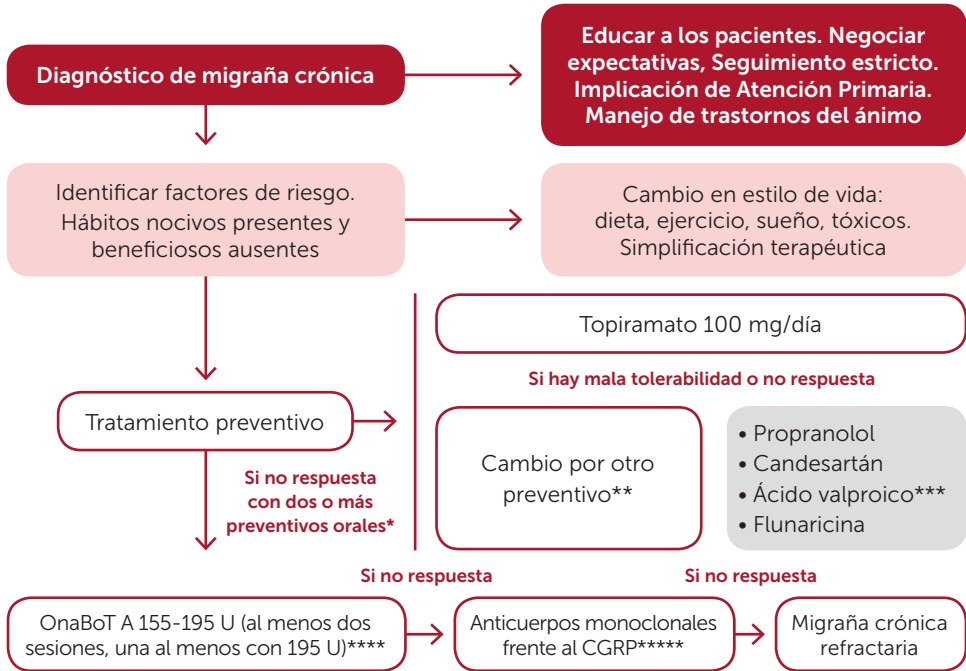


Figura 1. Migraña crónica: tratamiento preventivo.

CGRP: péptido relacionado con el gen de la calcitonina; OnaBoT: Onabotulinumtoxin.

*Se valorará iniciar dicho tratamiento tras fracaso de un primer preventivo en determinados pacientes. **Todos ellos con grados de recomendación B o C. ***Necesidad de plan anticonceptivo en pacientes en edad fértil (Alerta de la AEMPS). ****Recomendación del Grupo de Cefaleas de la Sociedad Española de Neurología. *****Erenumab, galcanezumab y fremanezumab son financiados por la AEMPS a fecha de cierre de esta edición.

los pacientes tratados alcanzaron el objetivo primario del estudio de más del 50% de reducción en el número de días con cefalea, respecto al valor basal. En la fase de extensión se mantuvo esta diferencia, estadísticamente significativa, en cuanto al número de días con cefalea y el número de días con migraña.

- Inicialmente, no se hallaron diferencias significativas respecto al uso de tratamiento sintomático, pero en un análisis *post hoc* se demostró una notable reducción en el número de días con consumo de fármacos antimigrañosos por parte de los pacientes tratados con onabotulinumtoxinA.
- En el subgrupo de pacientes que tenían MC con uso excesivo de medicación, se observó también una diferencia significativa en cuanto a la disminución de días de cefalea (−8,2 frente a −6,2 en el grupo placebo)⁷⁶.
- Según un subanálisis del estudio PREEMPT, el 49,3% de los pacientes respondieron por primera vez durante el primer ciclo (reducción de al menos un 50% en el número de días de cefalea). El 11,3% y el 10,3% de los



pacientes respondieron por primera vez después de la segunda y tercera infiltración, respectivamente⁷⁷.

- Recientemente, el Grupo de Estudio de Cefaleas de la Sociedad Española de Neurología (GECSEN) publicó una serie de recomendaciones que recogía la evidencia científica del momento. Se recomendó considerar la retirada del tratamiento concomitante oral si se obtenían tasas de respuesta superiores al 75% de forma consistente respecto a la basal, o no retirar el tratamiento preventivo si la reducción obtenida era inferior al 50%⁷⁸. En cuanto al número de infiltraciones necesarias antes de definir a un paciente como no respondedor, se recomienda usar como mínimo dos infiltraciones (una al menos con 195 U) y valorar de forma individualizada la necesidad de llevar a cabo una tercera infiltración (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación GECSEN**).

(Para una información más detallada ver Anexo II).

En el metaanálisis realizado por la Agencia para la Investigación y Calidad de la Salud de Estados Unidos que recopilaba la información de 20 ensayos aleatorizados con onabotulinumtoxinA, que implicaron a 4.237 pacientes, se demostró que esta fue más eficaz que placebo en la reducción de la tasa mensual de crisis de migraña en $\geq 50\%$ en 170/1.000 (intervalo de confianza [IC] 95%: 82-58) pacientes, y que solo 26/1.000 (IC 95%: 10-43) abandonaron el tratamiento por efectos secundarios⁷⁹. Y más recientemente, en la misma línea, la Cochrane emitió un informe que recogía 28 estudios realizados en MC y episódica, con 4.180 sujetos analizados⁸⁰.

Los estudios comparativos de onabotulinumtoxinA y topiramato han sido escasos y con pocos pacientes y sin clara superioridad de la onabotulinumtoxinA frente a topiramato^{81,82} en cuanto a eficacia, pero sí en tolerabilidad, como ha confirmado también el estudio Forward⁸³.

El mecanismo por el que onabotulinumtoxinA disminuye la frecuencia y la intensidad de los ataques en la MC no es del todo bien conocido. Puede deberse al bloqueo que lleva a cabo en las neuronas periféricas o centrales nociceptivas, lo que condiciona una menor liberación de neurotransmisores y neuropéptidos como el glutamato, la sustancia P y el CGRP. Este último se ha sugerido como posible biomarcador de migraña y de respuesta al tratamiento con onabotulinumtoxinA⁸⁴. Otros factores predictores de respuesta se han analizado en varias series, sugiriendo, además del CGRP, el PTX3, la unilateralidad del dolor y el menor tiempo de evolución de la MC⁸⁵⁻⁸⁷.

Tras los ensayos clínicos, los estudios de práctica clínica real han demostrado la eficacia de onabotulinumtoxinA en MC en pacientes no seleccionados, con uso excesivo de medicación analgésica y comorbilidades no permitidas en los

ensayos clínicos. También se han observado otros aspectos como la mejora de la efectividad tras la segunda sesión de toxina⁸⁸, el menor número de visitas a urgencias y la disminución del consumo de sumatriptán subcutáneo⁸⁹. El efecto a largo plazo se ha mantenido en una serie de más de 100 pacientes, en quienes el perfil de efectos secundarios incluyó atrofia de la musculatura frontal y temporal en dos casos con más de 5 años de tratamiento. Sin embargo, recientemente se ha descrito la menor tasa de efectos adversos con el paso del tiempo en un estudio de 4 años de duración^{90,91}.

Procedimiento de administración de onabotulinumtoxina

La administración de la toxina botulínica requiere la preparación de la toxina, pues esta viene liofilizada en viales de 100 U o de 50 U. Se ha de lograr una dilución de 5 U por cada inóculo de 0,1 ml. Para ello, se diluye el producto en 2 ml de suero salino, si el vial es de 100 U, y en 1 ml si se tratara del de 50 U.

Se aplicarán las correspondientes cantidades (5 U por punto de inyección) en puntos clave donde aproximadamente se encuentran los terminales nerviosos sensitivos, responsables de la conducción dolorosa (**Figura 2, Tabla III**)⁹². Para ello, se diluye el producto en 1 ml de suero salino si el vial es de 50 U, en 2 ml si el vial es de 100 U, y en 4 ml si el vial es de 200 U.

Los efectos secundarios descritos en los ensayos PREEMPT fueron, principalmente, derivados de los puntos de inyección y de la afectación de los músculos trapecios en el cuello. Concretamente, el 6,7% de los pacientes aquejó dolor cervical, el 5,3% debilidad muscular y el 3,2% ptosis palpebral, frente al 2,2%, 0,3% y 0,3% en el grupo placebo (**Tabla IV**).

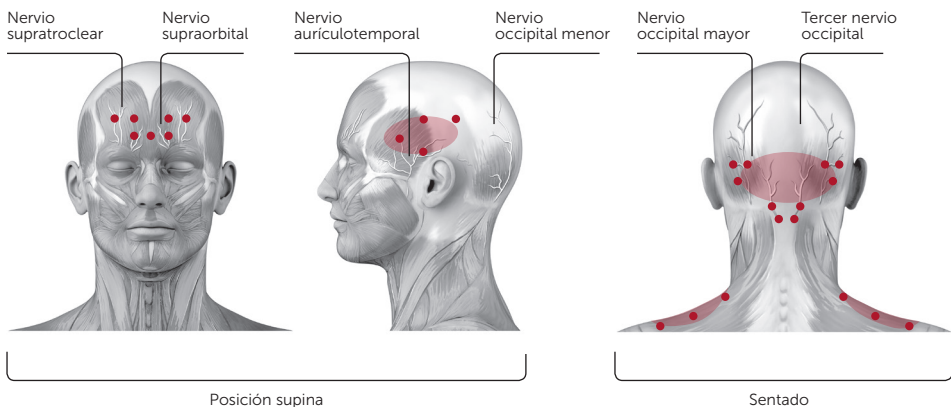


Figura 2. Puntos de aplicación de la onabotulinumtoxina.



Tabla III. Unidades de toxina según el protocolo PREEMPT⁹²

Orden	Músculo	Unidades (U)
A	Corrugador	10 (5 por cada lado)
B	Prócer	5
C	Frontal	20 (10 por cada lado)
D	Temporal	40 (20 por cada lado)
E	Occipital	30 (15 por cada lado)
F	Cervical paraespinal	20 (10 por cada lado)
G	Trapezio	30 (15 por cada lado)
Unidades totales		155 U

NOTA: El protocolo PREEMPT permite la utilización de 40 U en áreas adicionales *follow the pain* (dos puntos adicionales a nivel temporal, dos puntos adicionales a nivel occipital y cuatro puntos adicionales a nivel de los trapecios).

Tabla IV. Efectos secundarios registrados en estudios PREEMPT⁹³

Efecto adverso	Botox (n = 687)	Placebo (692)
Total efectos adversos relacionados con el tratamiento	29,4%	12,7%
Dolor de cuello	6,7	2,2
Debilidad muscular	5,5	0,3
Ptosis palpebral	3,2	0,3
Dolor en el sitio inyección	3,2	2,0
Cefalea	2,9	1,6
Rigidez muscular	2,3	0,7
Mialgias	2,6	0,3

Anticuerpos monoclonales frente al péptido relacionado con el gen de la calcitonina

Las características generales de estos fármacos se trataron en el capítulo anterior de esta Guía. A continuación, presentamos los datos disponibles hasta este momento acerca de estos fármacos en MC:

- **Erenumab.** Se ha publicado un ensayo clínico en fase II con dosis de 70 y 140 mg por vía subcutánea (s.c.) cada 28 días en pacientes con MC⁹⁴, con resultados positivos en la reducción del número de días de migraña al mes (**nivel de evidencia I, grado de recomendación A**).

- ▶ **Fremanezumab.** Tiene publicados dos ensayos clínicos fase III en MC. En el primero⁹⁵ se comprobó la eficacia de dosis mensuales de 225 mg s.c. con carga inicial de 675 mg s.c. y de dosis trimestrales de 675 mg s.c. en cuanto a la reducción de días de cefalea/mes. En el segundo⁹⁶ se incluyeron pacientes con migraña episódica (39%) y crónica (61%) con fracaso a 2-4 tratamientos preventivos previos. En el caso de pacientes con MC, se usaron dosis de 675 mg cada 3 meses y de 225 mg cada mes con carga inicial de 675 mg. Los resultados son positivos y el efecto placebo muy bajo (**nivel de evidencia I, grado de recomendación A**).
- ▶ **Galcanezumab.** Tiene publicado un ensayo clínico en fase III⁹⁷, el estudio REGAIN, con dosis de carga de 240 mg s.c. y de mantenimiento de 120 mg con datos positivos en cuanto a reducción de días de cefalea/mes. Recientemente, el estudio CONQUER, que incluyó pacientes con migraña refractaria (episódica y crónica) y fracaso a 2-4 categorías de tratamiento preventivo, demostró la eficacia y seguridad de galcanezumab frente a placebo (**nivel de evidencia I, grado de recomendación A**).
- ▶ **Eptinezumab.** Tiene publicado un ensayo clínico en fase IIb en MC⁹⁸ con resultados positivos en cuanto a la disminución del 75% en el número de días de migraña al mes con la dosis de 300 mg por vía intravenosa trimestral. Este fármaco aún no está aprobado para su uso en Europa, pero sí lo ha hecho la Food and Drug Administration. El nivel de evidencia parece de I y el grado de recomendación A.

Por tanto, tenemos evidencia científica sobre la eficacia de estos fármacos en el manejo de pacientes con MC (**nivel de evidencia I, grado de recomendación A**). En todos los casos, además, los efectos adversos acontecidos durante los ensayos clínicos fueron similares en el brazo activo y el brazo placebo, con la excepción de efectos locales como el dolor o la irritación en la zona de administración, más frecuentes en el primero. Por otro lado, en los pacientes tratados con erenumab y galcanezumab, la aparición de estreñimiento fue superior respecto a placebo. Disponemos de datos de uso prolongado (más de 4,5 años) con erenumab que demuestran la seguridad y eficacia mantenida, con solo un 94% de pacientes que suspenden el tratamiento⁹⁹.

La Food and Drug Administration ha aprobado el uso de anticuerpos monoclonales anti-CGRP (erenumab, fremanezumab, galcanezumab y eptinezumab) para la prevención de migraña en pacientes adultos con al menos 4 días de migraña al mes, y esta indicación es la que figura en las distintas fichas técnicas.

La European Headache Federation¹⁰⁰ aconseja su uso tras fracaso o intolerancia de, al menos, dos tratamientos preventivos. En el caso de la MC, recomiendan mantener la prevención oral y discontinuar onabotulinumtoxinA, lo cual es



controvertido, porque no hay ningún estudio que indique que no sean compatibles. Recomiendan mantener el tratamiento al menos de 6 a 12 meses, no siendo necesaria la deshabitación en casos de uso excesivo de medicación sintomática antes de iniciar el tratamiento. No recomiendan su uso durante el embarazo y la lactancia, o en casos de abuso de drogas, pacientes con patología cardiovascular o cerebrovascular ni en pacientes con enfermedad mental grave.

La American Headache Society¹⁰¹ diferencia entre MC, migraña episódica de baja frecuencia y migraña episódica de alta frecuencia. En MC recomienda su uso en pacientes con ausencia de respuesta o mala tolerabilidad a, al menos, dos tratamientos preventivos orales, o bien a dos o más infiltraciones de onabotulinumtoxinA cada 3 meses. Se permite el uso concomitante de ambos tratamientos.

En nuestro país se ha aprobado el uso de erenumab, fremanezumab y galcanezumab con las mismas condiciones y requisitos. El Ministerio de Sanidad ha publicado los respectivos informes de posicionamiento terapéutico¹⁰²⁻¹⁰⁴, en los cuales se confirma su utilidad como tratamiento preventivo para migraña con más de 4 días al mes (ficha técnica), pero se decide su financiación por el sistema público en las siguientes condiciones, literalmente: *“erenumab-fremanezumab-galcanezumab, ha sido financiado en pacientes con 8 o más días de migraña/mes (migraña episódica de alta frecuencia y en pacientes con migraña crónica) y tres o más fracasos de tratamientos previos utilizados a dosis suficientes durante al menos 3 meses, siendo uno de estos tratamientos toxina botulínica en el caso de migraña crónica”*.

La ficha técnica de estos fármacos permite su uso como tratamiento preventivo a partir de 4 días de migraña/mes, pero parece sensato adoptar los criterios del Ministerio como recomendaciones del GECSEN (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación GECSEN**) (Tabla V).

MIGRAÑA REFRACTARIA

Concepto

Existe un grupo de pacientes con MC que no responden adecuadamente a ninguno de los tratamientos preventivos disponibles, y por este motivo su dolor de cabeza podría clasificarse como migraña refractaria¹⁰⁵⁻¹⁰⁷. Los pacientes con migraña refractaria pueden llegar a constituir el 5,1% de los pacientes nuevos tratados en una unidad de cefaleas, y son los que sufren un mayor grado de

Tabla V. Anticuerpos monoclonales anti-CGRP

Inicio	Pacientes con criterios de MC: cuando hayan fracasado o no hayan tolerado al menos tres tratamientos preventivos, siendo uno de ellos onabotulinumtoxinA
Fracaso de preventivos orales	Ineficacia: al menos 3 meses a dosis suficientes Falta de tolerabilidad
Fracaso de onabotulinumtoxinA	Al menos 2-3 ciclos de tratamiento cada 3 meses, al menos 1-2 ciclos a dosis de 195 U
Mantenimiento	Mínimo 3 meses de tratamiento Si es ineficaz: retirada (se podría plantear el uso de otro AMC anti-CGRP) Si es eficaz: mantener al menos 12 meses Si la respuesta es parcial: prolongar el tratamiento 3 meses más
Uso de otros preventivos	Recomendamos valorar su asociación si al menos hubiera una respuesta, aunque incompleta, con el tratamiento previo, incluyendo onabotulinumtoxinA Si la respuesta es excelente, valorar retirada de preventivos previos
No usar en	Embarazo Lactancia Enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares graves Enfermedades mentales graves El uso concomitante con otros biológicos no parece desaconsejable, pero no hay evidencias
Evaluación objetiva	Es necesaria una evaluación periódica objetiva (y también subjetiva) de resultados en salud. Recomendamos usar calendarios, escalas como HIT-6, MIDAS o de calidad de vida para valorar la eficacia de forma objetiva

AMC: anticuerpo monoclonal; CGRP: péptido relacionado con el gen de la calcitonina; HIT-6: *Headache Impact Test-6*; MC: migraña crónica; MIDAS: *Migraine Disability Scale*.

discapacidad¹⁰⁸. Sin embargo, aunque en la práctica clínica se utiliza el término migraña refractaria, no existen unos criterios para definir esta entidad en la última edición de la CIC¹. En el año 2006 se realizó la primera propuesta para definir la migraña refractaria o intratable¹⁰⁵ y posteriormente los criterios diagnósticos se han ido mejorando y actualizando por parte de las asociaciones de cefaleas americana¹⁰⁶ y europea¹⁰⁷. Recientemente, con la introducción de los anticuerpos monoclonales frente al CGRP o su receptor, se considera que el fallo frente a estas nuevas terapias es necesario para considerar que el paciente padece una migraña refractaria¹⁰⁹. La necesidad de disponer de unos criterios de migraña refractaria surgió inicialmente para identificar los candidatos a terapias innovadoras y de elevado coste como las técnicas de neuroestimulación. Con-



siderando que los pacientes con migraña refractaria son los que sufren mayor discapacidad y comorbilidad dentro del grupo de MC¹⁰⁸, es recomendable que estos enfermos sean identificados y atendidos por un equipo multidisciplinar integrado en una unidad de cefaleas^{107,109}.

En las diferentes propuestas de clasificación publicadas, se considera que para el diagnóstico de MC refractaria se deben cumplir una serie de premisas¹⁰⁵⁻¹⁰⁷. En primer lugar, la cefalea debe cumplir los criterios de MC de la CIC-3, en ausencia de abuso de medicación. En segundo lugar, el paciente no debe haber respondido al tratamiento con fármacos preventivos de diferentes clases, tras haberse realizado ensayos adecuados, es decir, a dosis adecuadas (máxima dosis tolerada) y durante un tiempo suficiente (mínimo 3 meses), a menos que deba interrumpirse su uso debido a efectos adversos¹⁰⁵⁻¹⁰⁷. Los criterios más recientes¹⁰⁷ proponen que deben haberse ensayado al menos tres fármacos preventivos de eficacia probada de diferentes clases, entre los que se especifican: betabloqueantes, neuromoduladores, antidepresivos tricíclicos, calcioantagonistas, candesartán y onabotulinumtoxinA, siempre que no haya contraindicación para su uso. Sin embargo, en la actualidad no puede considerarse refractario un paciente hasta haber probado también anticuerpos monoclonales frente a CGRP o su receptor^{101,109}, y por tanto el número de tratamientos preventivos para hablar de refractariedad debería elevarse a cuatro¹⁰⁹. El GECSN propone unos criterios de MC refractaria que se detallan en la **Tabla VI**. Se especifica la dosis que debe alcanzarse de cada fármaco preventivo (siempre que se tolere), y la duración mínima del tratamiento, que debe ser de al menos 3 meses desde que se alcanza la dosis mínima eficaz. Finalmente, se establece la necesidad de tratar de forma adecuada todas las posibles enfermedades comórbidas (con especial atención a las enfermedades psiquiátricas) por un equipo multidisciplinar antes de considerar al paciente refractario, y se incluyen una serie de consideraciones que el clínico debe tener en cuenta ante un paciente migrañoso que no responde al tratamiento.

Perspectivas terapéuticas en la migraña refractaria

Al enfrentarse a un paciente con MC, el clínico debe asegurarse de que se han excluido causas secundarias, que el paciente no padece otro tipo de cefalea primaria, que se han tratado las enfermedades comórbidas, que la cefalea no se debe al abuso de medicación y que los ensayos terapéuticos hayan sido adecuados de al menos cuatro grupos de fármacos de primera línea. En algunos casos en los que la respuesta a la medicación preventiva haya sido parcial, debe plantearse el incremento de la dosis por encima de la habitualmente recomendada, si el fármaco es bien tolerado¹⁰⁹. Cuando los preventivos de primera línea

Tabla VI. Criterios del Grupo de Estudio de Cefaleas de la Sociedad Española de Neurología de clasificación de la migraña crónica refractaria

Criterios de clasificación de la migraña crónica refractaria

- A.** Diagnóstico de migraña crónica de acuerdo con la CIC-3, en ausencia de abuso de medicación analgésica
- B.** Se han utilizado fármacos preventivos de migraña en dosis adecuadas durante el tiempo suficiente (mínimo 3 meses)
- C.** Contraindicación o falta de eficacia de al menos cuatro clases diferentes de fármacos:
- Betabloqueantes
 - Propranolol hasta 160 mg/día
 - Metoprolol hasta 200 mg/día
 - Atenolol hasta 100 mg/día
 - Nadolol hasta 160 mg/día
 - Neuromoduladores
 - Valproato sódico hasta 1.500 mg/día
 - Topiramato hasta 200 mg/día
 - Antidepresivos tricíclicos
 - Amitriptilina hasta 75 mg/día
 - Anticuerpos monoclonales frente a CGRP durante 3 meses
 - Erenumab hasta 140 mg/mes
 - Fremanezumab hasta 225 mg/mes o 675 mg/trimestre
 - Galcanezumab hasta 120 mg/mes (dosis de inicio 240 mg)
 - OnabotulinumtoxinA entre 2-3 ciclos, al menos dos de ellos con 195 U, de acuerdo con el protocolo PREEMPT
 - Otros fármacos
 - Flunarizina hasta 10 mg/día
 - Candesartán hasta 32 mg/día
 - Venlafaxina hasta 75 mg/día
- D.** Tratamiento adecuado de la comorbilidad psiquiátrica o de otro tipo, por un equipo multidisciplinar, preferentemente en una unidad de cefaleas

NOTAS:

- Los pacientes con migraña crónica deberían haber sido tratados, a menos que exista contraindicación, con topiramato, onabotulinumtoxinA y anticuerpos monoclonales frente a CGRP o su receptor, terapias que han demostrado ser eficaces específicamente en migraña crónica.
- En el caso de onabotulinumtoxinA, el tiempo mínimo de tratamiento son 6 meses.
- Se deben haber excluido cefaleas secundarias.
- No hay otra causa subyacente en estudios de RM.
- Debe valorarse la realización de análisis de laboratorio y líquido cefalorraquídeo, incluida presión de apertura de líquido cefalorraquídeo.
- Los pacientes deben presentar un grado de discapacidad moderado o grave cuantificado mediante escalas específicas como MIDAS (debe ser > 11 puntos) o HIT-6 (debe ser mayor de 56 puntos).
- Significado de eficacia: reducción del número de días de cefalea por encima del 50%.
- Formas de deshabitación de analgésicos aceptadas (en régimen de ingreso/de forma ambulatoria): se acepta el uso de vía intravenosa, oral y consejos sobre deshabitación.

CGRP: péptido relacionado con el gen de la calcitonina; CIC: Clasificación Internacional de Cefaleas; HIT-6: *Headache Impact Test-6*; MIDAS: *Migraine Disability Assessment Scale*; RM: resonancia magnética.



no han resultado eficaces podrían utilizarse combinaciones de fármacos u otras medicaciones que han sido utilizadas específicamente en pacientes con migraña refractaria (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**).

Aunque lo ideal es utilizar los fármacos en monoterapia, una opción terapéutica en pacientes con migraña refractaria podría ser la utilización de fármacos con diferentes mecanismos de acción de forma simultánea¹¹⁰. En estudios abiertos, las combinaciones de fármacos con betabloqueantes y valproato sódico¹¹¹ o betabloqueantes y topiramato¹¹² resultan eficaces en más del 50% de los pacientes que no respondieron a ambos fármacos en monoterapia. Sin embargo, estos resultados no se han confirmado en un ensayo clínico⁵⁹ en el que la combinación de topiramato y propranolol no fue superior a la administración de los fármacos en monoterapia.

La zonisamida es un fármaco que específicamente se ha ensayado en pacientes con migraña refractaria con resultados contradictorios¹¹³. La experiencia en España, basada en un estudio abierto, sugiere que en los pacientes refractarios a topiramato y otros fármacos, más del 50% de los pacientes mejoran⁶³ con una dosis máxima de 200 mg/día.

La memantina (dosis de entre 10-20 mg/día), un antagonista de los receptores N-metil-D-aspartato, es otro de los fármacos que en un estudio abierto con tan solo 28 pacientes ha resultado eficaz para el tratamiento de la migraña refractaria¹¹⁴.

El uso de neurolépticos atípicos¹¹⁵ podría ser una alternativa en algunos pacientes, aunque la eficacia de este tratamiento solo se ha evaluado en estudios abiertos.

Otra de las opciones terapéuticas en MC refractaria son las técnicas de neuroestimulación. La estimulación del nervio occipital en prevención de migraña no se recomienda (**nivel de evidencia I, grado de recomendación A**) salvo en el contexto de ensayos clínicos, teniendo en cuenta su escasa eficacia y elevado porcentaje de efectos adversos¹¹⁶⁻¹²⁰. Aunque existen también algunos casos aislados de pacientes con migraña refractaria y depresión concomitante en los que la estimulación vagal ha resultado ser eficaz¹²¹, la eficacia de esta terapia es controvertida y no puede recomendarse en estos pacientes¹²². Finalmente, algunas observaciones preliminares que utilizan estimulación medular sugieren también que esta terapia podría ser útil en algunos pacientes refractarios¹²³.

Bibliografía

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38:1-211.
2. Torr s-Ferr s M, Quintana M, Fernández-Morales J,  lvarez-Sab n J, Pozo Rosich P. When does chronic migraine strike? A clinical comparison of migraine according to the headache days suffered per month. *Cephalalgia*. 2017;37(2):104-13.
3. Chalmer MA, Hansen TF, Lebedeva ER, Dodick DW, Lipton RB, Olesen J. Proposed new diagnostic criteria for chronic migraine. *Cephalalgia*. 2020;40(4):399-406.
4. Medrea I, Christie S. Chronic migraine: evolution of the concept and clinical implications. *Headache*. 2018;58(9):1495-500.
5. Potter R, Probyn K, Bernstein C, Pincus T, Underwood M, Matharu M. Diagnostic and classification tools for chronic headache disorders: A systematic review. *Cephalalgia*. 2019;39(6):761-84.
6. Cernuda-Morollón E, Larrosa D, Ramón C, Vega J, Martínez-Cambor P, Pascual J. Interictal increase of CGRP levels in peripheral blood as a biomarker for chronic migraine. *Neurology*. 2013;81(14):1191-6.
7. Domínguez C, López A, Ramos-Cabrer P, Vieites-Prado A, Pérez-Mato M, Villalba C, et al. Iron deposition in periaqueductal gray matter as a potential biomarker for chronic migraine. *Neurology*. 2019;92(10): e1076-85.
8. Steiner TJ, Jensen R, Katsarava Z, Linde M, MacGregor EA, Osipova V, et al. Aids to management of headache disorders in primary care (2nd edition). *J Headache Pain*. 2019;20:57.
9. Marconi E, Pecchioli S, Nica M, Colombo D, Mazzoleni F, De Cesaris F, et al. Epidemiology and determinants of chronic migraine: A real-world cohort study, with nested case-control analysis in primary care in Italy. *Cephalalgia*. 2020;40(5):461-9.
10. Pavlovic JM, Yu JS, Silberstein SD, Reed ML, Kawahara SH, Cowan RP, et al. Development of a claims-based algorithm to identify potentially undiagnosed chronic migraine patients. *Cephalalgia*. 2019;39(4):465-76.
11. Prieto-Peres MF, Belandrino Swerts D, Belitardo de Oliveira A, Pereira Silva-Neto R. Migraine patients' journey until a tertiary headache center: an observational study. *J Headache Pain*. 2019;20:88.
12. Garrido Cumbreira M, G lvez Ruiz D, Brace O, Nieblas Rosado MI, Delgado Domínguez CJ, Colomina I, et al. Impacto y situación de la Migraña en España. Sevilla: Universidad de Sevilla; 2018.
13. Bloudek LM, Stokes M, Buse DC, Wilcox TK, Lipton RB, Goadsby PJ, et al. Cost of healthcare for patients with migraine in five European countries: results from the International Burden of Migraine (IBMS). *J Headache Pain*. 2012;13:361-78.
14. Hjalte F, Olofsson S, Persson U, Linde M. Burden and costs of migraine in a Swedish defined patient population: a questionnaire-based study. *J Headache Pain*. 2019;20:65.
15. Buse DC, Fanning KM, Reed ML, Murray S, Dumas PK, Manack Adams A, et al. Life with migraine: effects on relationships, career and finances from the chronic migraine epidemiology and outcomes (CaMEO) study. *Headache*. 2019;59:1286-99.
16. Lipton RB, Manack Adams A, Buse DC, Fanning KM, Reed ML. A comparison of the chronic migraine epidemiology and outcomes (CaMEO) and American Migraine



- Prevalence and Prevention (AMPP) study: demographics and headache-related disability. *Headache*. 2016;56:1280-9.
17. Bigal ME, Serrano D, Buse D, Scher A, Stewart WF, Lipton RB. Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: A longitudinal population-based study. *Headache*. 2008;48:1157-68.
 18. Lipton RB, Fanning KM, Serrano D, Reed ML, Cady R, Buse DC. Ineffective acute treatment of episodic migraine is associated with new-onset chronic migraine. *Neurology*. 2015;84:688-95.
 19. Ashina S, Serrano D, Lipton RB, Maizels M, Manack AN, Turkel CC, et al. Depression and risk of transformation of episodic to chronic migraine. *J Headache Pain*. 2012;13:615-24.
 20. Serrano D, Lipton RB, Scher AI, Reed ML, Stewart WF, Manack Adams A, et al. *J Headache Pain*. 2017;18:101.
 21. Natoli JL, Manack Adams A, Dean B, Butler Q, Turkel CC, Stovner L, et al. Global prevalence of chronic migraine: a systematic review. *Cephalalgia*. 2010;30:599-609.
 22. Burch RC, Buse DC, Lipton RB. Migraine: Epidemiology, burden and comorbidity. *Neurol Clin*. 2019;37(4):631-49.
 23. McGregor EA, Rosenberg JD, Kurth T. Sex-related differences in epidemiological and clinic-based headache studies. *Headache*. 2011;51:843-59.
 24. Buse DC, Manack Adams A, Fanning KM, Serrano D, Reed ML, Turkel CC, et al. Chronic migraine prevalence, disability, and sociodemographic factors: results from the American Migraine Prevalence and Prevention Study. *Headache*. 2012;52(10):1456-70.
 25. Buse DC, Greisman JD, Baigi K, Lipton RB. Migraine progression: a systematic review. *Headache*. 2019;59:306-38.
 26. Xu J, Kong F, Buse DC. Predictors of episodic transformation to chronic migraine: A systematic review and meta-analysis of observational cohort studies. *Cephalalgia*. 2020;40(5):503-16.
 27. Katsarava Z, Schneeweiss S, Kurth T, Kroener U, Fritsche G, Eikermann A, et al. Incidence and predictors for chronicity of headaches in patients with episodic migraine. *Neurology*. 2004;62:788-90.
 28. Scher AI, Wang SJ, Katsarava Z, Buse DC, Fanning KM, Adams AM, et al. Epidemiology of migraine in men: Results from the Chronic migraine epidemiology and outcomes (CaMEO) study. *Cephalalgia*. 2019;39(2):296-305.
 29. Ashina S, Serrano D, Lipton RB, Maizels M, Manack AN, Turkel CC, et al. Depression and risk of transformation of episodic to chronic migraine. *J Headache Pain*. 2012;13:615-24.
 30. Lipton RB, Fanning KM, Serrano D, Reed ML, Cady R, Buse DC. Ineffective acute treatment of episodic migraine is associated with new-onset chronic migraine. *Neurology*. 2015;84:688-95.
 31. 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.
 32. Scher AI, Stewart WF, Ricci JA, Lipton RB. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain*. 2003;106:81-9.
 33. Scher AI, Stewart WF, Lipton RB. Caffeine as a risk factor for chronic daily headache: a population-based study. *Neurology*. 2004;63:2022-7.
 34. Scher AI, Stewart WF, Buse D, Krantz DS, Lipton RB. Major life changes before and after the onset of chronic daily headache: a population-based study. *Cephalalgia*. 2008;28(8):868-76.

35. Reed ML, Fanning KM, Serrano D, Buse DC, Lipton RB. Persistent frequent nausea is associated with progression to chronic migraine: AMPP study results. *Headache*. 2015;55(1):76-87.
36. Louter MA, Bosker JE, van Oosterhout WP, van Zwet EW, Zitman FG, Ferrari MD, et al. Cutaneous allodynia as a predictor of migraine chronification. *Brain*. 2013;136 (Pt11):3489-96.
37. May A, Schulte LH. Chronic migraine: risk factors, mechanisms and treatment. *Nat Rev Neurol*. 2016;12(8):455-64.
38. Martin VT, Fanning KM, Serrano D, Buse DC, Reed ML, Lipton RB. Asthma is a risk factor for new onset chronic migraine: Results from the American migraine prevalence and prevention study. *Headache*. 2016;56(1):118-31.
39. Scher AI, Buse DC, Fanning KM, Kelly AM, Franznick DA, Adams AM, et al. Comorbid pain and migraine chronicity: The Chronic migraine epidemiology and outcomes study. *Neurology*. 2017;89(5):461-8.
40. Rains JC, Poceta JS. Sleep-related headaches. *Neurol Clin*. 2012;30:1285-98.
41. Buse DC, Rains JC, Pavlovic JM, Fanning KM, Reed ML, Manack Adams A, et al. Sleep disorders among people with migraine: results from the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) study. *Headache*. 2019;59:32-45.
42. Odegard SS, Sand T, Engstrom M, Stovner LJ, Zwart JA, Hagen K. The long-term effect of insomnia on primary headaches: a prospective population-based cohort study (HUNT-2 and HUNT-3). *Headache*. 2011;51(4):570-80.
43. Couch JR, Lipton RB, Stewart WF, Scher AI. Head or neck injury increases the risk of chronic daily headache: a population-based study. *Neurology*. 2007;69(11):1169-77.
44. Viana M, Bottiroli S, Sances G, Ghiotto N, Allena M, Guaschino E, et al. Factors associated to chronic migraine with medication overuse: a cross-sectional study. *Cephalalgia*. 2018;38(14):2045-57.
45. Bigal ME, Lipton RB. Concepts and mechanisms of migraine chronification. *Headache*. 2008;48:7-15.
46. Chen PK, Wang SJ. Medication overuse and medication overuse headache: Risk factors, comorbidities, associated burdens and nonpharmacologic and pharmacologic treatment approaches. *Curr Pain Headache Rep*. 2019;23(8):60.
47. Sharpe L, Dudeney J, Williams ACC, Nicholas M, McPhee I, Baillie A, et al. Psychological therapies for the prevention of migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;7:CD012295.
48. Marmura MJ, Silberstein SD, Schwedt TJ. The acute treatment of migraine in adults: The American Headache Society evidence assessment of migraine pharmacotherapies. *Headache*. 2015;55:3-20.
49. Serrano D, Buse DC, Manack Adams A, Reed ML, Lipton RB. Acute treatment optimization in episodic and chronic migraine: results of the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study. *Headache*. 2015;55:502-18.
50. Rossi P, Di Lorenzo C, Faroni J, Cesarino F, Nappi G. Advice alone vs. structured detoxification programmes for medication overuse headache: A prospective, randomized, open-label trial in transformed migraine patients with low medical needs. *Cephalalgia*. 2006;26:1097-105.
51. Giamberardino MA, Mitsikostas DD, Martelletti P. Update on medication-overuse headache and its treatment. *Curr Treat Options Neurol*. 2015;17:368.



52. Raggi A, Schiavolin S, Leonardi M, Grazzi L, Usai S, Curone M, et al. Approaches to treatments of chronic migraine associated with medication overuse: a comparison between different intensity regimens. *Neurol Sci.* 2015;36 Suppl 1:5-8.
53. Chiang CC, Schwedt TJ, Wang SJ, Dodick DW. Treatment of medication-overuse headache: A systematic review. *Cephalalgia.* 2016;36(4):371-86.
54. Pijpers JA, Kies DA, Louter MA, van Zwet EW, Ferrari MD, Terwindt GM. Acute withdrawal and botulinum toxin A in chronic migraine with medication overuse: a double-blind randomized controlled trial. *Brain.* 2019;142:1203-14.
55. Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW, Freitag FG, Ramadan N, Mathew N, et al. Topiramate Chronic Migraine Study Group. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache.* 2007;47:170-80.
56. Diener H, 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.
57. Limmroth V, Biondi D, Pfeil J, Schwalen S. Topiramate in patients with episodic migraine: reducing the risk for chronic forms of headache. *Headache.* 2007;47:13-21.
58. Stovner LJ, Linde M, Gravdahl GB, Tronvik E, Aamodt AH, Sand T, et al. A comparative study of candesartan versus propranolol for migraine prophylaxis: A randomised, triple-blind, placebo-controlled, double cross-over study. *Cephalalgia.* 2013;34:523-32.
59. Silberstein SD, Dodick DW, Lindblad AS, Holroyd K, Harrington M, Mathew NT, et al. Chronic Migraine Treatment Trial Research Group. Randomized, placebo-controlled trial of propranolol added to topiramate in chronic migraine. *Neurology.* 2012;78(13):976-84.
60. Yurekli VA, Akhan G, Kutluhan S, Uzar E, Koyuncuoglu HR, Gultekin F. The effect of sodium valproate on chronic daily headache and its subgroups. *J Headache Pain.* 2008;9:37-41.
61. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/48828/FT_48828.htm
62. Calandre EP, García-Leiva JM, Rico-Villademoros F, Vilchez JS, Rodríguez-López CM. Pregabalin in the treatment of chronic migraine: an open-label study. *Clin Neuropharmacol.* 2010;33:35-9.
63. Pascual-Gómez J, Gracia-Naya M, Leira R, Mateos V, Álvaro-González LC, Hernando I, et al. Zonisamide in the preventive treatment of refractory migraine. *Rev Neurol.* 2010;50:129-32.
64. Gracia-Naya M, Ríos C, García-Gomara MJ, Sánchez-Valiente S, Mauri-Llerda JA, Santos-Lasaosa S, et al. A comparative study of the effectiveness of topiramate and flunarizine in independent series of chronic migraine patients without medication abuse. *Rev Neurol (Barc).* 2013;57:347-53.
65. Lai KL, Niddam DM, Fuh JL, Chen SP, Wang YF, Chen WT, et al. Flunarizine versus topiramate for chronic migraine prophylaxis: a randomized trial. *Acta Neurol Scand.* 2017;135(4):476-83.
66. Inan LE, Inan N, Karadas O, Gul HL, Erdemoglu AK, Turkel Y, et al. Greater occipital nerve blockade for the treatment of chronic migraine: a randomized, multicenter, double-blind, and placebo-controlled study. *Acta Neurol Scand.* 2015;132(4):270-7.
67. Gul HL, Ozon AO, Karadas O, Koc G, Inan LE. The efficacy of greater occipital nerve blockade in chronic migraine: A placebo-controlled study. *Acta Neurol Scand.* 2017;136(2):138-44.

68. Cuadrado ML, Aledo-Serrano A, Navarro P, López-Ruiz P, Fernández-de-las-Peñas C, González-Suárez I, et al. Short-term effects of greater occipital nerve blocks in chronic migraine: A double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Cephalalgia*. 2017;37(9):864-72.
69. Cady R, Saper J, Dexter K, Manley HR. A double-blind, placebo-controlled study of repetitive transnasal sphenopalatine ganglion blockade with tx360((R)) as acute treatment for chronic migraine. *Headache*. 2015;55(1):101-16.
70. Cady RK, Saper J, Dexter K, Cady RJ, Manley HR. Long-term efficacy of a double-blind, placebo-controlled, randomized study for repetitive sphenopalatine blockade with bupivacaine vs. saline with the Tx360 device for treatment of chronic migraine. *Headache*. 2015;55(4):529-42.
71. Mojica J, Mo B, Ng A. Sphenopalatine ganglion block in the management of chronic headaches. *Curr Pain Headache Rep*. 2017;21(6):27.
72. Bratbak DF, Nordgard S, Stovner LJ, Linde M, Dodick DW, Aschehoug I, et al. Pilot study of sphenopalatine injection of onabotulinumtoxinA for the treatment of intractable chronic migraine. *Cephalalgia*. 2017;37(4):356-64.
73. Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Aurora SK, Silberstein SD, Lipton RB, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache*. 2010;50(6):921-36.
74. Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, Turkel CC, DeGryse RE, Lipton RB, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia*. 2010;30(7):804-14.
75. Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Silberstein SD, Lipton RB, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia*. 2010;30(7):793-803.
76. Silberstein SD, Blumenfeld AM, Cady RK, Turner IM, Lipton RB, Diener HC, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: PREEMPT 24-week pooled subgroup analysis of patients who had acute headache medication overuse at baseline. *J Neurol Sci*. 2013;331(1-2):48-56.
77. Silberstein SD, Dodick DW, Aurora SK, Diener HC, DeGryse RE, Lipton RB, et al. Percent of patients with chronic migraine who responded per onabotulinumtoxinA treatment cycle: PREEMPT. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(9):996-1001.
78. Gago-Veiga AB, Santos-Lasaosa S, Cuadrado ML, Guerrero AL, Irimia P, Lainez JM, et al. Evidence and experience with onabotulinumtoxinA in chronic migraine: Recommendations for daily clinical practice. *Neurologia*. 2019;34(6):408-17.
79. Jackson JL, Kuriyama A, Hayashino Y. Botulinum toxin A for prophylactic treatment of migraine and tension headaches in adults. *JAMA*. 2012;307:1736-45.
80. Herd CP, Tomlinson CL, Rick C, Scotton WJ, Edwards J, Ives N, et al. Botulinum toxins for the prevention of migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;6:CD011616.
81. Mathew NT, Jaffri SF. A double-blind comparison of onabotulinumtoxinA (BOTOX) and topiramate (TOPAMAX) for the prophylactic treatment of chronic migraine: a pilot study. *Headache*. 2009;49(10):1466-78.
82. Cady RK, Schreiber CP, Porter JA, Blumenfeld AM, Farmer KU. A multi-center double-blind pilot comparison of onabotulinumtoxinA and topiramate for the prophylactic treatment of chronic migraine. *Headache*. 2011;51(1):21-32.



83. Rothrock JF, Adams AM, Lipton RB, Silberstein SD, Jo E, Zhao X, et al. FORWARD Study: Evaluating the comparative effectiveness of OnabotulinumtoxinA and topiramate for headache prevention in adults with chronic migraine. *Headache*. 2019;59(10):1700-13.
84. Cernuda-Morollón E, Ramón C, Martínez-Camblor P, Serrano-Pertierra E, Larrosa D, Pascual J. OnabotulinumtoxinA decreases interictal CGRP plasma levels in patients with chronic migraine. *Pain*. 2015;156(5):820-4.
85. Domínguez C, Pozo-Rosich P, Torrès-Ferrús M, Hernández-Beltrán N, Jurado-Cobo, González-Oria C, et al. OnabotulinumtoxinA in chronic migraine: predictors of response. A prospective multicenter descriptive study. *Eur J Neurol*. 2018;25(2):411-6.
86. Domínguez C, Vieites-Prado A, Pérez-Mato M, Sobrino T, Rodríguez-Osorio X, López A, et al. CGRP and PTX3 as predictors of efficacy of Onabotulinumtoxin type A in chronic migraine: An observational study. *Headache*. 2018;58(1):78-87.
87. Schiano di Cola F, Caratozzolo S, Liberini P, Rao R, Padovani A. Response predictors in chronic migraine: Medication overuse and depressive symptoms negatively impact Onabotulinumtoxin-A treatment. *Front Neurol*. 2019;10:678.
88. Pedraza MI, de la Cruz C, Ruiz M, López-Mesonero L, Martínez E, de Lera M, et al. OnabotulinumtoxinA treatment for chronic migraine: experience in 52 patients treated with the PREEMPT paradigm. *Springer plus*. 2015;4:176.
89. Oterino A, Ramón C, Pascual J. Experience with onabotulinumtoxinA (BOTOX) in chronic refractory migraine: focus on severe attacks. *J Headache Pain*. 2011;12(2):235-8.
90. Khan FA, Mohammed AE, Poongkunran M, Chimakurthy A, Pepper M. Wearing off effect of OnabotulinumtoxinA near the end of treatment cycle for chronic migraine: A 4-year clinical experience. *Headache*. 2020;60(2):430-40.
91. Tassorelli C, Sances G, Avenali M, De Icco R, Martinelli D, Bitetto V, et al. Botulinum toxin for chronic migraine: Clinical trials and technical aspects. *Toxicon*. 2018;147:111-5.
92. Blumenfeld A, Silberstein SD, Dodick DW, Aurora SK, Turkel CC, Binder WJ. Method of injection of onabotulinumtoxinA for chronic migraine: a safe, well-tolerated, and effective treatment paradigm based on the PREEMPT clinical program. *Headache*. 2010;50:1406-18.
93. Aurora SK, Winner P, Freeman MC, Spierings EL, Heiring JO, DeGryse RE, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled analyses of the 56-week PREEMPT clinical program. *Headache*. 2011;51(9):1358-73.
94. Tepper S, Ashina M, Reuter U, Brandes JL, Doležil D, Silberstein S, et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2017;16(6):425-34.
95. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, et al. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. *N Engl J Med*. 2017;30:377(22):2113-22.
96. Ferrari MD, Diener HC, Ning X, Galic M, Cohen JM, Yang R, et al. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet*. 2019;394(10203):1030-40.
97. Detke HC, Goadsby PJ, Wang S, Friedman DI, Selzler KJ, Aurora SK. Galcanezumab in chronic migraine: The randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. *Neurology*. 2018;91(24):e2211-e2221.

98. Dodick DW, Lipton RB, Silberstein S, Goadsby PJ, Biondi D, Hirman J, et al. Eptinezumab for prevention of chronic migraine: A randomized phase 2b clinical trial. *Cephalalgia*. 2019;39(9):1075-85.
99. Ashina M, Kudrow D, Reuter U, Dolezil D, Silberstein S, Tepper SJ, et al. Long-term tolerability and nonvascular safety of erenumab, a novel calcitonine gene-related peptide receptor antagonist for prevention of migraine: A pooled analysis of four-placebo-controlled trials with long-term extensions. *Cephalalgia*. 2019;39(14):1798-808.
100. Sacco S, Bendtsen L, Ashina M, Reuter U, Terwindt G, Mitsikostas DD, et al. European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. *J Headache Pain*. 2019;20(1):6.
101. American Headache Society. The American Headache Society position statement on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache*. 2019;59(1):1-18.
102. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de erenumab (Aimovig®) en la profilaxis de migraña. IPT 62/2019 V1. 15 de noviembre de 2019.
103. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de galcanezumab (Emgality®) en la profilaxis de migraña. IPT 63/2019 V1. 15 de noviembre de 2019. <https://www.aemps.gob.es/informa/informes-de-posicionamiento-terapeutico/informe-de-posicionamiento-terapeutico-de-fremanezumab-ajovy-en-la-profilaxis-de-migrana/>
104. <https://www.aemps.gob.es/informa/informes-de-posicionamiento-terapeutico/informe-de-posicionamiento-terapeutico-de-fremanezumab-ajovy-en-la-profilaxis-de-migrana/>
105. Goadsby PJ, Schoenen J, Ferrari MD, Silberstein SD, Dodick D. Towards a definition of intractable headache for use in clinical practice and trials. *Cephalalgia*. 2006;26:1168-70.
106. Schulman EA, Lake AE 3rd, Goadsby PJ, Peterlin BL, Siegel SE, Markley HG, et al. Defining refractory migraine and refractory chronic migraine: proposed criteria from the Refractory Headache Special Interest Section of the American Headache Society. *Headache*. 2008;48:778-82.
107. Martelletti P, Katsarava Z, Lampl C, Magis D, Bendtsen L, Negro A, et al. Refractory chronic migraine: a consensus statement on clinical definition from the European Headache Federation. *J Headache Pain*. 2014;15:47.
108. Irimia P, Palma JA, Fernández-Torrón R, Martínez-Vila E. Refractory migraine in a headache clinic population. *BMC Neurol*. 2011;11:94.
109. D'Antona L, Matharu M. Identifying and managing refractory migraine: barriers and opportunities. *J Headache Pain*. 2019;20:89.
110. Peterlin BL, Calhoun AH, Siegel S, Mathew NT. Rational combination therapy in refractory migraine. *Headache*. 2008;48:805-19.
111. Pascual J, Leira R, Lainez JM. Combined therapy for migraine prevention? Clinical experience with a beta-blocker plus sodium valproate in 52 resistant migraine patients. *Cephalalgia*. 2003;23:961-2.
112. Pascual J, Rivas MT, Leira R. Testing the combination beta-blocker plus topiramate in refractory migraine. *Acta Neurol Scand*. 2007;115:81-3.
113. Ashkenazi A, Benlifer A, Korenblit J, Silberstein SD. Zonisamide for migraine prophylaxis in refractory patients. *Cephalalgia*. 2006;26:1199-202.
114. Bigal M, Rapoport A, Sheftell F, Tepper D, Tepper S. Memantine in the preventive treatment of refractory migraine. *Headache*. 2008;48:1337-42.



115. Silberstein SD, Peres MF, Hopkins MM, Shechter AL, Young WB, Rozen TD. Olanzapine in the treatment of refractory migraine and chronic daily headache. *Headache*. 2002;42:515-8.
116. Chen YF, Bramley G, Unwin G, Hanu-Cernat D, Dretzke J, Moore D, et al. Occipital nerve stimulation for chronic migraine--a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10:e0116786.
117. Lipton RB, Goadsby PJ, Cady RK, Aurora SK, Grosberg BM, Freitag F. PRISM study: occipital nerve stimulation for treatment-refractory migraine. *Cephalalgia*. 2009;29:30.
118. Saper JR, Dodick DW, Silberstein SD, McCarville S, Sun M, Goadsby PJ; ONSTIM Investigators. Occipital nerve stimulation for the treatment of intractable chronic migraine headache: ONSTIM feasibility study. *Cephalalgia*. 2011;31:271-85.
119. Dodick DW, Silberstein SD, Reed KL, Deer TR, Slavin KV, Huh B, et al. Safety and efficacy of peripheral nerve stimulation of the occipital nerves for the management of chronic migraine: long-term results from a randomized, multicenter, double-blinded, controlled study. *Cephalalgia*. 2015;35:344-58.
120. Miller S, Watkins L, Matharu M. Predictors of response to occipital nerve stimulation in refractory chronic headache. *Cephalalgia*. 2018;38:1267-75.
121. Cecchini AP, Mea E, Tullo V, Curone M, Franzini A, Broggi G, et al. Vagus nerve stimulation in drug-resistant daily chronic migraine with depression: preliminary data. *Neurol Sci*. 2009;30 Suppl 1:S101-4.
122. Trimboli M, Al-Kaysi A, Andreou AP, Murphy M, Lambru G. Non-invasive vagus nerve stimulation for the management of refractory primary chronic headaches: A real-world experience. *Cephalalgia*. 2018;38:1276-85.
123. Lambru G, Trimboli M, Palmisani S, Smith T, Al-Kaisy A. Safety and efficacy of cervical 10 kHz spinal cord stimulation in chronic refractory primary headaches: a retrospective case series. *J Headache Pain*. 2016;17:66.

Capítulo 5

CEFALEA TIPO TENSION



Jesús Porta-Etessam, Javier Díaz de Terán,
Ana Gago Veiga, Lidia Gómez Vicente y Miguel Hervás García

INTRODUCCIÓN

La cefalea tipo tensión ha sido considerada durante muchos años como la cefalea primaria más frecuente. Sin embargo, con la definición de la migraña crónica, el adecuado diagnóstico de otras entidades como la cefalea diaria persistente *de novo* y los cuadros de dolor asociado a síndrome miofascial, su incidencia parece más baja de lo que inicialmente habíamos estimado. A pesar de ello, continúa siendo una patología importante y que debemos conocer y detectar en la consulta. No solo por la relevancia clínica, sino por la frecuente asociación a otras entidades y la importancia de un adecuado diagnóstico diferencial.

Posiblemente, en el momento actual es más importante el diagnóstico adecuado de la entidad, con una correcta anamnesis y una exploración, que aplicar unos criterios diagnósticos poco específicos y que reflejan una entidad contraria a la migraña. Por este motivo, ahora más que nunca, ante una cefalea tipo tensión la evaluación debe ser integral y plantear siempre la posibilidad de que se trate de otra patología. Bajo este espectro clínico pueden existir entidades tan importantes como alteraciones en la presión del líquido cefalorraquídeo, cefalea relacionada con la toma excesiva de analgésicos, arteritis de la temporal, cefaleas asociadas a procesos sistémicos o patología hipofisaria.

EPIDEMIOLOGÍA

La mayoría de los estudios sobre la prevalencia de la cefalea tipo tensión son de hace muchos años y la situaban como la primera causa de cefalea (**Tabla I**). Sin embargo, los datos son llamativamente escasos y discordantes, posiblemente debido a que su estimación resulta difícil por las diferencias sociodemográficas y metodológicas de los diferentes estudios¹⁻³.

Tabla I. Epidemiología de la cefalea tipo tensión

Prevalencia	62%
Niños	10-25%
Ancianos	25-45%
Pico de edad	30-39 años
Hombres	43,3%
Mujeres	46,99%
Incidencia	14,2/1.000 habitantes/año
Relación mujer/hombre	1,16:1
Relación niña/niño	1,4:1
Ancianos mujer/hombre	1,8:1



Sobre la base de un estudio multicéntrico europeo se puede establecer una prevalencia de cefalea tipo tensión del 62% en la población general, aunque con grandes variaciones, y la forma crónica sería un subgrupo del 3,3%. El pico de prevalencia se sitúa entre los 30 y los 39 años tanto en hombres (42,3%) como en mujeres (46,9%) y a partir de aquí su frecuencia desciende con la edad⁴⁻⁹.

Respecto a la incidencia de la cefalea de tensión, en un estudio danés de 12 años de seguimiento se registró una incidencia de 14,2/1.000 habitantes/año, que declina con la edad en ambos sexos y es mayor entre los 25 y los 35 años¹⁰. La proporción es más alta en las mujeres en todos los estudios (proporción mujeres:hombres de 1,16:1¹⁻³). De la elevada prevalencia de la cefalea de tensión se deriva su importante repercusión socioeconómica¹¹⁻¹⁴.

Consideraciones especiales

Niños

Aunque los estudios son escasos y metodológicamente variados, su prevalencia se estima entre 10-25%. Presenta una amplia variación e incremento con la edad (sobre todo en niñas). La cefalea tipo tensión crónica supone en este caso un subgrupo entre 2,5-1,6%^{11,12}. No existe una desigualdad entre sexos, salvo a partir de los 12 años, cuando se aprecia una proporción mayor de mujeres (1,4:1). Respecto a la incidencia, se ha observado en esta etapa de la vida un incremento en los últimos años^{15,16}. En un estudio reciente realizado en estudiantes de colegios en Austria la prevalencia de la cefalea tipo tensión llegaba al 21,6%, muy similar a la de la migraña¹⁷.

La cefalea episódica en niños suele comenzar sobre los 7 años. Su debut precoz puede implicar un peor pronóstico. En un estudio, la historia familiar de primer grado con cefalea fue del 32% en pacientes con cefalea tipo tensión; asimismo, si existe un familiar afectado, se tiene un riesgo mayor que la población general^{18,19}.

El diagnóstico de cara a evaluar su prevalencia en esta etapa es aún más difícil que en adultos, ya que existen barreras comunicativas (aquí los padres suponen un importante apoyo), no cumplen el criterio temporal (presentan generalmente menor duración), existen frecuentes transformaciones con la edad, etc²⁰.

Ancianos

A pesar del declive de su prevalencia con la edad, la cefalea tipo tensión sigue siendo relativamente frecuente en la vejez, en contraste con la migraña, que

decrece significativamente²¹ y se sitúa en torno al 25-45%, donde la cefalea tipo tensión crónica supone un subgrupo del 2-3%. La predominancia en la mujer persiste con una proporción 1,8:1.

Ocasionalmente, la cefalea tipo tensión se puede presentar por primera vez en la vejez, y en este grupo de edad es fundamental excluir causas secundarias. A lo largo del tiempo, tanto la migraña como las cefaleas tipo tensión episódicas pueden evolucionar su perfil clínico hacia cefaleas tipo tensión crónica. Este aspecto es importante, porque el reconocer por la historia clínica el perfil previo de la cefalea puede tener innegables implicaciones terapéuticas.

Dentro de la cefalea tipo tensión crónica, un 31% seguían siendo crónicas, un 48% remitían a episódicas y el resto se convertían en cefalea por uso excesivo de medicación. Los factores que determinan con mayor probabilidad una cronicidad son el abuso de medicación, la comorbilidad, la coexistencia de diferentes tipos de cefaleas y el bajo nivel económico²¹⁻²³.

FISIOPATOLOGÍA

Aunque se desconoce con exactitud la fisiopatología de la cefalea tipo tensión, en los últimos años se han realizado grandes avances en su comprensión (Tabla II). Actualmente se considera que su patogenia es multifactorial y los mecanismos involucrados en el origen del dolor pueden ser dinámicos y variables de un individuo a otro y en un mismo individuo durante la evolución de la enfermedad²⁴.

Tabla II. Fisiopatología

Factores genéticos	Familiares de primer grado Posible herencia poligénica
Factores ambientales	Estrés Tensión mental Ansiedad Depresión Síndrome miofascial
Mecanismos periféricos	Activación o sensibilización de los receptores nociceptivos periféricos
Mecanismos centrales	Sensibilización central Aumento del campo receptivo del dolor Disminución de la actividad antinociceptiva Activación de neuronas motoras pericraneales



Factores genéticos

Se ha observado un aumento del riesgo de padecer cefalea tipo tensión crónica en familiares de primer grado y una gran concordancia entre gemelos mono-cigotos en la cefalea de tipo tensión episódica frecuente, por lo que en estos casos parece existir un factor hereditario poligénico²⁰. Este factor parece independiente de otros elementos como la depresión o la ansiedad, que también tienen un rasgo hereditario.

Factores ambientales

Dentro de los factores ambientales, los psicológicos parecen desempeñar un papel importante, aunque es fundamental remarcar que no son la causa de esta cefalea.

El estrés y la tensión mental son unos de los factores desencadenantes más frecuentes de la cefalea tipo tensión, pudiendo afectar a cualquier persona²⁵. La ansiedad y la depresión se asocian con frecuencia a la cefalea tipo tensión crónica, ya sea como causa o consecuencia del dolor crónico²⁵.

En la fisiopatología del dolor se han implicado mecanismos periféricos (mio-fasciales) y centrales, predominando los primeros en la cefalea de tipo tensión episódica (frecuente e infrecuente) y los segundos en la cefalea de tipo tensión crónica²⁶.

Aspectos como el aumento de masa corporal y los niveles de adiponectina y la alteración del sueño podría desempeñar un papel importante en la cronificación de la cefalea tipo tensión²⁷.

Mecanismos periféricos

Los pacientes con cefalea de tipo tensión presentan con frecuencia un aumento de la sensibilidad de los músculos pericraneales medida por el test de sensibilidad craneal (*Total Tenderness Score*), así como "puntos gatillo" a nivel craneal y cervical (oblicuo superior, trapecio, temporal, suboccipital y esternocleidomastoideo)²⁸. Este aumento de la sensibilidad se relaciona con la intensidad y la frecuencia de la cefalea. El dolor estaría producido por la activación o sensibilización de los receptores nociceptivos periféricos²⁹.

Mecanismos centrales

Los pacientes con cefalea de tipo tensión crónica presentan una disminución del umbral del dolor y un aumento de la sensibilidad tanto a estímulos dolorosos como inocuos, a nivel craneal y extracraneal con un gradiente craneocaudal. Ello se debe a la sensibilización de las neuronas de las astas dorsales/núcleo trigeminal por un aumento en los *inputs* nociceptivos desde los tejidos miofasciales pericraneales. La estimulación continua de las astas dorsales y el núcleo del trigémino por fibras C y A delta activaría neuronas de segundo orden, aumentando la eficiencia y el número de sinapsis. Así, la estimulación dolorosa continua disminuiría el umbral de activación y aumentaría el campo receptivo del dolor periférico, lo que se conoce como facilitación homosináptica. Por otra parte, la estimulación continua por señales nociceptivas también acabaría provocando una facilitación heterosináptica, en la que estímulos inocuos recogidos por mecanorreceptores de las fibras A beta serían malinterpretados como dolorosos, produciendo alodinia e hiperalgesia^{30,31}.

Además de la sensibilización de las neuronas del asta dorsal/núcleo trigémino, en la cefalea tipo tensión crónica se produce una sensibilización de las neuronas supraespinales/trigeminales y una disminución de la actividad antinociceptiva desde estructuras centrales. Estudios neurofisiológicos han demostrado la existencia de una disfunción de los tractos inhibitorios descendentes que parten del giro cingulado anterior, amígdala, bulbo rostroventral y núcleos del rafe, que son responsables de la inhibición de los reflejos nociceptivos en las astas dorsales en respuesta a las señales dolorosas. En un estudio de morfometría por resonancia magnética se ha demostrado una reducción de la densidad de la sustancia gris periacueductal implicada en el control del dolor²⁸⁻³⁰. Finalmente, se produce una activación de las neuronas motoras y secundariamente un aumento de la actividad de los músculos pericraneales²⁸.

Diversos receptores y neurotransmisores participan en la patogenia de la cefalea tipo tensión, entre ellos el receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) del glutamato y el óxido nítrico, posibles dianas para nuevos tratamientos. La estimulación de los receptores glutaminérgicos produce la activación de la sintetasa del óxido nítrico y un aumento de producción de óxido nítrico. Esto provocaría dolor por vasodilatación arterial y venosa, así como un aumento de la respuesta a la estimulación dolorosa a nivel de las neuronas nociceptivas de segundo orden. En un ensayo clínico, la utilización de un inhibidor de la sintetasa del óxido nítrico (L-NMMA) produjo resultados positivos en pacientes con cefalea tipo tensión crónica³².



ASPECTOS CLÍNICOS

Tabla III. Anamnesis y exploración

Anamnesis	• Datos demográficos • Características – Intensidad – Localización – Signos y síntomas acompañantes – Ausencia de criterios de alarma – Desencadenantes	• Limitación funcional • Frecuencia • Respuesta al tratamiento
Exploración	• Constantes vitales • Neurológica completa • Palpación de la musculatura pericraneal y cervical	

Anamnesis

En todo paciente con cefalea se deben registrar los datos demográficos, los antecedentes médicos y familiares, la localización del dolor, su carácter e intensidad, los posibles síntomas acompañantes, el inicio y el curso temporal de la cefalea, los factores que agravan o alivian el dolor, y los fármacos empleados.

Las características típicas de la cefalea de tensión contrastan con las de la migraña. Suele ser un dolor bilateral, de cualidad no pulsátil y de intensidad leve o moderada, que no empeora con los esfuerzos físicos (véase el apartado de criterios diagnósticos)³². El dolor generalmente se describe como compresivo o constrictivo, y a menudo se compara con un peso, un casco o una banda tensa situada alrededor de la cabeza. El dolor suele calificarse como leve o moderado, aunque excepcionalmente puede ser intenso; sin embargo, la vivencia del mismo puede variar. No suele impedir las actividades de la vida diaria, aunque sí las dificulta. Puede acompañarse de fotofobia o fonofobia, pero no de ambas al mismo tiempo. Por otro lado, a diferencia de la migraña, la cefalea de tensión no se asocia con náuseas importantes ni vómitos. La duración de los episodios es variable, pero habitualmente se prolongan más de cuatro horas. La cefalea típicamente se instaura mientras el paciente está despierto y empeora con el transcurso del día, aunque algunos pacientes sufren un dolor más o menos continuo y pueden despertarse con dolor.

Los aspectos emocionales/psicológicos, el estrés, entre otros factores, pueden ser importantes en la perpetuación y mantenimiento del dolor. Sin análisis premórbido del estado anímico es muy difícil establecer con certeza cómo es la relación de causalidad³³.

Los episodios de cefalea leve tradicionalmente se consideraban cefalea tipo tensión, pero cada vez hay más indicios de que muchos de estos pacientes padecen realmente ataques leves de migraña. En este sentido, es fundamental completar una adecuada historia clínica y buscar datos que apunten a la migraña en el perfil y los síntomas acompañantes. Por este motivo, es posible que en algunos estudios coincidan los desencadenantes de la migraña con los de la cefalea de tensión, e incluso que se plantee la posibilidad de una respuesta de la cefalea tipo tensión a los triptanes.

Por otra parte, la cefalea tipo tensión crónica se puede confundir con otras cefaleas crónicas diarias, como la migraña crónica. De hecho, al aumentar la frecuencia de los episodios, la migraña pierde gran parte de su expresividad clínica y en algunos momentos adquiere rasgos que recuerdan a la cefalea de tensión. Según los criterios más recientes, para el diagnóstico de migraña crónica es suficiente que la cefalea adquiera las características típicas de la migraña un mínimo de ocho días al mes, aunque los restantes días parezca una cefalea de tensión. La forma crónica también se puede confundir con la llamada cefalea diaria persistente *de novo* (o cefalea crónica desde el inicio), cuyas características semiológicas suelen recordar a las de la cefalea de tensión. Lo que distingue ambas entidades es la forma de comienzo. Mientras que la cefalea tipo tensión crónica aparece como resultado de la cronificación de una cefalea tipo tensión episódica, la cefalea diaria persistente *de novo* surge típicamente sin historia previa de cefalea y se hace diaria y persistente desde el inicio. La presencia de síntomas o signos de alarma o de algún dato atípico obligará a descartar lesiones o enfermedades orgánicas subyacentes, aunque las características del dolor sean las de una cefalea tipo tensión. Asimismo, habrá que contemplar la posibilidad de una cefalea por uso excesivo de analgésicos, que muchas veces se asocia con la cefalea tipo tensión o la migraña y complica su curso clínico.

Exploración física

La cefalea tipo tensión es una cefalea primaria, y su diagnóstico requiere descartar cualquier otra enfermedad que pueda causar dolor de cabeza. Por tanto, siempre se debe realizar una exploración general y neurológica minuciosa en busca de signos que puedan indicar la existencia de una cefalea secundaria (por ejemplo, hipersensibilidad de la arteria temporal, edema de papila o un déficit neurológico focal)^{34,35}.

Los hallazgos exploratorios que más se han relacionado con la cefalea de tensión son la hipersensibilidad pericraneal, o presencia de puntos hipersensibles (*tender points*), y la presencia de puntos gatillo miofasciales (*trigger points*). Además, los pacientes con cefalea tipo tensión pueden tener una posición ade-



lantada de la cabeza y una reducción en la movilidad cervical, pero estos hallazgos no se relacionan con la gravedad clínica de la cefalea³⁴. Hay evidencia de que los factores musculares pueden contribuir, no solo al episodio de dolor de cabeza agudo, sino también a la cronificación de la cefalea tensional^{36,37}.

Un punto hipersensible es un punto donde se produce dolor local al aplicar una presión controlada. El test de sensibilidad craneal consiste en la palpación manual de ocho puntos craneocervicales en ambos lados: músculos frontal, temporal, masetero, esternocleidomastoideo, suboccipitales y trapecio, apófisis mastoides y apófisis coronoides³⁵.

El explorador aplica en cada punto una presión controlada, con pequeños movimientos de rotación de las yemas de los dedos segundo y tercero, y cuantifica la sensibilidad en una escala de 0 a 3 según la respuesta del paciente (0, no dolor; 1, dolor mínimo; 2, dolor moderado; 3, mucho dolor o respuesta de retirada). Se suman los valores obtenidos en ambos lados y se obtiene un valor total, con un máximo de 48 puntos. Según el valor obtenido, la cefalea de tensión se puede considerar "asociada a hipersensibilidad pericraneal" (más de 8 puntos) o bien "no asociada a hipersensibilidad pericraneal" (menos de 8 puntos). En general, la sensibilidad pericraneal aumenta a medida que se incrementa la frecuencia e intensidad de la cefalea. Los estudios longitudinales parecen indicar que la hipersensibilidad no es un fenómeno primario, sino secundario al proceso de dolor y a la sensibilización central³⁷.

Un punto gatillo miofascial se define como un nódulo hipersensible y doloroso localizado dentro de una banda tensa de un músculo esquelético, cuya estimulación (palpación, contracción y estiramiento) provoca un dolor referido (esto es, percibido a distancia). Además, con la palpación del punto gatillo es habitual obtener la llamada *respuesta de espasmo local*, una contracción súbita e involuntaria de la banda tensa muscular. Los puntos gatillo miofasciales se detectan mediante palpación manual en el contexto de una exploración física detallada. Desde el punto de vista clínico, se distinguen puntos gatillo activos, cuyo dolor referido es reconocido por el paciente como un dolor habitual, y puntos gatillo latentes, cuyo dolor referido no reproduce ningún síntoma del paciente y, por tanto, no es un dolor familiar³⁸. Los puntos gatillo de distintos músculos craneocervicales pueden provocar dolor en la región cefálica (por ejemplo, los del músculo temporal, los músculos suboccipitales, el trapecio superior y el esternocleidomastoideo). En los pacientes con cefalea tipo tensión se ha encontrado una alta prevalencia de puntos gatillo en estos mismos músculos. Muchos de estos puntos han sido activos, y su presencia se ha asociado con una mayor gravedad clínica de la cefalea. Se ha sugerido que los puntos gatillo activos podrían desempeñar un papel patogénico en la cefalea tipo tensión, al enviar impulsos aferentes nociceptivos y contribuir

así al proceso de sensibilización central^{38,39}. No obstante, la presencia de puntos gatillo miofasicales no es exclusiva de esta entidad. De hecho, también se pueden encontrar en pacientes con migraña y con otras cefaleas.

Recientemente se han relacionado ambos hallazgos exploratorios, al evidenciarse que el número de puntos gatillo en los músculos de la cabeza y cuello se asoció a una mayor hipersensibilidad generalizada, independientemente de la frecuencia del dolor⁴⁰.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Los criterios utilizados actualmente para clasificar la cefalea de tensión son los recogidos en la III edición de la Clasificación Internacional de las Cefaleas (CIC-3)⁴¹.

- ▶ 2.1 Cefalea episódica infrecuente tipo tensional (Tabla IV).
 - 2.1.1 Cefalea episódica infrecuente de tipo tensional con hipersensibilidad pericraneal.
 - 2.1.2 Cefalea episódica infrecuente de tipo tensional sin hipersensibilidad pericraneal.

Tabla IV. Criterios diagnósticos de la cefalea tipo tensión episódica

Cefalea tipo tensión episódica infrecuente
A. Al menos 10 episodios de cefalea que aparezcan de media menos de un día al mes (menos de 12 días al año) y que cumplen los criterios B-D
B. Cefalea con duración de 30 minutos a 7 días
C. Al menos dos de las siguientes cuatro características: 1. Localización bilateral 2. Calidad opresiva o tensiva (no pulsátil) 3. Intensidad leve o moderada 4. No empeora con la actividad física habitual, como andar o subir escaleras
D. Ambas características siguientes: 1. Sin náuseas ni vómitos 2. Puede asociar fotofobia o fonofobia (no ambas)
E. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la CIC-3
Cefalea tipo tensión episódica frecuente
Igual que previo, salvo: • Al menos 10 episodios de cefalea que ocurran de media 1-4 días al mes durante más de 3 meses (≥ 12 y < 180 días al año) y que cumplen los criterios B-D

CIC: Clasificación Internacional de las Cefaleas.



Tabla V. Criterios diagnósticos de la cefalea tipo tensión crónica

-
- A.** Cefalea que se presenta de media ≥ 15 días al mes durante más de 3 meses (≥ 180 días por año) y cumple los criterios B-D
-
- B.** Duración de minutos a días, o sin remisión
-
- C.** Al menos dos de las siguientes cuatro características:
1. Localización bilateral
 2. Calidad opresiva o tensiva (no pulsátil)
 3. De intensidad leve o moderada
 4. No empeora con la actividad física habitual, como andar o subir escaleras
-
- D.** Ambas de las siguientes:
1. Solamente uno de los siguientes síntomas: fotofobia, fonofobia o náuseas leves
 2. Ni náuseas moderadas o intensas ni vómitos
-
- E.** Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la CIC-3
-

CIC: Clasificación Internacional de las Cefaleas.

- ▶ 2.2 Cefalea episódica frecuente de tipo tensional (**Tabla IV**).
 - 2.2.1 Cefalea episódica frecuente de tipo tensional con hipersensibilidad pericraneal.
 - 2.2.2 Cefalea episódica frecuente de tipo tensional sin hipersensibilidad pericraneal.
- ▶ 2.3 Cefalea crónica de tipo tensional (**Tabla V**).
 - 2.3.1 Cefalea crónica de tipo tensional con hipersensibilidad pericraneal.
 - 2.3.2 Cefalea crónica de tipo tensional sin hipersensibilidad pericraneal.
- ▶ 2.4 Cefalea de tipo tensional probable.
 - 2.4.1 Cefalea episódica infrecuente de tipo tensional probable.
 - 2.4.2 Cefalea episódica frecuente de tipo tensional probable.
 - 2.4.3 Cefalea crónica de tipo tensional probable.

Estos apartados se basan en la distinción entre la presencia o no de hipersensibilidad en los músculos pericraneales, mediante la palpación manual a presión controlada, por su probable implicación fisiopatológica.

La distinción entre formas episódicas y crónicas se justifica por su diferente impacto en la calidad de vida, los mecanismos fisiopatológicos implicados (periféricos en la cefalea episódica y centrales en la crónica), y la respuesta e indicación de tratamiento (sintomático en la episódica y profiláctico en la crónica).

Además, hemos de tener en cuenta que, en el caso de una cefalea de aparición *de novo*, aunque tenga características comunes a la cefalea tipo tensión, si guarda una estrecha relación con otro trastorno conocido, la nueva cefalea se clasificará como secundaria al trastorno desencadenante.

Si una cefalea tipo tensión episódica empeora por otra causa, debemos adjudicar al paciente los dos diagnósticos, como en el caso de cefalea por uso excesivo de medicamentos.

Finalmente, para poder diferenciarla de una migraña sin aura de intensidad leve se han propuesto unos criterios más estrictos, sobre todo con fines de investigación, que aportan mayor especificidad, pero menor sensibilidad, recogidos en el apéndice de la CIC-3⁴¹. Estos criterios se diferencian en que no se admite la presencia de náuseas, vómitos, fotofobia o fonofobia.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

El diagnóstico de la cefalea tipo tensión se basa en criterios clínicos y datos de la exploración neurológica. Las pruebas complementarias estarían limitadas para casos concretos de cefaleas de aspecto tipo tensión que hagan sospechar una cefalea secundaria para realizar un diagnóstico de exclusión.

Como es el caso de otras cefaleas no agudas, los exámenes complementarios juegan un papel limitado en el diagnóstico, salvo que la clínica del paciente sugiera causas específicas de cefalea (Tabla VI)⁴²⁻⁴⁷.

Tabla VI. Pruebas complementarias en el estudio de la cefalea tipo tensión³⁰⁻³⁴

No indicados	• Potenciales evocados • Respuestas reflejas • Test autonómicos • Doppler transcraneal • PET, SPECT • EEG • Mapas de EEG de dolor central • Análisis topográficos de potenciales evocados por láser
Casos concretos (debut en ancianos, datos atípicos, etc.)	• Neuroimagen • Morfometría por RM de la musculatura cervical extensora • VSG y PCR (en personas mayores de 55 años)
Recomendado como elemento que facilita el diagnóstico	• Diarios de cefalea

EEG: electroencefalograma; PCR: proteína C reactiva; PET: tomografía por emisión de positrones; RM: resonancia magnética; SPECT: tomografía de emisión monofotónica; VSG: velocidad de sedimentación globular.



COMORBILIDAD Y FACTORES QUE PREDISPONEN

La cefalea tipo tensión, sobre todo la forma crónica, puede asociar comorbilidad psiquiátrica y médica⁴⁸.

Diversos estudios han correlacionado el síndrome temporomandibular con la cefalea tipo tensión^{49,50}, posiblemente debido a un fenómeno secundario, ya que esta se asocia a puntos miofasciales en la musculatura masticatoria, o bien porque un mismo desencadenante pueda inducir ambos cuadros. Parece poco probable una relación directa entre los dos cuadros.

Pero sin duda lo más observado es la patología psiquiátrica, sobre todo en la cefalea tipo tensión crónica, en la cual está presente en dos de cada tres enfermos. La más frecuente es la ansiedad generalizada (38,5%), seguida de la depresión mayor (32,7%). Es importante también el porcentaje de pacientes con ideación suicida (17,3%).

Existe una importante asociación con otros tipos de cefalea, sobre todo con la migraña sin aura. La respuesta a los triptanes puede ayudar a diferenciar la cefalea tipo tensión de la migraña⁵¹.

Se ha observado una prevalencia más elevada de cefalea tipo tensión en los subgrupos de raza blanca, menor nivel educativo, obesidad y sobrepeso. Sin embargo, sobre aspectos de estilo de vida como el consumo de alcohol, tabaco o la actividad física, hay discrepancias entre los diferentes estudios⁵²⁻⁵⁴. Uno de ellos ha puesto de manifiesto un incremento de la frecuencia con la latitud, por lo que se plantea una posible relación con las concentraciones séricas de vitamina D y se cuestiona el tratamiento con suplementos vitamínicos⁵⁵.

Varios estudios han encontrado una frecuente asociación entre fibromialgia y cefalea tipo tensión. Para algunos autores, ambas pertenecen al mismo grupo de síndromes con un trastorno de la percepción o procesamiento del dolor; otros plantean que sean patologías similares⁵⁶.

Un estudio reciente describe la evidencia empírica de una relación bidireccional entre la cefalea tipo tensión y el sueño. La disregulación del sueño desencadena cefalea tipo tensión episódica, y los trastornos del sueño pueden complicar y agravar el dolor de cabeza⁵⁷. La mayoría de los enfermos con cefalea tipo tensión también tienen insomnio, y los datos longitudinales sugieren que el insomnio es un factor de riesgo para la cefalea de tensión de nueva aparición. Del mismo modo, los estudios observacionales sugieren que la alteración del sueño es un factor de

riesgo para la progresión de cefalea tipo tensión episódica hacia la forma crónica. Por otro lado, la cefalea tipo tensión es el dolor de cabeza más común secundario a la apnea del sueño y otros trastornos respiratorios relacionados con este⁵⁷.

TRATAMIENTO

El abordaje terapéutico de la cefalea tipo tensión debe comenzar por una adecuada comunicación con el paciente, explicar la naturaleza del proceso y el objetivo del tratamiento, ajustando las perspectivas sobre este. Debe instruirse al paciente en el reconocimiento de los factores predisponentes⁵⁸, como el inadecuado control del estrés, con el fin de evitar la cronificación del dolor de cabeza y sus posibles complicaciones (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación D**)⁵⁹.

Tratamiento no farmacológico

En todos los pacientes se debe valorar el empleo de terapias no farmacológicas, si bien las evidencias científicas sobre la eficacia de algunos de estos tratamientos son, por el momento, limitadas^{60,61} (**Tabla VII**).

La comunicación con el paciente es fundamental. El mero hecho de escucharle y practicarle una exploración puede tener por sí mismo un efecto terapéutico, sobre todo si el paciente está preocupado ante la posibilidad de padecer una enfermedad grave (por ejemplo, un tumor)^{59,61}. Es importante mostrar interés por sus molestias e inquietudes, pero también lo es hacerle comprender la naturaleza benigna de su enfermedad, explicarle brevemente los mecanismos de producción de la cefalea y buscar factores desencadenantes^{59,61}.

Tabla VII. Tratamiento no farmacológico

Tratamiento	Grado de recomendación
Terapias conductuales • Técnicas de relajación • Electromiografía • Terapia cognitivo-conductual	C A C
Fisioterapia • Técnicas manuales • Tratamiento de puntos gatillo miofasciales – Anestésico – Punción seca	B B B
Acupuntura	C



Las técnicas de biorretroalimentación con electromiografía (*EMG biofeedback*) son eficaces en la cefalea tipo tensión (**nivel de evidencia I, grado de recomendación A**)⁶². Con estas técnicas, el paciente aprende a controlar su grado de tensión muscular gracias a la información que recibe de la actividad del músculo o grupo de músculos sobre los que se colocan los electrodos. Un metaanálisis que incluyó un total de 53 estudios demostró la eficacia del *biofeedback* en el manejo de la cefalea tipo tensión. El tamaño del efecto fue moderado-alto, y los resultados se mantuvieron en el seguimiento a largo plazo. La frecuencia de los episodios de cefalea fue el parámetro que experimentó niveles más altos de mejoría⁶².

Algunos estudios indican que la terapia cognitivo-conductual y las técnicas de relajación también podrían ser útiles en la cefalea tipo tensión (**grado de recomendación C**). Sin embargo, no disponemos de evidencias suficientes que demuestren su eficacia de forma definitiva⁶³.

Existen evidencias de que los pacientes con cefalea de tensión pueden beneficiarse de la fisioterapia manual (**nivel de evidencia I, grado de recomendación A**)⁶⁴. Dado que en la génesis de la cefalea tipo tensión se ha implicado la presencia de puntos gatillo miofasciales, las técnicas de tejidos blandos, como los masajes o estiramientos, parecen resultar más apropiadas que las movilizaciones o las manipulaciones articulares. En un único ensayo clínico controlado con placebo, las técnicas de terapia manual encaminadas a la desactivación de puntos gatillo miofasciales fueron más efectivas que el placebo, si bien las diferencias no llegaron a ser significativas para todas las variables⁶⁵. Además, según los datos de una revisión sistemática reciente, la terapia manual multimodal puede ser más eficaz que el tratamiento farmacológico a corto plazo, mientras que el efecto a largo plazo parece ser equivalente al de los fármacos⁶⁶.

El ejercicio físico también puede tener valor terapéutico en la cefalea tipo tensión (**nivel de evidencia I, grado de recomendación A**)⁶⁷. El mecanismo estaría relacionado con la activación de los circuitos inhibitorios descendentes⁶⁸. A diferencia de la migraña, donde es preferible el ejercicio aeróbico, en la cefalea tipo tensión lo recomendable son ejercicios centrados en la reeducación y reentrenamiento de la musculatura craneocervical y del hombro^{69,70}. Dentro de estas terapias físicas centradas en la musculatura cervical, hay dos especialmente útiles de manera combinada a corto plazo: técnica de manipulación suboccipital suboccipucio-atlas-axis y técnicas de inhibición suboccipital⁷¹.

La acupuntura podría ser una opción terapéutica válida para los pacientes con cefalea tipo tensión frecuente o crónica, pero los estudios que se han publicado ofrecen resultados confusos (**grado de recomendación C**)^{72,73}. En una revisión

sistemática que incluyó 31 estudios sobre acupuntura en cefaleas crónicas, los grupos tratados con acupuntura obtuvieron mayores tasas de respuesta que los que se trataron con procedimientos placebo. Sin embargo, solo diez de los estudios se centraron en la cefalea tipo tensión, y algunos adolecían de importantes defectos metodológicos⁷³. Por otro lado, un metaanálisis que seleccionó cinco ensayos clínicos de acupuntura en cefalea tipo tensión reveló una eficacia limitada en relación con el placebo⁷². Un análisis de la Cochrane también mostró un discreto beneficio de la acupuntura para la cefalea tipo tensión en comparación con el placebo⁷³. En resumen, los resultados disponibles sugieren que la acupuntura podría ser efectiva, pero son necesarios ensayos adicionales, especialmente comparativos respecto a otras opciones de tratamiento⁷⁴.

Existen indicios de que la inactivación de puntos gatillo miofasciales por medios invasivos podría mejorar a los pacientes con cefalea tipo tensión (**grado de recomendación C**)⁷⁵. Para el tratamiento de los puntos gatillo se pueden utilizar la punción seca, la infiltración de anestésicos locales o la inyección local de onabotulinumtoxinA⁷⁵. La punción seca es una técnica propia del tratamiento de los puntos gatillo miofasciales que consiste en la introducción de una aguja, generalmente una aguja de acupuntura, sobre el punto gatillo. Con este procedimiento se pueden inactivar puntos gatillo de músculos que provocan dolor referido en la cabeza y que pueden contribuir al dolor de los pacientes con cefalea, como el músculo temporal o el trapecio superior. Aunque algunos trabajos sugieren que la punción seca puede ser útil como tratamiento adyuvante de las técnicas de fisioterapia convencional, se requieren nuevos estudios bien diseñados para confirmar estos resultados⁷⁶.

El bloqueo anestésico del nervio occipital mayor tiene una evidencia limitada⁷⁷⁻⁷⁹. Dos estudios han mostrado que la identificación de puntos gatillo para realizar bloqueo puede ser una estrategia preventiva. Un ensayo clínico aleatorizado doble ciego, que incluyó a 108 pacientes con cefalea tipo tensión episódica frecuente, compara bloqueos repetidos con lidocaína en puntos miofasciales pericraneales frente a placebo; en él se objetivó una reducción en frecuencia e intensidad del dolor⁸⁰. Otro estudio similar, realizado en formas crónicas, obtuvo resultados similares, con mejoría en la frecuencia, intensidad, consumo de analgésicos y sintomatología ansiosa y depresiva⁸¹.

Tratamiento farmacológico

La mayoría de los pacientes con cefalea tipo tensión presentan ataques leves o moderados que suelen yugular con toma de analgésicos comunes, por lo que se debe evitar el consumo excesivo, que podría asociarse a la aparición de una cefalea por uso excesivo de medicación⁸² (**Tablas VIII y IX**).



Tabla VIII. Tratamiento de las crisis de cefalea tipo tensión

Fármaco	Dosis	Evidencia
Paracetamol	1.000 mg	A
Ibuprofeno	200-800 mg	A
Naproxeno	550-1.000 mg	A
Dexketoprofeno	25-50 mg	A
Diclofenaco	12,5-25 mg	A
Metamizol	500-1.000 mg	A
Paracetamol + cafeína	1.000 mg/65-200 mg	B

Tabla IX. Tratamiento preventivo

Nivel I, grado de recomendación A		
Fármaco	Dosis	Evidencia
Tricíclicos		
Amitriptilina	10-75 mg/día	A
Nortriptilina	25-75 mg/día	B
Clomipramina	25-75 mg/día	B
Tetracíclicos		
Mirtazapina	30-45 mg/día	B
Maprotilina	25-27 mg/día	B
Mianserina	30-90 mg/día	B
ISRSN	Solo si depresión asociada	
Venlafaxina	75-225 mg/día	B
ISRS	No indicado	
Tizanidina	No indicado	
OnabotulinumtoxinA	No eficaz	

ISRSN: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

Tratamiento del ataque de cefalea de tensión

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son la primera elección en el tratamiento de los episodios agudos de dolor. Existe evidencia convincente para el uso de ibuprofeno, dexketoprofeno, naproxeno, salicilatos y paracetamol (**nivel de evidencia I, grado de recomendación A**)⁸³. Varios estudios comparativos demostraron una eficacia superior del ibuprofeno sobre el paracetamol o el ácido acetilsalicílico, y una eficacia similar al dexketoprofeno o el naproxeno en dosis equipotentes. El ácido acetilsalicílico y el paracetamol obtienen eficacias similares. Aunque la eficacia de los AINE se ha demostrado en diversos estudios, el beneficio obtenido es moderado, como demuestra el porcentaje de pacientes libres de dolor a las 2 horas de la ingesta, claramente inferior al de la migraña y situado en torno a un 25-30% (17% para el placebo). Con frecuencia, la dosis del fármaco empleada es insuficiente, lo que puede contribuir a una eficacia inadecuada. Unas dosis orientativas recomendables (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**) son: ácido acetilsalicílico (1.000 mg), paracetamol (1.000 mg), ibuprofeno (600-800 mg), naproxeno (1.000 mg), dexketoprofeno (75 mg), ketorolaco oral (20 mg) o intramuscular (60 mg) e indometacina (50 mg). Es preferible la administración de una dosis única, repetible al cabo de 2 horas, y se deben evitar dosis adicionales.

El riesgo de abuso analgésico en estos pacientes debe ser cuidadosamente considerado al prescribir estos tratamientos para evitar el desarrollo de una cefalea crónica diaria, entidad de más difícil solución y cuyo manejo es superponible al descrito en el apartado anterior referido a la migraña. Este evento puede ser particularmente frecuente con el uso del paracetamol, empleado con frecuencia a dosis infraterapéuticas para la cefalea (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**). Las formulaciones que contienen una combinación de analgésicos entre sí y con otros fármacos se han de evitar o emplear de un modo particularmente juicioso (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**). Si se emplea una combinación, esta debería ser de cafeína asociada a paracetamol, ácido acetilsalicílico, ibuprofeno o indometacina con proclorperazina, pues diversos estudios han demostrado que esta asociación es superior a los fármacos por separado⁸⁴⁻⁸⁸.

Otra posibilidad es el uso combinado de los analgésicos con antieméticos, ya que podrían favorecer el vaciamiento gástrico y la absorción del fármaco. Los relajantes musculares y el uso de triptanes no tienen un efecto clínicamente relevante, por lo que no están indicados. Sin embargo, en aquellos pacientes en los que existe un componente postural manifiesto (contracturas) o ansiedad se podrían combinar con relajantes musculares⁸⁹.



No existe evidencia suficiente para recomendar el uso de los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa tipo 2, cuya eficacia antiinflamatoria es similar a los AINE, aunque tienen un perfil gastrointestinal más favorable.

Tratamiento preventivo de la cefalea de tensión crónica

Se debe plantear cuando el tratamiento agudo del dolor es insuficiente y principalmente en la cefalea tipo tensión crónica o episódica frecuente. Los objetivos del tratamiento preventivo son: disminuir la frecuencia, intensidad y duración de la cefalea (**Tabla IX**).

Los fármacos de primera elección son los antidepresivos tricíclicos (ADT). Se sabe que el efecto analgésico de los ADT se produce en ausencia de depresión y que las dosis eficaces para el control del dolor son menores que las necesarias para tratar la depresión. El más frecuentemente utilizado es la amitriptilina^{90,91}, que ha demostrado su efectividad en al menos seis ensayos frente a placebo, reduciendo el índice de cefalea en torno a un 30% (**nivel de evidencia I, grado de recomendación A**). Se recomienda su empleo por períodos de 6 meses, comenzando con una dosis baja nocturna debido a su efecto sedante (10-25 mg) seguida de un incremento lento (10-25 mg por semana) hasta alcanzar una dosis recomendable de 25-75 mg/día. Su efecto beneficioso suele comenzar al cabo de unas 2 semanas de tratamiento, y es máximo a las 2-3 semanas. Distintos estudios informan que la mejoría se incrementa con el tiempo hasta el sexto mes, y los estudios exploran una media de 11 semanas⁹². Su uso debe evitarse en pacientes con glaucoma, hipertrofia de próstata, estreñimiento importante, enfermedad hepática grave (su metabolismo es hepático) o arritmia cardíaca, particularmente en casos de bloqueo auriculoventricular. Los efectos secundarios más frecuentes que limitan su uso son secundarios a su actividad anticolinérgica (boca seca, visión borrosa y mareo) y suelen ser evidentes a partir de los 75 mg/día⁹².

Los pacientes que se benefician de la amitriptilina pero no toleran sus efectos secundarios pueden tomar nortriptilina⁹¹. La dosis inicial es de 10 mg hasta un máximo de 100 mg, siendo la dosis media eficaz de 25-50 mg/día. Se recomienda su administración en una única dosis nocturna, al igual que la amitriptilina, debido a su efecto sedante.

Además, los tetracíclicos, clomipramina, mirtazapina, maprotilina y mianserina han sido efectivos en un ensayo cada uno (**nivel de evidencia I, grado de recomendación A**)⁹³⁻⁹⁶. Dentro de este grupo, la mianserina es la que menos efectos secundarios tiene y la de menor riesgo cardiotoxico en relación con su menor

actividad anticolinérgica. El tratamiento inicial es con 10 mg hasta un máximo de 60-90 mg, con una dosis media eficaz de 30-40 mg/día en una única dosis nocturna^{82,83}.

Los inhibidores de la recaptación de la serotonina (ISRS), en general, son menos eficaces. El citalopram y la sertralina han demostrado menor eficacia que los antidepresivos tricíclicos en ensayos a corto plazo, por lo que no pueden ser recomendados en el momento actual. Pueden estar indicados para tratar una depresión mayor asociada^{97,98} y deben evitarse en casos con antecedentes de infarto de miocardio y en combinación con los antidepresivos tricíclicos. Venlafaxina, a dosis de 150 mg/día, redujo el número de días de cefalea al mes, pero dado el reducido tamaño muestral y las carencias metodológicas, su uso no debe ser una primera opción⁹⁹.

Situaciones especiales

Niños y adolescentes

Se recomiendan medidas no farmacológicas como la distracción, la relajación, técnicas de *biofeedback* y terapia cognitivo-conductual en la cefalea tensional frecuente o crónica¹⁰⁰. La primera consideración es que, frecuentemente, lo mejor es no recomendar ninguna medicación¹⁰¹. El tratamiento preventivo de elección en este grupo de pacientes, al igual que en los adultos, sigue siendo la amitriptilina, pero a dosis menores, de 10 mg/día. Existen estudios que avalan su uso a partir de los 12 años de edad con resultados favorables en la disminución de la frecuencia e intensidad de los episodios, pero no en su duración^{102,103}.

Embarazo y lactancia

Los estudios realizados hasta la fecha no incluyen gestantes ni en período de lactancia. Se debe insistir de manera especial en el tratamiento no farmacológico y en el uso puntual de paracetamol como tratamiento sintomático. En la mujer gestante, los AINE deben retirarse en la semana 30 del embarazo. Cuando sea preciso plantear un tratamiento preventivo, podría usarse amitriptilina a bajas dosis (debe evitarse en el tercer trimestre y en cualquier caso suspenderse un mes antes de la fecha prevista de parto), pero rara vez es necesario¹⁰⁴. Los antidepresivos con menor efecto teratogénico son, según la *Food and Drug Administration*, la fluoxetina y la sertralina (categoría B)¹⁰⁵. Durante la lactancia se puede utilizar amitriptilina a dosis bajas.



Ancianos

A pesar de que no existen estudios específicos de cefalea tipo tensión en el anciano, el tratamiento recomendado es el mismo que en el adulto (ADT o ISRS), teniendo la precaución de utilizar dosis menores (10-25 mg/día) y con especial atención a las posibles interacciones¹⁰⁶.

Otros tratamientos farmacológicos

La tizanidina, un relajante muscular, ha sido efectiva en un ensayo clínico frente a placebo en mujeres con cefalea tipo tensión¹⁰⁷, pero no fue superior a placebo en otro estudio, por lo que, aunque puede representar una opción terapéutica, se requieren estudios adicionales para establecer recomendaciones. Otras medidas como la administración de extractos naturales o la vitamina B₂ han mostrado eficacia en algún estudio¹⁰⁸. Existe un estudio aleatorizado y doble ciego del uso de memantina en el que no se observaron diferencias significativas en comparación con el grupo placebo¹⁰⁹.

La administración de onabotulinumtoxinA no está indicada por no haber demostrado eficacia. Los resultados en estudios doble ciego controlados con placebo son contradictorios e inconcluyentes¹¹⁰. La variabilidad de los lugares de inyección, de las dosis y del tipo de toxina empleados hacen difícil su interpretación¹¹¹⁻¹¹³.

Bibliografía

1. Jensen R. Diagnosis, epidemiology, and impact of tension-type headache. *Curr Pain Headache Rep.* 2003;7:455-9.
2. Dowson A. The burden of headache: global and regional prevalence of headache and its impact. *Int J Clin Pract Suppl.* 2015;182:3-7.
3. Manzoni GC, Stovner LJ. Epidemiology of headache. *Handb Clin Neurol.* 2010;97:3-22.
4. Ailani J. Chronic tension-type headache. *Curr Pain Headache Rep.* 2009;13:479-83.
5. Queiroz LP, Silva Junior AA. The prevalence and impact of headache in Brazil. *Headache.* 2015;55 Suppl 1:32-8.
6. Mbewe E, Zairenthiama P, Yeh HH, Paul R, Birbeck GL, Steiner TJ. The epidemiology of primary headache disorders in Zambia: a population-based door-to-door survey. *Headache Pain.* 2015;16:515.
7. Garza I, Schwedt TJ. Diagnostics and management of chronic daily headache. *Semin Neurol.* 2010;30:154-66.
8. Stovner LJ, Andree C. Prevalence of headache in Europe: a review for the Eurolight Project. *J Headache Pain.* 2010;289-99.
9. Robbins MS, Lipton RB. The epidemiology of Primary Headache Disorders. *Semin Neurol.* 2010;30:107-19.

10. Lyngberg AC, Rasmussen BK, Jorgensen T, Jensen R. Incidence of primary headache: a Danish epidemiologic follow-up study. *Am J Epidemiol.* 2005;161:1066-73.
11. Jensen R, Stovner LJ. Epidemiology and comorbidity of headache. *Lancet Neurol.* 2008;7:354-61.
12. Volcy-Gómez M. Impacto social, económico y en el sistema de salud de la migraña y otras cefaleas primarias. *Rev Neurol.* 2006;43:228-35.
13. Láinez JM, Monzón MJ; Spanish Occupational Migraine Study Group. The socio-economic impact of migraine in Spain. En: Olesen J, Steiner TJ, Lipton RB, editores. *Reducing the burden of headache.* Oxford: Oxford University Press; 2003. p. 255-9.
14. Ayzenberg I, Katsarava Z, Sborowski A, Obermann M, Chernysh M, Osipova V, et al. Headache yesterday in Russia: its prevalence and impact, and their application in estimating the national burden attributable to headache disorders. *J Headache Pain.* 2015;15:7.
15. Albers L, Straube A, Landgraf MN, Filippopoulos F, Heinen F, von Kries R. Migraine and tension type headache in adolescents at grammar school in Germany - burden of disease and health care utilization. *J Headache Pain.* 2015;16:534.
16. Monteith TS, Sprenger T. Tension type headache in Adolescence and Childhood: Where are we now? *Curr Pain Headache Rep.* 2010;424-30.
17. Philipp J, Zeiler M, Wöber C, Wagner G, Karwautz AFK, Steiner TJ, et al. Prevalence and burden of headache in children and adolescents in Austria - a nationwide study in a representative sample of pupils aged 10-18 years. *J Headache Pain.* 2019;20:101.
18. Laurell K, Larsson B, Eeg-Olofsson O. Prevalence of headache in Swedish schoolchildren, with a focus on tension-type headache. *Cephalalgia.* 2004;24:380-8.
19. Ozge A, Sasmaz T, Cakmak SE, Kaleagasi H, Siva A. Epidemiological-based childhood headache natural history study: after an interval of six years. *Cephalalgia.* 2010;30:703-12.
20. Russell MB, Ostergaard S, Bendtsen I, Olesen J. Familial occurrence of chronic tension-type headache. *Cephalalgia.* 1999;19:207-10.
21. Crystal SC, Grosberg BM. Tension-type headache in the elderly. *Curr Pain Headache Rep.* 2009;13:474-8.
22. Wrobel Goldberg S, Silberstein S, Grosberg BM. Considerations in the treatment of tension-type headache in the elderly. *Drugs Aging.* 2014;31:797-804.
23. Ashina S, Lyngberg A, Jensen R. Headache characteristics and chronification of migraine and tension-type headache: A population-based study. *Cephalalgia.* 2010;30:943-52.
24. Cuadrado E. Cefalea tipo tensión. *Medicine.* 2011;10:4738-43.
25. Cathcart S, Winefield AH, Lushington K, Rolan P. Stress and tension-type headache mechanisms. *Cephalalgia.* 2010;30:1250-67.
26. Ashina M, Stallknecht B, Bendtsen L, Pedersen JF, Schifter S, Galbo H, et al. Tender points are not sites of ongoing inflammation -in vivo evidence in patients with chronic tension-type headache. *Cephalalgia.* 2003;23:109-16.
27. Domingues RB, Duarte H, Rocha NP, Teixeira AL. Reduced serum levels of adiponectin in tension-type headache. *Clin Neurol Neurosurg.* 2015;131:82-5.
28. Chen Y. Advances in the Pathophysiology of Tension-type Headache: From Stress to Central Sensitization. *Curr Pain Headache Rep.* 2009;13:484-94.
29. Bendtsen I, Fumal A, Schoenen J. Tension-type headache: mechanisms. En: Nappi G, Moskowitz MA, editores. *Headache. Handbook of Clinical Neurology.* Amsterdam: Elsevier; 2011. p. 359-66.



30. Fumal A, Schoenen J. Tension-type headache: current research and clinical management. *Lancet Neurol.* 2008;7:70-83.
31. Fernández de las Heras F, Simons DG, Gerwin RD, Cuadrado ML, Pareja JA. Muscle Trigger Points in Tension-type Headache. En: Fernández de las Heras, Arendt-Nielsen L, Gerwin RD. Tension-type and Cervigenic Headache. Boston: Jones and Bartlett Pub; 2010. p. 61-76.
32. Lindelof K, Bendtsen L. Memantine for prophylaxis of chronic tension-type headache: a double-blind, randomized, crossover clinical trial. *Cephalalgia.* 2009;29:314-21.
33. Jay GW, Barkin RL. Primary Headache Disorders – Part 2: Tension-type headache and medication overuse headache. *Dis Mon.* 2017;63(12):342-67.
34. Fernández de las Peñas C, Alonso-Blanco C, Cuadrado ML, Pareja JA. Neck mobility and forward head posture are not related to headache parameters in chronic tension-type headache. *Cephalalgia.* 2006;27:158-64.
35. Gago-Veiga AB, Camiña Muñiz J, García-Azorín D, González-Quintanilla V, Ordás CM, Torres-Ferrus M, et al. Headache: What to ask, how to examine, and what scales to use. Recommendations of the Spanish Society of Neurology's Headache Study Group. *Neurologia.* 28 Mar 2019.
36. Bendtsen L, Ashina S, Moore A, Steiner TJ. Muscles and their role in episodic tension-type headache: implications for treatment. *Eur J Pain.* 2016;20(2):166-75.
37. Buchgreitz L, Lyngberg AC, Bendtsen L, Jensen R. Increased pain sensitivity is not a risk factor but a consequence of frequent headache: A population-based follow-up study. *Pain.* 2008;137:623-30.
38. Simons DG, Travell J, Simons LS. Myofascial pain and dysfunction: The trigger point manual. 2.^a ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1999.
39. Fernández de las Peñas C, Cuadrado ML, Arendt-Nielsen L, Simons DG, Pareja JA. Myofascial trigger points and sensitization: an updated pain model for tension-type headache. *Cephalalgia.* 2007;27:383-93.
40. Palacios-Ceña M, Wang K, Castaldo M, Guillem-Mesado A, Ordás-Bandera C, Arendt-Nielsen L, et al. Trigger points are associated with widespread pressure pain sensitivity in people with tension-type headache. *Cephalalgia.* 2018;38(2):237-45.
41. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia.* 2018;38:1-211.
42. Sempere AP, Porta-Etessam J, Medrano V, García-Morales I, Concepción L, Ramos A, et al. Neuroimaging in the evaluation of patients with non-acute headache. *Cephalalgia.* 2005;25:30-5.
43. Sandrini G, Friberg L, Coppola G, Jänig W, Jensen R, Kruit M, et al. Neurophysiological tests and neuroimaging procedures in non-acute headache (2nd edition). *Eur J Neurol.* 2011;18:373-81.
44. Buchgreitz L, Egsgaard LL, Jensen R, Arendt-Nielsen L, Bendtsen L. Abnormal pain processing in chronic tension-type headache: a high-density EEG brain mapping study. *Brain.* 2008;131(Pt 12):3232-8.
45. De Tommaso M, Shevel E, Pecoraro C, Sardaro M, Losito L, Lamberti P, et al. Topographic analysis of laser evoked potentials in chronic tension-type headache: correlations with clinical features. *Int J Psychophysiol.* 2006;62:38-45.
46. Fernández-de-Las-Peñas C, Bueno A, Ferrando J, Elliott JM, Cuadrado ML, Pareja JA. Magnetic resonance imaging study of the morphometry of cervical extensor muscles in chronic tension-type headache. *Cephalalgia.* 2007;27:355-62.

47. Diener HC, Pfaffenrath V, Pageler L, Peil H, Aicher B, Lipton RB. Headache classification by history has only limited predictive value for headache episodes treated in controlled trials with OTC analgesics. *Cephalalgia*. 2009;29:188-93.
48. Da Silva A, Costa EC, Gomes JB, Leite FM, Gómez RS, Vasconcelos LP, et al. Chronic headache and comorbidities: a two-phase, population-base, cross-sectional study. *Headache*. 2010;50:1306-12.
49. Crystal SC, Robbins MS. Epidemiology of Tensio-type headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2010:449-54.
50. Goncalves DA, Bigal ME, Jales LC, Camparis CM, Speciali JG. Headache and symptoms of temporomandibular disorders: an epidemiological study. *Headache*. 2010; 50:231-41.
51. Lipton RB, Stewart WF, Cady R, Hall C, O'Quinn S, Kuhn T, et al. Sumatriptan for the range of headaches in migraine sufferers: results of the Spectrum Study. *Headache*. 2000;40:783-91.
52. Wright LJ, Shur E, Noonan C, Ahumada S, Buchwald D, Afari N. Chronic pain, overweight, and obesity: Findings from a community-based twin registry. *J Pain*. 2010;11:628-35.
53. Aamodt AH, Stover LJ, Hagen K, Brathen G, Zwart J. Headache prevalence related to smoking and alcohol use. The Head-HUNT Study. *Eur J Neurol*. 2006;13:1233-8.
54. Winter AC, Hoffmann W, Meisinger C, Evers S, Vennemann M, Pfaffenrath V, et al. Association between lifestyle factors and headache. *J Headache Pain*. 2011;12:147-55.
55. Prakash S, Mehta NC, Dabhi AS, Lakhani O, Khilari M, Shah ND. The prevalence of headache may be related with the latitude: a posible role of vitamin D insufficiency? *J Headache Pain*. 2010;11:301-7.
56. Iannuccelli C, Di Franco M, Alessandri C, Guzzo MP, Croia C, Di Sabato F, et al. Pathophysiology of fibromyalgia: a comparison with the tension-type headache, a localized pain syndrome. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1193:78-83.
57. Rains JC, Davis RE, Smitherman TA. Tension-type headache and sleep. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2015;15:520.
58. Martin PR, MacLeod C. Behavioral management of headache triggers: Avoidance of triggers is an inadequate strategy. *Clin Psychol Rev*. 2009;29:483-95.
59. Steiner TJ, Jensen R, Katsarava Z, Linde M, MacGregor EA, Osipova V, et al. Aids to management of headache disorders in primary care (2nd edition): on behalf of the European Headache Federation and Lifting The Burden: the Global Campaign against Headache. *J Headache Pain*. 2019;20:57.
60. Bendtsen L, Evers S, Linde M, Mitsikostas DD, Sandrini G, Schoenen J. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache – Report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2010;17:1318-25.
61. Fernández de las Peñas C, Schoenen J. Chronic tension-type headache: what is new? *Curr Opin Neurol*. 2009;22:254-61.
62. Nestoriuc Y, Rief W, Martin A. Meta-analysis of biofeedback for tension-type headache: efficacy, specificity, and treatment moderators. *J Consult Clin Psychol*. 2008;76: 379-96.
63. Verhagen AP, Damen L, Berger MY, Passchier J, Koes BW. Behavioral treatments of chronic tension-type headache in adults: Are they beneficial? *CNS Neurosci Ther*. 2009;15:183-205.
64. Moraska AF, Stenerson L, Butryn N, Krutsch JP, Schmiede SJ, Mann JD. Myofascial trigger point-focused head and neck massage for recurrent tension-type headache: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Clin J Pain*. 2015;31:159-68.



65. Mesa-Jiménez JA, Lozano-López C, Angulo-Díaz-Parreño S, Rodríguez-Fernández ÁL, De-la-Hoz-Auzpurua JL, Fernández de las Peñas C. Multimodal manual therapy vs. pharmacological care for management of tension type headache: A meta-analysis of randomized trials. *Cephalalgia*. 2015;35(14):1323-32.
66. Gil-Martínez A, Kindelan-Calvo P, Agudo-Carmona D, Muñoz-Plata R, López-de-Uralde-Villanueva I, La Touche R. Ejercicio terapéutico como tratamiento de las migrañas y cefaleas tensionales: revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados. *Rev Neurol*. 2013;57:433-43.
67. Sun Y, Gan T. Acupuncture for the management of chronic headache: a systematic review. *Anesth Analg*. 2008;107:2038-47.
68. Holroyd KA. Assessment and psychological management of recurrent headache disorders. *J Consult Clin Psychol*. 2002;70:656-77.
69. Chaibi A, Russell MB. Manual therapies for primary chronic headaches: a systematic review of randomized controlled trials. *J Headache Pain*. 2014;15:67.
70. Fernández-de-las-Peñas C, Cuadrado ML. Physical therapy for headaches. *Cephalalgia*. 2016;36:1134-42.
71. Espí-López GV, Arnal-Gómez A, Arbós-Berenguer T, López González AA, Vicente-Herrero T. Effectiveness of Physical Therapy in Patients with Tension-type Headache: Literature Review. *J Jpn Phys Ther Assoc*. 2014;17:31-8.
72. Davis MA, Kononowech RW, Rolin SA, Spierings EL. Acupuncture for tension-type headache: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Pain*. 2008;9:667-77.
73. Linde K, Allais G, Brinkhaus B, Manheimer E, Vickers A, White AR. Acupuncture for tension-type headache. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;1:CD007587.
74. Moraska AF, Stenerson L, Butryn N, Krusch JP, Schmiede SJ, Mann JD. Myofascial Trigger Point-focused Head and Neck Massage for Recurrent Tension-type Headache: A Randomized, Placebo-controlled Clinical Trial. *Clin J Pain*. 2015;31:159-68.
75. Venancio RA, Alencar FG, Zamperini C. Botulinum toxin, lidocaine, and dry-needling injections in patients with myofascial pain and headaches. *Cranio*. 2009;27:46-53.
76. France S, Bown J, Nowosiłskij M, Mott M, Rand S, Walters J. Evidence for the use of dry needling and physiotherapy in the management of cervicogenic or tension-type headache: A systematic review. *Cephalalgia*. 2014;34:994-1003.
77. Do TP, Heldarskard GF, Kolding LT, Hvedstrup J, Schytz HW. Myofascial trigger points in migraine and tension-type headache. *J Headache Pain*. 2018;19(1):84.
78. Bovim G, Sand T. Cervicogenic headache, migraine without aura and tension-type headache. Diagnostic blockade of greater occipital and supra-orbital nerves. *Pain*. 1992;51(1):43-8.
79. Leinisch-Dahlke E, Jürgens T, Bogdahn U, Jakob W, May A. Greater occipital nerve block is ineffective in chronic tension type headache. *Cephalalgia*. 2005;25:704-8.
80. Karadaş Ö, Gül HL, Inan LE. Lidocaine injection of pericranial myofascial trigger points in the treatment of frequent episodic tension-type headache. *J Headache Pain*. 2013;14:44.
81. Karadaş Ö, Inan LE, Ulaş Ü, Odabaşı Z. Efficacy of local lidocaine application on anxiety and depression and its curative effect on patients with chronic tension-type headache. *Eur Neurol*. 2013;70(1-2):95-101.
82. List T, Jensen RH. Temporomandibular disorders: Old ideas and new concepts. *Cephalalgia*. 2017;37(7):692-704.
83. Mathew NT, Ashina M. Acute Pharmacotherapy of Tension-Type Headaches. En: Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan NM, Tfelt-Hansen P, Welch KMA. *The Headaches*. 3.^a ed., Filadelfia: Lipincott Williams and Wilkins; 2006. p. 727-33.

84. Schachtel BP, Thoden WR. Headache pain model for assessing and comparing the efficacy of over-the-counter analgesic agents. *Clin Pharmacol Ther.* 1991;50:322-9.
85. Schachtel BP, Furey SA. Nonprescription ibuprofen and acetaminophen in the treatment of tension-type headache. *J Clin Pharmacol.* 1996;36:1120-5.
86. Diamond ST, Balm K. Ibuprofen plus caffeine in the treatment of tension-type headache. *Clin Pharmacol Ther.* 2000;68:312-9.
87. Diener HC, Pfaffenrath V. 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. *Cephalgia.* 2005;25:776-87.
88. Hoy SM, Scott LJ. Indomethacin/Prochlorperazine/caffeine: a review of its use in the acute treatment of migraine and in the treatment of episodic tension-type headache. *CNS Drugs.* 2011;25:343-58.
89. Barbanti P, Egeo G, Aurilia C, Fofi L. Treatment of tension-type headache: from old myths to modern concepts. *Neurol Sci.* 2014;35(S1):S17-21.
90. Medina Ortiz O, Arango C, Ezpeleta D. Antidepresivos en el tratamiento de la cefalea tipo tensión. *Med Clin (Barc).* 2008;130:751-7.
91. Jackson JL, Shimeall W, Sessums L, DeZee KJ. Tricyclic antidepressants and headaches: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2010;341:c5222.
92. McQuay HJ, Carroll D, Glynn CJ. Dose-response for analgesic effect of amitriptyline in chronic pain. *Anaesthesia.* 1993;48:281-5.
93. Bendtsen L, Jensen R. Mirtazapine is effective in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache. *Neurology.* 2004;62:1706-11.
94. Colombo B, Annovazzi POL, Comi G. Therapy of primary headaches: the role of antidepressants. *Neurol Sci.* 2004;25:S171-5.
95. Bendsten L, Jensen R. Mirtazapine is effective in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache. *Neurology.* 2004;62:1706-11.
96. Martín-Araguz A, Bustamante-Martínez C, De Pedro-Piñón JM. Tratamiento de la cefalea tipo tensión crónica con mirtazapina y amitriptilina. *Rev Neurol.* 2003;37:101-5.
97. Banzi R, Cusi C, Randazzo C, Sterzi R, Tedesco D, Moja L. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) for the prevention of tension-type headache in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;5:CD011681.
98. Moja PL, Cusi C. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) para la prevención de la migraña y la cefalea tipo tensión (Revisión Cochrane traducida). *Biblioteca Cochrane Plus.* 2006;1.
99. Zisis NP, Harmoussi S, Vlaikidis N, Mitsikostas D, Thomaidis T, Georgiadis G, et al. randomized, double-blind, placebo-controlled study of venlafaxine XR in out-patients with tension-type headache. *Cephalgia.* 2007;27:315-24.
100. Andrasik F, Grazi L, Sansone E, D'Amico D, Raggi A, Grignani E. Non-pharmacological Approaches for Headaches in Young Age: An Updated Review. *Front Neurol.* 2018;9:1009.
101. Whitehouse WP, Agrawal S. Management of children and young people with headache. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2017;102(2):58-65.
102. Grazi L. Primary headaches in children and adolescents. *Neurol Sci.* 2004;25(S3):S232-3.



103. Freitag F. Managing and treating tension-type headache. *Med Clin North Am.* 2013; 97:281-92.
104. González-García N, Díaz de Terán J, López-Veloso AC, Mas-Sala N, Mínguez Olaondo A, Ruiz Piñero M, et al. Cefalea: embarazo y lactancia. Recomendaciones del Grupo de Estudio de Cefaleas de la Sociedad Española de Neurología (GECSN). *Neurología.* 2019.
105. Loder EW, Massiou H. Headaches during pregnancy and lactation. *The headaches.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 1091-7.
106. Wrobel Goldberg S, Silberstein S, Grosberg BM. Considerations in the treatment of tension-type headache in the elderly. *Drugs Aging.* 2014;31:797-804.
107. Fogelholm R, Murros K. Tizanidine in chronic tension-type headache: a placebo controlled double-blind cross-over study. *Headache.* 1992;32:509-13.
108. Woolhouse M. Migraine and tension headache: a complementary and alternative medicine approach. *Aust Fam Physician.* 2005;34:647-51.
109. Lindelof K, Bendtsen L. Memantine for prophylaxis if chronic tension-type headache: a double-blind, randomized, crossover clinical trial. *Cephalalgia.* 2009;29:314-21.
110. Rozen D, Sharma J. Treatment of tension type headache with botox: a review of the literature. *M Sinai J Medic.* 2006;73:493-8.
111. Harden RN, Cottrill J, Gagnon CM, Smitherman TA, Weinland SR, Tann B, et al. Botulinum toxin a in the treatment of chronic tension-type headache with cervical myofascial trigger points: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Headache.* 2009;49:732-43.
112. Silberstein SD, Göbel H, Jensen R, Elkind AH, Elkind AH, Degryse R, Walcott JM, et al. Botulinum toxin type A in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache: a multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study. *Cephalalgia.* 2006;26:790-800.
113. Gady J, Ferneini EM. Botulinum toxin A and headache treatment. *Conn Med.* 2013; 77:165-6.

Capítulo 6

CEFALEAS TRIGÉMINO-AUTONÓMICAS



Juan A. Pareja Grande, Ana Belén Caminero, David García Azorín,
Carlos Ordás Bandera, Sonia Santos Lasosa

INTRODUCCIÓN

La cefalea en racimos (CR), la hemicránea paroxística (HP), la cefalea neuralgiforme unilateral de breve duración y la hemicránea continua son los síndromes que integran el grupo III (cefaleas trigémino-autonómicas o CTA) de la Clasificación Internacional de las Cefaleas (CIC-3)¹. Se considera que los vínculos nosológicos del grupo son la localización trigeminal (primera rama) del dolor y la activación de un reflejo trigémino-facial (parasimpático), responsable de las manifestaciones vegetativas oculofaciales. El arco reflejo trigémino-facial consiste en la conexión en el tronco del encéfalo, a nivel del núcleo salivar superior, entre los nervios trigémino y facial. Además, pueden observarse un aumento de presión intraocular ictal y signos de hipofunción simpática (ptosis o miosis) del lado sintomático.

En el seno cavernoso coinciden la arteria carótida interna, el simpático pericarotídeo, fibras parasimpáticas y la primera rama trigeminal. Esta topografía podría explicar el dolor ocular y periocular, la congestión y aumento de presión intraoculares (por vasodilatación carotídea y de sus ramas), la hipofunción simpática y la descarga parasimpática de las fibras en tránsito hacia los efectores oculofaciales. Diferencias en el proceso de ignición del ataque y del posterior tráfico sináptico, sujeto a modulación y diversas activaciones e inhibiciones neurales, explicarían los diversos fenotipos de las CTA.

Las pruebas de neuroimagen funcional han demostrado una activación ictal del hipotálamo en las CTA. Dado que el hipotálamo está conectado con el núcleo salivar superior y con centros sensitivos trigeminales, podría modular tanto el dolor como las manifestaciones vegetativas. Además, la típica periodicidad de los ataques de CR se supone regulada por el hipotálamo, estructura que contiene los relojes biológicos. El hipotálamo sería por tanto un centro permisivo o preparatorio para la emergencia de los ataques de las CTA.

Las CTA, como todas las cefaleas primarias, son síndromes descriptivos (de etiología desconocida). Los síndromes descriptivos consisten en los signos y síntomas característicos por los que son reconocidos (definición nominal). Entre todas las características clínicas se seleccionan las mejores para diferenciarlos de cuadros parecidos (definición operativa o criterios diagnósticos). Los criterios diagnósticos no son un *abstract* de la entidad ni definen el síndrome. Son criterios prácticos. Lo que define a cada una de las CTA son los criterios nominales (descriptivos), es decir, el conjunto total de signos y síntomas (frecuentes + infrecuentes) de cada una de ellas.

La definición nominal o descripción es invariable (es el síndrome), la definición operativa (criterios diagnósticos) es variable y depende de la decisión de los



clasificadores, que debieran buscar la mejor combinación de criterios para hacerlos clínicamente válidos y terapéuticamente útiles. A medida que se adquiere mayor conocimiento de los síndromes o aparecen síndromes nuevos, los criterios diagnósticos pueden variar para mantener su operatividad.

Se han descrito cuadros clínicos similares a los de las CTA en pacientes con lesiones estructurales, generalmente localizadas en la fosa posterior o en la región selar. La concurrencia de una CTA con cualquier otro trastorno suele ser mera coincidencia. Se precisan datos adicionales, como resolución completa de los síntomas tras tratamiento médico o quirúrgico de la lesión sospechosa, para confirmar la presunción de un caso secundario. Precisamente la posibilidad de casos secundarios hace obligatoria la realización de una prueba de neuroimagen en todas las CTA.

CEFALEA EN RACIMOS

La CR se caracteriza por la aparición cíclica de períodos sintomáticos ("racimos"), durante los cuales los pacientes sufren cefaleas unilaterales, breves e intensas, acompañadas de signos vegetativos oculofaciales homolaterales¹. La CR predomina en los varones^{2,3}, con inicio típico de los síntomas en torno a los 30 años. La CR es poco frecuente. Según un metaanálisis del año 2008³, la incidencia es de 53/100.000 habitantes/año y la prevalencia de 124/100.000.

Cuadro clínico

Los ataques de CR son estrictamente unilaterales, con dolor centrado en la región orbitaria y periorbitaria, acompañado de uno o varios signos y síntomas vegetativos predominantes en el lado doloroso (inyección conjuntival, lagrimeo, rinorrea, obstrucción nasal, edema palpebral, sudación frontal o facial, ptosis o miosis)²⁻⁴. El dolor es de gran intensidad, atroz e insoportable, de carácter "penetrante", "taladrante", expansivo o pulsátil. En raras ocasiones el proceso puede duplicarse, apareciendo ataques típicos en uno u otro lado.

Durante los ataques los pacientes no toleran el decúbito y exhiben una gran inquietud motora. Los episodios duran entre 15 y 180 minutos y recurren con frecuencia variable entre un ataque cada 2 días y ocho ataques diarios. La sintomatología se presenta con predominio vespertino o nocturno, incluso con una sorprendente puntualidad. Además del sueño, los vasodilatadores (alcohol, nitroglicerina) y la altitud favorecen o precipitan los ataques de CR en las fases sintomáticas.

El patrón temporal determina dos variedades evolutivas fundamentales, caracterizadas por la duración de los periodos sintomáticos:

- ▶ Cefalea en racimos episódica (CRE): crisis de cefalea en racimos que se presentan en periodos que duran de siete días a un año, separados por fases libres de dolor que duran como mínimo tres meses.
- ▶ Cefalea en racimos crónica (CRC): crisis de cefalea en racimos que se presentan durante un año o más sin remisión o con periodos de remisión que duran menos de tres meses.

Diagnóstico

La CR es una cefalea primaria y el diagnóstico se basa en criterios clínicos (**Tabla I**). La CR debe diferenciarse de neuralgias craneales y faciales y de cefaleas estrictamente unilaterales, o de breve duración, o acompañadas de manifestaciones vegetativas oculofaciales prominentes (**Tabla II**).

Tabla I. Criterios diagnósticos de la cefalea en racimos

-
- A.** Al menos cinco crisis que cumplan los criterios B-D
-
- B.** Dolor intenso o muy intenso, estrictamente unilateral, orbitario, supraorbitario y/o temporal, de 15 a 180 minutos de duración (sin tratamiento)
-
- C.** Cualquiera de las características siguientes:
1. Al menos uno de los siguientes signos o síntomas, ipsilaterales al lado del dolor:
 - 1) Inyección conjuntival y/o lagrimeo
 - 2) Congestión nasal y/o rinorrea
 - 3) Edema palpebral
 - 4) Sudación frontal o facial
 - 5) Miosis y/o ptosis
 2. Sensación de intranquilidad o agitación
-
- D.** La frecuencia de crisis oscila entre una cada 2 días y ocho al día
-
- E.** El cuadro clínico no se puede atribuir a otro proceso de la CIC-3
-

CIC: Clasificación Internacional de Cefaleas.



Tabla II. Diagnóstico diferencial

Síndrome	Localización del dolor	Duración de los ataques de dolor	Cualidad del dolor	Síntomas autonómicos	Estímulos precipitantes	Tratamiento	Comentario
Neuralgia trigeminal	Sobre todo la segunda y tercera ramas trigeminales	2-32 segundos	Paroxístico, agudo, eléctrico	Generalmente ausentes	Táctiles y mecánicos aplicados en territorios trigeminales	Carbamacepina y otros tratamientos para el dolor neuropático	Presencia de áreas gatillo
Neuralgia supraorbitaria	Región lateral de la frente	Continuo con exacerbaciones	Sordo, constante o paroxístico	Ausentes	Estímulos táctiles en la cara lateral de la frente	Ídem	El bloqueo del nervio elimina transitoriamente el dolor
SUNCT	Retroocular, periocular, frente	5 segundos a 3 minutos, en general	Quemante, agudo, pulsátil	Prominentes	Estímulos mecánicos en territorio trigeminal y extratrigeminal	Lamotrigina/ Gabapentina/ Carbamacepina	Los ataques predominan durante el día
Cefalea en racimos	Órbita, región temporal, frente	15-180 minutos	Fijo, quemante, en puñalada. Causa intranquilidad motora	Prominentes	Alcohol, sustancias químicas vasodilatadoras	Verapamilo, litio, topiramato, prednisona	Pocos ataques diarios, predominio nocturno
Hemicránea paroxística	Órbita, región retroocular, frente	2-45 minutos	Agudo, pulsátil o fijo, en puñalada	Prominentes	Estímulos mecánicos en el cuello	Indometacina	Muchos ataques diarios, sin predominio horario
Cefalea punzante primaria	Zona puntual en cualquier parte del cráneo	1-3 segundos, hasta 10 segundos	Punzante, paroxístico	Ausentes	Ausentes	Indometacina	Localización preferente en territorio V1

SUNCT: *Short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing.*

Se aconseja realizar un estudio de neuroimagen (preferentemente resonancia magnética) en todos los pacientes afectados de CR para descartar enfermedades que pueden causar un dolor parecido, como procesos orbitarios, oculares, sinusales y dentales, trastornos de la primera rama trigeminal, aneurismas, disección carotídea, oftalmoplejía dolorosa, tumores selares/paraselares y otros procesos intracraneales⁵.

Tratamiento

Se realiza solo durante la fase activa del proceso⁴⁻⁶ y consiste en: a) educar al paciente en la naturaleza de su padecimiento, para que evite los factores desencadenantes como el consumo de alcohol y tabaco y dormir la siesta (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**), b) proporcionar un tratamiento sintomático efectivo para reducir la duración e intensidad de cada ataque, y c) instaurar un tratamiento profiláctico durante el período sintomático para disminuir el número de ataques y la severidad del dolor.

Tratamiento sintomático

Triptanes

- ▶ Sumatriptán: es el fármaco de elección. Administrado por vía subcutánea, a dosis de 6 mg, alivia parcial o completamente el dolor antes de 15 minutos en el 95% de los ataques (**nivel de evidencia I, grado de recomendación A**)⁷. Dosis más bajas (2-3 mg) pueden ser también eficaces⁸ y recomendables para pacientes con gran frecuencia de ataques. La dosis diaria máxima recomendada es de dos inyecciones de 6 mg⁹. La formulación intranasal (20 mg) es menos efectiva y tiene un inicio de acción más lento que el preparado inyectable. La utilización crónica de sumatriptán no produce taquifilaxia (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**).
- ▶ Zolmitriptán: la formulación intranasal (5 mg) tiene una eficacia comparable o algo mayor que sumatriptán intranasal¹⁰. Las pulverizaciones intranasales conviene aplicarlas en la narina contralateral al dolor.

Los triptanes no deben asociarse a ergotamínicos y están contraindicados en pacientes con cardiopatía isquémica, ángor inestable, vasculopatía cerebral o periférica, hipertensión arterial mal controlada y alergia al producto (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**).

Los efectos secundarios generalmente no son significativos: molestias en el área de la inyección, picor, náuseas, fatiga y opresión torácica y cervical, pares-



tesias, y con los preparados intranasales, disgeusia. La opresión en el tórax o el cuello, cuya causa no se ha aclarado, no tiene relación con efectos adversos coronarios o cardíacos, pero puede resultar alarmante e inducir un rechazo de esta medicación.

Oxígeno

La respiración de oxígeno normobárico, a la máxima concentración posible (idealmente 100%), es eficaz en la mayoría de los pacientes con CR (**nivel de evidencia I, grado de recomendación A**). El paciente debe estar sentado y respirar lenta y profundamente, mediante una mascarilla (que abarque la nariz y la boca) que reciba un caudal de oxígeno de 7-12 l/min (incluso 15 l/min) (**nivel de evidencia I, grado de recomendación C**)¹¹, durante al menos 15 minutos, antes de suspenderlo por ineficacia.

La oxigenoterapia debiera ser la terapia de elección, dadas las ventajas que aporta: bajo coste, disminución del consumo de triptanes y ausencia de efectos secundarios (**nivel de evidencia I, grado de recomendación C**)¹². No está contraindicada en pacientes con patología vascular, pero sí en insuficiencia cardíaca o respiratoria por el riesgo de hipercapnia. No se recomienda la inhalación habitual y repetida de oxígeno, ya que puede incrementar la frecuencia de las crisis.

Otros fármacos

- ▶ Ergotamina y dihidroergotamina: los derivados ergóticos fueron los primeros en utilizarse en el tratamiento de la CR. Sin embargo, su eficacia es menor que la de los triptanes. La forma más efectiva, la dihidroergotamina intravenosa, es de autoadministración difícil y no está disponible en España (sin nivel de evidencia establecido).
- ▶ Lidocaína: tiene un efecto rápido (10 minutos) y una eficacia moderada¹³, por tanto, se recomienda como terapia adyuvante. Se han ensayado diferentes vías de administración, siendo la más efectiva la instilación de 1 ml (al 4-10%) en forma de gotas o en spray en la fosa nasal ipsilateral al dolor. Para facilitar el acceso de la lidocaína a las fibras nociceptivas que transitan por el ganglio esfenopalatino, el fármaco debe instilarse con el paciente en decúbito supino, con la cabeza hacia abajo y rotada hacia el lado sintomático. Tras la aplicación, la postura debe mantenerse durante 5 minutos.
- ▶ Somatostatina y octreótido: parecen opciones terapéuticas prometedoras, pero todavía controvertidas y con escasa aceptación.

Tratamiento preventivo

La terapia preventiva suele asociarse al tratamiento sintomático y es obligada cuando el enfermo tiene más de dos ataques diarios (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**). Algunos fármacos preventivos actúan de inmediato (tratamiento de transición), mientras que otros tardan 2 semanas o más en ejercer su acción (tratamiento preventivo retardado). Se aconseja utilizar desde el inicio un tratamiento preventivo de acción rápida junto a otro de acción retardada (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**). En casos refractarios puede ser necesario asociar dos o más fármacos preventivos de acción duradera (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**).

En la CRE, el tratamiento preventivo se mantiene a lo largo de la duración estimada de los períodos sintomáticos y hasta que el paciente está libre de crisis durante al menos 2 semanas (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**), reanudándolo al inicio del siguiente período sintomático. En la CRC, el tratamiento preventivo se retira progresivamente cuando el paciente lleva al menos 6 meses libre de síntomas (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**) y se reintroduce si el dolor reaparece.

Tratamiento preventivo de transición

- ▮ Corticoides. Indicados en la CRE (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**). El más utilizado es la prednisona por vía oral a dosis de 60 mg/día, durante 3-5 días seguido de una reducción de 10 mg cada 3 días (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**). Dados sus posibles efectos secundarios, se aconseja no prolongar el tratamiento más de 3 semanas, ni repetirlo más de dos veces al año (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**). Cuando la CRE es refractaria se pueden emplear dosis más altas de esteroides administrados por vía parenteral, por ejemplo: metilprednisolona en bolo intravenoso de 250 mg/día durante 3 días, seguido de 1 mg/kg/día de prednisona con la pauta oral descendente mencionada (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**). Los corticoides deben utilizarse con precaución en pacientes diabéticos, hipertensos, infecciosos o con úlcera gastroduodenal.
- ▮ Ergotamina y dihidroergotamina. La segunda opción es el tartrato de ergotamina (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**) en dosis de 1 a 4 mg al día, por vía oral o rectal, repartidas en dos tomas, o 1-2 mg en dosis única antes de acostarse, en casos de crisis exclusivamente nocturnas (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**). El efecto secundario más frecuente es la intolerancia gástrica. En caso de optar por esta terapia



se recomienda mantenerla solo durante cortos períodos de tiempo, ya que su uso continuado puede ocasionar ergotismo. Está contraindicado durante el embarazo y en enfermos con patología vascular.

- ▶ Triptanes. Su eficacia preventiva es similar a la de los ergóticos. Los más utilizados son naratriptán 2,5 mg/12 h (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**), eletriptán 40 mg/12 h y frovatriptán 2,5-5 mg/día (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**).
- ▶ Bloqueo anestésico del nervio occipital mayor ipsilateral al dolor (**nivel de evidencia I, grado de recomendación A**)¹⁴. Está indicado cuando el paciente tiene más de dos ataques al día. Si no hay respuesta se puede repetir tras 48-72 horas, hasta un máximo de tres intentos. Se administra un anestésico local (lidocaína, bupivacaína u otros) asociado a un corticoide *depot* (triamcinolona o betametasona). Las ventajas de esta técnica son la escasez de efectos secundarios (dolor e infección local, hematoma, lesión del nervio periférico y atrofia cutánea focal con alopecia). La técnica está contraindicada cuando existe un defecto óseo craneal. En pacientes embarazadas, solo puede utilizarse lidocaína sin asociación a corticoides.

Tratamiento preventivo retardado

Terapia de primera línea

- ▶ Verapamilo. Es el fármaco de elección debido a su eficacia, seguridad y baja tasa de interacciones. El verapamilo es eficaz tanto en la CRE (**nivel de evidencia I, grado de recomendación A**), como en la CRC (**nivel de evidencia I, grado de recomendación A**). Se administra por vía oral, con dosis inicial de 240 mg/día. El rango de dosis varía entre 200 y 960 mg/día (repartida en dos o tres tomas diarias). El efecto secundario más frecuente es el estreñimiento, pero también pueden producirse bradicardia, cefalea y edemas en las piernas. En tratamientos prolongados se han descrito casos de hiperplasia gingival. El verapamilo está contraindicado en casos de bloqueos cardíacos (de ramas de His o auriculoventriculares) y en la insuficiencia cardíaca. Con dosificaciones mayores de 480 mg/día es necesario realizar controles electrocardiográficos antes de cada incremento de dosis (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**).

Terapia de segunda línea

- ▶ Carbonato de litio. Por vía oral (**nivel de evidencia II, grado de recomendación B**) es claramente efectivo en la CRC, mientras que su eficacia en la CRE es menor. El litio puede interaccionar con otros fármacos y causar nume-

rosos efectos secundarios que obligan a monitorizar los niveles de litio en sangre y las funciones renal y tiroidea durante el tratamiento.

Los efectos secundarios más comunes son temblor, diarrea y poliuria. Los síntomas y signos de toxicidad incluyen náuseas, vómitos, diarrea, confusión, nistagmo, movimientos anormales, ataxia y crisis convulsivas. Los tratamientos prolongados con litio pueden producir hipotiroidismo e insuficiencia renal. El tratamiento se inicia con dosis de 200 mg/12 h y se aumenta 200 mg cada 7 días hasta que se obtiene una mejoría satisfactoria o se alcanzan litemias en el margen superior del rango terapéutico (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**). Las dosis habituales son 600-900 mg/día, que generalmente procuran unos niveles de litio en sangre entre 0,4 y 0,8 mEq/L.

- ▶ Topiramato. Puede ser eficaz a dosis de entre 50 y 200 mg/día (**nivel de evidencia II, grado de recomendación B**)^{12,15}. Sus efectos secundarios más frecuentes son disfunción cognitiva, parestesias, alteración del gusto, pérdida de peso, fatiga y mareos. No deben recibir topiramato los pacientes con historia de nefrolitiasis.

Terapia de tercera línea

- ▶ Ácido valproico. La dosis recomendada varía entre 500 y 2.000 mg/día, repartidos en varias tomas (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**). Los efectos secundarios incluyen ganancia de peso, temblor, fatiga, alopecia y náuseas. Se recomienda monitorización periódica del hemograma y la función hepática mientras dura el tratamiento. No debe utilizarse en mujeres en edad fértil.
- ▶ Gabapentina. La dosis recomendada varía entre 800 y 3.600 mg/día, repartidos en 2-3 tomas¹⁶. Es un fármaco bien tolerado, siendo los efectos secundarios más comunes somnolencia, fatiga, mareos, ganancia ponderal, edema periférico y ataxia.
- ▶ Baclofeno. Dosis recomendada: 10-30 mg/día (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**). Los efectos secundarios más comunes son mareo, ataxia, debilidad muscular y somnolencia¹⁷.
- ▶ Clonidina. Dosis recomendadas 5-75 mg, vía transdérmica. Los efectos secundarios más frecuentes son astenia e hipotensión¹⁸.
- ▶ Metisergida. Es efectiva en la prevención de la CR, pero no recomendada porque provoca complicaciones fibróticas. No está disponible en nuestro país.
- ▶ Melatonina. Dosis recomendada de 9-10 mg/día, a modo preventivo en la CRE (**nivel de evidencia I, grado de recomendación A**) y como terapia coadyuvante en la CRC (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**)¹⁹.
- ▶ OnabotulinumtoxinA. Se puede plantear este tratamiento en pacientes con CR refractaria al tratamiento preventivo convencional, antes de instaurar



medidas terapéuticas más invasivas²⁰. No están claramente establecidas las dosis y puntos de infiltración, pero se recomienda administrar al menos 50 UI en la región frontal bilateral y en las regiones temporal, occipital y cervical ipsilateral al dolor. También se puede aplicar el protocolo PREEMPT (véase el capítulo de migraña crónica).

- ▮ Galcanezumab. Anticuerpo monoclonal antipeptido asociado al gen de la calcitonina (véanse los capítulos de migraña), que, a dosis de 300 mg/mes por vía subcutánea, ha mostrado eficacia en la reducción semanal de ataques en la CRE comparado con placebo²¹. Todavía no se tiene un nivel de recomendación para esta terapia.

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico solo está indicado en pacientes con CRC, refractarios al tratamiento médico, con dolor estrictamente unilateral y con una personalidad y perfil psicológico estables y sin tendencia a las adicciones (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**). Existen dos tipos de procedimientos: lesivos y neuroestimulación periférica o central.

Procedimientos quirúrgicos lesivos, dirigidos a la aferencia trigeminal (ablación por radiofrecuencia del ganglio de Gasser, rizotomía trigeminal sensitiva, cirugía con *gamma-knife* de la raíz trigeminal y descompresión microvascular del trigémino), pueden ser eficaces (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**).

La rizotomía y la ablación por radiofrecuencia del ganglio de Gasser (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**) proporcionan buenos resultados en el 85% y el 75% de los enfermos, respectivamente, con una tasa de recurrencia del 20%. Los posibles efectos secundarios suelen ser transitorios e incluyen diplopia, hiperacusia, desviación mandibular y, sobre todo, anestesia facial y corneal, que pueden evolucionar a queratitis y anestesia dolorosa facial persistentes^{22,23}.

Neuromodulación periférica

- ▮ Estimulación no invasiva del nervio vago. Verosíblemente útil para el tratamiento sintomático de las crisis de CR episódica (**nivel de evidencia I, grado de recomendación B**) o para el tratamiento preventivo de la CRC (**nivel de evidencia II, grado de recomendación B**)^{24,25}.
- ▮ Estimulación ipsilateral del ganglio esfenopalatino. No existe un consenso sobre su recomendación. Los estudios realizados han valorado su efecto en el control de los ataques de CR, pero no como tratamiento preventivo²⁶. Los efectos secundarios descritos son epistaxis y dolor hemifacial transitorios.

- Estimulación bilateral de los nervios occipitales mayores. Indicada en pacientes con CRC refractaria al tratamiento médico o con intolerancia al mismo. Se presentan complicaciones en el 11% de los casos (migración y fractura del electrodo, parestesias dolorosas, contracturas musculares, rigidez cervical, dolor cutáneo e infección)²⁷.

Neuromodulación central

- Estimulación hipotalámica. La estimulación hipotalámica bilateral puede proporcionar alivio persistente y satisfactorio (**nivel de evidencia II, grado de recomendación B**). No obstante, se han descrito casos de hemorragia cerebral, incluso el fallecimiento de un paciente²⁸⁻³⁰, y su indicación requiere el cumplimiento de un protocolo estricto de selección.

HEMICRÁNEA PAROXÍSTICA

La HP fue descrita en 1974³¹ como una cefalea paroxística estrictamente unilateral, con acompañamientos vegetativos oculo-faciales y con respuesta absoluta a indometacina. La HP es un trastorno relativamente raro, con una prevalencia estimada del 1-3% respecto a la CR (aproximadamente 1/50.000 habitantes)³². Predomina ligeramente en mujeres (ratio aproximada mujer/hombre de 2:1), con una edad media de inicio de 34 años (rango: 3-81)³²⁻³⁴.

Cuadro clínico

La HP se caracteriza por la presencia de ataques recurrentes de dolor estrictamente unilateral y breve duración, acompañado de síntomas y signos vegetativos oculo-faciales ipsilaterales (**Tabla III**). El dolor se localiza en la parte anterior de la cabeza, en la región ocular, frontal, temporal o malar, y menos frecuentemente se extiende a la nuca, el cuello o el hombro del mismo lado³². El dolor tiene inicio y fin abruptos, es atroz en intensidad y de carácter penetrante, taladrante, intermitente, desgarrador, "dental" u opresivo^{32,33}.

Durante los ataques, el dolor se acompaña de uno o más síntomas o signos vegetativos. Los acompañamientos más frecuentes son lagrimeo y congestión nasal ipsilaterales. También pueden observarse inyección conjuntival, rinorrea, sudación frontal y facial, edema palpebral, ptosis y miosis³¹⁻³³. Rara vez los ataques se acompañan de náuseas o de foto o sonofobia. Estos últimos síntomas se suelen percibir ipsilateralmente al lado doloroso^{35,36}. Al igual que en la CR, la inquietud psicomotriz es muy habitual durante los ataques, habiéndose descrito agresividad física hasta en un 25% de los casos³³.



Tabla III. Criterios diagnósticos de la hemicránea paroxística

- Al menos 20 ataques que cumplen los criterios B-E
- Dolor intenso unilateral en la región orbitaria, supraorbitaria o temporal, con una duración de 2 a 30 minutos
- Al menos uno de los siguientes síntomas o signos, homolaterales al dolor:
 - Inyección conjuntival o lagrimeo
 - Congestión nasal o rinorrea
 - Edema palpebral
 - Sudación frontal y facial
 - Rubefacción frontal y facial
 - Sensación de taponamiento en los oídos
 - Miosis y/o ptosis
- Los ataques tienen una frecuencia por encima de cinco por día durante más de la mitad del tiempo
- Los episodios responden completamente a dosis terapéuticas de indometacina
- Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la CIC-3

CIC: Clasificación Internacional de Cefaleas.

La cefalea suele durar entre 2 y 30 minutos, y la frecuencia supera los cinco ataques diarios durante la mayor parte del tiempo, con una media de 7-13 ataques por día^{33,37}. Un tercio de los pacientes pueden notar cierta molestia interictal o dolor residual de ligera intensidad. Los ataques de HP se distribuyen uniformemente durante el día y la noche. Al contrario que en la CR, no suele existir un patrón estacional³⁸. La mayoría de los ataques son espontáneos, y solo un 10% de los pacientes pueden presentar ataques desencadenados por movimientos cervicales o por manipulación cervical^{38,39}. El alcohol apenas precipita un 7% de los ataques. Excepcionalmente pueden observarse fenómenos clínicos atípicos, como ataques cambiantes de lado⁴⁰, dolor bilateral⁴¹ y ausencia de acompañamientos vegetativos⁴².

La HP se presenta con dos patrones temporales: crónico, y remitente o episódico⁴³. La forma crónica es la dominante, y ocurre en el 80% de los pacientes. El patrón episódico puede prolongarse hasta 35 años, aunque suele evolucionar hacia un patrón crónico. También la forma crónica puede ocasionalmente transformarse en episódica.

Diagnóstico

El diagnóstico de la HP se basa en la evaluación de las características clínicas, la respuesta absoluta a la indometacina y la exclusión de cuadros sintomáticos (**Tabla III**). El diagnóstico diferencial comprende otras CTA, cuadros dolorosos breves centrados en el territorio de la primera rama (V-1) trigeminal y

otras cefaleas con respuesta a la indometacina (**Tabla II**). Se han comunicado casos de HP asociada a lesiones estructurales intra o extracraneales, generalmente tumores o alteraciones vasculares de naturaleza y localización dispares, poco convincentes en muchos casos para apoyar una posible comorbilidad⁴⁴. No obstante, la posible presencia de lesiones subyacentes justifica un estudio neurorradiológico en todos los pacientes afectados de HP. Recientemente se ha comunicado un caso fenotípicamente idéntico a la HP desencadenado por inhibidores de la fosfodiesterasa⁴⁵.

Tratamiento

La indometacina es el único tratamiento absolutamente eficaz en la HP (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**), propiedad que solo comparte con la HC (*vide infra*). La indometacina se administra por vía oral en dosis de 75 mg diarios divididos en tres tomas. Si no se obtiene respuesta sustancial en 3 días, la dosis debe incrementarse a 150 mg diarios divididos en seis tomas durante otros 3 días. Si tampoco existe respuesta apreciable con esta dosis, el diagnóstico de HP debe cuestionarse. En cambio, si la respuesta es incompleta pero significativa (> 80%), se precisa aumentar aún más la dosis. Con dosificación apropiada, los pacientes deben esperar una respuesta absoluta en menos de 24 horas, frecuentemente en menos de 8 horas⁴⁶. Una vez asegurada la eficacia del tratamiento, puede mantenerse de forma indefinida si los períodos sintomáticos son prolongados y/o frecuentes. En pacientes con períodos sintomáticos infrecuentes la indometacina puede administrarse desde el inicio hasta el final del período sintomático.

La administración parenteral (50-100 mg vía intramuscular) de indometacina se emplea más como test diagnóstico (*Indotest*) que como terapia. La vía parenteral propicia una respuesta absoluta en 1-1,5 horas⁴⁷. En España no está disponible la indometacina parenteral, y por tanto el *Indotest* debe realizarse por vía oral, con dosis inicial de 150 mg de indometacina repartida en 3-6 tomas.

La indometacina no cura, pero proporciona una remisión prolongada mientras persiste la terapia. La suspensión del tratamiento ocasiona la reaparición de la sintomatología tras un período variable (habitualmente corto) de tiempo. Junto con la indometacina, se deben prescribir protectores de la mucosa gástrica.

Una vez conseguida la desaparición de los síntomas, la dosis de indometacina debe ser titulada a la mínima imprescindible. De hecho, la dosis eficaz tiende a reducirse con el paso del tiempo⁴⁸. Los requerimientos de indometacina pueden variar en paralelo con la fluctuación en intensidad de los síntomas y los pa-



cientes pueden, en general, adecuar la dosis a la gravedad del proceso. La dosis eficaz habitual varía entre 75 y 100 mg diarios, y el rango total de dosis eficaz oscila entre 25 y 250 mg diarios. La necesidad de dosis más altas es excepcional y obliga a un estrecho seguimiento, ya que en no pocas ocasiones revela una forma sintomática⁴⁹. Debe tenerse en cuenta que dosis altas de indometacina pueden provocar una cefalea química.

Prácticamente todos los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) se han probado en la HP y, a dosis equipotentes, ninguno ha proporcionado el extraordinario beneficio de la indometacina. Otros fármacos en los que se ha constatado diverso grado de eficacia son: ácido acetilsalicílico, piroxicam, naproxeno, celecoxib, rofecoxib, flunarizina, verapamilo, acetazolamida y corticosteroides^{8,20}. El verapamilo, el topiramato y otros AINE son las mejores alternativas en los pacientes con intolerancia a la indometacina (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**)^{38,50}.

Los bloqueos anestésicos de nervios occipitales se han comunicado anecdóticamente en la HP, con respuestas en general escasas, aunque probablemente mejoradas combinando anestésico local y corticoide²⁰. La estimulación occipital, hipotalámica y vagal, ipsilaterales al lado doloroso, podrían ser técnicas prometedoras para casos refractarios, aunque carecen por el momento de caústica suficiente para elaborar una recomendación sólida al respecto²².

CEFALEA NEURALGIFORME, UNILATERAL, DE BREVE DURACIÓN

La CIC-3¹ diferencia, dentro del epígrafe de las CTA, la denominada cefalea neuralgiforme, unilateral, de breve duración, en la que incluye el SUNCT (acrónimo inglés de *Short-lasting Unilateral Neuralgiform headache attacks with Conjunctival injection and Tearing*) y el SUNA (*Shortlasting, Unilateral, Neuralgiform headache attacks with cranial Autonomic features*).

El síndrome SUNCT fue descrito en 1989⁵¹. En la gran mayoría de los casos comunicados, los ataques duraron entre 5 y 40 segundos y se acompañaron de una combinación variable de signos vegetativos, con predominio casi constante de la combinación inyección conjuntival y lagrimeo. Por su consistencia, estos dos acompañamientos fueron seleccionados como criterios diagnósticos, en un tiempo en el que una posición nosológica conservadora fue conveniente, para diferenciar con seguridad el nuevo síndrome de la neuralgia trigeminal V-1, cuya duración y posibles acompañamientos vegetativos no habían sido todavía documentados. Estas características de la neuralgia V-1 quedaron clarificadas

pocos años más tarde, y en la siguiente clasificación existió la oportunidad de adecuar los criterios diagnósticos del SUNCT a las evidencias vigentes. Sin embargo, los criterios iniciales y provisionales, deliberadamente restrictivos, condujeron a algunos autores a proponer otro fenotipo menos limitativo (SUNA), que podía diagnosticarse con un solo acompañamiento vegetativo y con duración de los ataques hasta 10 minutos.

Algunos autores defienden la idea de que el SUNCT es una variedad del SUNA y otros que ambos fenotipos son expresiones del mismo síndrome; de hecho, los dos cuadros clínicos claramente se solapan. La CIC ha incluido SUNCT y SUNA bajo el epígrafe cefalea neuralgiforme unilateral de breve duración. Es decir, ambos fenotipos se han clasificado como subtipos de un mismo síndrome. Con el mismo nivel de certeza o incertidumbre, pudo considerarse el fenotipo SUNA como una manifestación de la variabilidad biológica de los síndromes, o en todo caso como una forma atípica o frustrada del SUNCT. En este, como en el resto de los capítulos de esta Guía, se sigue la posición oficial establecida por la CIC, dejando las controversias nosológicas al atinado juicio de los lectores.

La prevalencia de la cefalea neuralgiforme unilateral de corta duración es de 6,6 casos por cada 100.000 habitantes, con una ratio hombre/mujer de 1,5-1. La edad típica de inicio se sitúa entre los 35 y 65 años (media de 48 años)⁵²⁻⁵⁵.

Cuadro clínico

La manifestación clínica principal es el dolor moderado-intenso, de carácter neuralgiforme, de localización unilateral, orbitaria, supraorbitaria o temporal. En ocasiones, el dolor puede extenderse hacia el lado contralateral. En el caso del SUNCT, los ataques se acompañan de marcada inyección conjuntival y lagrimeo ipsilaterales. Se ha descrito también congestión vascular y edema palpebral. Estos dos últimos síntomas pueden condicionar una disminución de la hendidura palpebral no parética (pseudoptosis). En el caso del SUNA puede aparecer lagrimeo o inyección conjuntival, pero no de forma conjunta, o ninguno de ellos. La rinorrea y/o taponamiento nasal se observan en aproximadamente 2/3 de los pacientes. No se han objetivado cambios en el diámetro pupilar. Se ha descrito el incremento de la presión intraocular en el lado sintomático y, en ocasiones, aumento de la presión arterial, bradicardia e hiperventilación⁵²⁻⁵⁵ (**Tabla IV**).

Los paroxismos tienen un inicio y final abruptos. En el SUNCT duran entre 5-250 segundos (media de 49 segundos) y en el SUNA son más prolongados. Pueden aparecer de forma aislada, en salvas o agregarse consecutivamente, por períodos de tiempo prolongados. Entre los paroxismos los pacientes suelen



Tabla IV. Criterios diagnósticos de la cefalea neuralgiforme unilateral de breve duración

- A.** Al menos 20 episodios que cumplen los criterios B-D
- B.** Episodios de dolor unilateral, moderado o grave en la región orbitaria, supraorbitaria, temporal y/u otra distribución trigeminal, y de una duración de 1-600 segundos en forma de punzadas únicas, una serie de punzadas, o en un patrón de dientes de sierra
- C.** Al menos uno de los siguientes cinco síntomas o signos autonómicos craneales, ipsilaterales al dolor:
 - 1. Hiperemia conjuntival y/o lagrimeo
 - 2. Congestión nasal y/o rinorrea
 - 3. Edema palpebral
 - 4. Sudación frontal y facial
 - 5. Miosis y/o ptosis
- D.** Se presenta con una frecuencia de al menos una vez al día
- E.** No atribuible a otro diagnóstico de la CIC-3

Cefalea neuralgiforme unilateral de breve duración con hiperemia conjuntival y lagrimeo

- A.** Ataques que cumplen los criterios diagnósticos de cefalea neuralgiforme unilateral de breve duración y el criterio B
- B.** Ambos, inyección conjuntival y lagrimeo, ipsilaterales al dolor

Cefalea neuralgiforme unilateral de breve duración con síntomas autonómicos

- A.** Ataques que cumplen los criterios diagnósticos de cefalea neuralgiforme unilateral de breve duración y el criterio B
- B.** Solo una o ninguna de inyección conjuntival o lagrimeo, ipsilaterales al dolor

CIC: Clasificación Internacional de Cefaleas.

estar asintomáticos, aunque en algunos casos persiste un dolor residual leve en la zona afectada. La mayoría de los ataques son precipitados por estímulos mecánicos que actúan sobre áreas inervadas por el nervio trigémino, pero también pueden desencadenarse desde territorios extratrigeminales. A diferencia de lo que ocurre en la neuralgia del trigémino, los ataques de SUNCT y SUNA no se continúan de un período refractario.

El patrón temporal es irregular, con períodos sintomáticos que alternan con remisiones espontáneas de forma impredecible. Los ataques predominan durante el día. La frecuencia de los episodios es variable. Al igual que en otras CTA, se debe diferenciar entre el SUNCT/SUNA episódico y crónico. En el primer caso, existen al menos dos episodios que duran entre una semana y un año, con un período de remisión entre ellos de al menos 3 meses. En la forma crónica este período es menor de 3 meses o inexistente.

Diagnóstico

Es obligado realizar, ante una sospecha de cefalea neuralgiforme unilateral de breve duración, un estudio de neuroimagen (resonancia magnética cerebral) **(nivel de evidencia IV, grado de recomendación C)**. En el diagnóstico diferencial de esta entidad se incluyen el resto de las CTA, la cefalea punzante primaria y, sobre todo, la neuralgia del trigémino (**Tabla II**). Se han descrito cuadros análogos en pacientes en los que se ha documentado una lesión estructural subyacente intra o extraaxial en la proximidad de la unión bulbo-protuberancial o en la región hipofisaria, sin poder confirmarse una relación causal⁵⁶.

Tratamiento

La cefalea neuralgiforme unilateral de breve duración es la CTA más refractaria al tratamiento^{54,57}. En el SUNCT, topiramato (50-300 mg/día) ha demostrado beneficio en un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo⁵⁴. Lamotrigina también se perfila como un tratamiento eficaz (25-600 mg/día) y se han comunicado series cortas de pacientes con respuesta favorable a otros neuromoduladores [gabapentina (800-2.700 mg/día), carbamacepina (600 a 1.200 mg/día), zonisamida (300mg/día) y oxcarbacepina (300-600mg/día)] y clomifeno **(nivel de evidencia IV, grado de recomendación C)**^{54,57-61}. En ocasiones, la combinación de dos o más fármacos ha resultado efectiva **(nivel de evidencia IV, grado de recomendación C)**. En el SUNA, lamotrigina y gabapentina a las mismas dosis han demostrado ser útiles⁵⁴.

Se ha descrito la supresión rápida del flujo de ataques de SUNCT, durante un periodo de tiempo variable, administrando lidocaína intravenosa a dosis de 1,5-3,5 mg/kg/h^{62,63}, o corticoides orales o intravenosos^{64,65} **(nivel de evidencia IV, grado de recomendación C)**.

Se ha comunicado una respuesta positiva al bloqueo bilateral del nervio occipital mayor con bupivacaína y metilprednisolona en una serie corta de pacientes con SUNCT **(nivel de evidencia IV, grado de recomendación C)**^{66,67}. A pesar de disponer solo de experiencias aisladas, la infiltración con onabotulinumtoxinA podría ser útil en pacientes con SUNCT refractario en monoterapia o como terapia adyuvante, a dosis bajas (40-70 UI) y con un patrón de infiltración ipsilateral al dolor²⁰.

Finalmente, determinados procedimientos invasivos han fracasado en muchos pacientes, mientras que en otros han sido eficaces, si bien no se dispone de datos sobre la evolución a largo plazo. En consecuencia, el tratamiento quirúrgico en esta entidad no está suficientemente validado^{68,69}.



HEMICRÁNEA CONTINUA

La HC fue descrita en 1984 como una cefalea estrictamente unilateral, con dolor moderado, fluctuante, pero persistente y con respuesta absoluta a la indometacina⁷⁰. Estas dos características fueron consideradas necesarias y suficientes para el diagnóstico del síndrome. Otros signos y síntomas, más inconstantes, incluyen acompañamientos vegetativos oculofaciales ipsilaterales al lado del dolor o signos y síntomas migrañosos como náuseas, vómitos, fotofobia y sonofobia, generalmente presentes en las exacerbaciones⁷¹⁻⁷⁵.

La HC predomina en mujeres (ratio mujer:hombre de 1.8:1)⁷¹. Los síntomas se inician en la tercera década (rango 5-67 años). En las series clínicas realizadas en unidades de cefaleas representa el 1,7% de los pacientes de media⁷¹. En series de pacientes evaluados en clínicas de dolor orofacial el diagnóstico variaba desde el 0,3%⁷² hasta el 8%⁷³.

Cuadro clínico

La cefalea es estrictamente unilateral, con predominio del dolor en la región craneal anterior. El dolor es continuo y diario, ligero-moderado en intensidad y de carácter opresivo, molesto o fastidioso, en palabras de los pacientes. El curso clínico es habitualmente crónico desde el inicio de los síntomas. A su vez, se subdivide en subtipo remitente o no remitente, en función de si existen o no períodos de remisión de al menos 24 horas de duración.

En general, el dolor unilateral persistente es el único síntoma, pero cuando se exacerba suele acompañarse de una combinación variable de manifestaciones vegetativas ipsilaterales al lado del dolor (74%). También pueden asociarse acompañamientos típicos de la migraña (60%) como náuseas, vómitos, foto-sonofobia e intolerancia al ejercicio ordinario. En cualquier caso, la intensidad de los signos autonómicos y migrañosos es menor que en otras CTA y en la migraña, respectivamente. Las exacerbaciones pueden durar entre 20 minutos y varios días. Clínicamente en torno al 49-60% de los pacientes tienen al menos una exacerbación al día^{4,5}. Casi la mitad de los pacientes describen sensación de intranquilidad durante las exacerbaciones^{71,74,75}.

La sintomatología es típicamente diurna y espontánea. No existen precipitantes.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en el reconocimiento de las características clínicas típicas, una exploración neurológica normal y una respuesta absoluta a dosis adecuadas de indometacina (**Tabla V**).

Tabla V. Criterios diagnósticos de la hemicránea continua

A. Cefalea unilateral que cumple los criterios B-D
B. Presente desde al menos 3 meses, con exacerbaciones de moderada o gran intensidad
C. Alguno o ambos de los siguientes: • Al menos uno de los siguientes síntomas o signos, ipsilaterales a la cefalea: – Inyección conjuntival y/o lagrimeo – Congestión nasal y/o rinorrea – Edema palpebral – Sudación frontal o facial – Miosis y/o ptosis • Sensación de intranquilidad o agitación, o agravamiento del dolor con el movimiento
D. Responde completamente a dosis terapéuticas de indometacina
E. Sin mejor explicación por ningún otro diagnóstico de la CIC-3

CIC: Clasificación Internacional de Cefaleas.

Se han descrito casi 70 casos de cefaleas secundarias con fenotipos clínicos similares al de la HC, en los que se encontró una causa subyacente con la cual los autores postularon una relación^{44,71,76}. Los casos aparentemente sintomáticos se debieron a unas 25 patologías distintas. Las más frecuentes fueron la postraumática, en torno al 40% del total. La segunda más frecuente fue postcraneotomía. También se han comunicado casos relacionados con patología vascular como ictus, disección carotídea, fistula carótido-cavernosa o trombosis de senos venosos. Asimismo, existen casos en relación con sinusitis, herpes oftálmico, paquimeningitis hipertrófica, patología de articulación temporomandibular, patología dental y patología ocular. La HC se ha relacionado con tumores hipofisarios, carcinoma nasofaríngeo y schwannoma vestibular.

Tratamiento

La indometacina propicia una mejoría rápida y absoluta que persiste mientras se mantiene la terapia (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**). La dosis eficaz varía entre 25 y 300 mg diarios. Las normas generales de administración son análogas a lo expuesto en el apartado de HP (*vide supra*). La suspensión del tratamiento ocasiona, en la mayoría de los casos, la reanudación del dolor



tras una latencia variable. El tratamiento debe mantenerse de forma indefinida, previsiblemente de por vida.

Otros AINE, a dosis equipolentes, son ineficaces o escasamente beneficiosos. Los casos con intolerancia a la indometacina pueden responder aceptablemente a inhibidores de la ciclooxigenasa 2, como celecoxib, rofecoxib o etoricoxib.

Otros fármacos ensayados (generalmente en series pequeñas de pacientes), como topiramato, verapamilo, gabapentina, pregabalina, amitriptilina, melatonina y flunarizina⁷⁷⁻⁸², no han aportado, en general, resultados convincentes.

Los bloqueos anestésicos de nervios supraorbitario, auriculotemporal y occipital mayor propiciaron una mejoría del 50% en 5 de los 6 pacientes tratados⁸³. Algo más de la mitad de los pocos pacientes tratados con inyecciones pericraneales de onabotulinumtoxina^{20,84} experimentaron una mejoría de un 50%, mantenida durante 6-20 semanas.

Se ha descrito algún caso de respuesta aislada en pacientes refractarios, tratados con bloqueo no invasivo del ganglio esfenopalatino⁸⁵, estimulación no invasiva del nervio vago^{86,87}, estimulación de nervios occipitales⁸⁸, radiofrecuencia sobre la raíz ventral C2, la raíz posterior o en el ganglio esfenopalatino^{89,90}.

Bibliografía

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders. 3rd ed. Cephalalgia. 2018;8:1-211.
2. Bahra A, May A, Goadsby PJ. Cluster headache. A prospective clinical study with diagnostic implications. Neurology. 2002;58:354-61.
3. Fischera M, Marziniak M, Gralow I, Evers S. The incidence and prevalence of cluster headache: a meta-analysis of population-based studies. Cephalalgia. 2008;28:614-8.
4. Alberca R. Cefalea en racimos. En: Mateos V, editor. X Curso Nacional de Cefaleas. Madrid: Ergon; 2005; p. 137-58.
5. Wilbrink LA, Ferrari MD, Kruit MC, Haan J. Neuroimaging in trigeminal autonomic cephalalgias: when, how, and of what? Curr Opin Neurol. 2009;22:247-53.
6. Leone M, Russell MB, Rigamonti A, Attanasio A, Grazzi L, D'Amico D, et al. Increased familial risk of cluster headache. Neurology. 2001;56:1233-6.
7. Matharu MS, Goadsby PJ. Trigeminal autonomic Cephalalgias: Diagnosis and management. En: Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW, editores. Wolff's Headache and other head pain. 8.^a ed. New York: Oxford University Press; 2008; p. 379-430.
8. Gregor N, Schlesiger C, Akova-Ozturk E, Kraemer C, Husstedt IW, Evers S. Treatment of cluster headache attacks with less than 6 mg subcutaneous sumatriptan. Headache. 2005;45:1069-72.

9. Gobel H, Lindner V, Heinza A, Ribbat M, Deuschl G. Acute therapy for cluster headache with sumatriptan: Findings of a one-year long-term study. *Neurology*. 1998;51:908-11.
10. Rapoport AM, Mathew NT, Silberstein SD, Dodick D, Tepper SJ, Sheftell FD, et al. Zolmitriptan nasal spray in the acute treatment of cluster headache: A double-blind study. *Neurology*. 2007;69:821-6.
11. Rozen TD. High oxygen flow rates for cluster headache. *Neurology*. 2004;63:593.
12. May A, Leone M, Áfra J, Linde M, Sándor PS, Evers S, et al. EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminal-autonomic cephalalgias. *Eur J Neurol*. 2006;13:1066-77.
13. Robbins L. Intranasal lidocaine for cluster headache. *Headache*. 1995;35:83-4.
14. Santos-Lasaosa S, Cuadrado Pérez ML, Guerrero Peral AL, Huerta-Villanueva M, Porta-Etessam J, Pozo-Rosich P, et al. Guía de consenso sobre técnicas de infiltración anestésica de nervios pericraneales. *Neurología*. 2017;32(5):316-30.
15. Pascual J, Lainez MJ, Dodick D, Hering-Hanit R. Antiepileptic drugs for the treatment of chronic and episodic cluster headache. A review. *Headache*. 2007;47:81-9.
16. Schuh-Hofer S, Israel H, Neeb L, Reuter U, Arnold G. The use of gabapentin in chronic cluster headache patients refractory to first-line therapy. *Eur J Neurol*. 2007;14: 694-6.
17. Hering-Hanit S, Gadoth N. Baclofen in cluster headache. *Headache*. 2000;40:48-51.
18. Leone M, Attanasio A, Grazi L, Libro G, D'Amico D, Moschiano F, et al. Transdermal clonidine in the prophylaxis of episodic cluster headache: An open study. *Headache*. 1997;37:559-60.
19. Peres MF, Rozen TD. Melatonin in the preventive treatment of chronic cluster headache. *Cephalalgia*. 2001;21:993-5.
20. Santos-Lasaosa S, Cuadrado Pérez ML, Gago Veiga A, Guerrero Peral A, Irimia P, Láinez JM, et al. Evidencia y experiencia del uso de onabotulinumtoxinA en neuralgia del trigémino y cefaleas primarias distintas de la migraña crónica. *Neurología*. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2017.09.003>
21. Goadsby PJ, Dodick DW, Leone M, Bardos JN, Oakes TM, Millen BA, et al. Trial of Galcanezumab in Prevention of Episodic Cluster Headache. *N Engl J Med*. 2019;11:132-41.
22. Mathew NT, Hurt W. Percutaneous radiofrequency trigeminal gangliorhizolysis in intractable cluster headache. *Headache*. 1988;28:328-31.
23. Jarrar RG, Black DF, Dodick DW, Davis DH. Outcome of trigeminal nerve section in the treatment of chronic cluster headache. *Neurology*. 2003;60:1360-2.
24. Silberstein SD, Mechtler LL, Kudrow DB, Calhoun AH, McClure C, Saper JR, et al. Non-Invasive Vagus Nerve Stimulation for the ACute Treatment of Cluster Headache: Findings From the Randomized, Double-Blind, Sham-Controlled ACT1 Study. *Headache*. 2016;56:1317-32.
25. Goadsby PJ, de Coo IF, Silver N, Tyagi A, Ahmed F, Gaul C, et al; ACT2 Study Group. Non-invasive vagus nerve stimulation for the acute treatment of episodic and chronic cluster headache: A randomized double blind, sham-controlled ACT2 study. *Cephalalgia*. 2018;38:959-69.
26. Ansarinia M, Rezai A, Tepper SJ, Steiner CP, Stump J, Stanton-Hicks M, et al. Electrical stimulation of sphenopalatine ganglion for acute treatment of cluster headaches. *Headache*. 2010;50:1164-74.
27. Mueller O, Diener HC, Dammann P, Rabe K, Hagel V, Sure U, et al. Occipital nerve stimulation for intractable chronic cluster headache or migraine: a critical analysis of direct treatment costs and complications. *Cephalalgia*. 2013;33:1283-91.
28. Bartsch T, Pinsker MO, Rasche D, Kinfe T, Hertel F, Diener HC, et al. Hypothalamic deep brain stimulation for cluster headache: Experience from a new multicase series. *Cephalalgia*. 2008;28:285-95.



29. Leone N, Proietti CA, Franzini A, Broggi G, Cortelli P, Montagna P, et al. Lessons from 8 years' experience of hypothalamic stimulations in cluster headache. *Cephalalgia*. 2008;28:787-97.
30. Nowacki A, Moir L, Owen SL, Fitzgerald JJ, Green AL, Aziz TZ. Deep brain stimulation of chronic cluster headaches: Posterior hypothalamus, ventral tegmentum and beyond. *Cephalalgia*. 2019;39:1111-20.
31. Sjaastad O, Dale I. Evidence for a new (?), treatable headache entity? *Headache*. 1974;14:105-8.
32. Boes C, Pareja JA. Chronic Paroxysmal Hemicrania. En: *Chronic Daily Headache for Physicians*. Silberstein S, Dodick A, Goadsby PJ, editores. London: BC Decker, Hamilton; 2005; p. 81-8.
33. Cittadini E, Matharu MS, Goadsby PJ. Paroxysmal hemicrania: A prospective clinical study of 31 cases. *Brain*. 2008;131:1142-55.
34. Talvik I, Koch K, Kolk A, Talvik T. Chronic paroxysmal hemicrania in a 3-year, 10-month-old female. *Pediatr Neurol*. 2006;34:225-7.
35. Goadsby PJ, Cittadini E, Burns B, Cohen AS. Trigeminal autonomic cephalalgias: diagnostic and therapeutic developments. *Curr Opin Neurol*. 2008;21:323-30.
36. Irimia P, Cittadini E, Paemeleire K, Cohen AS, Goadsby PJ. Unilateral photophobia or phonophobia in migraine compared with trigeminal autonomic cephalalgias. *Cephalalgia*. 2008;28:626-30.
37. Boes CJ, Dodick DW. Refining the clinical spectrum of chronic paroxysmal hemicrania: A review of 74 patients. *Headache*. 2002;42:699-708.
38. Osmac C, Bahra A. Paroxysmal hemicrania. *Ann Indian Acad Neurol*. 2018;21(Suppl 1): S16-22.
39. Sjaastad O, Egge K, Horven I, Kaye K, Lund-Roland L, Russell D, et al. Chronic paroxysmal hemicrania: mechanical precipitation of attacks. *Headache*. 1979;19:31-6.
40. Hannerz J, Jogestrand T. Intracranial hypertension and sumatriptan efficacy in a case of chronic paroxysmal hemicrania which became bilateral. (The mechanism of indomethacin in CPH). *Headache*. 1993;33:320-3.
41. Evans RW. Bilateral paroxysmal hemicrania with autonomic symptoms. The first case report. *Cephalalgia*. 2007;28(2):191-2.
42. Bogucki A, Szymanska R, Braciak W. Chronic paroxysmal hemicrania: lack of pre-chronic stage. *Cephalalgia*. 1984;4:187-9.
43. Spierings EL. Episodic and chronic paroxysmal hemicrania. *Clin J Pain*. 1992;8(1):44-8.
44. Chowdhury D. Secondary (Symptomatic) Trigeminal Autonomic Cephalalgia. *Ann Indian Acad Neurol*. 2018;21(Suppl 1):S57-69.
45. Taga A, Russo M, Genovese A, Manzoni GC, Torelli P. Paroxysmal hemicrania-like headache secondary to phosphodiesterase inhibitors administration: A case report. *Headache*. 2017;57:663-4.
46. Pareja JA, Sjaastad O. Chronic paroxysmal hemicrania and hemicrania continua. Interval between indomethacin dosage and relief. *Headache*. 1996;36:20-3.
47. Antonaci F, Pareja JA, Caminero AB, Sjaastad O. Chronic paroxysmal hemicrania and hemicrania continua. Parenteral indomethacin: the 'indotest'. *Headache*. 1998;38:122-8.
48. Pareja JA, Caminero AB, Franco E, Casado JL, Pascual J, Sánchez del Río M. Dose, efficacy and tolerability of long-term indomethacin treatment of chronic paroxysmal hemicrania and hemicrania continua. *Cephalalgia*. 2001;21:906-10.
49. Sjaastad O, Stovner LJ, Stolt-Nielsen A, Antonaci F, Fredriksen TA. CPH and hemicrania continua: requirements of high indomethacin dosages - an ominous sign? *Headache*. 1995;35:363-7.

50. Wei DY, Jensen RH. Therapeutic Approaches for the Management of Trigeminal Autonomic Cephalalgias. *Neurotherapeutics*. 2018;15(2):346-60.
51. Sjaastad O, Saunte C, Salvesen R, Fredriksen TA, Seim A, Roe OD, et al. Short-lasting, unilateral, neuralgiform headache attacks with conjunctival injection, tearing, sweating, and rhinorrhea. *Cephalalgia*. 1989;9:147-56.
52. Lambrou G, Rantell K, Levy A, Matharu MS. A prospective comparative study and analysis of predictors of SUNA and SUNCT. *Neurology*. 2019;93(12):e1127-37.
53. Antonaci F, Fredriksen T, Pareja JA, Sjaastad O. Shortlasting, unilateral, neuralgiform, headache attacks with conjunctival injection, tearing, sweating and rhinorrhea: the term and new view points. *Front Neurol*. 2018;9:262.
54. Weng HY, Cohen AS, Schankin C, Goadsby PJ. Phenotypic and treatment outcome data on SUNCT and SUNA, including a randomized placebo-controlled trial. *Cephalalgia*. 2018;38:1554-63.
55. Pareja JA, Cuadrado ML. SUNCT syndrome. An update. *Expert Opin Pharmacother*. 2005;6:591-9.
56. Pareja JA, Caminero AB, Sjaastad O. SUNCT syndrome. Diagnosis and treatment. *CNS drugs*. 2002;16:373-83.
57. Pareja JA, Kruszewski P, Sjaastad O. SUNCT syndrome. Drug trials and anaesthetic blockades. *Headache*. 1995;35:138-42.
58. Rosselli JL, Karpinski JP. The role of lamotrigine in the treatment of short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing syndrome. *Ann Pharmacother*. 2011;45:108-13.
59. Rozen TD, Saper JL, Sheftell FD, Dodick DW. Clomiphene citrate as a new treatment for SUNCT: hormonal manipulation for hypothalamic-influenced trigeminal autonomic cephalalgias. *Headache*. 2005;45:754-6.
60. Ikawa M, Imai N, Manaka S. A case of SUNCT syndrome responsive to zonisamide. *Cephalalgia*. 2011;31:501-3.
61. Dora B. SUNCT syndrome with dramatic response to oxcarbazepine. *Cephalalgia*. 2006;26:1171-3.
62. Matharu MS, Cohen AS, Goadsby PJ. SUNCT syndrome responsive to intravenous lidocaine. *Cephalalgia*. 2004;24:985-92.
63. Arroyo AM, Durán XR, Beldarrain MG, Pinedo A, García-Moncó JC. Response to intravenous lidocaine in patient with SUNCT syndrome. *Cephalalgia*. 2010;30:110-2.
64. Trautinger A, Alkonyi B, Kovács N, Komoly S. Methylprednisolone therapy for short-term prevention of SUNCT syndrome. *Cephalalgia*. 2010;30:735-9.
65. De Lourdes Figuerola M, Bruera O, Pozzo MJ, Leston J. SUNCT syndrome responding absolutely to steroids in two cases with different etiologies. *J Headache Pain*. 2009;10:55-7.
66. Porta-Etessam J, Cuadrado ML, Galán L, Sampedro A, Valencia C. Temporal response to bupivacaine bilateral great occipital block in a patient with SUNCT syndrome. *J Headache Pain*. 2010;11:179.
67. Matharu M, Watkins L, Shanahan P. Treatment of medically intractable SUNCT and SUNA with occipital nerve stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(11):e51.
68. Leone M, Franzini A, D'Andrea G, Broggi G, Casucci G, Bussone G. Deep brain stimulation to relieve drug-resistant SUNCT. *Ann Neurol*. 2005;57:924-7.
69. Black DF, Dodick DW. Two cases of medically and surgically intractable SUNCT: a reason for caution and an argument for a central mechanism. *Cephalalgia*. 2002;22:201-4.



70. Sjaastad O, Spierings EL. "Hemicrania continua": another headache absolutely responsive to indomethacin. *Cephalalgia*. 1984;4(1):65-70.
71. Prakash S, Patel P. Hemicrania continua: clinical review, diagnosis and management. *J Pain Res*. 2017;17:95.
72. Hryvenko I, Cervantes-Chavarria AR, Law AS, Nixdorf DR. Hemicrania continua: case series presenting in an orofacial pain clinic. *Cephalalgia*. 2018;38(13):1950-9.
73. Wei DY, Moreno-Ajona D, Renton T, Goadsby PJ. Trigeminal autonomic cephalalgias presenting in a multidisciplinary tertiary orofacial pain clinic. *J Headache Pain*. 2019;20:69.
74. Prakash S, Golwala P. A proposal for revision of hemicrania continua diagnostic criteria based on critical analysis of 62 patients. *Cephalalgia*. 2012;32:860-8.
75. Cittadini E, Goadsby PJ. Hemicrania continua: A clinical study of 39 patients with diagnostic implications. *Brain*. 2010;133:1973-86.
76. Prakash S, Shah ND, Soni RK. Secondary hemicrania continua: Case reports and a literature review. *J Neurol Sci*. 2009;280:29-34.
77. Baraldi C, Pellesi L, Guerzoni S, Cainazzo MM, Pini LA. Therapeutical approaches to paroxysmal hemicrania, hemicrania continua and short lasting unilateral neuralgiform headache attacks: a critical appraisal. *J Headache Pain*. 2017;18:71.
78. Prakash S, Husain M, Sureka DS, Shan NP, Shan ND. Is there need to search for alternatives to indomethacin for hemicrania continua? Case reports and a review. *J Neurol Sci*. 2009;277:187-90.
79. Rocha de Moura LMV, Ferreria Bezerra JM, Pereira Fleming NR. Treatment of hemicrania continua: case series and literature review. *Rev Bras Anesthesiol*. 2012;62(2):173-87.
80. Prakash S, Rana K. Topiramate as an Indomethacin-Sparing Agent in Hemicrania Continua: A Report of 2 Cases. *Headache*. 2019;59:444-5.
81. Fantini J, Koscica N, Zorzon M, Belluzzo M, Granato A. Hemicrania continua with visual aura successfully treated with a combination of indomethacin and topiramate. *Neurol Sci*. 2015;36:643-4.
82. Rozen T. How Effective Is Melatonin as a Preventive Treatment for Hemicrania Continua? A Clinic-Based Study. *Headache*. 2015;55:430-6.
83. Miller S, Lagrata S, Matharu M. Multiple cranial nerve blocks for the transitional treatment of chronic headaches. *Cephalalgia*. 2019;39(12):1488-99.
84. Miller S, Correlá F, Lagrata S, Matharu MS. OnabotulinumtoxinA for hemicrania continua: Open label experience in 9 patients. *J Headache Pain*. 2015;16:19-25.
85. Michelle Androulakis X, Krebs KA, Ashkenazi A. Hemicrania continua may respond to repetitive sphenopalatine ganglion block: a case report. *Headache*. 2016;56(3):573-9.
86. Eren O, Straube A, Schöberl F, Schankin C. Hemicrania Continua: Beneficial Effect of Non-Invasive Vagus Nerve Stimulation in a Patient With a Contraindication for Indomethacin. *Headache*. 2017;57:298-301.
87. Tso AR, Marin J, Goadsby PJ. Noninvasive Vagus nerve stimulation for treatment of indomethacin-sensitive headaches. *JAMA Neurol*. 2017;74(10):1266-7.
88. Burns B, Watkins L, Goadsby PJ. Treatment of hemicrania continua by occipital nerve stimulation with a bion device: long-term follow-up of a crossover study. *Lancet Neurol*. 2008;7:1001-12.
89. Beams JL, Kline MT, Rozen TD. Treatment of hemicrania continua with radiofrequency ablation and long-term follow-up. *Cephalalgia*. 2015;35(13):1208-13.
90. Miller S, Watkins L, Matharu MS. Predictors of response to occipital nerve stimulation in refractory chronic headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88:805.

Capítulo 7

OTRAS CEFALEAS PRIMARIAS



Francisco José Molina Martínez, Ana Castrillo Sanz,
Nuria González García, Amelia Mendoza Rodríguez,
M.^a Elena Toribio Díaz

INTRODUCCIÓN

Se exponen en este capítulo las cefaleas del grupo 4 de la tercera Clasificación Internacional de las Cefaleas (CIC-3)¹. Se trata de un conjunto de diez cefaleas primarias (**Tabla I**), distintas a la migraña, la cefalea tensional y las cefaleas trigémino-autonómicas, caracterizadas por un fenotipo clínico determinado o por su similitud con ciertas cefaleas secundarias, las cuales deben excluirse adecuadamente.

Tabla I. Grupo 4. Otras cefaleas primarias

4.1. Cefalea de la tos primaria
4.2. Cefalea por ejercicio físico primaria
4.3. Cefalea asociada a la actividad sexual primaria
4.4. Cefalea tipo trueno primaria
4.5. Cefalea por criostímulo (o por estímulos fríos)
4.5.1. Cefalea por aplicación externa de criostímulo
4.5.2. Cefalea por ingestión o inhalación de criostímulo
4.6. Cefalea por presión externa
4.6.1. Cefalea por compresión externa
4.6.2. Cefalea por tracción externa
4.7. Cefalea punzante primaria
4.8. Cefalea numular
4.9. Cefalea hipócnica
4.10. Cefalea diaria persistente de inicio reciente

CEFALEA DE LA TOS PRIMARIA

Una cefalea de la tos, mal llamada tusígena (tusígeno significa que produce tos), es toda aquella que aparece en relación con la tos u otras maniobras que impliquen aumento de la presión abdominal o mantenimiento en apnea, designadas comúnmente como maniobras de Valsalva (estornudar, sonarse la nariz, inflar globos, levantar peso, defecar, agacharse o reír, entre otras). Debe tenerse en cuenta que hay muchas cefaleas que se agravan por dichas maniobras, pero no son desencadenadas por ellas, por ejemplo, la migraña, cefaleas de causa inflamatoria, por hipertensión intracraneal, por baja presión del líquido cefalorraquídeo (LCR) e incluso la cefalea en racimos². El síntoma cefalea desencadenada por la tos, o maniobras de Valsalva en general, puede deberse a causas estructurales o aparecer en ausencia de ellas. Este último caso es el de la cefalea de la tos primaria.

La cefalea de la tos primaria tiene en la población general una prevalencia estimada a lo largo de la vida de un 1%³ y supone alrededor del 1% de los pacientes que consultan por cefalea⁴. Afecta más a menudo a pacientes mayores de 40 años



—la edad media de presentación es de 67 ($\pm$ 11) años—, aunque por supuesto puede presentarse en personas más jóvenes⁵, sin clara diferencia entre géneros.

Su etiopatogenia es desconocida. La hipótesis más repetida es que se produce por un aumento rápido de la presión abdominal y torácica, con reducción del drenaje venoso desde el encéfalo a través de un sistema con incompetencia valvular. Se produce así una elevación transitoria de la presión intracraneal que provoca dolor por estímulo de las neuronas nociceptivas intradurales y perivasculares^{6,7}. No obstante, teniendo en cuenta que las maniobras de Valsalva son generalmente insuficientes en la mayoría de las personas para activar dichas neuronas, se postula que en estos pacientes concurren otros factores que disminuyen el umbral para esa activación. Por ejemplo, un estudio morfométrico por resonancia magnética (RM) describió menor tamaño de la fosa posterior en un grupo de pacientes comparados con controles, con la resultante “sobreocupación” del espacio de la fosa⁸. En otra serie se encontró antecedente de infecciones víricas previas en un 25% de los casos⁹, lo que sugería a los autores una posible relación de este antecedente con hipersensibilidad de barorreceptores en venas del agujero magno. Finalmente, un estudio constató estenosis del seno transversal o la vena yugular en venografías en 5 de 7 pacientes, en comparación con ninguno de 16 controles¹⁰, aunque se discute si este fenómeno es causa o consecuencia, al igual que en el caso de la hipertensión intracraneal idiopática.

La cefalea de la tos primaria es un dolor de aparición intermitente que se presenta de forma súbita durante o inmediatamente después de un acceso de tos u otra de las situaciones potencialmente desencadenantes (no necesariamente todas). Suele ser bilateral (40-90%), aunque a veces es unilateral u holocraneal. En sentido anteroposterior se localiza más a menudo a nivel frontotemporal, aunque también puede hacerlo a nivel occipital o en el vértex. Es intenso o moderado y de cualidad muy variada (punzante, terebrante, opresivo o expansivo), y puede modificarse incluso en un mismo paciente. La duración oscila entre pocos segundos y algunos minutos, en general menos de 30, aunque puede llegar a prolongarse hasta 2 horas². Normalmente, no se asocia a náuseas, vómitos, fotofobia o sonofobia ni a síntomas autonómicos^{4,11}. Sus criterios diagnósticos se enumeran en la **Tabla II**.

Las cefaleas por la tos se agrupan con las cefaleas por ejercicio físico y las relacionadas con actividad sexual dentro de las llamadas “cefaleas de esfuerzo”, consistentes, en este caso, en el desarrollo de una fuerza máxima, voluntaria o no, durante un breve instante de tiempo, no en un ejercicio físico prolongado o más sostenido. Las tres pueden asociarse entre sí, aunque sus diferencias clínicas permiten habitualmente diferenciarlas¹².

Tabla II. Criterios diagnósticos de la cefalea de la tos primaria [4.1]

A. Al menos dos episodios de cefalea que cumple los criterios B-D
B. Provocada exclusivamente por la tos, esfuerzo brusco breve u otra maniobra de Valsalva
C. Inicio súbito
D. Duración entre 1 segundo y 2 horas
E. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la CIC-3

CIC: Clasificación Internacional de Cefaleas.

Una cefalea por la tos puede ser tanto secundaria (50%) como primaria^{4,12}. Entre las secundarias, la más frecuente con diferencia es la producida por la malformación de Chiari tipo I (80%)^{4,5,13}. En este caso, los pacientes suelen ser más jóvenes –inicio entre la cuarta y la quinta década–, el dolor tiende a ser occipital (72%) y se asocia a síntomas y signos de lesión en la fosa posterior en más del 80% de los casos, si bien pueden no estar presentes al inicio¹⁴. Los accesos de dolor suelen ser más frecuentes y duraderos y no se reducen ni remiten con el tiempo. En la **Tabla III** se muestran otras causas posibles^{2,10,12,15-21}.

Tabla III. Etiología de las cefaleas de la tos secundarias (50%)

Malformación de Chiari tipo I con o sin siringomielia (65-80%)

Lesiones de la fosa posterior (15%)

- Quistes aracnoideos
- Tumores dermoides
- Meningiomas
- Metástasis
- Platibasia
- *Os odontoideum*

Miscelánea (20%)

- Hidrocefalia obstructiva
- Disminución de la presión del líquido cefalorraquídeo
- Hematoma subdural
- Sinusitis esfenoidal
- Neumoencéfalo
- Meningitis neumocócica
- Disección u obstrucción carotídea
- Aneurismas intracraneales sin ruptura
- Hipervolemia intracraneal
- Implantación de electrodos en la sustancia gris periacueductal



En cualquier caso, el diagnóstico de la cefalea de la tos primaria ha de ser de exclusión. Se recomienda hacer siempre una RM craneal sin y con contraste, incluyendo obviamente proyecciones sagitales (**nivel de evidencia III, grado de recomendación C**)⁵. Si el paciente tiene historia reciente de dolor por la tos en un lado asociado a síntomas focales contralaterales, se practicará una angio-resonancia, o una angio-tomografía computarizada (angio-TC) si no se dispone de la anterior²².

Normalmente, la cefalea de la tos primaria tiene un curso de duración limitada, de entre 2 meses y 4 años, pero son posibles recidivas tras la remisión. Lo habitual es sufrir un único período sintomático, durante varios meses seguidos, que remite gradualmente¹⁰.

La brevedad habitual del dolor suele hacer innecesario el tratamiento sintomático. Hay que tranquilizar al paciente y actuar sobre los desencadenantes dentro de lo razonable²³. Si está indicado el tratamiento preventivo, y, aun cuando no hay ensayos controlados, existe consenso general en considerar la indometacina como el fármaco de elección, a dosis entre 25 y 150 mg al día divididos en una a tres tomas, aunque puede ser necesario llegar hasta 250 mg al día^{24,25}, ya que es eficaz en alrededor del 75% de los casos (**nivel de evidencia II, grado de recomendación C**)²⁶. Su efecto podría deberse a un descenso de la presión intracraneal, que no se produce con otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

Debe asociarse siempre protección de la mucosa gástrica y tener en cuenta otros problemas que pueden derivarse de su uso prolongado, especialmente en pacientes mayores, como nefrotoxicidad y capacidad de inducir hipertensión arterial o agravarla. De igual modo, se ha descrito la mejoría con acetazolamida¹⁹ y respuesta temporal tras la extracción de hasta 40 ml de LCR mediante punción lumbar²⁶. La indometacina también puede mejorar en algunos casos la cefalea por la tos producida por la malformación de Chiari tipo I²⁷. Otros fármacos, muchos de ellos no disponibles en España (naproxeno, propranolol, metisergida, ergonovina, fenelcina y dihidroergotamina intravenosa), han demostrado ser eficaces en casos aislados o series cortas de pacientes^{2,22,28}. Dada la evolución habitual de esta cefalea, se recomienda probar la retirada del tratamiento pasados al menos 6 meses en ausencia de dolor²².

CEFALEA POR EJERCICIO FÍSICO PRIMARIA

La cefalea por ejercicio físico primaria (CEFP) se desencadena por el ejercicio físico sostenido en ausencia de lesión intracraneal subyacente. También se incluye con-

ceptualmente dentro de las denominadas “cefaleas de esfuerzo”, que en este caso consiste en una actividad sostenida, no en un esfuerzo intenso de breve duración.

Las cifras publicadas de prevalencia entre pacientes con cefaleas oscilan entre 1-12%, siendo mayores en jóvenes y adolescentes (26-30%)^{5,29,30}. Su distribución por sexos no está clara, aunque parece afectar a ambos por igual. En la mitad de los casos existe historia personal o familiar de migraña³¹. Cierta porcentaje de pacientes padece también cefalea primaria relacionada con la actividad sexual; menos a menudo puede coexistir con la cefalea de la tos primaria^{29,30}.

Si bien se desconoce su fisiopatología, se han propuesto dos posibles mecanismos. El primero se basa en la estasis venosa intracraneal durante el ejercicio debida a insuficiencia de las válvulas de la yugular interna, la cual generaría un flujo retrógrado traducido en aumento transitorio de la presión intracraneal y distensión de las estructuras intracraneales sensibles al dolor³²⁻³⁴. El segundo se centra en la dilatación de las arterias cerebrales por anomalía de base de su autorregulación^{35,36}, mecanismo propuesto también para la cefalea primaria asociada a la actividad sexual.

La CEFEP puede ser bilateral o unilateral, pulsátil (60%) y acompañarse de náuseas, vómitos, fotofobia y sonofobia¹². Puede ocurrir tanto en personas entrenadas como en las no habituadas al ejercicio. Es más habitual en climas cálidos y húmedos, en altitudes, en situación de hipoglucemia o si se ha ingerido alcohol³⁷. En general, aparece en el clímax de la actividad, disminuye al interrumpir esta y desaparece en un período que oscila entre 5 minutos y 48 horas; en el 80% de los casos dura más de 1 hora, siendo la media de 4 horas. Con frecuencia, en adolescentes es más breve³⁰. En la **Tabla IV** se muestran sus criterios diagnósticos¹.

Tabla IV. Criterios diagnósticos de la cefalea por ejercicio físico primaria [4.2]	
A.	Al menos dos episodios de cefalea que cumple los criterios B y C
B.	Provocada por ejercicio físico sostenido, y que ocurre solamente durante o después de este
C.	Duración inferior a 48 horas
D.	Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la CIC-3

CIC: Clasificación Internacional de Cefaleas.

En pacientes con migraña el ejercicio físico puede inducir crisis, aunque en general estos mismos pacientes las sufren también por otros desencadenantes. Lo habitual es diagnosticar ambos procesos en el mismo paciente cuando las crisis debidas al ejercicio dominan el cuadro, lo que suele ser una situación temporal.



También existen cefaleas secundarias que pueden ser desencadenadas por el ejercicio de un modo similar (20%)⁵, que ante un primer episodio o una aparición reciente hay que excluir (**Tabla V**)^{21,38-40}. En fase aguda se debe realizar neuroimagen craneal (habitualmente TC) y vascular (angio-TC), además de una punción lumbar si se sospecha hemorragia subaracnoidea (HSA) y la TC es normal (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**). *A posteriori*, o si el paciente no consulta al inicio o poco después, se requieren RM y angio-RM para otros diagnósticos o si existen dudas tras las primeras exploraciones⁴¹. También en fase aguda se aconseja un electrocardiograma (ECG) y medir las enzimas cardíacas si hay historia de isquemia coronaria o factores de riesgo vascular ("cefalea cardíaca") (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**)¹². En casos seleccionados, con taquicardia, enrojecimiento facial y sudoración muy prominentes, pueden ser necesarias determinaciones analíticas para excluir una feocromocitoma⁴¹.

Tabla V. Causas de cefaleas por ejercicio físico secundarias

Intracraneales frecuentes:

- Hemorragia subaracnoidea aguda
- Malformaciones vasculares sin ruptura (aneurisma y malformación arterio-venosa)
- Lesión ocupante en la fosa posterior (tumores, metástasis, etc.)
- Malformación de Chiari

Intracraneales menos frecuentes:

- Disección arterial cráneo-cervical
- Vasoespasmo
- Platibasia
- Quiste del tercer ventrículo
- Tumores intraventriculares
- Aneurismas fusiformes de la arteria vertebral
- Síndrome de vasoconstricción cerebral reversible
- Hematoma subdural
- Síndrome de hipotensión intracraneal

Extracraneales:

- Feocromocitoma
 - Cefalea cardíaca
-

Esta cefalea suele afectar al paciente temporalmente, en torno a 6 meses en el 40% de los casos^{5,31}. No obstante, puede durar varios años seguidos⁴², aunque en cerca del 80% ya está ausente pasados 10 años³⁷.

En casos no invalidantes puede bastar con moderar el ejercicio en frecuencia, duración o intensidad, o hacer calentamiento gradual previo, aunque a veces es necesario abstenerse de él temporalmente. Puede evitarse en ocasiones tomando indometacina 30-60 minutos antes del ejercicio (**nivel de evidencia IV, grado**

de recomendación C)^{43,44}, o bien otros AINE, menos avalados⁴⁵. También está publicada la respuesta a tartrato de ergotamina y triptanes^{5,12,43}. Solo un 10-15% de los pacientes requiere tratamiento preventivo continuado⁴⁶. Los fármacos más empleados son el propranolol^{4,14,46} o la propia indometacina (50-150 mg al día) (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**), sobre todo en caso de intolerancia o contraindicación a betabloqueantes^{26,46}. Dada la evolución natural de esta entidad, el tratamiento debe mantenerse de 3 a 6 meses, tras los que se ensaya una retirada lenta⁴⁴. En deportistas federados hay que tener en cuenta la existencia de sustancias vetadas antes de recetar cualquier medicación⁴⁷.

CEFALEA ASOCIADA A LA ACTIVIDAD SEXUAL PRIMARIA

Es una cefalea primaria que aparece específica y exclusivamente durante la actividad sexual, cualquiera que sea esta (coito, sexo oral, masturbación), la cual es el estímulo desencadenante. Es tan solo una de las posibles causas de cefalea aguda durante un acto sexual, cuya etiología es múltiple. Por tanto, su diagnóstico requiere excluir todas ellas.

La prevalencia a lo largo de la vida de esta cefalea primaria se ha estimado en un 1%³, aunque puede estar infravalorada por la reserva de muchas personas acerca de su sexualidad. En consultas especializadas en cefaleas es el motivo específico de consulta en el 0,2-1,3% de todos los pacientes⁴³. Puede presentarse en cualquier grupo de edad sexualmente activo⁴⁸, siendo más frecuente en varones que en mujeres (1,2:1 a 3:1)⁴⁹.

Como es habitual en este grupo de cefaleas, su patogenia y fisiopatología son desconocidas. Se han propuesto mecanismos similares a los explicados para la CEFEP, con la que comparte las características del dolor, la comorbilidad (asociación a migraña en un 25% de los casos) y la respuesta a betabloqueantes. Al menos un tercio de los pacientes admite sufrir ambas^{5,35,50}. Se argumenta que el acto sexual no deja de ser un ejercicio físico sostenido y que si en muchos sujetos no aparece con otros tipos de actividad puede deberse a que sea esta la única que practican⁴. No obstante, también podría argumentarse que estos pacientes realmente tienen una CEFEP, y que es en este caso el ejercicio físico relacionado con la actividad sexual el que desencadena sus ataques, sin mediar otros mecanismos. De hecho, se han publicado algunos casos de cefalea relacionada únicamente con excitación sexual, sin actividad física concomitante^{51,52}.

Esta cefalea puede aparecer de dos formas: gradualmente, incrementándose en intensidad a medida que aumenta la excitación hasta hacerse máxima al final



(un tercio de los pacientes), o súbitamente y de forma “explosiva” durante el orgasmo⁵³. Es bilateral en el 80% de los casos¹, generalmente occipital o difusa, aunque puede ser hemicraneal. De cualidad pulsátil, opresiva o incluso punzante, son posibles dolores de diferente cualidad en un mismo paciente^{12,43}. En la mayoría de los casos no se asocia a síntomas autonómicos ni vegetativos, rasgo en el que difiere en algo de la CEF¹⁴. Obviamente, la frecuencia de episodios se relaciona con la de los actos sexuales, aunque puede no aparecer en todos ellos –en general sí en más del 50%–. Gran parte de los pacientes sufre una fase inicial de dolor intenso cuya duración media es de unos 30 minutos (rango: de 1 minuto a 24 horas). Tras esta fase, o ya desde el principio, algunos experimentan un dolor más leve, que puede durar hasta 72 horas^{12,43}.

En la **Tabla VI** se muestran los criterios diagnósticos¹. Al igual que ocurre con la CEF, deben descartarse las mismas cefaleas secundarias empleando idénticas exploraciones^{5,54}. Hay que recordar que el 4-12% de las HSA ocurren durante un acto sexual^{55,56}.

Tabla VI. Criterios diagnósticos de la cefalea primaria asociada a la actividad sexual [4.3]

- | |
|---|
| A. Al menos dos episodios de dolor craneal y/o cervical que cumple los criterios B-D |
| B. Solo ocurre durante la actividad sexual y es provocada por esta |
| C. Uno cualquiera de los siguientes o ambos: <ul style="list-style-type: none">• Aumenta la intensidad a medida que progresa la excitación sexual• Aparece de manera explosiva durante el orgasmo o justo antes de este |
| D. Cefalea intensa entre 1 minuto y 24 horas y/o leve hasta 72 horas |
| E. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la CIC-3 |

CIC: Clasificación Internacional de Cefaleas.

Durante la actividad sexual pueden producirse también maniobras de Valsalva, por lo que en esta circunstancia es asimismo factible una cefalea análoga a la de la tos, ya sea primaria o secundaria, la cual conviene diferenciar. Se debe indagar sobre la posible toma de inhibidores de la fosfodiesterasa (por ejemplo, sildenafil) o ciertas drogas que pueden causar cefalea. También el uso habitual de pseudoefedrina⁵³, amiodarona⁵⁷, anticonceptivos orales con dosis altas de estrógeno⁵⁸ y cannabis⁵⁹ se ha relacionado con cefaleas durante el acto sexual en casos aislados, además de ciertas enfermedades no neurológicas, como sinusitis, glaucoma, hipoglucemia, mixedema, anemia, broncopatías crónicas o enfermedad de Cushing⁶⁰.

En general, esta cefalea primaria aparece en brotes que pueden durar entre unos días y varios años, que es posible que se repitan tras periodos de remisión^{14,43}.

Lo más común es sufrir un único brote durante semanas o meses que después remite. Hay pacientes que sufren un episodio aislado, por lo que deben ser diagnosticados de cefalea primaria por actividad sexual probable.

El tratamiento comienza por informar y tranquilizar al paciente sobre la naturaleza benigna de esta cefalea y su carácter temporal, una vez excluidas otras causas. Del tratamiento sintomático no hay estudios, ni siquiera abiertos, sobre el efecto de analgésicos o AINE. En una pequeña serie de pacientes con la forma de aparición brusca, el tratamiento con triptanes fue beneficioso en la mitad de ellos⁶¹. A partir de dicho estudio, algunos expertos recomiendan el uso de triptanes, con preferencia por los preparados intranasales⁶². Durante los períodos sintomáticos se recomienda modificar los hábitos sexuales (adoptar una actitud más pasiva y evitar toda actividad sexual en las 48 horas siguientes a un episodio), en tanto el cuadro remita o se compruebe el efecto de un tratamiento preventivo. Una opción que puede ser útil es tomar una dosis de indometacina, comenzando por 25 mg, entre 30 y 60 minutos antes del acto sexual⁶³; la dosis de indometacina puede aumentarse en sucesivas ocasiones, incluso llegar a 150 mg, hasta conseguir un efecto favorable. También puede ser efectiva una inyección de sumatriptán en ese lapso de tiempo. Como alternativa puede recurrirse a un triptán oral, almotriptán, eletriptán, sumatriptán o rizatriptán, en este caso si se prevé el acto sexual entre 2 y 4 horas después, o naratriptán o frovatriptán si se realiza más allá de esas 4 horas⁶². Para quienes sufren ataques repetidos o brotes duraderos puede ser necesario tratamiento preventivo diario. El fármaco más efectivo en esta indicación parece ser el propranolol^{63,64}, aunque puede producir disfunción eréctil. Se ha propuesto en estos casos el uso de bisoprolol o nevigolol, que no interfieren con la función sexual⁶⁵. Otra opción es la propia indometacina (50-150 mg diarios). Una vez lograda la remisión del cuadro se recomienda mantener el tratamiento entre 3 y 6 meses, momento en el que se probará a retirarlo gradualmente.

CEFALEA EN TRUENO PRIMARIA

La cefalea tipo trueno o cefalea en trueno primaria (CTRP) es una cefalea intensa de inicio brusco que recuerda a la de la HSA por rotura aneurismática, y que *a priori* ocurre en ausencia de una causa que la justifique⁶⁶⁻⁶⁹. Se trata de una cefalea cuya existencia algunos autores ponen en duda, como más adelante se expondrá.

En principio poco frecuente, la incidencia publicada (43 casos/100.000 adultos/año) es solo aproximada, dada la falta de estudios prospectivos⁷⁰. En el estudio de una cohorte de 1.649 pacientes con cefalea en trueno, el 17% fue diagnos-



ticado de CTRP⁷¹. Revisiones posteriores ponen de manifiesto la dificultad para estimar dicha incidencia, por diferencias en criterios de inclusión o de diagnóstico y por la dificultad que a menudo entraña reconocer el llamado síndrome de vasoconstricción cerebral reversible (SVCR)^{68,72}. Suele afectar a personas entre 20 y 50 años, con preferencia por el sexo femenino^{73,74}.

No se conoce su patogenia. La teoría más extendida la relaciona con una respuesta vascular aberrante a la actividad simpática, consistente en una vasoconstricción excesiva cuando se estimulan las aferencias adrenérgicas que modulan el tono vascular en los segmentos proximales de las arterias intracraniales^{66,73,75,76}.

Es una cefalea brusca que alcanza su máxima intensidad en menos de un minuto, aunque su duración posterior es variable. Suele ser difusa o de localización occipital. Puede asociarse a fotofobia, sonofobia, náuseas y vómitos. Aparece en general espontáneamente⁷⁰, aunque a veces ocurre tras ejercicio, baños calientes, hiperventilación o actividad sexual^{71,72,75,77}.

Un cuadro de estas características constituye siempre una emergencia médica. Los criterios diagnósticos de la CTRP (**Tabla VII**) exigen excluir todas las causas que pueden producir un dolor de estas características (**Tabla VIII**)^{66,67,73,75,76,78,79}, la primera de ellas una HSA. La exploración neurológica debe ser normal, aunque ni esto ni la ausencia de síntomas acompañantes descartan un trastorno secundario⁷⁰. El siguiente paso es realizar una TC craneal simple urgente lo más pronto posible. Si esta es normal conviene hacer una angio-TC arterial y venosa en busca de disecciones arteriales o trombosis venosas. A continuación, se practicará una punción lumbar, a ser posible por personal entrenado para reducir el riesgo de que sea traumática, y al menos 6-12 horas después del inicio, para asegurarse de la presencia de xantocromía en caso de HSA. Siempre se medirá la presión de apertura. Obviamente, debe procesarse el LCR para su estudio. Una RM y una angio-RM cerebrales permitirán descartar las restantes causas⁶⁸⁻⁷⁰. La angiografía cerebral por sustracción digital no es imprescindible, salvo si hay elevada sospecha de lesión vascular y el estudio previo no es

Tabla VII. Criterios diagnósticos de la cefalea tipo trueno primaria [4.4]

A. Cefalea intensa que cumple los criterios B y C

B. Inicio súbito, alcanza su máxima intensidad en menos de 1 minuto

C. Duración de 5 o más minutos

D. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la CIC-3

CIC: Clasificación Internacional de Cefaleas.

Tabla VIII. Diagnóstico diferencial de la cefalea en trueno primaria

Causas detectables por TC craneal

- Hemorragia subaracnoidea
- Hemorragia intracerebral
- Hemorragia intraventricular
- Hematoma subdural
- Tumor (quiste coloide del III ventrículo, tumor fosa posterior)
- Hidrocefalia (estenosis acueducto, malformación de Chiari tipo I)
- Leucoencefalopatía reversible del SNC
- Sinusitis aguda

Causas detectables por punción lumbar después de TC normal

- Hemorragia subaracnoidea
- Meningitis (bacteriana o vírica)

Causas que pueden estar presentes a pesar de TC y LCR normales

- Disección arterial cervical (extracraneal, intracraneal, carotídea o vertebral)
- Síndrome de vasoconstricción cerebral reversible
- Apoplejía hipofisaria
- Hipotensión intracraneal
- Infarto cerebral
- Arteritis de la temporal
- Disección aórtica
- Trombosis venosas
- Miscelánea:
 - Crisis hipertensiva aguda
 - Feocromocitoma
 - Intoxicación por drogas simpaticomiméticas (anfetaminas o cocaína)
 - Isquemia miocárdica
 - Sinusopatía asociada a barotrauma

LCR: líquido cefalorraquídeo; SNC: sistema nervioso central; TC: tomografía computarizada.

concluyente (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**)⁶⁸⁻⁷⁰. Un doppler transcraneal puede ayudar a excluir vasoespasmo cerebral^{66,72}.

El diagnóstico diferencial con la angiopatía cerebral reversible del sistema nervioso central (SNC) o SVCR puede ser difícil^{78,79}. De hecho, las pruebas de que una cefalea en trueno pueda ser a veces primaria no son muy sólidas y cada vez más autores llegan a dudar de su existencia, al considerar que muchos de los casos puedan ser un SVCR de grado leve en los que no se ha logrado demostrar vasoconstricción, ya sea por utilizar las pruebas diagnósticas demasiado pronto o demasiado tarde, de forma incompleta o confiando en las menos sensibles^{66,67,78}. Por ejemplo, una vez revisados 67 pacientes de una serie catalogados inicialmente como CTRP, al 21% se le cambió el diagnóstico por el de SVCR⁸⁰. Es importante recordar que las imágenes de vasoconstricción pueden no ob-



servarse en la fase inicial del SVCR, por lo que serán necesarios estudios de seguimiento. Teniendo en cuenta todas estas consideraciones, se ha propuesto usar la denominación “cefalea en trueno de origen indefinido” si las pruebas son normales y la cefalea no recurre después de varias semanas de seguimiento^{66,78}. Por otra parte, investigaciones recientes sugieren que la coceptina, un péptido que se segrega en el hipotálamo en respuesta al estrés, podría llegar a ser útil como biomarcador sanguíneo en cefaleas agudas no traumáticas, además de en otras situaciones de emergencia, para distinguir en este caso las potencialmente graves de aquellas más benignas⁸¹ (**Tabla VIII**).

Normalmente de curso monofásico y favorable, se han descrito recurrencias en un 8-44% de los pacientes, desde unos pocos días a varios años más tarde, cuya incidencia va decreciendo con el paso del tiempo^{71,76}.

Dada su baja incidencia, el tratamiento se basa en series cortas o casos aislados (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**). Fundamentalmente consiste en medidas de soporte y vigilancia y tratamiento sintomático, aunque la respuesta a analgésicos suele ser limitada. Por las consideraciones previas, se recomienda evitar fármacos vasoconstrictores, como ergotamínicos y triptanes^{73,74}, y suprimir aquellos que se han relacionado con el desarrollo de SVCR. No es inusual que se prescriba nimodipino hasta comprobar que no haya vasoespasmo, o corticoides hasta descartar angitis. En ocasiones se usa el propio nimodipino empíricamente para prevenir recurrencias en los 3 meses siguientes a un episodio⁷⁴.

CEFALEA POR CRIOESTÍMULO (O POR ESTÍMULOS FRÍOS)

En la cefalea por crioestímulo se diferencian dos subformas: la cefalea por aplicación externa de crioestímulo [4.5.1] y la cefalea por ingesta o inhalación [4.5.2] (**Tabla IX**)¹. Su prevalencia no se conoce bien, pero probablemente sea la segunda más frecuente de este grupo tras la cefalea punzante⁸².

En el caso de la subforma 4.5.1 se han propuesto como mecanismos patológicos una respuesta sensitiva cutánea exaltada, inducción de vasoespasmo arterial o hiperexcitabilidad de la vía trigeminal^{83,84}, o una combinación de varios mecanismos, tanto periféricos como centrales. Esta cefalea ocurre al exponer la cabeza a bajas temperaturas, sumergirse en agua fría⁸⁵ o recibir crioterapia (por ejemplo, tratamiento con nitrógeno líquido en el área craneofacial sobre el territorio del trigémino)⁸⁶. Se suele ubicar en el área frontal media segundos después de la exposición; es breve, intensa, punzante y remite a lo largo de los 30 minutos siguientes tras suspender esta¹.

Tabla IX. Criterios diagnósticos de la cefalea por criostímulo [4.5]

Cefalea por aplicación externa de criostímulo [4.5.1]

- A.** Al menos dos crisis agudas de cefalea que cumple los criterios B y C
- B.** Provocada por la aplicación de un estímulo frío externo en la cabeza, y que ocurre solamente en esta circunstancia
- C.** Remite dentro de los 30 minutos siguientes a la eliminación del estímulo frío
- D.** Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la CIC-3

Cefalea por ingestión o inhalación de criostímulo [4.5.2]

- A.** Al menos dos episodios de cefalea aguda frontal o temporal que cumple los criterios B y C
- B.** Provocada por el contacto de un estímulo frío con el paladar y/o la pared posterior de la faringe, debido a la ingesta de alimentos o bebidas fríos, o a la inhalación de aire frío
- C.** Remite dentro de los 10 minutos siguientes a la eliminación del estímulo frío
- D.** Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la CIC-3

CIC: Clasificación Internacional de Cefaleas.

Por otra parte, la prevalencia de la subforma 4.5.2 ha sido más estudiada, y se estima en un 15-40%⁸⁷⁻⁹³. Puede asociarse a otras cefaleas primarias como la migraña⁸⁸⁻⁹⁰ y la cefalea tipo tensión⁹⁰. Su fisiopatología tampoco se conoce. Se postulan mecanismos similares a los expuestos para la subforma 4.5.1, aunque con preferencia por un mecanismo vascular (vasodilatación de arterias craneales reactiva a vasoconstricción inicial por el frío)⁸³. Se ha descrito aumento de la velocidad del flujo sanguíneo en la arteria cerebral media por sonografía transcraneal en pacientes con cefalea al ingerir agua helada, mayor aún en aquellos pacientes en los que el dolor se asociaba a incremento del lagrimeo, fenómeno que sugiere activación del reflejo trigémino-parasimpático^{82,94}.

La cefalea tras consumir alimentos o bebidas frías, o inhalar aire frío (potencialmente otros gases), se localiza de forma habitual en la región frontal media, aunque se ha descrito también temporal o retroorbitaria. En algún estudio se describe como ipsilateral si solo se expone un lado del paladar⁹¹. Aparece inmediatamente o pocos segundos después de la exposición al estímulo y habitualmente desaparece dentro de los 10 minutos siguientes a la retirada de este.

Las cefaleas por criostímulo no suelen motivar consultas, por su brevedad y clara relación con el estímulo, ni precisar tratamiento. En el caso de la subforma 4.5.2, es usual aconsejar que se intente reducir el tiempo de contacto con el paladar, aunque esto a menudo no es fácil ni ha demostrado ser siempre efectivo, dado que también aparece dolor al estimular la pared faríngea posterior⁹⁵. En cualquier caso, no está indicada la abstinencia de alimentos fríos.



CEFALEA POR PRESIÓN EXTERNA

La cefalea por presión externa se origina por compresión o tracción extrínseca de las partes blandas pericraneales por estímulos que normalmente son insuficientes para provocar lesiones en el cuero cabelludo, de ahí su consideración como una cefalea primaria. Se diferencian dos subformas, la cefalea por compresión externa y la cefalea por tracción externa¹. La primera ocurre por aplicación mantenida de compresión sobre el cuero cabelludo por objetos como gorros, cascos o gafas deportivas, se sospecha que por estímulo de las ramas terminales de los nervios cutáneos^{96,97}. La cefalea por tracción, o “cefalea de la cola de caballo”, es inducida por estiramiento de partes blandas extracraneales, con estimulación de las ramas nerviosas cutáneas o de las fascias musculares adyacentes a la coleta⁹⁸. Ambas suelen ser constantes, no pulsátiles, de intensidad moderada, máxima en la zona de compresión o el área de tracción, y pueden extenderse a otras zonas. Aparecen dentro de la primera hora de aplicación del estímulo y desaparecen a lo largo de la hora siguiente a su retirada; no precisan habitualmente analgesia. Si el paciente tiene también migraña, una compresión o tracción prolongadas pueden provocarle una crisis^{97,99}.

En cualquier caso, la cefalea por presión externa es una cefalea primaria, por lo que si claramente se cumplen los criterios diagnósticos (**Tabla X**) no se precisan exploraciones complementarias¹⁰⁰. Los pacientes no suelen demandar atención médica, ya que habitualmente son conscientes de la causa y del remedio para su dolor.

Tabla X. Criterios diagnósticos de la cefalea por presión externa [4.6]

Cefalea por compresión externa [4.6.1]

- A.** Al menos dos episodios de cefalea que cumple los criterios B-D
- B.** Provocada por la compresión externa sostenida de la frente o el cuero cabelludo, y que aparece en la primera hora durante esta circunstancia
- C.** Intensidad máxima en el área en la que se produce la compresión externa
- D.** Remite dentro de la hora siguiente a la liberación de la compresión externa
- E.** Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la CIC-3

Cefalea por tracción externa [4.6.2]

- A.** Al menos dos episodios de cefalea que cumple los criterios B-D
 - B.** Provocada por tracción externa sostenida del cuero cabelludo, y que ocurre solamente durante esta
 - C.** Intensidad máxima en el área en la que se produce la tracción
 - D.** Remite dentro de la hora siguiente a la liberación de la tracción
 - E.** Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la CIC-3
-

CIC: Clasificación Internacional de Cefaleas.

CEFALEA PUNZANTE PRIMARIA

La cefalea punzante primaria se define como un dolor en forma de punzada breve en la cabeza, o de una serie de punzadas, de aparición espontánea en ausencia de lesión subyacente. Términos tan descriptivos como cefalea del “picañielos” o “síndrome de la aguja en el ojo” hacen alusión a este dolor, extraordinariamente frecuente.

Con una prevalencia del 35% en el mayor estudio poblacional realizado¹⁰¹, predomina en mujeres [(1,5-6,6):1]^{102,103} y en la tercera década de la vida^{101,102,104}, aunque no es rara en niños, ya que puede afectar al 12,4% de los menores de 6 años, en este caso de ambos sexos por igual¹⁰⁴⁻¹⁰⁶. La mayoría de los afectados sufre crisis de intensidad y frecuencia bajas, así que su aparición en consultas de neurología es menor de lo esperable (4-13% de las cefaleas que atiende el neurólogo general, 1,5-12% de las evaluadas en centros especializados en cefaleas^{107,108}). Aunque puede aparecer aislada, es una cefalea que muy frecuentemente se asocia a otras, en especial la migraña –hasta un 42% de los pacientes refieren tenerla o haberla padecido–^{101,109}. Otras pueden ser la cefalea tipo tensión, la hemicránea continua y la cefalea de la tos primaria, en porcentajes variables (21-84%)^{101,104,106,107,110}.

Se desconocen su etiopatogenia y fisiopatología, que tratan de explicarse por irritación de ramificaciones distales de los nervios trigémino u occipital, implicación del sistema trigémino-vascular o defectos en los mecanismos centrales de control del dolor¹⁰³. Se ha especulado con la posibilidad de que una reactivación del virus de la varicela-zóster pudiera dar lugar a formas monofásicas de esta cefalea en ausencia de exantema (*zoster sine herpete*) que por sensibilización central podrían evolucionar a formas crónicas¹¹¹. También se describe su aparición como epifenómeno, más frecuente de lo esperado, en determinadas enfermedades autoinmunitarias que afectan o pueden afectar al SNC (esclerosis múltiple, lupus, síndrome de Behçet, síndrome antifosfolipídico), en las que pequeños focos de desmielinización a nivel de las vías aferentes del núcleo espinal podrían provocar este tipo de dolor¹¹².

Los pacientes que consultan describen el dolor como una punzada o alfilerazo en el cráneo de localización focal, “a punta de dedo”, de intensidad moderada o alta. Las punzadas suelen ser muy breves, de duración inferior a 3 segundos, rara vez duran más de 10 y excepcionalmente se prolongan durante 2 minutos¹. El dolor es en general unilateral, aunque se han descrito casos de punzadas bilaterales sincronas, en puntos que pueden ser o no homólogos entre sí. Un tercio de los casos refiere una localización fija de todas sus punzadas; en



el resto van apareciendo en distintas zonas, ya sea en el mismo lado del cráneo o en el opuesto. En pacientes con migraña asociada las punzadas suelen aparecer en el lado más afectado por aquella¹⁰⁸. Las localizaciones más frecuentes son, por este orden, áreas extratrigeminales del cráneo (70%)^{101,104,106}, territorio de la primera rama trigeminal (V1), incluido el globo ocular, territorio del nervio auriculotemporal –rama de V3–, territorio de V2 y primeros dermatomas cervicales^{102,104,113}. Los ataques aparecen espontánea y aleatoriamente, aunque algunos pacientes refieren como precipitantes cambios de postura, movimientos del cuello, tos, tocar el cabello, luz intensa o estrés^{103,107,109,110}. No suelen asociarse otros síntomas, aunque si los pinchazos son muy frecuentes puede haber fofobia, sonofobia, mareo y náuseas^{103,106,107,109,110}. En los criterios diagnósticos actuales (**Tabla XI**) se excluye la presencia de síntomas autonómicos craneales¹.

Tabla XI. Criterios diagnósticos de la cefalea punzante primaria [4.7]

- | |
|--|
| A. Cefalea que aparece espontáneamente en forma de una única punzada o una serie de punzadas que cumple los criterios B y C |
| B. Cada punzada dura unos pocos segundos |
| C. Las punzadas se repiten irregularmente, entre una y múltiples veces al día |
| D. No hay síntomas autonómicos craneales asociados |
| E. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la CIC-3 |

CIC: Clasificación Internacional de Cefaleas.

El diagnóstico es eminentemente clínico. Cuando las punzadas se localizan siempre en la misma zona, se deben descartar anomalías estructurales subyacentes o en el trayecto del ramo que inerva el área, puesto que se ha descrito dolor punzante en casos de tumores (meningiomas, adenomas hipofisarios) y otros trastornos, normalmente más evidentes por otros síntomas: infecciones (meningoencefalitis herpética, herpes zóster), lesiones vasculares (infartos cerebrales, hematomas talámicos, HSA), arteritis de células gigantes y las enfermedades autoinmunitarias antes mencionadas¹⁰³. El diagnóstico diferencial con otras cefaleas paroxísticas, sobre todo la neuralgia trigeminal o de sus ramas terminales, la neuralgia occipital y algunas cefaleas trigémino-autonómicas (HP, SUNCT y SUNA –véase el capítulo 6–), no suele entrañar dificultades si se conocen y exploran los puntos de emergencia de las ramas nerviosas y se aplican los criterios diagnósticos de una y otras^{103,113}.

En un estudio observacional prospectivo de 65 pacientes¹¹⁴ se han descrito tres patrones distintos de evolución de la cefalea punzante primaria: monofásico

(punzadas diarias durante varios días o semanas durante menos de 3 meses), intermitente (punzadas no diarias durante menos de 3 meses) y crónico (punzadas, diarias o no, durante más de 3 meses). El patrón más frecuente era el monofásico, con remisión completa y excelente respuesta al tratamiento (indometacina, esteroides, gabapentina o antidepresivos tricíclicos). Las formas crónicas, más frecuentes en mujeres, respondían peor.

Se debe informar a los pacientes de la benignidad del proceso. Solo cuando los paroxismos son muy frecuentes e interfieren en el día a día está indicado tratamiento con indometacina, entre 75 y 150 mg diarios, durante al menos 2 semanas (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**)¹¹⁵. En series cortas se ha descrito respuesta a inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (celecoxib, etoricoxib, rofecoxib), esteroides, gabapentina, topiramato, acetazolamida, nifedipino¹¹⁶ y onabotulinumtoxinA¹¹⁷. La melatonina, de estructura similar a la de la indometacina, puede ser una alternativa en pacientes con intolerancia o contraindicación a esta última, en aquellos que tienen también migraña y en niños^{118,119}.

CEFALEA NUMULAR

La cefalea numular (CN) (del latín *nummus*, "moneda"), descrita por primera vez en 2002 por Pareja et al.¹²⁰, es hoy en día una entidad nosológica bien reconocida¹. Se considera una enfermedad infrecuente, aunque es probable que esté infradiagnosticada. Su prevalencia estimada es de 6,4/100.000¹²¹. Representa entre el 0,25-1,25% de los pacientes que consultan al neurólogo por cefalea¹²²⁻¹²⁴, un 3-4% de los que acuden a consultas monográficas^{123,125} y un 6% de las cefaleas unilaterales¹²⁶.

Es algo más frecuente en mujeres (1,8:1)¹²⁷ y se diagnostica más entre los 40 y los 50 años, aunque puede darse a cualquier edad¹²⁴. Aproximadamente la mitad de los pacientes tiene antecedente de migraña, cefalea tipo tensión o cefalea punzante primaria¹²⁸. No se han descrito casos familiares ni comorbilidad psiquiátrica valorable¹²⁹.

Es de etiopatogenia y fisiopatología desconocidas. Pese a que no tiene distribución de tronco o ramas nerviosos, su localización estrictamente circunscrita a un área circular u ovalada en la que pueden aparecer cambios tróficos sugiere un dolor de origen periférico; en contra se alega que no suele responder a bloqueos anestésicos¹³⁰. Se ha sugerido que podría deberse a afectación de nervios transdiploicos o intradiploicos¹³¹, de existencia demostrada en otras especies¹³². Se ha publicado antecedente de traumatismo local en algunos casos¹³³.



Es un dolor continuo o intermitente en un área bien delimitada del cuero cabelludo que es circular (80%) u ovalada (20%), de entre 1 y 6 cm de diámetro, tamaño y forma que son fijos en cada caso a lo largo de la evolución. No se irradia. Se suele describir como tensivo o punzante y de intensidad fluctuante, con exacerbaciones de características urentes (escozor o quemazón)^{121,124}. Estas exacerbaciones suelen ser espontáneas, aunque se ha descrito desencadenamiento por contacto, traumatismos leves, maniobras de Valsalva o movimientos cefálicos^{123,127,134}. El área numular puede ubicarse en cualquier parte de la cabeza, más a menudo en las regiones parietal (46%) y occipital (20%), seguidas de la frontal y el vértex^{123,124,127}. El área afectada es única en más del 90% de los casos; puede haber dos focos (en el mismo o en lados opuestos) (6-10%) y excepcionalmente más (0,5%)^{127,135,136}. Si existe más de un área dolorosa pueden aparecer a la vez o sucesivamente^{135,137}. En la zona afectada pueden existir trastornos sensitivos como hipoestesia, parestesias, alodinia, hiperpatía^{123,125,127} o un umbral bajo para el dolor^{138,139}, además de cambios tróficos –alopecia, atrofia o eritema cutáneos– en ocho casos publicados¹⁴⁰⁻¹⁴², con hallazgos “inespecíficos” en biopsias de algunos de ellos^{140,142}.

Sus criterios diagnósticos se exponen en la **Tabla XII**. Por una parte, debe diferenciarse de “neuralgias de ramas terminales”, como las del supraorbitario, auriculotemporal u occipital, de distribución típica y que responden habitualmente a bloqueo anestésico¹³⁰. Es fácilmente distinguible de otras cefaleas primarias como la cefalea punzante primaria, breve y multifocal, así como de la *epicraneal fugax*, entidad que figura en el apéndice de la CIC-3¹, también típicamente paroxística y breve, pero con propagación lineal. No obstante, se ha descrito asociación entre ambas, con origen de los paroxismos lineales en el área numular, lo que sugiere que podrían compartir mecanismos fisiopatológicos¹⁴³. Por otra parte, el diagnóstico de la CN como tal exige la ausencia de anomalías estructurales potencialmente causales, aunque estas son muy raras (**Tabla XII**).

Tabla XII. Criterios diagnósticos de la cefalea numular [4.8]

-
- A.** Cefalea continua o intermitente que cumple el criterio B
-
- B.** Se localiza exclusivamente en un área del cuero cabelludo que reúne las cuatro características siguientes:
- Contorno bien perfilado
 - Tamaño y forma fijos
 - Forma redonda o elíptica
 - 1-6 cm de diámetro
-
- C.** Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la CIC-3
-

CIC: Clasificación Internacional de Cefaleas.

Se han publicado casos de pacientes con lesiones subyacentes, tanto extra-craneales, por ejemplo vasculares¹⁴⁴⁻¹⁴⁶, como intracraneales, incluidos meningiomas y quistes aracnoideos¹⁴⁷⁻¹⁴⁹. Algunas lesiones craneales dolorosas que podrían confundirse con una CN son metástasis, mieloma múltiple, enfermedad de Paget u osteomielitis. En la exploración debe incluirse siempre la inspección y palpación del área en busca de lesiones cutáneas, elevaciones o depresiones. En la práctica clínica es habitual realizar pruebas de neuroimagen¹³⁰, incluyendo TC con ventana ósea (si no se ha realizado radiografía simple de cráneo). Si hay alteraciones cutáneas asociadas no deben confundirse con la dermatitis numular¹⁵⁰, cuyas lesiones son eccematosas y pruriginosas y no suelen doler, además de ser raras en el cuero cabelludo. La alopecia *areata* tampoco es dolorosa. Si pueden serlo alopecias cicatriciales por distintas entidades, generalmente evidentes (traumatismos, agentes físicos o químicos, tumores, infecciones, enfermedades inflamatorias). Es probable que pacientes diagnosticados de formas circunscritas de tricodinia, síndrome asociado a diferentes procesos de caída del cabello, sean cefaleas numulares^{128,151}.

En dos tercios de los casos la CN es crónica y continua, y episódica en el resto¹⁵². Se han descrito remisiones completas y también recurrencias tras la remisión^{125,127}.

No existen ensayos clínicos en terapia sintomática ni preventiva. No todos los pacientes requieren tratamiento, siempre que su dolor sea leve y sin exacerbaciones. Para el tratamiento agudo de estas últimas suelen emplearse los AINE, incluyendo la indometacina^{153,154}, aunque la respuesta es poco consistente¹³⁰. Se ha publicado un caso de CN con rasgos migrañosos y respuesta a triptanes¹⁵⁵.

El tratamiento preventivo estaría indicado aproximadamente en un 58% de los casos¹²⁷. La presumible acción de la onabotulinumtoxinA sobre la sensibilización periférica llevó a su empleo en casos de CN refractarios a terapia oral, con buenos resultados¹⁵⁶. La serie más larga la ha publicado recientemente un grupo español, que incluyó 53 pacientes de CN con más de 10 días de dolor al mes, la mayoría de ellos con fracasos previos de uno o de varios tratamientos preventivos orales. Los pacientes recibieron 25 UI de OnabotA, que se distribuyeron entre un punto central y cuatro puntos periféricos sobre el área de dolor (**Figura 1A y 1B**). En las tres cuartas partes de los pacientes la reducción de los días de dolor fue superior al 50% y en la mitad fue de, al menos, un 75%, con una excelente tolerabilidad¹⁵⁷ (véase el Anexo II). Se ha publicado mejoría con gabapentina (dosis media de 600-1.200 mg al día) en alrededor del 60% de los pacientes tratados^{125,127}. De esta forma, la elección de uno u otro tratamiento dependerá de las características del paciente^{158,159}.

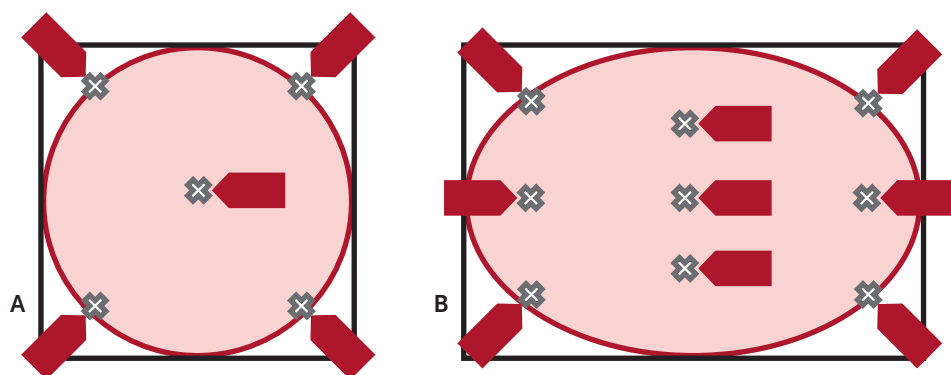


Figura 1. Propuesta empírica de inyección de onabotulinumtoxinA en un área circular (A) y otra ovalada (B) en casos de cefalea numular^{158,159}.

Además de la gabapentina y la onabotulinumtoxinA, los antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, nortriptilina o clomipramina) son otra opción que se debe considerar¹²⁴. Es posible combinarlos con los anteriores. Otros fármacos carecen de utilidad clara. Hay casos aislados de respuesta a pregabalina, topiramato, carbamazepina, duloxetine o lamotrigina. Esta última logró respuesta completa en 3 de 8 pacientes en los que coexistían una CN y una *epicrania fugax*¹⁴³.

CEFALEA HÍPNICA

La cefalea hípica (CH) es de tipo primario y aparece solamente durante el sueño, habitualmente en adultos mayores.

Es una cefalea infrecuente. Hasta la fecha se han publicado aproximadamente 348 casos, 99 procedentes de España¹⁶⁰. Se desconoce su prevalencia real; la estimada oscila entre el 0,07-1,1% de las consultas por dolor de cabeza^{161,162}, llegando al 1,4% en la población con cefalea mayor de 65 años¹⁶¹. Es rara antes de los 50 años; la edad media de debut es de 58 (rango: 15-85). Solo hay publicados 5 casos en niños¹⁶³. Predomina en mujeres (69%). En el 39% de los pacientes se asocia a otras cefaleas primarias, activas o no, sobre todo migraña sin aura y cefalea tipo tensión^{161,162}. No se han publicado casos familiares.

Podría deberse a una alteración de los procesos cronobiológicos dependientes del hipotálamo posterior, estructura básica en la regulación del sueño que además está conectada con las áreas moduladoras del dolor del tronco encefálico, y en la que en algunos casos se ha detectado menor volumen de sustancia gris¹⁶⁴. No aparece en ninguna fase del sueño específica ni en relación con

baja saturación de oxígeno en pacientes que sufren además apneas¹⁶⁵, ni se ha demostrado su relación con alteraciones en la secreción de melatonina¹⁶⁶.

Ocurre solo durante el sueño, generalmente el nocturno, interrumpiéndolo habitualmente a la misma hora, más frecuentemente entre las 2 y las 4 a.m. De ahí su apelativo de "cefalea despertador"¹⁶¹. También puede darse durante la siesta. Suele durar una media de 90 minutos (rango: 10-600 minutos; menos de 120 minutos en el 80% de los casos). La media de días con dolor al mes es de 21, aunque en un 67% aparece a diario¹⁶⁰. El 64,5% solo tiene un episodio de cefalea por noche. Puede ser opresiva (74,4%), pulsátil (18,3%) o de cualidad punzante o urente (7,3%). Es intensa en un 33%, moderada en el 63% y leve en el 5,5% de los pacientes¹⁶⁰. Es bilateral en un 55,5%, en este caso de predominio frontotemporal, unilateral en un 30,3%, igualmente de predominio anterior, y holocraneal en un 14,2%^{160-163,167,168}. En los casos de localización unilateral esta puede alternar, aunque en un 67% ocurre siempre en el mismo lado; puede haber náuseas (22%) y menos a menudo fotofobia y sonofobia¹⁶⁷⁻¹⁶⁹. En los criterios diagnósticos se menciona la ausencia de síntomas autonómicos, pero se han descrito en un 7,6% de los casos¹⁶¹, sobre todo lagrimeo (61,1%) y rinorrea (16,7%), normalmente bilaterales. La mayoría de los pacientes no permanecen en cama cuando les despierta el dolor; de hecho, el movimiento no lo incrementa^{160,162,167,169}.

El diagnóstico de la CH es clínico, siendo clave su presentación exclusiva durante el sueño (**Tabla XIII**). No debe confundirse con la cefalea en racimos. Aun cuando apenas se han descrito lesiones estructurales subyacentes^{168,170}, de forma habitual se recomienda la realización de un estudio de neuroimagen.

Otras entidades que pueden llevar a un diagnóstico erróneo de CH son la cefalea producida por hipertensión arterial nocturna, hipoglucemias durante el sueño, apneas, efectos de fármacos, cefalea de rebote por abuso de ergotamínicos o analgésicos y trastornos afectivos¹⁶⁸⁻¹⁷⁰.

Tabla XIII. Criterios diagnósticos de la cefalea hipócnica [4.9]
A. Ataques de cefalea recurrentes que cumplen los criterios B-E
B. Ocurren únicamente durante el sueño y despiertan al paciente
C. Se presentan 10 o más días al mes durante más de 3 meses
D. Duración entre 15 minutos y 4 horas tras la interrupción del sueño
E. Sin síntomas autonómicos craneales ni inquietud psicomotriz
F. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la CIC-3

CIC: Clasificación Internacional de Cefaleas.



La CH tiene en general un curso crónico, con ataques más de 14 días al mes^{160,161,167,171}. Su evolución suele ser muy prolongada, aunque se dan remisiones espontáneas (4,8%) o más a menudo si el paciente recibe tratamiento preventivo (43%). Se recomienda retirarlo lentamente cuando el dolor está completamente ausente al menos 6 meses¹⁶⁸.

Por su baja prevalencia no existen ensayos controlados para el tratamiento de la CH, que se basa en publicaciones de casos aislados o series de casos^{160,161,168}. En fase aguda lo más beneficioso es tomar cafeína (una taza de café o fármacos con este preparado)^{161,162,168}. La eficacia del ácido acetilsalicílico es moderada.

La respuesta a otros fármacos o a la inhalación de oxígeno es baja o nula^{160-162,168,169}. Como preventivos los más utilizados son la misma cafeína, el litio (150-900 mg al día, en 1-2 dosis) y la indometacina (25-150 mg al día, incluso en una sola dosis nocturna)^{172,173}. La cafeína antes de acostarse (40-60 mg o 1-2 tazas de café) se ha usado con éxito en más de la mitad de los casos^{160-162,168,169,172,174}; resulta llamativo que en muchos de estos pacientes no altera el sueño y se tolera bien, por lo que suele ser la primera opción a pesar de no ser la más efectiva.

Aun cuando el carbonato de litio, a dosis que varían entre 150 y 900 mg diarios, es la opción más eficaz¹⁷², sus efectos secundarios limitan su uso, sobre todo en ancianos, motivo por el que se considera de segunda línea. Hay que controlar la función renal y tiroidea antes y durante el tratamiento, así como los niveles séricos^{160-162,168,169,174}.

La indometacina mejora al 51,4% de los tratados, siendo más efectiva en formas unilaterales, más aún con síntomas autonómicos asociados^{160-162,168,171-174}, aunque su tolerabilidad, en especial en pacientes mayores, puede ser problemática (véase "Cefalea de la tos").

Otros tratamientos publicados como beneficiosos son la melatonina^{160,162,163,170}, el topiramato^{168,174}, la flunaricina y la gabapentina^{160,167,168}; la oxetorona, un antagonista serotoninérgico con actividad antihistamínica y bloqueadora de receptores alfa-adrenérgicos –no disponible en España–, se ha probado con éxito en 8 pacientes¹⁶⁷. Algunos casos aislados han mejorado con bloqueo anestésico occipital¹⁷⁵, inyección de onabotulinumtoxinA¹⁷⁶ y neuroestimuladores occipitales (un caso)¹⁷⁷.

Las recomendaciones terapéuticas actuales para la CH se muestran en la **Tabla XIV (nivel de evidencia IV, grado de recomendación C)**.

Tabla XIV. Tratamiento de la cefalea hípica. Recomendaciones (IV, C)

Primera línea	Cafeína
Segunda línea	Analgésicos con cafeína
Tercera línea	Ácido acetilsalicílico
Probablemente inefectivos	Oxígeno, otros AINE, paracetamol, metamizol, triptanes, ergotamínicos, opiáceos
Tratamiento preventivo	
Primera línea	Cafeína
Segunda línea	Litio
Tercera línea	Indometacina, melatonina, topiramato, flunaricina, oxetorona, gabapentina
Probablemente inefectivos	AINE (excepto indometacina), betabloqueantes, valproato, verapamilo, antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, prednisona, pizotifeno

AINE: antiinflamatorio no esteroideo.

CEFALEA DIARIA PERSISTENTE *DE NOVO*

La cefalea diaria persistente de nueva aparición (CDPN) o *de novo*, también llamada cefalea diaria persistente de inicio reciente o cefalea diaria desde el inicio, es una cefalea primaria de aparición aguda que a partir del momento de instauración se hace diaria y continua durante un mínimo de 3 meses¹. Su inicio se produce en general de manera gradual hasta llegar a la máxima intensidad en horas o días. Por tanto, sus rasgos principales son los de ser diaria desde el comienzo y que dicho comienzo es abrupto, siempre en ausencia de una causa que la justifique. Los actuales criterios diagnósticos requieren que el paciente sea capaz de recordar con claridad el momento de aparición del dolor¹.

Su prevalencia general es muy baja, del 0,03-0,1% anual¹⁷⁸⁻¹⁸⁰; no obstante, en centros especializados en cefaleas supone entre el 1,7-10,8% de las cefaleas crónicas¹⁷⁸, porcentaje aún mayor entre niños y adolescentes (21-28%)^{181,182}. Descrita en personas de entre 8 y 78 años, la edad media de aparición en población pediátrica es de 14 años, y de 34 en adultos^{182,184}. En la mayoría de las series publicadas es más frecuente en mujeres, tanto adultas (1,8:1) como niñas (2,5:1)^{181,182}. Es más fácil de reconocer en personas sin antecedentes de cefaleas previas o cefaleas primarias episódicas con baja frecuencia de crisis.



De etiopatogenia y fisiopatología desconocidas, hasta un 47% de los pacientes refieren algún factor precipitante, porcentaje aún mayor en adolescentes. Del análisis de dichos precipitantes han surgido distintas teorías. Un 22% del total de los pacientes asocia el comienzo del dolor a un cuadro infeccioso^{183,184}, por lo que una de las hipótesis es que pueda tratarse de una enfermedad autoinmunitaria parainfecciosa, en la que se ha implicado al virus de Epstein-Barr¹⁸³⁻¹⁸⁵, pero también a otros virus, toxoplasma y bacterias como estreptococos, *Salmonella* o *Escherichia coli*¹⁸⁶. En estas u otras situaciones, la inflamación podría desempeñar un papel destacado. Así, en algunos pacientes con CDPN se ha detectado aumento en el LCR (aunque no en suero) del factor de necrosis tumoral α , citocina implicada tanto en fenómenos inflamatorios con activación glial del SNC como en el inicio de la cascada del dolor y su mantenimiento¹⁸⁷. Por otra parte, para ciertos autores podrían tener mayor predisposición personas altas, con cuello largo e hiperlaxitud articular, lo que haría que sus aferencias sensitivas hacia el núcleo espinal del trigémino a nivel cervical fueran más vulnerables¹⁸⁸. La relación temporal de algunos casos con intervenciones quirúrgicas extracraneales realizadas con intubación orotraqueal sugiere el posible papel de una hiperextensión cervical durante la intubación o extubación¹⁸⁹. Finalmente, en alrededor del 9% de los pacientes el origen coincide con algún acontecimiento vital traumático, por lo que no puede excluirse un origen psicógeno¹⁹⁰. Independientemente de este origen, un alto porcentaje de los pacientes con CDPN presenta comorbilidad psiquiátrica, sobre todo ansiedad (65%) y depresión (40%), probablemente secundarias al dolor y la discapacidad que su persistencia produce¹⁹⁰; también se ha descrito coexistencia con trastornos de somatización, vivencia catastrofista del dolor o rasgos de personalidad específicos, propensos a la sugestión. Otros posibles precipitantes, descritos en casos aislados, son la retirada de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, vacunación contra el virus del papiloma humano, menarquia, puerperio, progestágenos, medicaciones, masaje cervical o maniobras de Valsalva, en este caso con respuesta a acetazolamida, espirolactona o indometacina^{178,191-193}. Sea como fuere, ninguna de estas teorías ha pasado del plano especulativo por falta de pruebas suficientes, y se plantea que en presencia de precipitantes no se pueda considerar la cefalea como primaria, sino como una cefalea crónica atribuida a dicho desencadenante, tal y como se sugiere en el apéndice de la clasificación¹.

Clínicamente, el dolor puede ser de cualidad "tensional" o "migrañosa", reunir o alternar características de ambas o ser inespecífico¹⁷⁸. La intensidad es variable, en general moderada. A menudo se asocia con trastornos del sueño, mareo, visión borrosa, rigidez cervical, parestesias y fatiga¹⁷⁸, además de los trastornos afectivos antes mencionados.

El diagnóstico de CDPN es de exclusión y se basa en los criterios diagnósticos. Se debe hacer diagnóstico diferencial (**Tabla XXI**) con otras cefaleas primarias de curso crónico (MC, CTC y HC), de presentación y evolución diferentes, y con secundarias que pueden tener un perfil similar^{178,191}. Obviamente, el examen físico y las pruebas complementarias deben ser normales. Se recomienda la práctica sistemática de RM cerebral sin y con gadolinio y angio-RM cerebral arterial y venosa, y practicar una punción lumbar, siempre midiendo la presión, si las pruebas de imagen no son concluyentes (**nivel de evidencia IVC**)¹⁹¹. De acuerdo con guías europeas recientes¹⁹⁴, en pacientes seleccionados puede ser útil medir anticuerpos (inmunoglobulina [Ig] G, IgM) contra el virus de Epstein-Barr; en Estados Unidos, Rozen recomienda sistemáticamente serologías frente a virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, virus del herpes simple 6 y parvovirus¹⁹⁵.

Considerando su evolución, se ha descrito una variedad autolimitada en el tiempo (de meses a años de duración) con resolución completa sin terapia específica, y otra refractaria, muy resistente a cualquier tratamiento, con grave repercusión sobre la calidad de vida. Algunos autores añaden una forma remitente-recurrente, con alternancia de épocas sin dolor^{195,196}.

No existen pautas de tratamiento específicas. Aun teniendo en cuenta sus distintas variantes, la mayoría de los pacientes que acuden a consultas especializadas son los que no han experimentado remisión ni respuesta satisfactoria a terapias previas^{191,195,196}, propensos además a un uso excesivo de medicaciones sintomáticas. Sin claro fundamento, lo habitual es tratar al paciente en función del fenotipo clínico¹⁷⁸, lo que debe contemplar el recurso a bloqueos anestésicos y onabotulinumtoxinA¹⁹⁷. En casos asociados a aumento del factor de necrosis tumoral α se han conseguido mejorías con doxiciclina, antibiótico con actividad antiinflamatoria por inhibición de esta citocina¹⁹⁵. Más allá de estas opciones, se han publicado series de pacientes que han mejorado con infusiones intravenosas, tanto de metilprednisolona (con o sin toma posterior de prednisona oral, o asociada en una serie a valproato intravenoso), seguido de valproato, amitriptilina y naproxeno por vía oral durante tres meses), como de lidocaína o de ketamina (**Tabla XV**)^{195,196,198,199}.



Tabla XV. Tratamiento habitual de la cefalea diaria persistente de inicio reciente

Recomendaciones generales	Prevención y tratamiento coadyuvante mediante actuación sobre los factores supuestamente precipitantes: infecciones, cirugía, acontecimientos estresantes
Fenotipo "tensional"	AINE (naproxeno) Amitriptilina Otros
Fenotipo "migrañoso"	AINE Triptanes Topiramato Otros
Otros tratamientos publicados (respuesta, generalmente parcial, en series cortas o pacientes individuales)	Onabotulinumtoxin A Bloqueos nerviosos Doxiciclina Metilprednisolona i.v. Metilprednisolona y valproato i.v., seguidos de valproato, amitriptilina y naproxeno v.o. Lidocaína Ketamina

AINE: antiinflamatorio no esteroideo; i.v.: vía intravenosa; v.o.: vía oral.

Bibliografía

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3.^a ed. Cephalalgia. 2018;38:1-211.
2. Cordenier A, De Hertogh W, De Keyser J, Versijpt J. Headache associated with cough: a review. J Headache Pain. 2013;14:42.
3. Rasmussen BK, Olesen J. Symptomatic and nonsymptomatic headaches in a general population. Neurology. 1992;42:1225-31.
4. Pascual J, Oterino A, Martín R, González-Mandly A. Cough, exertional and sexual headaches: experience in the MRI era. J Headache Pain. 2008;9:259-66.
5. Pascual J, Gonzalez-Mandly A, Martín R, Oterino A. Headaches precipitated by cough, prolonged exercise or sexual activity: a prospective etiological and clinical study. J Headache Pain. 2008;9:259-66.
6. Williams B. Cerebrospinal fluid pressure changes in response to coughing. Brain. 1976; 99:331.
7. Williams B. Cough headache due to craniospinal pressure dissociation. Arch Neurol. 1980; 37:226.
8. Chen YY, Lirng J, Fuh J, Chang F, Cheng H, Wang S. Primary cough headache is associated with posterior fossa crowdedness: a morphometric MRI study. Cephalalgia. 2004; 24:694-9.
9. Chen PK, Fuh JL, Wang SJ. Cough headache: a study of 83 consecutive patients. Cephalalgia. 2009;29:1079-85.

10. Donnet A, Valade D, Houdart E, Lanteri-Minet M, Raffaelli C, Demarquay G, et al. Primary cough headache, primary exertional headache, and primary headache associated with sexual activity: a clinical and radiological study. *Neuroradiology*. 2012;55:297-305.
11. Ekblom K. Cough headache. En: Rose FC, ed. *Headache. Handbook of clinical neurology*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers; 1986. p. 367.
12. Pascual J, Iglesias F, Oterino A, Vázquez-Barquero A, Berciano J. Cough, exertional, and sexual headaches: an analysis of 72 benign and symptomatic cases. *Neurology*. 1996;46:1520.
13. Nightingale S, Williams B. Hindbrain hernia headache. *Lancet*. 1987;1:731.
14. Álvarez R, Ramón C, Pascual J. Clues in the differential diagnosis of primary vs secondary cough, exercise, and sexual headaches. *Headache*. 2014;54:1560-2.
15. Raskin NH, Hosobuchi Y, Lamb S. Headache may arise from perturbation of brain. *Headache*. 1987;27:416.
16. Britton TC, Guiloff RJ. Carotid artery disease presenting as cough headache. *Lancet*. 1988;1:1406.
17. Rivera M, del Real MA, Teruel JL, Gobernado JM, Ortuño J. Carotid artery disease presenting as cough headache in a patient on haemodialysis. *Postgrad Med J*. 1991;67:702.
18. Smith WS, Messing RO. Cerebral aneurysm presenting as cough headache. *Headache*. 1993;33:203.
19. Wang SJ, Fuh JL, Lu SR. Benign cough headache is responsive to acetazolamide. *Neurology*. 2000;55:149.
20. Eross EJ, Swanson JW, Krauss WE, Parisi JE. A rare cause of cough headache in an adult. *Headache*. 2002;42:382.
21. Mokri B. Spontaneous CSF leaks mimicking benign exertional headaches. *Cephalalgia*. 2002;22:780.
22. Cutrer FM. Primary cough headache. Swanson JW, ed. Waltham, MA: UpToDate Inc., 2018. <https://www.uptodate.com/contents/primary-cough-headache> (consultado 06/06/2019).
23. Edmeads J. The worst headache ever. 2. Innocuous causes. *Postgrad Med*. 1989;86:107.
24. Mathew NT. Indomethacin responsive headache syndromes. *Headache*. 1981;21:147-50.
25. Raskin NH. The cough headache syndrome: treatment. *Neurology*. 1995;45:1784.
26. Dodick DW. Indomethacin responsive headache syndromes. *Curr Pain Headache Rep*. 2004;8:19-28.
27. Ertsey C, Jelencsik I. Cough headache associated with Chiari type-I malformation: responsiveness to indomethacin. *Cephalalgia*. 2000;20:518.
28. Bahra A, Goadsby PJ. Cough headache responsive to methysergide. *Cephalalgia*. 1998;18:495.
29. Sjaastad O, Bakketeig LS. Exertional headache. I. Vågå study of headache epidemiology. *Cephalalgia*. 2002;22:784-90.
30. Chen SP, Fuh JL, Lu SR, Wang SJ. Exertional headache: a survey of 1963 adolescents. *Cephalalgia*. 2009;29:401-7.
31. Sjaastad O, Bakketeig L. Exertional headache. II. Clinical Features. Vågå study of headache epidemiology. *Cephalalgia*. 2003;23:803-7.



32. Van Der Ende-Kastelijin K, Oerlemans W, Goedegebuure S. An online survey of exercise-related headaches among cyclists. *Headache*. 2012;52:1566-73.
33. Doepp F, Valdueza JM, Schreiber SJ. Incompetence of internal jugular valve in patients with primary exertional headache: a risk factor? *Cephalalgia*. 2008;28:182-5.
34. Donnet A, Dufour H, Levrier O, Metellus P. Exertional headache: a new venous disease. *Cephalalgia*. 2008;28:1201-3.
35. Heckmann JG, Hilz MJ, Muck-Weymann M, Neundorfer B. Benign exertional headache/benign sexual headache: a disorder of myogenic cerebrovascular autoregulation? *Headache*. 1997;37:597-8.
36. Kordi R, Mazaheri R, Rostami M, Mansournia MA. Hemodynamic changes after static and dynamic exercises and treadmill stress test; different patterns in patients with primary benign exertional headache? *Acta Med Iran*. 2012;50:399-403.
37. Dodick D, Pascual J. Primary stabbing, cough, exertional and thunderclap headaches. En: Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan NM, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. *The Headaches*. 3.^a ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2006. p. 831-9.
38. Silbert PL, Hankey GJ, Prentice DA, Apsimon HT. Angiographically demonstrated arterial spasm in a case of benign sexual headache and benign exertional headache. *Aust N Z Med*. 1989;19:466-8.
39. Mauri G, Vega P, Murias E, Vega J, Ramón C, Pascual J. Fusiform aneurysms of the vertebral artery: a hidden cause of exertional headache? *Cephalalgia*. 2012;32:715-8.
40. Perry JJ, Stiell IG, Sivilotti ML, Bullard MJ, Emond M, Symington C, et al. Sensitivity of computed tomography performed within six hours of onset of headache for diagnosis of subarachnoid haemorrhage: prospective cohort study. *BMJ*. 2011;343:d4277.
41. Mitsikostas DD, Ashina M, Craven A, Diener HC, Goadsby PJ, Ferrari MD, et al. European Headache Federation consensus on technical investigation for primary headache disorders. *J Headache Pain*. 2015;17:1-8.
42. Hanashiro S, Takazawa T, Kawase Y, Ikeda K. Prevalence and Clinical Hallmarks of Primary Exercise Headache in Middle-aged Japanese on Health Check-up. *Intern Med*. 2015;54:2577-81.
43. Cutrer FM, DeLange J. Cough, Exercise and Sex Headaches. *Neurol Clin*. 2014; 32:433-50.
44. Sandoe CH, Kingston W. Exercise Headache: a Review. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018;18:1-6.
45. Halker RB, Vargas BB. Primary Exertional Headache: Updates in the Literature. *Curr Pain Headache Rep*. 2013;17:337.
46. Pascual J, González-Mandly A, Oterino A, Martín R. Primary cough headache, primary exertional headache, and primary headache associated with sexual activity. *Handb Clin Neurol*. 2010;97:459-8.
47. Resolución de 21 de diciembre de 2018, de la Presidencia del Consejo Superior de Deportes, por la que se aprueba la lista de sustancias y métodos prohibidos en el deporte. "BOE" número 315, de 31 de diciembre de 2018; 131001-11.
48. Gelfand AA, Goadsby PJ. Primary sex headache in adolescents. *Pediatrics*. 2012; 130:439-41.
49. Frese A, Eikermann A, Frese K, Schwaag S, Husstedt IW, Evers S. Headache associated with sexual activity: demography, clinical features, and comorbidity. *Neurology*. 2003; 61:796.
50. Silbert PL, Edis RH, Stewart-Wynne EG, Gubbay SS. Benign vascular sexual headache and exertional headache: interrelationships and long term prognosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1991;54:417.

51. Anand KS, Dhikav V. Headaches induced by pornography use. *Arch Sex Behav.* 2012;41:1077.
52. Chen WH, Chen KY, Yin HL. Pornography headache. *Clin Neurol Neurosurg.* 2018;164:11-3.
53. Lance JW. Headaches related to sexual activity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1976; 39:1226.
54. Yeh YC, Fuh JL, Chen SP, Wang SJ. Clinical features, imaging findings and outcomes of headache associated with sexual activity. *Cephalalgia.* 2010;30:1329-35.
55. Locksley HB. Natural history of subarachnoid hemorrhage, intracranial aneurysms and arteriovenous malformations. Based on 6368 cases in the cooperative study. *J Neurosurg.* 1966;25:219.
56. Pfortmueller CA, Koetter JN, Zimmermann H, Exadaktylos AK. Sexual activity-related emergency department admissions: eleven years of experience at a Swiss university hospital. *Emerg Med J.* 2013;30:846-50.
57. Biran I, Steiner I. Coital headaches induced by amiodarone. *Neurology.* 2002;58:501.
58. Porter M, Jankovic J. Benign coital cephalalgia. Differential diagnosis and treatment. *Arch Neurol.* 1981;38:710.
59. Álvaro LC, Iriando I, Villaverde FJ. Sexual headache and stroke in a heavy cannabis smoker. *Headache.* 2002;42:224.
60. Sands GH, Newman L, Lipton R. Cough, exertional, and other miscellaneous headaches. *Med Clin North Am.* 1991;75:733.
61. Frese A, Gantenbein A, Marziniak M, Husstedt IW, Goadsby PJ, Evers S. Triptans in orgasmic headache. *Cephalalgia.* 2006;26:1458.
62. Cutrer FM. Primary headache associated with sexual activity. Swanson JW, ed. Waltham, MA: UpToDate Inc., 2018. <https://www.uptodate.com/contents/primary-headache-associated-with-sexual-activity> (Acceso el 6 de Junio, 2019).
63. Frese A, Rahmann A, Gregor N, Biehl K, Husstedt IW, Evers S. Headache associated with sexual activity: prognosis and treatment options. *Cephalalgia.* 2007;27:1265-70.
64. Pascual J. Cefaleas tusígena, por ejercicio físico y sexual. En: Mateos V, ed. *Migraña y otras cefaleas.* Barcelona: Elsevier Masson; 2010. p. 283-300.
65. La Torre A, Giupponi G, Duffy D, Conca A, Catanzariti D. Sexual dysfunction related to drugs: a critical review. Part IV: cardiovascular drugs. *Pharmacopsychiatry.* 2015;48: 1-6.
66. Schwedt TJ. Thunderclap Headache: a focus on etiology and diagnostic evaluation. *Headache.* 2013;53:563-9.
67. Dilli E. Thunderclap Headache. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2014;14:437.
68. Chih-Wen Y, Jong-Ling F. Thunderclap headache: an update. *Expert Review of Neurotherapeutics.* 2015; 18:915-24.
69. Schwedt TJ. Thunderclap headache. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2015;21:1058-71.
70. Landtblom AM, Fridriksson S, Boivie J, Hillman J, Johansson G, Johansson I. Sudden onset headache: a prospective study of features, incidence and causes. *Cephalalgia.* 2002;22:354-60.
71. Matharu MS, Schwedt TJ, Dodick DW. Thunderclap headache: an approach to a neurologic emergency. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2007;7:101-9.
72. Devenney E, Neale H, Forbes RB. A systematic review of causes of sudden and severe headache (Thunderclap Headache): should lists be evidence based? *J Headache Pain.* 2014;15:49.
73. Pascual J. Other primary headaches. *Neurol Clin.* 2009;27:557-71.



74. Ferrante E, Tassorelli C, Rossi P, Lisotto C, Nappi G. Focus on the management of thunderclap headache: from nosography to treatment. *J Headache Pain*. 2011;12:251-8.
75. Schwedt TJ, Matharu MS, Dodick DW. Thunderclap headache. *Lancet Neurol*. 2006; 5:621-31.
76. Dodick DW. Thunderclap headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2002;6:226-32.
77. Long D, Koyfman A, Long B. The thunderclap headache: approach and management in the emergency department. *J Emerg Med*. 2019;56:633-41.
78. Ducros A, Bousser MG. Thunderclap headache. *Clinical Review. BMJ*. 2012;345:e8557.
79. Mortimer AM, Bradley MD, Stoodley NG, Renowden SA. Thunderclap headache: diagnostic considerations and neuroimaging features. *Clin Radiol*. 2013;68:101-13.
80. Ducros S, Boukobza M, Porcher R, Sarov M, Valade D, Bousser MG. The clinical and radiological spectrum of reversible cerebral vasoconstriction syndrome. A prospective series of 67 patients. *Brain*. 2007;130:3091-101.
81. Blum CA, Inzeler B, Nigro N, Schuetz P, Biethahn S, Kahles T, et al. Copeptine for risk stratification in non-traumatic headache in the emergency setting: a prospective multicenter observational cohort study. *J Headache Pain*. 2017;18:21.
82. Chebini A, Dilli E. Cold stimulus headache. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019;19:46.
83. Sleigh JW. Ice cream headache. Cerebral vasoconstriction causing decrease in arterial flow may have role. *BMJ*. 1997;315: 609.
84. Drummond PD, Lance JW. Neurovascular disturbances in headache patients. *Clin Exp Neurol*. 1984;20:93-9.
85. Harries M. Ice cream headache occurred during surfing in winter. *BMJ*. 1997;315:609.
86. Burkhart CG, Burkhart CN. Ice cream headaches with cryotherapy of actinic keratoses. *Int J Dermatol*. 2006;45:1116-7.
87. Mattsson P. Headache caused by drinking cold water is common and related to active migraine. *Cephalalgia*. 2001;21:230-5.
88. Fuh JL, Wang SJ, Lu SR, Juang KD. Ice-cream headache-a large survey of 8359 adolescents. *Cephalalgia*. 2003;23:977-81.
89. Raskin NH, Knittle SC. Ice cream headache and orthostatic symptoms in patients with migraine. *Headache*. 1976;16:222-5.
90. Selekler HM, Erdogan MS, Budak F. Prevalence and clinical characteristics of an experimental model of "ice cream headache" in migraine and episodic tension-type headache patients. *Cephalalgia*. 2004;24:293-7.
91. Bird N, MacGregor A, Wilkinson MIP. Ice-cream headache-site, duration, and relationship to migraine. *Headache*. 1992;32:35-8.
92. Mages S, Hensel O, Zierz AM, Kraya T, Zierz S. Experimental provocation of "ice- cream headache" by ice cubes and ice water. *Cephalalgia*. 2017;37:464.
93. Zierz AM, Mehl T, Kraya T, Wienke A, Zierz S. Ice cream headache in students and family history of headache: a cross-sectional epidemiological study. *J Neurol*. 2016; 263:1106.
94. Hensel O, Burrow P, Mages S, Wienke A, Kraya T, Zierz S. Increased blood flow velocity in middle cerebral artery and headache upon ingestion of ice water. *Front Neurol*. 2019;10:677.
95. Kaczorowski M, Kaczorowski J. Ice-cream evoked headaches (ICE-H) study: randomised trial of accelerated versus cautious ice cream eating regimen. *BMJ*. 2002;21:1445-6.
96. Krymchantowski AV, Barbosa JS, Cvaigman M, Lorenzatto W, Silva MT. Helmet related, external compression headache among police officers in Rio de Janeiro. *Med Gen Med*. 2004;6:45.

97. Krymchantowski AV. Headaches due to external compression. *Curr Pain Headache Rep.* 2010;14:321-4.
98. Lance J, Goadsby PJ. Miscellaneous headaches unassociated with a structural lesion. En: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. *The Headaches*. 2.^a ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2000. p. 752-3.
99. Rahmani Z, Kochanek A, Astrup JJ, Poulsen JN, Gazerani P. Helmet-induced headache among Danish military personnel. *Scand J Public Health.* 2017;45:818-23.
100. Blau JN. Ponytail headache: a pure extracranial headache. *Headache.* 2004;44:411-3.
101. Sjaastad O, Pettersen H, Bakkevig LS. The Vågå study; epidemiology of headache I: the prevalence of ultrashort paroxysms. *Cephalalgia.* 2001;21:207-15.
102. Pareja JA, Sjaastad O. Primary stabbing headache. *Handb Clin Neurol.* 2010;97:453-7.
103. Hagler S, Ballaban-Gil K, Robbins MS. Primary stabbing headache in adults and pediatrics: a review. *Curr Pain Headache Rep.* 2014;18:450.
104. Liang X, Ying G, Huang Q, Wang J, Li N, Tan G, et al. Characteristics of primary stabbing headache in a tertiary neurological clinic in China. *Pain Med.* 2014;15:871-5.
105. Raieli V, Elizeo M, Pandolfi E, La Vecchia M, La Franca G, Puma D, et al. Recurrent and chronic headaches in children below 6 years of age. *H Headache Pain.* 2005;6:135-42.
106. Fuh JL, Kuo KH, Wang SJ. Primary stabbing headache in a headache clinic. *Cephalalgia.* 2007;27:1005-9.
107. Pedraza MI, Guerrero-Peral AL, Herrero-Velázquez S, Mulero P, Barón J, Ruiz M, et al. Cefalea primaria punzante: características clínicas y respuesta a tratamiento de una serie de 67 pacientes. *Rev Neurol.* 2012;55:469-74.
108. Guerrero AL, Herrero S, Peñas ML, Cortijo E, Rojo E, Mulero P, et al. Incidence and influence on referral of primary stabbing headache in an outpatient headache clinic. *J Headache Pain.* 2011;12:311-3.
109. Raskin NH, Schwartz RK. Icepick-like pain. *Neurology.* 1980;30:203-5.
110. Pareja JA, Ruiz J, de Isla C, al-Sabbah H, Espejo J. Idiopathic stabbing headache (jabs and jolts syndrome). *Cephalalgia.* 1996;16:93-6.
111. Kim DY, Lee MJ, Choi HA, Choi H, Chung CS. Clinical patterns of primary stabbing headache: a single clinic-based prospective study. *J Headache Pain.* 2017;18:44.
112. Rampello L, Malaguarnera M, Rampello L, Nicolett G, Battaglia G. Stabbing headache in patients with autoimmune disorders. *Clin Neurol Neurosurg.* 2012;114:751-3.
113. Shin JH, Song HK, Lee JH, Kim WK, Chu MK. Paroxysmal stabbing headache in the multiple dermatomes of the head and neck: a variant of primary stabbing headache or occipital neuralgia? *Cephalalgia.* 2007;27:1101-8.
114. Kim DY, Lee MJ, Choi HA, Choi H, Chung CS. Clinical patterns of primary stabbing headache: a single clinic-based prospective study. *J Headache Pain.* 2017;18:44.
115. Chua AL, Nahas S. Ice pick headache. *Curr Pain Headache Rep.* 2016;20:30.
116. Ferrante E, Rossi P, Tassorelli C, Lissotto C, Nappi G. Focus on therapy of primary stabbing headache. *J Headache Pain.* 2010;11:157-60.
117. Piovesan EJ, Teive HG, Kowacs PA, Silva LL, Werneck LC. Botulinum neurotoxin type-A for primary stabbing headache: an open study. *Arq Neuropsiquiatr.* 2010;68:212-5.
118. Andersen LPH, Gögenur I, Rosenberg J, Reiter RJ. The safety of melatonin in humans. *Clin Drug Investig.* 2016;36:169-75.
119. Bermúdez Salazar M, Rojas Cerón CA, Arana Muñoz RS. Prophylaxis with melatonin for primary stabbing headache in pediatrics: a case report. *Colomb Med.* 2018;49:244-8.



120. Pareja JA, Caminero AB, Serra J, Barriga FJ, Dobato JL, Barón M, et al. Nummular headache: a coin-shaped cephalgia. *Neurology*. 2002;58:1678-9.
121. Pareja JA, Pareja J, Barriga FJ, Barón M, Dobato JL, Pardo J, et al. Nummular headache. A prospective series of 14 new cases. *Headache*. 2004;44:611-4.
122. Guerrero AL, Martín-Polo J, Gutiérrez F, Iglesias F. Representation of the nummular headache in general consultation in neurology. *Neurología*. 2008;23:474.
123. Moon J, Ahmed K, Garza I. Case series of sixteen patients with nummular headache. *Cephalalgia*. 2010;12:1527-30.
124. Schwartz DP, Robbins MS, Grosberg BM. Nummular headache update topical collection on uncommon headache syndromes. *Curr Pain Headache Rep*. 2013;17(6).
125. Cortijo E, Guerrero-Peral AL, Herrero-Velázquez S, Penas-Martinez ML, Rojo-Martinez E, Mulero P, et al. Nummular headache: clinical features and therapeutic experience in a series of 30 new cases. *Rev Neurol*. 2011;52:72-80.
126. Ramón C, Mauri G, Vega J, Rico M, Para M, Pascual J. Diagnostic distribution of 100 unilateral side-locked headaches consulting specialized clinic. *Eur Neurol*. 2013;69:289-91.
127. Guerrero AL, Cortijo E, Herrero-Velázquez S, Mulero P, Miranda S, Peñas ML, et al. Nummular headache with and without exacerbations: comparative characteristics in a series of 72 patients. *Cephalalgia*. 2012;32:649-53.
128. Wilhour D, Ceriani CEJ, Nahas SJ. Nummular Headache. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019;19:26.
129. Fernández-de-Las-Peñas C, Peñacoba-Puente C, López-López A, Valle B, Cuadrado ML, Barriga FJ, et al. Depression and anxiety are not related to nummular headache. *J Headache Pain*. 2009;10:441-5.
130. Cuadrado ML, López-Ruiz P, Guerrero AL. Nummular headache: an update and future prospects. *Expert Rev Neurother*. 2018;18:9-19.
131. Pareja JA, Pareja J, Yangüela J. Nummular headache, trochleitis, supraorbital neuralgia, and other epicranial headaches and neuralgias: The epicranias. *J Headache Pain*. 2003;4:125-31.
132. Kosaras B, Jakubowski M, Kainz V, Burstein R. Sensory innervation of the calvarial bones of the mouse. *J. Comp. Neurol*. 2009;515:331-48.
133. Trigo J, García-Azorín D, Martínez Pías E, Sierra A, Chavarría A, Guerrero AL. Clinical characteristics of nummular headache and differentiation between spontaneous and posttraumatic variant: An observational study. *J Headache Pain*. 2019;20(1).
134. Mulero P, Matarazzo M, Pedraza MI, Llamas S, Herrero S, Domingo-Santos A, et al. Nummular headache related to exercise or Valsalva maneuver. Clinical characteristics of 3 cases. *Headache*. 2013;53:1167-8.
135. Cuadrado ML, Valle B, Fernández de las Peñas C, Barriga FJ, Pareja JA. Bifocal nummular headache: the first three cases. *Cephalalgia*. 2009;29:583-6.
136. Guerrero AL, Cuadrado ML, García-García ME, Cortijo E, Herrero-Velázquez S, Rodríguez O, et al. Bifocal nummular headache: a series of 6 new cases. *Headache*. 2011; 51:1161-6.
137. Rocha-Filho PAS. Nummular headache: Two simultaneous areas of pain in the same patient. *Cephalalgia*. 2011;31:874.
138. Fernández de las Peñas C, Cuadrado ML, Barriga FJ, Pareja JA. Local decrease of pressure pain threshold in nummular headache. *Headache*. 2006;46:1195-8.

139. Cuadrado ML, Valle B, Fernández de las Peñas C, Madeleine P, Barriga FJ, Arias JA, et al. Pressure pain sensitivity of the scalp in patients with nummular headache: A cartographic study. *Cephalalgia*. 2010;30:200-6.
140. Pareja JA, Cuadrado ML, Fernández-De-Las Peñas C, Nieto C, Sols M, Pinedo F. Nummular headache with trophic changes inside the painful area. *Cephalalgia*. 2008; 28:186-90.
141. Porta-Etessam J, Lapeña T, Cuadrado ML, Guerrero A, Parejo B. Multifocal nummular headache with trophic changes. *Headache*. 2010;50:1612-3.
142. Irimia P, Palma JA, Idoate MA, España A, Riverol M, Martínez-Vila E. Cephalalgia alopecia or nummular headache with trophic changes? A new case with prolonged follow-up. *Headache*. 2013;53:994-7.
143. Herrero-Velázquez S, Guerrero-Peral AL, Mulero P, Peñas-Martínez ML, Cortijo E, Miranda S, et al. Epicrania fugax: The clinical characteristics of a series of 18 patients. *Rev Neurol*. 2011;53:531-7.
144. García-Pastor A, Guillem-Mesado A, Salinero-Paniagua J, Giménez-Roldán S. Fusiform aneurysm of the scalp: an unusual cause of focal headache in Marfan syndrome. *Headache*. 2002;42:908-10.
145. López-Ruiz P, Cuadrado ML, Aledo-Serrano A, Alonso-Oviés A, Porta-Etessam J, Ganado T. Superficial artery aneurysms underlying nummular headache - 2 cases and proposed diagnostic work-up. *Headache*. 2014;54:1217-21.
146. Ulivi M, Baldacci F, Vedovello M, Vergallo A, Borelli P, Nuti A, et al. Localized calcific hematoma of the scalp presenting as a nummular-like headache. A case report. *Headache*. 2014;54:370-2.
147. Guillem A, Barriga FJ, Giménez-Roldán S. Nummular headache secondary to an intracranial mass lesion. *Cephalalgia*. 2007;27:943-4.
148. Guillem A, Barriga FJ, Giménez-Roldán S. Nummular headache associated to arachnoid cysts. *J Headache Pain*. 2009;10:215-7.
149. Álvaro LC, García JM, Areitio E. Nummular headache: a series with symptomatic and primary cases. *Cephalalgia*. 2009;29:379-83.
150. Bonamonte D, Foti C, Vestita M, Ranieri LD, Angelini G. Nummular eczema and contact allergy: a retrospective study. *Dermatitis*. 2012;23:153-7.
151. Rebora A. Trichodynia: a review of the literature. *Int J Dermatol*. 2016;55:382-4.
152. Pareja JA, Montojo T, Álvarez M. Nummular headache update. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2012;12:118-24.
153. Baldacci F, Nuti A, Lucetti C, Borelli P, Bonuccelli U. Nummular headache dramatically responsive to indomethacin. *Cephalalgia*. 2010;30:1151-2.
154. VanderPluym J. Indomethacin-responsive headaches. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2015;15:516.
155. Barón J, Rodríguez C, Ruiz M, Pedraza MI, Guerrero ÁL, Madeleine P, et al. Atypical nummular headache or circumscribed migraine: the utility of pressure algometry. *Pain Res Manag*. 2015;20:60-2.
156. Linde M, Hagen K, Stovner LJ. Botulinum toxin treatment of secondary headaches and cranial neuralgias: A review of evidence. *Acta Neurol Scand*. 2011; 124:50-5.
157. García-Azorín D, Trigo-López J, Sierra A, Blanco-García L, Martínez-Pías E, Martínez B, et al. Observational, open-label, non-randomized study on the efficacy of onabotulinumtoxinA in the treatment of nummular headache: The pre-numabot study. *Cephalalgia*. 2019; 39(14):1818-26.



158. Belvis-Nieto R, Pascual-Gómez J. Toxina Botulínica A. En: Belvis R. Manual de procedimientos invasivos y quirúrgicos en cefaleas y neuralgias. Madrid: IMC; 2018. p. 13-21.
159. Santos-Lasaosa S, Cuadrado ML, Gago-Veiga AB, Guerrero-Peral AL, Irimia P, Láinez JM, et al. Evidencia y experiencia del uso de onabotulinumtoxinA en neuralgia del trigémino y cefaleas primarias distintas de la migraña crónica. *Neurología*. 2017 (Suppl. 0213);4853:30319-5.
160. Silva-Néto RP, Santos PEMS, Peres MFP. Hypnic headache: A review of 348 cases published from 1988 to 2018. *J Neurol Sci*. 2019;401:103-9.
161. Mulero P, Guerrero-Peral AL, Cortijo-García E, Jabary NS, Herrero-Velázquez S, Miranda S, et al. Cefalea hipnica: características de una serie de 13 nuevos casos y propuesta de modificación de los criterios diagnósticos. *Rev Neurol* 2012;54:129-36.
162. Holle D, Naegel S, Obermann M. Hypnic headache. *Cephalalgia*. 2013;33:1349-57.
163. Silva-Néto RP, Almeida KJ. Hypnic headache in childhood: A literature review. *J Neurol Sci*. 2015;356:45-8.
164. Holle D, Naegel S, Krebs S, Gaul C, Gizewski E, Diener HC, et al. Hypothalamic gray matter volume loss in hypnic headache. *Ann Neurol*. 2011;69:533-9.
165. Holle D, Wessendorf TE, Zaremba S, Naegel S, Diener HC, Katsarava Z, et al. Serial polysomnography in hypnic headache. *Cephalalgia*. 2011;31:286-90.
166. Naegel S, Huhn JI, Gaul C, Diener HC, Obermann M, Holle D. No pattern alteration in single nocturnal melatonin secretion in patients with hypnic headache: a case-control study. *Headache*. 2017;57:648-53.
167. Donnet A, Lantéri-Minet M. A consecutive series of 22 cases of hypnic headache in France. *Cephalalgia*. 2009;29:928-34.
168. Liang JF, Wang SJ. Hypnic headache: a review of clinical features, therapeutic options and outcomes. *Cephalalgia*. 2014;34:795-805.
169. Evers S, Goadsby PJ. Hypnic headache: clinical features, pathophysiology, and treatment. *Neurology*. 2003;60:905-9.
170. Gil-Gouveia R, Goadsby PJ. Secondary "hypnic headache". *J Neurol*. 2007;254:646-54.
171. Lisotto C, Mainardi F, Maggioni F, Zanchin G. Episodic hypnic headache? *Cephalalgia*. 2004; 24:681-5.
172. Lisotto C, Rossi P, Tassorelli C, Ferrante E, Nappi G. Focus on therapy of hypnic headache. *J Headache Pain*. 2010;11:349-54.
173. Dodick DW, Jones JM, Capobianco DJ. Hypnic headache: another indomethacin-responsive headache syndrome? *Headache*. 2000;40:830-5.
174. Tariq N, Estemalik E, Vij B, Kriegler JS, Tepper SJ, Stillman MJ. Long-term outcomes and clinical characteristics of hypnic headache syndrome: 40 Patients series from a tertiary referral center. *Headache*. 2016;56:717-24.
175. Rehmann R, Tegenthoff M, Zimmer C, Stude P. Case report of an alleviation of pain symptoms in hypnic headache via greater occipital nerve block. *Cephalalgia*. 2017;37:998-1000.
176. Marziniak M, Voss J, Evers S. Hypnic headache successfully treated with botulinum toxin type A. *Cephalalgia*. 2007;27:1082-4.
177. Son BC, Yang SH, Hong JT, Lee SW. Occipital nerve stimulation for medically refractory hypnic headache. *Neuromodulation*. 2012; 15: 381-6.
178. Yamani N, Olesen J. New daily persistent headache: a systematic review on an enigmatic disorder. *J Headache Pain*. 2019;20:80-8.
179. Castillo J, Muñoz P, Guitera V, Pascual J. Epidemiology of chronic daily headache in the general population. *Headache*. 1999;39:190-6.

180. Grande RB, Aaseth K, Lundqvist C, Russell MB. Prevalence of new daily persistent headache in the general population. The Akershus study of chronic headache. *Cephalalgia*. 2009;29:1149-55.
181. Kung E, Tepper SJ, Rapoport AM, Sheftell FD, Bigal ME. New daily persistent headache in the paediatric population. *Cephalalgia*. 2009;29:17-22.
182. Baron EP, Rothner AD. New daily persistent headache in children and adolescents. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2010;10:127-32.
183. Mack KJ. What incites new daily persistent headache in children? *Pediatr Neurol*. 2004;31:122-5.
184. Meineri P, Torre E, Rota E, Grasso E. New daily persistent headache: clinical and serological characteristics in a retrospective study. *Neurol Sci*. 2004;25(Suppl3):S281-2.
185. Díaz-Mitoma F, Vanast WJ, Tyrrell DLJ. Increased frequency of Epstein-Barr virus excretion in patients with new daily persistent headaches. *Lancet*. 1987;1:411-5.
186. Santoni JR, Santoni-Williams CJ. Headache and painful lymphadenopathy in extracranial or systemic infection: etiology of new daily persistent headaches. *Intern Med*. 1993;32:530-2.
187. Rozen TD, Swidan S. Elevation of CSF tumor necrosis factor alpha levels in new daily persistent headache and treatment refractory chronic daily migraine. *Headache*. 2007;47:1050-5.
188. Rozen TD, Roth JM, Denenberg N. Cervical spine joint hypermobility: a possible predisposing factor for new daily persistent headache. *Cephalalgia*. 2006;26:1182-5.
189. Rozen TD. Triggering events and NDPH: age and gender differences and insights on pathogenesis-a clinic-based study. *Headache*. 2016;56:164-73.
190. Uniyal R, Paliwal VK, Tripathi A. Psychiatric comorbidity in new daily persistent headache: A cross-sectional study. *Euro J Pain*. 2017;21:1031-8.
191. Robbins MS, Grosberg BM, Napchan U, Crystal SC, Lipton RB. Clinical and prognostic subforms of new daily-persistent headache. *Neurology*. 2010;74:1358-64.
192. Prakash S, Saini S, Rana KR, Mahato P. Refining clinical features and therapeutic options of new daily persistent headache: a retrospective study of 63 patients in India. *J Headache Pain*. 2012;13:477-85.
193. Rozen TD. New daily persistent headache (NDPH) triggered by a single Valsalva event: a case series. *Cephalalgia*. 2019;39:785-91.
194. Mitsikostas D, Ashina M, Craven A, Diener HC, Goadsby PJ, Ferrari MD, et al; EHF committee. European Headache Federation consensus on technical investigation for primary headache disorders. *J Headache Pain*. 2015;17:5.
195. Rozen TD. New daily persistent headache: an update. *Curr Pain Headache Rep*. 2014;18:431.
196. Evans RW, Seifert TD. The challenge of new daily persistent headache. *Headache*. 2011;51:145-54.
197. Ali A, Kriegler J, Tepper S, Vij B. New daily persistent headache and onabotulinumtoxinA therapy. *Clin Neuropharmacol*. 2019;42:1-3.
198. Joshi SG, Mathew P, Markley HG. New daily persistent headache and potential new therapeutic agents. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2014;14:425.
199. Riddle E, Smith J. New daily persistent headache: a diagnostic and therapeutic odyssey. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019;19:21.

Capítulo 8

CEFALEAS SECUNDARIAS I



Rogelio Leira Muño, Clara Domínguez Vivero,
Amparo Guillem Mesado, Manuel Lara Lara,
Jordi Sanahuja Montesinos

INTRODUCCIÓN

Se incluyen en el grupo de cefaleas secundarias aquellas cefaleas atribuidas a procesos clínicos de diversa naturaleza y que se denominan genéricamente "cefaleas atribuidas a...". Los criterios diagnósticos de estas cefaleas se recogen en la III edición de la Clasificación Internacional de las Cefaleas (CIC)¹ y utilizan el siguiente patrón común:

- A.** Cefalea con una (o más) de las siguientes características (enumeradas) y que cumple los criterios C y D.
- B.** Evidencia de un trastorno que se sabe puede producir cefalea.
- C.** La cefalea ocurre en estrecha relación temporal con dicho trastorno y/o existe evidencia de una relación causal.
- D.** La cefalea se reduce o se resuelve espontáneamente en los 3 meses (este período puede ser más corto para algunas entidades) tras el tratamiento con éxito o la remisión espontánea del trastorno causal.

En general, las características clínicas de las cefaleas secundarias están poco definidas en la literatura especializada, por lo que su descripción es de escasa ayuda diagnóstica. Sin embargo, los criterios B, C y D habitualmente establecen la causa de forma definitiva. En ocasiones, el criterio D puede ser reemplazado por "la investigación apropiada ha excluido otras causas".

En la mayoría de los casos no se dispone de estudios diagnósticos y terapéuticos específicos para estas formas de cefalea, por lo que los niveles de evidencia y grados de recomendación suelen ser bajos (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**).

CEFALEA ATRIBUIDA A TRAUMATISMO CRANEAL Y/O CERVICAL

La cefalea atribuida a traumatismo craneal y/o cervical (CPT) es relevante por su elevada frecuencia, así como por sus repercusiones psicológicas, sociales, laborales y legales². Se habla de CPT cuando aparece dolor *de novo* o se agrava una cefalea preexistente (se duplica la frecuencia o la intensidad del dolor o se cronifica) dentro de los 7 días tras el traumatismo o de haber recobrado el conocimiento o capacidad para sentir y poder referir el dolor¹. De acuerdo con la duración, pueden ser agudas (hasta 3 meses) y persistentes (más de 3 meses).



Cefalea atribuida a traumatismo craneal

La cefalea postraumática craneal (CPTC) es el resultado de una alteración estructural o funcional debida a la actuación de fuerzas externas sobre la cabeza como el impacto con un objeto, la penetración de un cuerpo extraño o una explosión¹. Puede ser aguda o persistente, y de intensidad leve, moderada o grave (**Tabla I**). La fisiopatología de esta cefalea no está clara¹⁻³ y carece de características clínicas específicas, siendo el fenotipo más habitual el de la migraña, seguido de la cefalea tensional, cervicogénica e inclasificable³. La aparición de la CPTC es más frecuente en traumatismos leves⁴ y son factores de riesgo para desarrollarla el sexo femenino, el antecedente de cefalea y la comorbilidad psiquiátrica^{1,5}. A estos factores se unen el uso excesivo de medicación sintomática, haber sufrido el traumatismo bajo los efectos del alcohol, problemática psicosocial y traumatismos craneales previos, que facilitan la cronificación del trastorno. En ocasiones, la CPTC se acompaña de mareos, irritabilidad, dificultad para concentrarse, ansiedad, olvidos e insomnio, en lo que se denomina síndrome postraumático¹. El diagnóstico diferencial se hará con alteraciones musculoesqueléticas, vestibulares, del estado de ánimo y con la cefalea por uso excesivo de medicación. Cuando la evolución no es adecuada, hay que descartar hematomas subdurales, epidurales, disección de carótida/vertebral, fistula de líquido cefalorraquídeo (LCR) y trombosis de senos, entre otras.

Tabla I. Gravedad del traumatismo en la cefalea postraumática

Gravedad moderada o severa	Gravedad leve
Presenta al menos una de las siguientes características: • Pérdida de consciencia > 30 minutos • Escala de Glasgow < 13 • Amnesia postraumática > 24 horas • Alteración del nivel de consciencia > 24 horas • Lesión traumática cerebral en la neuroimagen: – Fractura craneal – Hemorragia intracraneal – Contusión cerebral	No presenta ninguna de las anteriores características de la cefalea postraumática moderada o severa Además, presenta una o más de las siguientes características: • Confusión, desorientación o pérdida de consciencia transitoria • Pérdida de memoria para hechos inmediatamente anteriores y posteriores al traumatismo craneal Al menos dos de las siguientes: • Náuseas • Vómitos • Alteraciones visuales • Mareo y/o vértigo • Alteración de la memoria o de la concentración • Alteraciones de la marcha o inestabilidad

Las pruebas de neuroimagen están indicadas en la CPTC moderada/grave o cuando esta se asocia a focalidad neurológica o conductual⁶. El tratamiento sintomático se realiza con analgésicos simples, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y triptanes, si la cefalea tiene características migrañosas. El tratamiento preventivo habitual se hará según el tipo de cefalea primaria al que más se asemeje⁷, con un **nivel de evidencia IV**⁶. Para la cefalea tipo tensión, la amitriptilina o la mirtazapina son los tratamientos preventivos de elección, y en la cefalea tipo migraña, los betabloqueantes, topiramato, onabotulinumtoxina, gabapentina o amitriptilina^{2,7}. Se aconseja fisioterapia en caso de disfunción vestibular o cervicalgia, así como ejercicio moderado, evitar el uso excesivo de medicación y, si fuera preciso, apoyo psicológico. Las CPTC leves suelen resolverse en un período de entre varias semanas y pocos meses, aunque el 10-58% pueden persistir al cabo de un año⁸.

Cefalea atribuida a latigazo cervical

La cefalea secundaria a latigazo cervical está originada por movimientos de aceleración/desaceleración de la cabeza con flexoextensión del cuello¹. Entre el 10-52% de las personas que sufren accidentes de tráfico presentan síndrome de latigazo cervical y entre el 14-42% de los pacientes muestran dolor persistente en el cuello tras el traumatismo⁹. El cuadro clínico, tanto en su variedad aguda como crónica, se acompaña de dolor craneal y cervical, así como de mareos, trastornos del ánimo, disestesias y cambio de carácter o del comportamiento. El dolor se localiza habitualmente en la región occipital y cervical, siendo el fenotipo más frecuente el de la cefalea cervicogénica seguido de la neuralgia occipital, la cefalea tensional y la migraña. Está indicada la realización de radiología simple de columna cervical (estática/dinámica) y tomografía computarizada (TC) cervical. Si el examen neurológico está alterado se solicitará una resonancia magnética (RM) cervical⁶. El tratamiento es similar al de la CPTC, aunque también se pueden utilizar bloqueos anestésicos en caso de dolor tipo neuralgia occipital.

Cefalea post-craneotomía

Tras una craneotomía, el 60% de los pacientes presenta cefalea de intensidad moderada/grave¹⁰ que obliga a descartar complicaciones como fístulas del LCR, infecciones, hemorragia cerebral, hidrocefalia y cefalea cervicogénica¹. Según los criterios de la CIC, el dolor debe aparecer durante los 7 días siguientes a la intervención, recuperación del conocimiento o retirada de aquellos medicamentos administrados tras la intervención que alteren la capacidad para sentir el dolor. Aproximadamente el 25% de los pacientes, especialmente tras cra-



niectomía o craneotomía suboccipital o subtemporal, cronifican el dolor, y se cree que ello está en relación con la tracción dural, la destrucción de músculos cervicales, tejido cicatricial que envuelve a los nervios occipitales, adherencias entre músculos y dura o fístulas del LCR¹⁰.

El dolor post-craneotomía puede ser generalizado o limitarse al lugar de la incisión. Se puede percibir como pulsátil o bien opresivo tipo tensión o como cefalea cervicogénica (en relación con la posición de la cabeza en el momento de la intervención). Algunos autores proponen, para minimizar la cefalea post-craneotomía, la administración de pequeñas dosis de AINE u opioides intravenosos, así como la realización de bloqueos anestésicos con bupivacaína al 0,25% o ropivacaína, de forma previa a la incisión, y tras el cierre de la herida. Posteriormente a la intervención, opiáceos y paracetamol intravenosos son de primera elección hasta la tolerancia por vía oral¹⁰. Como tratamiento de la forma persistente, pueden ser de utilidad los AINE, gabapentina, bloqueos anestésicos, electroestimulación nerviosa transcutánea, radiofrecuencia, fisioterapia y terapia preventiva similar a la CPTC.

CEFALEA ATRIBUIDA A TRASTORNO VASCULAR CRANEAL Y/O CERVICAL

La nueva clasificación CIC-III¹ incluye en este grupo aquellas cefaleas que aparecen por primera vez en estrecha relación temporal con un trastorno neurovascular o con alguno de los procedimientos empleados para su tratamiento. La cefalea no suele presentar unas características específicas y no tiene valor pronóstico. En general, se trata con analgésicos y AINE (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**)¹.

Cefalea atribuida a ictus isquémico

Un tercio de los ictus isquémicos asocian cefalea, aunque rara vez es el síntoma inicial o el más prominente. Su valor pronóstico es aún controvertido. De características inespecíficas, es más habitual en los infartos del territorio vertebrobasilar, cuya vasculatura presenta una inervación más densa. A nivel supratentorial parece ser más frecuente cuando hay lesiones en la ínsula o el opérculo¹¹. El sexo femenino, la historia de migraña, la menor edad y las cifras de tensión arterial inferiores a 120/70 mmHg se asocian con una mayor incidencia de cefalea. Una vez superada la fase aguda del ictus, el 10-23% de los pacientes presentan cefalea persistente asociada a ictus isquémico de más de 3 meses de duración¹², que suele tener características de cefalea tensional, y

afecta más a mujeres con antecedentes de cefalea, depresión y/o ansiedad. Parece razonable tratar esta cefalea según su semiología. La administración de tratamiento fibrinolítico en el ictus agudo puede también producir cefalea hasta en un tercio de los pacientes, sin relación con la respuesta a este ni con la aparición de hemorragia¹³. Los ataques isquémicos transitorios asocian cefalea en el 16-36% de los casos, planteando el diagnóstico diferencial con la migraña con aura. El inicio precoz de la cefalea, la instauración progresiva de los síntomas focales o el predominio de síntomas positivos, visuales y sensitivos, orientan el diagnóstico hacia un aura migrañosa (**Tabla II**)¹⁴.

Tabla II. Diagnóstico diferencial entre aura migrañosa y ataque isquémico transitorio

	Ataque isquémico transitorio	Aura de migraña
Edad	> 55 años	< 55 años
Factores de riesgo vascular	Sí	No
Inicio del episodio	Brusco	Gradual
Duración	< 10 minutos	< 60 minutos
Síntomas predominantes	Motores	Visuales y sensitivos
Cefalea	Rara	Frecuente

En cuanto al riesgo aumentado de ictus en pacientes con migraña, sigue siendo controvertido. Se han sugerido varios mecanismos causales: vasoespasmo, consumo de fármacos con acción vasoconstrictora, depresión cortical propagada prolongada e hipercoagulabilidad, así como la mayor prevalencia de perfiles vasculares desfavorables y foramen oval permeable en pacientes con migraña¹⁵. El valor del cierre del foramen como tratamiento de la migraña sigue sin demostrarse¹⁶. La terapia hormonal combinada parece aumentar el riesgo en mujeres con migraña con aura en función de la dosis de estrógenos y cuando se asocia consumo de tabaco¹⁷.

Cefalea atribuida a hemorragia intracraneal no traumática

La cefalea es uno de los síntomas principales en la hemorragia intraparenquimatosas no traumática; suele ser de inicio brusco y es más frecuente en las hemorragias de localización cerebelosa y occipital. Su aparición precoz se asocia a una mayor mortalidad a los 30 días¹⁸. La cefalea es el resultado del efecto masa y las fuerzas mecánicas sobre los aferentes nociceptivos del sistema trigémino-vascular en la base del cráneo, aunque se han propuesto otros mecanismos, como la inflamación.



La hemorragia subaracnoidea (HSA) es la causa más frecuente de cefalea intensa de comienzo súbito. El inicio repentino y la evolución en minutos a niveles máximos de dolor es el elemento clave en el diagnóstico, frente a la intensidad o la localización. El dolor unilateral frontal, frontoparietal o retroorbitario puede sugerir la rotura de un aneurisma de la arteria comunicante posterior o cerebral media ipsilateral; por el contrario, la cefalea difusa se asocia generalmente a aneurismas de la arteria comunicante anterior. La HSA de la convexidad puede asociar síntomas de aura sin cefalea y suele ser secundaria a angiopatía amiloide en pacientes de edad avanzada¹⁹. El 25-50% de las HSA no se reconocen en el momento inicial y se diagnostican de forma incorrecta como migraña. Los criterios de Ottawa (**Tabla III**) (mayor de 40 años, dolor cervical o rigidez de nuca, disminución del nivel de consciencia, cefalea de inicio durante algún esfuerzo y cefalea en trueno) tienen una sensibilidad del 98,5% y una especificidad del 27,5% para el diagnóstico de HSA²⁰ y sirven de guía para seleccionar aquellos pacientes que requieren una valoración más exhaustiva ante una cefalea de inicio brusco.

Tabla III. Criterios de Ottawa para la decisión de hemorragia subaracnoidea

Pacientes > 15 años con cefalea no traumática que alcanza su máximo en 1 hora
Valorar si hay ≥ 1 criterio de alto riesgo:

- Edad ≥ 40 años
- Dolor o rigidez cervical
- Pérdida de consciencia presenciada
- Inicio durante un esfuerzo
- Cefalea en trueno
- Flexión cervical forzada durante la exploración

Adaptada de Perry et al. JAMA. 2013.

El diagnóstico de HSA se confirma mediante TC sin contraste (sensibilidad del 98% en las primeras 12 horas). Si los resultados de la TC no son diagnósticos, la punción lumbar es fundamental²¹, ya que la xantocromía es detectable entre las 12 horas y las 2 semanas de evolución. Las secuencias FLAIR y eco-gradiente potenciadas en T2 de la RM pueden ser útiles si la TC es normal y el LCR es patológico. Aproximadamente el 11% de los pacientes con HSA secundaria a rotura aneurismática presenta previamente episodios de sangrado menor, conocidos como *warning leaks*, que se manifiestan clínicamente como cefalea (cefalea centinela o de alarma)²². La hemorragia subdural espontánea es una urgencia neuroquirúrgica poco frecuente que cursa con cefalea en trueno ipsilateral al sangrado y signos focales simultáneos. Suele mejorar en los 12 meses siguientes al sangrado²³.

La relación entre migraña e ictus hemorrágico no es tan clara como la existente con el ictus isquémico, si bien parece que existe un mayor riesgo de hemorragia intracerebral o subaracnoidea en mujeres con migraña con aura y de desarrollo de ictus isquémico tras la misma, probablemente por la presencia de alteraciones en la reactividad endotelial²⁴.

Cefalea y alteraciones de los vasos intracraneales

La cefalea, y de forma específica aquella con fenotipo de migraña, es el síntoma de presentación más frecuente de los aneurismas no rotos (20% de los pacientes). Aunque varios estudios muestran una mejoría de esta tras el tratamiento del aneurisma, la relación causal aún es controvertida²⁵. Los mecanismos de estas cefaleas, sus características diferenciales y su localización aún se desconocen²⁵. El tratamiento con triptanes o ergóticos en pacientes con migraña portadores de un aneurisma no roto debe valorarse con cautela²⁶. En particular, la cefalea acompañada de parálisis aguda del tercer nervio craneal con dolor retroorbitario y midriasis, obliga a descartar un aneurisma de la arteria cerebral posterior o la porción terminal de la carótida.

Las malformaciones arteriovenosas pueden manifestarse con cefalea de características variadas (migraña con aura o cefaleas trigémico-autonómicas) que suelen ser ipsilaterales a la malformación²⁷. Se considera que la malformación arteriovenosa causa cefalea si esta aparece con el crecimiento de la malformación y se resuelve tras su tratamiento; las localizadas en la zona occipital se asocian con más frecuencia a cefalea de tipo migraña.

Las fístulas arteriovenosas dures pueden presentarse como cefalea ipsilateral aislada o acompañada de *tinnitus* u oftalmoplejía. La cefalea suele ser más intensa por la mañana y empeorar con maniobras de Valsalva. Los triptanes son útiles en el tratamiento de la cefalea secundaria a fístula arteriovenosa del seno cavernoso²⁸.

Cefalea atribuida a vasculitis

La arteritis de células gigantes²⁹ es una panarteritis sistémica que produce inflamación de las arterias craneales, en su mayoría ramas de la carótida externa, y afecta generalmente a pacientes mayores de 60 años. La cefalea suele seguir el trayecto de la arteria temporal superficial y se incrementa al tocar la zona. Puede acompañarse de claudicación mandibular, síntomas constitucionales (astenia, anorexia, sudoración, fiebre) y neurológicos (amaurosis fugaz, visión borrosa, oftalmoparesia). La elevación de la velocidad de sedimentación globular y la proteína C reactiva, así como el signo del halo en la ecografía de la arteria temporal,



apoyan la sospecha clínica, pero el diagnóstico definitivo es histológico (biopsia de la arteria temporal). Ante la sospecha clínica debe instaurarse tratamiento esteroideo inmediato (**nivel de evidencia III, grado de recomendación B**) para evitar las complicaciones isquémicas asociadas. Tras el inicio de este tratamiento a altas dosis, la cefalea debería remitir o mejorar de manera significativa en 3 días²⁹.

La cefalea asociada a vasculitis (ya sea sistémica, secundaria o primaria del sistema nervioso central) carece de características específicas. Puede deberse tanto a los cambios que ocurren como resultado de la vasculitis como a las complicaciones hemorrágicas o isquémicas del trastorno. Las alteraciones del LCR (ligera pleocitosis linfocítica con elevación de proteínas), así como los hallazgos de la neuroimagen (RM encefálica y angiografía) suelen orientar hacia el diagnóstico que, en ocasiones, precisa de confirmación histológica³⁰.

El síndrome de vasoconstricción cerebral reversible suele presentarse como cefalea difusa, típicamente en estallido y con vasoconstricción arterial multifocal, a veces acompañado de síntomas focales o crisis convulsivas. Sus principales diagnósticos diferenciales son la HSA y la vasculitis primaria del sistema nervioso central³⁰. Es más frecuente en mujeres, con una edad media de presentación de 45 años. El 60% de los casos aparecen en el puerperio o tras exposición a agentes simpaticomiméticos y serotoninérgicos y la migraña es un factor de riesgo³¹. La RM cerebral es patológica en el 30-80% de los casos, con varios patrones de lesiones, como hemorragias, infartos y edema. La angiografía es la prueba diagnóstica por excelencia y suele ser patológica, aunque durante la primera semana puede ser normal. El dolor se resuelve espontáneamente en 1-3 meses en la mayoría de los casos y la mortalidad se sitúa en el 2%.

Cefalea atribuida a disección arterial

La cefalea es el síntoma inicial y más frecuente en el 33-86% de los casos de disección carotídea intra o extracraneal³² y puede ser el único en las disecciones intracraneales. El inicio es muchas veces repentino (incluso en trueno), habitualmente ipsilateral a la disección, y se acompaña de otras manifestaciones, como soplos, mareos, dolor cervical, síncope, amaurosis fugaz, síndrome de Horner, tumefacción facial y disgeusia. En la disección arterial vertebral el dolor aparece como manifestación inicial en el 60-80% de los casos y suele localizarse en el occipucio y/o la parte posterior del cuello. La migraña asocia un riesgo aumentado de presentar disección arterial. El tratamiento con anticoagulantes con heparina sódica o heparina de bajo peso molecular seguido de anticoagulantes orales durante 3-6 meses (**nivel de evidencia III, grado de recomendación B**) es la opción terapéutica más empleada.

La endarterectomía carotídea y la angioplastia³² pueden asociar cefalea en la semana siguiente, a veces con características de clúster, y suele ser leve, pero obliga a descartar disección carotídea.

Cefalea atribuida a trombosis venosa cerebral

La cefalea constituye el síntoma más frecuente y precoz de la trombosis venosa cerebral. Suele ser aguda o subaguda, aunque hay casos de cefalea crónica, y siempre es persistente. Es el único síntoma en el 15-40% de los pacientes, pero habitualmente se acompaña de signos focales y/o de signos de hipertensión intracraneal, encefalopatía subaguda o síndrome del seno cavernoso. La cefalea puede adoptar distintos patrones: migraña, cefalea tensional, cefalea en trueno e incluso cefalea trigémino-autonómica³³. La localización no guarda relación con el seno afectado, excepto en el caso del seno sigmoide, que asocia con más frecuencia cefalea occipital o cervicalgia. En el caso especial de la trombosis del seno cavernoso, el dolor suele ser de instauración aguda, frontal y acompañarse de quemosis conjuntival, proptosis ocular y oftalmoparesia.

El diagnóstico se basa en la neuroimagen (RM con secuencias potenciadas en T2 y angio-RM o angio-TC y angiografía intraarterial). El tratamiento consiste en anticoagulación con heparina seguida de anticoagulantes orales durante al menos 6 meses. Los casos de trombosis venosa profunda que se presentan como cefalea aislada presentan un pronóstico más favorable. En una minoría de pacientes la trombosis venosa cerebral no asocia cefalea. Esto suele ser más frecuente en hombres, pacientes de edad avanzada, pacientes con neoplasia y trombosis aisladas de venas corticales³⁴.

Cefalea atribuida a vasculopatía de origen genético

La cefalea forma también parte del espectro fenotípico de las vasculopatías de origen genético. El CADASIL (arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía) se presenta inicialmente como crisis repetidas de migraña con aura prolongada hasta en un tercio de los pacientes³⁵. Los episodios de pseudoictus, encefalopatía mitocondrial y acidosis láctica (MELAS) constituyen una patología mitocondrial genéticamente heterogénea con un fenotipo clínico variable que se presenta con frecuencia como cefalea aguda seguida o asociada a déficits neurológicos focales o actividad comicial. Se han descrito crisis de migraña recurrentes en el espectro clínico de la vasculopatía retiniana con leucodistrofia cerebral, causada por mutaciones en *TREX1*, de la angiopatía de moyamoya, de la hemiparesia infantil hereditaria y de la tortuosidad vascular retiniana y leucoencefalopatía, una dolencia causada por mutaciones en *COL4A155*. También se ha encontrado asociación entre mutaciones en *COL4A2*, cefalea e infartos hemorrágicos³⁶.



CEFALEA ATRIBUIDA A TRASTORNO INTRACRANEAL NO VASCULAR

Cefalea atribuida a hipertensión intracraneal idiopática

La hipertensión intracraneal idiopática (HII) viene definida por un aumento de la presión intracraneal en ausencia de lesión estructural intracraneal, hidrocefalia u otras causas. Previamente denominada *pseudotumor cerebri*, algunos autores proponen usar este término para englobar tanto los casos idiopáticos como los secundarios³⁷.

Se caracteriza por cefalea, papiledema, ausencia de focalidad neurológica, a excepción de parálisis del sexto par, y composición normal del LCR. Afecta mayoritariamente a mujeres en edad fértil con obesidad o sobrepeso, con una incidencia anual en esta población de 12-20/100.000 habitantes³⁸. La cefalea es habitualmente diaria, holocraneal o de localización frontotemporal o retroocular bilateral o unilateral, pulsátil u opresiva, y se puede agravar con la tos, las maniobras de Valsalva, el esfuerzo y el decúbito. En más de la mitad de los pacientes la cefalea tiene características clínicas de migraña, y en un tercio de los casos hay uso excesivo de analgésicos³⁹.

Las manifestaciones visuales incluyen los oscurecimientos visuales transitorios relacionados con los cambios posturales, atribuidos a isquemia de la cabeza del nervio óptico, la diplopía por afectación del sexto par y la pérdida de agudeza visual en más del 20% de los pacientes, que llega a la ceguera en el 4% de los casos³⁸. Otros síntomas son el *tinnitus* pulsátil atribuido a turbulencias por estenosis del seno transversal, y dolores o parestesias radicales^{40,41}. Los principales mecanismos patogénicos implicados son la alteración de la absorción del LCR y el aumento de presión en los senos venosos. La estenosis del seno transversal uni o bilateral se observa en un alto porcentaje de pacientes, sin haberse establecido claramente un papel causal. Otros factores implicados son la obesidad, así como factores metabólicos y hormonales³⁸.

Para el diagnóstico de HII se requiere una presión de LCR > 250 mm LCR¹ (**Tabla IV**). La medición de la presión de LCR debe realizarse con el paciente en decúbito lateral, relajado y evitando la hiperflexión forzada^{40,41}. El estudio neurooftalmológico es fundamental y debe incluir fondo de ojo con midriasis farmacológica y campimetría instrumental. Se recomienda realizar fotografías del fondo de ojo^{37,40}. La presencia de papiledema es el signo clave de esta entidad, puede ser unilateral o asimétrico en el 4-10% de los casos^{38,40}. El diagnóstico de hipertensión intracraneal sin papiledema debe hacerse con cautela y debe distinguirse asimismo el pseudopapiledema, ya que la mayoría de los errores diagnósticos

Tabla IV. Criterios diagnósticos de la hipertensión intracraneal idiopática

Criterios diagnósticos HII

A. Papiledema

B. Exploración neurológica normal (excepto parálisis del VI par)

C. Neuroimagen normal (RM craneal con venografía de primera elección)
sin evidencia de lesión estructural, hidrocefalia, trombosis venosa cerebral

D. LCR normal

E. Presión ≥ 250 mm LCR en adultos (≥ 280 mm LCR en niños obesos)

Criterios diagnósticos HII sin papiledema

Criterios B-E más:

- Parálisis unilateral o bilateral del VI par

Criterios B-E más:

- Presencia de tres de los siguientes signos en la RM craneal:
 - Silla turca vacía
 - Aplanamiento posterior del globo ocular
 - Distensión del espacio subaracnoideo perióptico $\pm$ nervio óptico tortuoso
 - Estenosis del seno transversal

HII: hipertensión intracraneal idiopática; LCR: líquido cefalorraquídeo; RM: resonancia magnética.
Adaptada de Friedman *et al.* Neurology. 2013.

son causados por una mala interpretación del fondo de ojo⁴². La tomografía de coherencia óptica es una exploración no invasiva útil para la cuantificación y la monitorización del papiledema, aunque se debe interpretar en conjunto con una valoración clínica completa^{40,41}. La mayoría de los pacientes presentan alteraciones campimétricas, siendo las más frecuentes el aumento de la mancha ciega, el escotoma nasal inferior, la reducción concéntrica periférica y el escotoma arqueado parcial inferior. Se recomienda la realización de RM craneal con gadolinio y secuencias venosas (**Tabla V**). Se deben descartar las causas secundarias, que incluyen el uso excesivo de fármacos y otras sustancias (**Tabla VI**)⁴⁰, así como la hipertensión arterial maligna (tensión arterial sistólica > 180 mmHg y/o tensión arterial diastólica > 120 mmHg).

La reducción de peso es el único tratamiento modificador de la HII (**nivel de evidencia III, grado de recomendación B**). Ha demostrado que reduce la presión intracraneal, la cefalea y el papiledema⁴³. Una revisión reciente refiere una mayor eficacia de la cirugía bariátrica frente a dieta y ejercicio⁴⁴. El fármaco de primera elección es la acetazolamida oral a dosis inicial de 250-500 mg/día en pauta ascendente hasta alcanzar la dosis de 1-2 g/día repartidos en 2-3 tomas (**nivel de evidencia II, grado de recomendación B**). Añadida a la dieta hipocalórica



Tabla V. Signos radiológicos de la hipertensión e hipotensión intracraneal idiopática

Hallazgos por resonancia	Hipertensión intracraneal idiopática	Hipotensión intracraneal idiopática
RM craneal con contraste	• Silla turca vacía • Aplanamiento posterior del globo ocular • Distensión del espacio subaracnoideo perióptico • Nervio óptico tortuoso • Estenosis del seno transversal	• Realce dural con gadolinio (hallazgo más frecuente) • Higromas/hematomas subdurales • Hiperemia hipofisaria • Desplazamiento caudal encefálico • Distensión venosa (signo de convexidad del seno transversal)
RM medular		• Divertículos meníngeos en la salida de las raíces espinales • Rotura ventral dural asociada a hernia discal • Fístula LCR-venosa

LCR: líquido cefalorraquídeo; RM: resonancia magnética.

Tabla VI. Causas secundarias del *pseudotumor cerebri*

Trastorno venoso cerebral	• Trombosis venosa cerebral • Trombosis venosa yugular • Síndrome de la vena cava superior • Fístula arteriovenosa	• Tumor del glomo yugular • Infección o hemorragia subaracnoidea previa con alteración de la absorción del LCR
Medicamentos	• Antibióticos: fluoroquinolonas, ácido nalidíxico, tetraciclinas • Vitamina A y retinoides • Hormonas: hormona de crecimiento, levotiroxina, anticonceptivos orales, implante de levonorgestrel, esteroides anabolizantes, retirada de corticoides	• Litio • Amiodarona • Ciclosporina • Citarabina • Indometacina
Trastornos endocrinos	• Enfermedad de Addison • Síndrome de Cushing • Hipoparatiroidismo	• Hipotiroidismo • Hipertiroidismo
Otros	• Anemia • Enfermedad renal crónica • Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	• Infecciones: VIH, sífilis, <i>Borrelia</i>, virus varicela zóster • Síndrome de Down • Síndrome de Turner

LCR: líquido cefalorraquídeo; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

y baja en sal mejora las alteraciones campimétricas, el grado de papiledema medido por retinografía y por tomografía de coherencia óptica, la presión del LCR y la calidad de vida^{45,46}. Como fármaco de segunda elección se utiliza el topiramato, dada su capacidad para inhibir la anhidrasa carbónica y favorecer la pérdida de peso (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**)⁴⁷. La furosemida se usa en ocasiones como fármaco coadyuvante, aunque sin evidencia clínica probada. No se recomiendan actualmente los corticoides ni las punciones lumbares repetidas.

El tratamiento quirúrgico debe valorarse en los casos refractarios al tratamiento médico, y de forma precoz cuando hay un deterioro visual rápidamente progresivo o HII fulminante. Los tratamientos establecidos son la derivación ventriculoperitoneal o lumboperitoneal del LCR, y la fenestración de la vaina del nervio óptico. Ambos procedimientos obtienen tasas de respuesta similares a nivel visual, mientras que la derivación de LCR podría ser superior en la mejoría de la cefalea. El coste y el rango de complicaciones es menor en la fenestración del nervio óptico^{40,41,48}. El papel de la colocación de *stent* en los senos venosos no está aún establecido; tendría su utilidad en pacientes con estenosis de seno venoso con un gradiente de presión elevado y cuando han fracasado las terapias convencionales^{40,41,49}.

La cefalea persistente en los pacientes tratados con remisión ocular es de difícil control. Se debe repetir el examen oftalmológico, así como el estudio de LCR en los pacientes con derivación de LCR y sospecha de infección. Se recomienda la reducción de peso y tratamiento con topiramato en primer lugar, y como posibles alternativas, candesartán o onabotulinumtoxinA, evitando los tratamientos preventivos que puedan aumentar el peso (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**)^{40,41}.

La periodicidad de las revisiones depende de la estabilidad de las alteraciones visuales y del grado de papiledema. En caso de empeoramiento visual y papiledema moderado o grave, se recomiendan controles cada 1-2 semanas; en estabilidad clínica con papiledema leve o moderado cada 1-3 meses, y en pacientes con mejoría visual y papiledema leve cada 3-6 meses⁴¹.

Cefalea atribuida a hipotensión intracraneal espontánea

Causada por una fuga de LCR a nivel espinal, tiene una incidencia anual de 2-5/100.000 habitantes, siendo más frecuente en mujeres alrededor de la tercera y cuarta década⁵⁰. Se ha relacionado con enfermedades del tejido conectivo o con patología degenerativa discal⁵¹. Algunos pacientes relatan un antecedente de traumatismo leve. Las causas principales son la fuga de LCR por el



defecto dural a nivel de la vaina de las raíces nerviosas frecuentemente asociado a divertículos meníngeos a dicho nivel, la rotura dural ventral por hernia discal calcificada u osteofitos, y las fístulas LCR-venosas⁵².

La cefalea ortostática es el síntoma principal, suele ser bilateral, de predominio occipital, de intensidad variable, y puede empeorar con la tos o maniobras de Valsalva. La naturaleza ortostática de la cefalea es menos evidente o incluso puede desaparecer en casos evolucionados⁵³. En ocasiones, puede presentarse como cefalea en trueno. Otros síntomas frecuentes son la rigidez de cuello, las náuseas y/o vómitos y los síntomas cocleovestibulares como *tinnitus*, hipoacusia, inestabilidad o vértigo. Se debe hacer el diagnóstico diferencial con otras causas de cefalea ortostática como el síndrome de taquicardia ortostática postural. La RM craneal muestra signos típicos en la mayoría de los pacientes; los más frecuentes son el realce difuso de captación dural y los higromas o hematomas subdurales (**Tabla V**). Otros signos son la hiperemia hipofisaria, el desplazamiento caudal encefálico (pseudo-Chiari) y signos de distensión venosa, como la convexidad del margen inferior del seno transversal en la secuencia T1 sagital^{53,54}.

A nivel medular, la RM puede mostrar captación meníngea, así como divertículos meníngeos, y permite identificar la fuga de LCR en muchos casos, sin la necesidad de inyección de contraste intratecal. La mielografía-TC se considera una técnica superior para identificar fugas de alto flujo, fugas ventrales por hernias discales calcificadas, y fístulas LCR-venosas, aunque requiere contraste intratecal. No existe consenso establecido sobre cuál de las dos debe ser la técnica inicial de elección⁵⁵. La cisternografía isotópica, actualmente en desuso por su baja resolución espacial, y la mielografía-RM con gadolinio intratecal (uso del gadolinio fuera de ficha técnica), tienen mayor sensibilidad para fugas de bajo flujo, y tendrían su utilidad en casos no detectados por RM o mielografía-TC. Cuando hay evidencia de fuga extensa, la mielografía por sustracción digital y la mielografía-TC dinámica o ultrarrápida tienen una mayor resolución espacial y permiten una localización más precisa de la fuga⁵⁵.

El diagnóstico según los criterios de la CIC-III requiere la existencia de una presión de LCR < 60 mm H₂O y/o evidencia de fuga¹. La presión de LCR normal no excluye el diagnóstico, ya que la fuga puede ser de bajo flujo o intermitente⁵² y se puede considerar el diagnóstico si hay signos típicos por RM o mejoría tras parche de sangre⁵⁶.

El tratamiento inicial consiste en reposo en cama, hidratación, cafeína oral y/o faja de compresión abdominal, aunque sin evidencia probada (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**). Solo el 15-30% de los casos se resuelven

espontáneamente o con tratamiento conservador. Si falla el tratamiento inicial durante una semana aproximadamente, se recomienda el parche epidural de sangre autóloga, a ciegas o dirigido, que actúa por aumento de la presión del LCR por compresión del saco dural y sellado de la fuga (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**)⁵⁷. La eficacia global del tratamiento es superior al 70% y depende del volumen (10-80 ml; inicial 10-20 ml), el reposo en cama horizontal o en Trendelenburg durante 24 horas, y de que sea dirigido⁵¹. Se puede repetir tras un mínimo de 5 días en caso de fracaso terapéutico^{50,57}. Puede aparecer una cefalea por hipertensión intracraneal de rebote. El abordaje quirúrgico se reserva para casos rebeldes al tratamiento con demostración de la fuga de LCR.

Cefalea tras punción lumbar

Se define como una cefalea que se presenta en un plazo de 5 días tras la punción lumbar, se puede acompañar de rigidez de cuello o síntomas cocleovestibulares, y se resuelve espontáneamente en un período de 2 semanas o después de tratamiento con parche lumbar epidural¹. La incidencia es muy variable, desde menos del 10% en anestesia epidural, llegando hasta un 35% en punciones lumbares, y a más del 80% en pacientes obstétricas con punción dural inadvertida⁵⁸. Los factores asociados a la aparición de cefalea son el sexo femenino, edad inferior a 50 años, historia previa de cefalea tras punción lumbar y orientación del bisel perpendicular al eje axial de la columna⁵⁹. Un calibre mayor del diámetro de la aguja también se ha postulado como factor predictivo. Las agujas denominadas atraumáticas, con perforación en la parte lateral, presentan menor riesgo de cefalea tras la punción⁶⁰. Se recomienda neuroimagen (RM) en los casos con focalidad neurológica, cefalea intensa a pesar de tratamiento conservador, o cefalea sin componente ortostático.

Las complicaciones incluyen hipoacusia, diplopía, cefalea crónica, hematomas subdurales y trombosis de senos venosos⁶¹. No hay evidencia del beneficio del reposo en cama prolongado o la hidratación tras la punción lumbar⁶². La cafeína ha demostrado cierta evidencia en la mejora del cuadro clínico (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**). Otros tratamientos como gabapentina, cosintropina, hidrocortisona, teofilina o aminofilina han demostrado reducir la intensidad de la cefalea^{63,64}. El parche epidural de sangre es el tratamiento de elección en los casos con cefalea persistente tras tratamiento conservador⁶¹.

Síndrome de cefalea y déficits neurológicos transitorios con pleocitosis linfocitaria

Denominada previamente pseudomigraña con pleocitosis linfocítica, es más frecuente en hombres jóvenes⁶⁵. Se caracteriza por uno o varios episodios de



déficit neurológico transitorio acompañados de cefalea moderada-grave y ocasionalmente fiebre. Los déficits neurológicos suelen durar varias horas. Predominan los síntomas sensitivos, seguidos de afasia y síntomas motores, siendo los síntomas visuales poco frecuentes. La cefalea suele ser pulsátil y bilateral y puede durar entre una hora y una semana. No hay meningismo. Entre los episodios los pacientes están asintomáticos (varios días o semanas).

El LCR presenta pleocitosis linfocitaria, hiperproteínorraquia y en ocasiones aumento de la presión. La TC y la RM son normales. El electroencefalograma muestra enlentecimiento focal o bilateral en más del 80% de los casos, concordante con los déficits neurológicos en un 60-100% de los casos. La tomografía de emisión monofotónica puede mostrar hipoperfusión focal o hemisférica congruente con la focalidad neurológica en más del 90% de los pacientes⁶⁶. La fisiopatología es desconocida. El antecedente de viriasis las semanas previas en uno de cada cuatro casos ha sugerido la hipótesis autoinmunitaria que induciría una vasculitis leptomeníngea aséptica y un fenómeno de depresión cortical propagada⁶⁵. En fase aguda puede confundirse inicialmente con un ictus isquémico e incluso recibir tratamiento con fibrinólisis endovenosa⁶⁷.

Las técnicas de neuroimagen multimodal pueden ayudar a diferenciar las dos entidades, ya que en pacientes con el síndrome de cefalea y déficits neurológicos transitorios con pleocitosis se ha observado una hipoperfusión hemisférica habitualmente extensa que sobrepasa cualquier territorio vascular en las secuencias de perfusión, sin lesiones agudas en las secuencias de difusión y sin evidencia de oclusión arterial de gran vaso en las secuencias angiográficas^{68,69}. El tratamiento de esta entidad es sintomático.

Cefalea atribuida a malformación de Chiari tipo I

El diagnóstico de malformación de Chiari tipo I por RM requiere un descenso caudal de las amígdalas cerebelosas > 5 mm, o > 3 mm junto con borramiento del espacio subaracnoideo en la unión craneocervical¹. Se asocia a siringomielia, hidrocefalia obstructiva y signos de disfunción del tronco y el cerebelo. La cefalea es la manifestación más habitual, típicamente occipital, con una duración inferior a 5 minutos y precipitada por la tos y las maniobras de Valsalva. La mitad de los casos de cefalea túsígena se deben a malformación de Chiari tipo I⁷⁰.

Las claves para sospechar los casos secundarios a malformación de Chiari tipo I son edad inferior a 50 años, historia de cefalea de años de evolución, cefalea no precipitada por la tos sino por otras maniobras de Valsalva, localización occipital, duración mayor de un minuto, presencia de síntomas o signos de la fosa posterior

como inestabilidad, y ausencia de respuesta a indometacina⁷¹. Se deben excluir las alteraciones de la presión intracraneal, ya que tanto la HII como la hipotensión intracraneal espontánea pueden producir un descenso amigdalario. El tratamiento de elección es la craneotomía descompresiva con reconstrucción de la fosa posterior. Muchos pacientes con malformación de Chiari tipo I presentan otros tipos de cefalea como migraña, cefalea tensional o cefalea en racimos, al igual que la población general. En estos casos, si no hay otras manifestaciones clínicas típicas, el papel de la malformación es objeto de debate y se recomienda tratamiento conservador y un abordaje multidisciplinar que incluya un neurólogo experto en cefalea^{72,73}.

CEFALEA ATRIBUIDA A UNA SUSTANCIA O A SU SUPRESIÓN

Este tipo de cefalea tiene una estrecha relación temporal con la exposición o privación de dicha sustancia, y puede presentar las características de cualquiera de las cefaleas primarias clasificadas en la parte I de la CIC-III¹. En caso de que haya un empeoramiento significativo, o cronificación, de una cefalea preexistente con las características de una cefalea primaria, que guarde una estrecha relación temporal con la exposición o supresión de una sustancia, se deberían asignar ambos diagnósticos, siempre y cuando existan pruebas fehacientes que demuestren que la administración o privación de dicha sustancia pueda ocasionar cefalea¹.

Cefalea atribuida al uso o exposición a una sustancia

La cefalea por generadores de óxido nítrico (NO) es ocasionada de forma inmediata o diferida tras la exposición aguda a nitrato de amilo, tetranitrato de eritrilo, trinitrato de glicerol (TNG), mono o dinitrato de isosorbida, nitroprusiato de sodio, hexanittrato de manitol y tetranitrato pentaeritritilo¹. La cefalea inmediata se produce dentro de la hora siguiente a la absorción y se resuelve en la hora siguiente a su liberación¹. Es de carácter pulsátil, bilateral, de intensidad leve o moderada, y empeora con el ejercicio físico.

La cefalea tardía se presenta en pacientes con cefalea primaria que mantiene las características del tipo de cefalea habitual y se desarrolla dentro de las 2-12 horas siguientes a la exposición al generador de NO, una vez que este se ha eliminado de la sangre¹. El paciente debería clasificarse conforme a la cefalea primaria y también acorde a la cefalea tardía por generadores de NO.

El TNG provoca una cefalea inmediata en la mayoría de la población, pero esta puede aparecer también de forma tardía en pacientes con cefalea previa (migraña, cefalea tensional o en racimos). El uso terapéutico de nitroglicerina puede oca-



sionar cefalea; con el uso crónico, la tolerancia se produce en el plazo de una semana y la cefalea desaparece. El mononitrato de isosorbida, debido a su lenta liberación de NO, produce una cefalea de mayor duración que la atribuida al TNG⁶.

La cefalea por inhibidores de la fosfodiesterasa¹ se desarrolla en las 5 horas siguientes a su administración y remite dentro de las 72 horas posteriores a su aparición. Es de carácter pulsátil, bilateral, de intensidad leve o moderada y empeora con el ejercicio físico⁷⁴. Se asemeja a la cefalea tensional, pero en los pacientes migrañosos (a quienes se debe advertir de este efecto adverso) presenta las características de una migraña sin aura.

La cefalea por monóxido de carbono (CO) está causada por exposición al CO, se desarrolla dentro de las 12 horas siguientes y se resuelve durante las 72 horas posteriores a su eliminación¹. Es una cefalea bilateral y la intensidad de la cefalea oscila conforme a la gravedad de la intoxicación por CO. Típicamente, los niveles de carboxihemoglobina del 10-20% ocasionan una cefalea leve sin síntomas gastrointestinales ni neurológicos; los niveles del 20-30%, una cefalea moderada pulsátil e irritabilidad, y los niveles del 30-40%, una cefalea intensa con náuseas, vómitos y visión borrosa. En niveles superiores al 40%, la cefalea no suele ser un síntoma debido a la disminución del nivel consciencia.

La cefalea alcohólica inmediata, también llamada "cefalea por borrachera", se desarrolla dentro de la hora siguiente a la ingesta de alcohol, y la tardía (cefalea por resaca), en las 5-12 horas siguientes. Ambas resuelven espontáneamente en 72 horas, son de carácter pulsátil, bilateral y empeoran con el ejercicio físico.

La cefalea por cocaína suele aparecer dentro de la hora siguiente y está ocasionada por la administración de cocaína por cualquier vía¹. Se resuelve de manera espontánea tras 72 horas. Es de carácter pulsátil, bilateral y empeora con el ejercicio físico.

La cefalea por histamina exógena se presenta inmediatamente o de forma diferida tras la exposición aguda a histamina^{1,75,76} por vía subcutánea, intravenosa o por inhalación. La primera se desarrolla en la primera hora de exposición y remite en la hora siguiente al cese de esta¹. Es de carácter pulsátil, bilateral y empeora con el ejercicio físico. La cefalea tardía por histamina exógena se desarrolla dentro de las 2-12 horas siguientes y remite dentro de las 72 horas posteriores¹.

Cefalea atribuida al uso de medicamentos no indicados contra la cefalea

Esta cefalea aparece como un efecto adverso agudo después del uso ocasional de medicamentos no indicados contra la cefalea. Remite dentro de las 72 horas

siguientes y no se puede atribuir a otro diagnóstico¹. Los fármacos más implicados son: atropina, digital, disulfiram, hidralazina, imipramina, nicotina, nifedipino, nimodipino y sildenafil. En general, se trata de una cefalea continua, difusa, de intensidad moderada o grave.

Existe también la cefalea atribuida al uso prolongado de estos medicamentos. No es necesariamente reversible y se manifiesta ≥ 15 días/mes. Puede deberse a un efecto farmacológico directo de la medicación, como una vasoconstricción que desencadene hipertensión arterial maligna, o a un efecto secundario, como una hipertensión intracraneal inducida por fármacos. Esta última es una complicación reconocida del uso prolongado de esteroides anabolizantes, amiodarona, carbonato de litio, ácido nalidíxico, terapia con hormonas tiroideas, tetraciclina y minociclina⁷⁷.

Cefalea atribuida al consumo o exposición a otras sustancias

Se denomina así a la cefalea que se manifiesta durante o poco después del consumo o la exposición a una sustancia distinta de las descritas con anterioridad, que no está autorizada como medicamento. Se desarrolla dentro de las 12 horas siguientes a la exposición y remite en las 72 horas posteriores¹. Sus características no están suficientemente delimitadas. Las sustancias más frecuentemente implicadas son compuestos inorgánicos como arsénico, borato, bromato, clorato, cobre, yodo, plomo, litio, mercurio, clorhidrato de tolazolina, y compuestos orgánicos como anilina, bálsamo, alcanfor, disulfito carbónico, tetracloruro de carbono, clordecona, EDTA, heptacloro, ácido sulfhídrico, que-roseno, alcoholes de cadena larga, metanol, bromuro de metilo, clorometano, yoduro de metilo, naftalina y compuestos organofosforados (paratión, piretro).

Cefalea por abuso de medicamentos (véase Capítulo 10)

Cefalea atribuida a supresión de una sustancia

La supresión brusca de determinadas sustancias utilizadas de forma crónica puede desencadenar una cefalea. Las sustancias habitualmente relacionadas con este tipo de cefaleas son la cafeína, los opioides y los estrógenos. La cefalea por privación de cafeína se manifiesta dentro de las 24 horas siguientes a la interrupción de su consumo por encima de 200 mg/día durante más de 2 semanas y se resuelve de manera espontánea durante los 7 días siguientes.

La cefalea por privación de opioides se manifiesta dentro de las 24 horas siguientes a la interrupción de su utilización diaria durante más de 3 meses y se resuelve de manera espontánea durante los 7 días siguientes.



La cefalea por privación de estrógenos se desarrolla dentro de los 5 días siguientes a la interrupción de la utilización diaria de estrógenos exógenos durante 3 o más semanas. Por lo general, aparece durante el período libre de tratamiento con anticonceptivos orales combinados o después de una tanda de estrogenoterapia sustitutiva y se resuelve de manera espontánea durante los 7 días siguientes a la ausencia de consumo⁷⁸.

Cefalea atribuida a privación tras uso prolongado de otras sustancias

Cefalea posterior a y ocasionada por la retirada del consumo o exposición crónica a un medicamento o sustancia distinto de los descritos con anterioridad. Se ha sugerido, si bien sin pruebas concluyentes, que la privación del consumo crónico de las siguientes sustancias podría causar cefalea: esteroides, antidepresivos tricíclicos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina⁷⁹.

Bibliografía

1. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd ed. Cephalalgia. 2018;38:64-115.
2. Lane R, Davies P. Post-traumatic headache (PTH) in a cohort of UK compensation claimants. Cephalalgia. 2019;39:641-7.
3. Lucas S, Ahn A. Posttraumatic headache: classification by symptom-based clinical profiles. Headache. 2018;58:873-82.
4. Mishra D, Kaur S. Post-traumatic headache: An uncommon but treatable entity. J Clin Diag Res. 2014;8:169-70.
5. Yilmaz T, Roks G, De Koning L, Scheenen M, van der Horn H, Plas G, et al. Risk factors and outcomes associated with post-traumatic headache after mild traumatic brain injury. Emerg Med J. 2017;34(12):800-5.
6. Leira R, Domínguez C, Gómez M, Garrido JA, Sanahuja J. Cefaleas secundarias (II). En: Ezpeleta D, Pozo P, editores. Guía oficial para el diagnóstico y tratamiento de las cefaleas 2015. Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología (SEN). Madrid: Luzán 5; 2015; p. 185-204.
7. Dwyer B. Posttraumatic headache. Semin Neurol. 2018;38:619-26.
8. Lucas S, Hoffman JM, Bell KR, Dikmen S. A prospective study of prevalence and characterization of headache following mild traumatic brain injury. Cephalalgia. 2014;34:93-102.
9. Seriussi R, Singh V, Fry A. Chronic whiplash pain. Phys Med Rehabil Clin N Am. 2015;26:359-73.
10. Haldar R, Kaushal A, Gupta D, Srivastava S, Singh PK. Pain following craniotomy: Reassessment of the available options. Biomed Res Int. 2015;2015:509164.
11. Seifert CL, Schönbach EM, Magon S, Gross E, Zimmer C, Förtscher A, et al. Headache in acute ischaemic stroke: a lesion mapping study. Brain. 2016;139:217-26.

12. Lai J, Harrison RA, Plecash A, Field TS. A narrative review of persistent post-stroke headache – A new entry in the International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition. *Headache*. 2018;58(9):1442-53.
13. Chaundry SA, Kwon SY, Kneale H, Al Jajeh A, Hussain S, Razak A. Post-IV thrombolytic headache and hemorrhagic transformation risk in acute ischemic stroke. *Neurol Clin Pract*. 2016;6(1):22-8.
14. Lebedeva ER, Gurary NM, Gilev DV, Christensen AF, Olesen J. Explicit diagnostic criteria for transient ischemic attacks to differentiate it from migraine with aura. *Cephalalgia*. 2018;38:1463-70.
15. Alhazanni A, Goddeau RP. Migraine and stroke: a continuum of association in adults. *Headache*. 2013;53:1023-7.
16. Rayhill M, Burch R. PFO and migraine: Is there a role for closure? *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017;17(3):20.
17. Sacco S, Merki-Feld GS, Ægidius KL, Bitzer J, Canonico M, Kurth T, et al; European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESC). Hormonal contraceptives and risk of ischemic stroke in women with migraine: a consensus statement from the European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESC). *J Headache Pain*. 2018;19(1):81.
18. Abadie V, Jacquin A, Daubail B, Vialatte AL, Lainay C, Durier J, et al. Prevalence and prognostic value of headache on early mortality in acute stroke: the Dijon Stroke Registry. *Cephalalgia*. 2014;34:887-94.
19. Rico M, Benavente L, Para M, Santamarta E, Pascual J, Calleja S. Headache as a crucial symptom in the etiology of convexal subarachnoid hemorrhage. *Headache*. 2013;54:545-50.
20. Perry JJ, Stiell IG, Sivilotti ML, Bullard MJ, Hohl CM, Sutherland J, et al. Clinical decision rules to rule out subarachnoid hemorrhage for acute headache. *JAMA*. 2013;310:1248-55.
21. Blok KM, Rinkel GJ, Majoie CB, Hendrikse J, Braaksma M, Tijssen CC, et al. CT within 6 hours of headache onset to rule out subarachnoid hemorrhage in nonacademic hospitals. *Neurology*. 2015;84:1927-32.
22. Joswig H, Fournier JY, Hildebrandt G, Stienen MN. Sentinel headache: a warning sign preceding every fourth aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *AJNR Am J Neuro-radiol*. 2015;36(9):E62-3.
23. Hong CK, Joo JY, Kim YB, Shim YS, Lim YC, Shin YS, et al. The course of headache in patients with moderate-to-severe headache due to aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a retrospective cross-sectional study. *Headache*. 2015;55:992-9.
24. Lee MJ, Lee C, Chung CS. The migraine-stroke connection. *J Stroke*. 2016;18:146-56.
25. Kwon OK. Headache and aneurysm. *Neuroimaging Clin N Am*. 2019;29(2):255-60.
26. Baron EP. Headache, cerebral aneurysms, and the use of triptans and ergot derivatives. *Headache*. 2015;55(5):739-47.
27. Ellis JA, Mejia Munne JC, Lavine SD, Meyers PM, Connolly ES Jr, Solomon RA. Arterio-venous malformations and headache. *J Clin Neurosci*. 2016;23:38-43.
28. Osaka M, Shibata M, Oki K, Yamada S, Kufukihara K, Akiyama T, et al. Clinical utility of triptans in the management of headache attributed to dural arteriovenous fistula involving the cavernous sinus. *J Neurol Sci*. 2015;349:2600-11.
29. Tara L, Sharma DO. Common primary and secondary causes of headache in the Elderly. *Headache*. 2018;58:479-84.



30. De Boysson H. Primary angiitis of the CNS and reversible cerebral vasoconstriction syndrome: A comparative study. *Neurology*. 2018;91:1468-78.
31. Topcuoglu MA, Singhal AB. Hemorrhagic reversible cerebral vasoconstriction syndrome: Features and mechanisms. *Stroke*. 2016;47:1742-7.
32. Diamanti S, Longoni M, Agostoni EC. Leading symptoms in cerebrovascular diseases: what about headache? *Neurol Sci*. 2019;40(Suppl 1):147-52.
33. Luo Y, Tian X, Wang X. Diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis: A review. *Front Aging Neurosci*. 2018;10:2.
34. Coutinho JM. Cerebral venous thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2015;13 Suppl 1: S238-44.
35. Ross OA, Soto-Ortolaza AI, Heckman MG, Verbeeck C, Serie DJ, Rayaprolu S, et al. NOTCH 3 variants and risk of ischemic stroke. *PLoS One*. 2013;8:e75035.
36. Gunda B, Mine M, Kovács T, Hornyák C, Bereczki D, Várallyay G, et al. COL4A2 mutation causing adult onset recurrent intracerebral hemorrhage and leukoencephalopathy. *J Neurol*. 2014;261:500-3.
37. Friedman DI, Liu GT, Digre KB. Revised diagnostic criteria for the pseudotumor cerebri syndrome in adults and children. *Neurology*. 2013;81:1159-65.
38. Markey KA, Mollan SP, Jensen RH, Sinclair AJ. Understanding idiopathic intracranial hypertension: mechanisms, management, and future directions. *Lancet Neurol*. 2016;15:78-91.
39. Mollan SP, Hoffmann J, Sinclair AJ. Advances in the understanding of headache in idiopathic intracranial hypertension. *Curr Opin Neurol*. 2019;32:92-8.
40. Hoffmann J, Mollan SP, Paemeleire K, Lampl C, Jensen RH, Sinclair AJ. European Headache Federation guideline on idiopathic intracranial hypertension. *J Headache Pain*. 2018;19:93.
41. Mollan SP, Davies B, Silver NC, Shaw S, Mallucci CL, Wakerley BR, et al. Idiopathic intracranial hypertension: consensus guidelines on management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89:1088-100.
42. Fisayo A, Bruce BB, Newman NJ, Biousse V. Overdiagnosis of idiopathic intracranial hypertension. *Neurology*. 2016;86:341-50.
43. Sinclair AJ, Burdon MA, Nightingale PG, Ball AK, Good P, Mathews TD, et al. Low energy diet and intracranial pressure in women with idiopathic intracranial hypertension: prospective cohort study. *BMJ*. 2010;340:c2701.
44. Manfield JH, Yu KK, Efthimiou E, Darzi A, Athanasiou T, Ashrafian H. Bariatric surgery or non-surgical weight loss for idiopathic intracranial hypertension? A systematic review and comparison of meta-analyses. *Obes Surg*. 2017;27:513-21.
45. The NORDIC Idiopathic Intracranial Hypertension Study Group Writing Committee. Effect of acetazolamide on visual function in patients with idiopathic intracranial hypertension and mild visual loss. *JAMA*. 2014;311:1641-51.
46. Smith SV, Friedman DI. The Idiopathic Intracranial Hypertension Treatment Trial: A review of the outcomes. *Headache*. 2017;57:1303-10.
47. Celebisoy N, Gökçay F, Sirin H, Akyürekli O. Treatment of idiopathic intracranial hypertension: topiramate vs acetazolamide, an open-label study. *Acta Neurol Scan*. 2007;116:322-7.
48. Kalyvas AV, Hughes M, Koutsarnakis C, Moris D, Liakos F, Sakas DE, et al. Efficacy, complications and cost of surgical interventions for idiopathic intracranial hypertension: a systematic review of the literature. *Acta Neurochir (Wien)*. 2017;159:33-49.

49. Dinkin MJ, Patsalides A. Venous sinus stenting for idiopathic intracranial hypertension: Where are we now? *Neurol Clin.* 2017;35:59-81.
50. Lin JP, Zhang SD, He FF, Liu MJ, Ma XX. The status of diagnosis and treatment to intracranial hypotension, including SIH. *J Headache Pain.* 2017;18(1):4.
51. Pattichis A, Slee M. CSF hypotension: A review of its manifestations, investigation and management. *J Clin Neurosci.* 2016;34:39-43.
52. Kranz PG, Malinzak MD, Amrhein TJ, Gray L. Update on the diagnosis and treatment of spontaneous intracranial hypotension. *Curr Pain Headache Rep.* 2017;21:37.
53. Schievink WI, Deline CR. Headache secondary to intracranial hypotension. *Curr Pain Headache Rep.* 2014;18:457.
54. Steenerson K, Halker R. A practical approach to the diagnosis of spontaneous intracranial hypotension. *Curr Pain Headache Rep.* 2015;19:35.
55. Kranz PG, Luetmer PH, Diehn FE, Amrhein TJ, Tanpitukpongse TP, Gray L. Myelographic techniques for the detection of spinal CSF leaks in spontaneous intracranial hypotension. *Am J Roentgenol.* 2016;206(1):8-19.
56. Schievink WI, Dodick DW, Mokri B, Silberstein S, Bousser MG, Goadsby PJ. Diagnostic criteria for headache due to spontaneous intracranial hypotension: A perspective. *Headache.* 2011;51:1442-4.
57. Graff-Radford SB, Schievink WI. High-pressure headaches, low-pressure syndromes, and CSF leaks: diagnosis and management. *Headache.* 2014;54:394-401.
58. Arévalo-Rodríguez I, Muñoz L, Godoy-Casasbuenas N, Ciapponi A, Arévalo JJ, Boogaard S, et al. Needle gauge and tip designs for preventing post-dural puncture headache (PDPH). *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;4:CD010807.
59. Amorim JA, Gomes de Barros MV, Valença MM. Post-dural (post-lumbar) puncture headache: Risk factors and clinical features. *Cephalalgia.* 2012;32:916-23.
60. Nath S, Koziarz A, Badhiwala JH, Alhazzani W, Jaeschke R, Sharma S, et al. Atraumatic versus conventional lumbar puncture needles: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2018;391:1197-204.
61. Peralta F, Devroe S. Any news on the postdural puncture headache front? *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2017;31:35-47.
62. Arévalo-Rodríguez I, Ciapponi A, Roqué i Figuls M, Muñoz L, Bonfill Cosp X. Postural and fluids for preventing post-dural puncture headache. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;3:CD009199.
63. Basurto Ona X, Osorio D, Bonfill Cosp X. Drug therapy for preventing post-dural puncture headache. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(7):CD007887.
64. Katz D, Beilin Y. Review of the alternatives to epidural blood patch for treatment of postdural puncture headache in the parturient. *Anesth Analg.* 2017;124:1219-28.
65. Gómez-Aranda F, Cañadillas F, Martí-Massó JF, Díez-Tejedor E, Serrano PJ, Leira R, et al. Pseudomigraine with temporary neurological symptoms and lymphocytic pleocytosis. A report of 50 cases. *Brain.* 1997;120:1105-13.
66. Barón J, Mulero P, Pedraza MI, Gamazo C, de la Cruz C, Ruiz M, et al. HaNDL syndrome: Correlation between focal deficits topography and EEG or SPECT abnormalities in a series of 5 new cases. *Neurologia.* 2016;31(5):305-10.
67. Guillan M, DeFelipe-Mimbrera A, Alonso-Cánovas A, Matute MC, Vera R, Cruz-Culebras A, et al. The syndrome of transient headache and neurological deficits with cerebrospinal fluid lymphocytosis mimicking an acute stroke. *Eur J Neurol.* 2016;23:1235-40.



68. Segura T, Hernández-Fernández F, Sánchez-Ayaso P, Lozano E, Abad L. Usefulness of multimodal MR imaging in the differential diagnosis of HaNDL and acute ischemic stroke. *BMC Neurology*. 2010;10:120.
69. Quintas S, López Ruiz R, Trillo S, Gago-Veiga AB, Zapata-Wainberg G, Dotor García-Soto J, et al. Clinical, imaging and electroencephalographic characterization of three cases of HaNDL syndrome. *Cephalalgia*. 2018;38:1402-6.
70. Pascual J, González-Mandly A, Martín R, Oterino A. Headaches precipitated by cough, prolonged exercise or sexual activity: a prospective etiological and clinical study. *J Headache Pain*. 2008;9(5):259-66.
71. Álvarez R, Ramón C, Pascual J. Clues in the differential diagnosis of primary vs secondary cough, exercise, and sexual headaches. *Headache*. 2014;54:1560-2.
72. Beretta E, Vetrano IG, Curone M, Chiapparini L, Furlanetto M, Bussone G, et al. Chiari malformation-related headache: outcome after surgical treatment. *Neurol Sci*. 2017;38(Suppl 1):S95-8.
73. Curone M, Valentini LG, Vetrano I, Beretta E, Furlanetto M, Chiapparini L, et al. Chiari malformation type 1-related headache: the importance of a multidisciplinary study. *Neurol Sci*. 2017;38(Suppl 1):S91-3.
74. Cui Y, Liu X, Shi L, Gao Z. Efficacy and safety of phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors in treating erectile dysfunction after bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. *Andrologia*. 2016;48:20-8.
75. Yuan H, Silberstein SD. Histamine and migraine. *Headache*. 2018;58(1):184-93.
76. Worm J, Falkenberg K, Olesen J. Histamine and migraine revisited: mechanisms and possible drug targets. *J Headache Pain*. 2019;20(1):30.
77. Ferrari A, Tfelt-Hansen PC. Headache as an adverse reaction to medication. En: Martelletti P, Steiner TJ, editores. *Handbook of headache*. Milan: Springer; 2011; p. 651-63.
78. Bitzer J, Banal-Silao MJ, Ahrendt HJ, Restrepo J, Hardtke M, Wissinger-Graefenhahn U, et al. Hormone withdrawal-associated symptoms with ethinylestradiol 20 µg/drospirenone 3 mg (24/4 regimen) versus ethinylestradiol 20 µg/desogestrel 150 µg (21/7 regimen). *Int J Womens Health*. 2015;7:501-9.
79. Fava GA, Gatti A, Belaise C, Guidi J, Offidani E. Withdrawal symptoms after selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation: A systematic review. *Psychother Psychosom*. 2015;84:72-81.

Capítulo 9

CEFALEAS SECUNDARIAS II



David Ezpeleta Echávarri, Luis Carlos Álvaro González,
Jordi González Menacho, Juanjo Ruiz Ezquerro,
Fernando Velasco Juanes

INTRODUCCIÓN

Este capítulo de la Guía aborda el resto de cefaleas secundarias (grupos 9 a 12 de la Clasificación Internacional de Cefaleas 3.^a edición [CIC-3])¹. Salvo en el grupo 9, cefalea atribuida a infección, cuya jerarquización prácticamente ha duplicado el número de posibles diagnósticos en relación con la segunda edición de la clasificación al diferenciar las principales cefaleas en agudas o crónicas, y su comentario una a una hubiera sido prolijo e innecesario, el resto de cefaleas de este capítulo se ha ordenado respetando el esquema de la actual clasificación, ya que: o son cefaleas frecuentes, o fáciles de reconocer y por su carácter secundario fáciles de tratar y resolver, o en ello puede estar la vida del paciente, o son controvertidas y merecen atención.

CEFALEA ATRIBUIDA A INFECCIÓN

Este apartado se ocupa de las cefaleas secundarias a infecciones intracraneales y sistémicas. Las cefaleas secundarias a infecciones que se originan en estructuras extracraneales aledañas (oído, senos paranasales, dientes, etc.) se catalogan de manera independiente (*vide infra*), si bien dichas estructuras pueden originar, por vecindad, infecciones intracraneales.

La CIC-3 hace hincapié en los métodos diagnósticos de cada tipo de infección (bacteriana, vírica, fúngica o parasitaria), recomendando estudios serológicos, proteína C reactiva (PCR) y otros parámetros en suero y líquido cefalorraquídeo según la sospecha clínica. No es objeto de esta Guía reproducirlos aquí, pues el lector puede consultarlos en la publicación original¹ o en cualquier tratado de infectología.

La diferenciación entre cefalea aguda, crónica o persistente, que se aplica (especialmente las dos primeras) a gran parte de las cefaleas de este grupo, se fundamenta en la resolución de la infección y un marco temporal menor o mayor de 3 meses. Si la causa no se resuelve pasados 3 meses y la cefalea sigue presente, se considera crónica, pero si la causa se resuelve y la cefalea sigue presente pasados 3 meses, se cataloga como persistente.

Dada la alta frecuencia de cefaleas primarias y de fiebre de origen benigno en la población general, el dilema clínico de si se está ante un proceso potencialmente grave es habitual en el frente asistencial diario, especialmente en atención primaria. En efecto, la cefalea es un síntoma frecuente en muchas infecciones sistémicas y suele ser el primer y más común de los síntomas en las infecciones intracraneales².



Los criterios de alarma son bien conocidos, como fiebre, meningismo, síntomas y signos de hipertensión intracraneal, confusión, signos focales en la exploración neurológica o crisis epilépticas, entre otros, pudiéndose presentar en diversas combinaciones según el patógeno responsable afecte predominantemente al espacio subdural, leptomenígeo o cerebral. Es importante recordar que los criterios clásicos de alarma pueden modularse a la baja e incluso estar ausentes en niños, ancianos y pacientes inmunodeprimidos, quedando el diagnóstico etiológico temprano a merced de la sagacidad y experiencia del clínico.

Otro aspecto general que no hay que olvidar relacionado indirectamente con este grupo de cefaleas es la posibilidad de cefaleas secundarias iatrógenas, como las producidas por algunos antibióticos o ciertos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y, un hecho obvio, el síndrome de hipotensión intracraneal debido a repetidas punciones lumbares, cuya cefalea de características ortostáticas y sus potenciales complicaciones se tratan en el Capítulo 8 de esta Guía.

Cefalea atribuida a infección intracraneal

Se trata de una cefalea *de novo*, en estrecha relación temporal con una infección intracraneal, que en la mayoría de los casos se resuelve tras la remisión de la infección. La CIC-3 diferencia entre cefalea atribuida a: meningitis o meningoencefalitis bacteriana; meningitis o encefalitis vírica; micosis u otra parasitosis intracraneal; y absceso cerebral, empiema subdural y otras infecciones cerebrales localizadas.

Las meningoencefalitis producen, generalmente, un dolor de cabeza de gran intensidad, difuso o localizado en la nuca, con frecuencia pulsátil, acompañado de rigidez nuchal, fiebre, fotofobia, postración, náuseas, vómitos y en ocasiones alteración del nivel de consciencia (síndrome meníngeo)³. La cefalea atribuida a absceso cerebral suele ser más sorda, constante, se agrava con el esfuerzo y puede no acompañarse de síndrome meníngeo. La cefalea debida a empiema subdural es más probable que se manifieste de forma lateralizada y su intensidad suele ir paralela al crecimiento de este o a sus complicaciones, como la rotura.

Hay que tener siempre presente que las cefaleas atribuidas a infección intracraneal en ocasiones imitan a las cefaleas primarias habituales (migraña, cefalea tipo tensión e incluso otras) y pueden aparecer en pacientes con cefaleas primarias previas, manifestándose con un empeoramiento en la intensidad, la frecuencia de las crisis o ambas. Además, los tratamientos específicos de algunas cefaleas primarias, como los triptanes, pueden mejorar la cefalea de origen meníngeo (infeccioso o por sangrado), desconcertando al clínico y retrasando el diagnóstico correcto^{4,5}.

Otra consideración clave, se insiste, es que la ausencia de cefalea no excluye una infección intracraneal. Niños, ancianos y principalmente los pacientes inmunodeprimidos son poblaciones que no siempre desarrollan el síndrome meníngeo característico. La CIC-3 reconoce de forma explícita los siguientes grupos de riesgo que aplica fundamentalmente a las micosis intracraneales: 1) Individuos con neutropenia significativa (< 500 neutrófilos/ mm^3) detectada en relación temporal con la infección. 2) Individuos que han recibido trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas. 3) Individuos que sigan un tratamiento esteroideo crónico (prednisona a dosis de $0,3$ mg/kg/día o equivalente durante más de 3 semanas). 4) Individuos que siguen o han seguido (en los últimos 90 días) un tratamiento con fármacos inmunodepresores (ciclosporina, antifactor de necrosis tumoral, anticuerpos monoclonales, análogos de nucleósidos). 5) Individuos con inmunodeficiencia hereditaria grave¹.

La demostración de una infección intracraneal se fundamenta en la detección del agente patógeno en el líquido cefalorraquídeo o las muestras adecuadas en cada caso (**nivel de evidencia I, grado de recomendación A**). Ante la sospecha de una meningitis bacteriana aguda, y en ausencia de focalidad neurológica franca, la muestra de líquido y el tratamiento antibiótico deben hacerse cuanto antes. En este sentido, se ha propuesto que la alteración del estado mental no sea una contraindicación de punción lumbar sin neuroimagen, quedando demostrado que el tratamiento precoz en los casos sin tomografía craneal previa a la punción (con menor tiempo puerta-antibiótico) mejora el pronóstico (**nivel de evidencia II, grado de recomendación B**), y sugiriéndose una revisión de las guías clínicas internacionales sobre esta cuestión⁶. Finalmente, el tratamiento de cada uno de estos tipos de cefalea secundaria se basa en analgésicos, medidas de soporte y la terapia antimicrobiana más indicada en cada caso.

Cefalea atribuida a infección sistémica

Se trata de una cefalea *de novo*, en estrecha relación temporal con una infección sistémica, de duración variable, que desaparece habitualmente en las 72 horas que siguen a la remisión de la infección. La CIC-3 diferencia entre cefalea atribuida a infección bacteriana sistémica, infección vírica sistémica y otra infección sistémica.

En general, las características de este tipo de cefalea son poco específicas y no ayudan al diagnóstico etiológico del proceso infeccioso. Asimismo, se han descrito casos de migraña, cefalea tipo tensión y cefalea en racimos inducidos o agravados por infecciones extracefálicas. La etiopatogenia de las cefaleas debidas a infección sistémica no es bien conocida, pero se admite que no son exclusivamente un efecto de la fiebre^{1-3,7}. Para diferenciar esta cefalea de la atri-



buida a infección intracraneal puede ser preciso realizar una punción lumbar. El tratamiento se fundamenta en antipiréticos, AINE y, obviamente, la terapia más específica posible de la infección causal.

Dada la enorme trascendencia de la pandemia por el virus SARS-CoV-2 y su carácter histórico, cabe hacer aquí una breve mención a la relación entre COVID-19 y cefalea. El dolor de cabeza puede ser uno de los síntomas de la infección aguda y hay que contemplarlo como atribuido al carácter sistémico de la infección. En las series más recientes, la cefalea se ha descrito entre el 6% y el 23% de los pacientes⁸. En el momento de terminar esta obra, poco o nada puede decirse sobre una potencial cefalea crónica o persistente relacionada con la COVID-19, si bien cabe aventurar la posible emergencia de cefaleas post-COVID-19 de muy diversa índole, grupo 12 de la CIC-3 incluido.

CEFALEA ATRIBUIDA A TRASTORNO DE LA HOMEOSTASIS

Cefalea atribuida a hipoxia, hipercapnia o ambas

Se trata de cefaleas *de novo* que aparecen en relación temporal con el inicio agudo de la hipoxia ($\text{PaO}_2 < 70 \text{ mmHg}$) o en personas expuestas a ella de forma crónica. Este apartado incluye las cefaleas relacionadas con grandes alturas, vuelos en avión, inmersión y síndrome de apnea del sueño.

Cefalea de las grandes alturas

La ascensión a altitudes por encima de los 2.500 metros en personas no aclimatadas puede provocar diferentes situaciones que cursan con cefalea^{9,10}. La cefalea de las grandes alturas aparece en el 80% de los sujetos que ascienden a 2.500-3.000 o más metros. Es más frecuente en personas con antecedentes de migraña y en situaciones de hidratación menor de 2 litros de agua al día, baja saturación de oxígeno, agotamiento¹¹ y expectativas sobre el dolor¹².

La enfermedad de las montañas, o "mal de altura", es menos frecuente pero mucho más grave. El diagnóstico, puramente clínico, se ha de considerar ante síntomas que recuerdan a la intoxicación etílica en personas que han ascendido a alturas superiores a 2.000 metros sin aclimatación previa entre 6-12 horas antes o incluso el día antes, o a otras alturas mayores si partían de altitudes superiores a aquella¹³. En particular, requiere la presencia de cefalea y al menos uno de los siguientes síntomas: náuseas, vómitos o anorexia, debilidad generalizada, mareo o insomnio, según el baremo utilizado en el Cuestionario de Mal de Altura del

Lago Louise, que puntúa la gravedad de 0 a 15 puntos y establece el diagnóstico a partir de 3 puntos en personas con ascensos recientes y cefalea (**nivel de evidencia I, grado de recomendación A**). Este cuestionario está validado en castellano¹⁴. El trastorno se puede prevenir haciendo períodos de aclimatación en los 2 días previos y, en alturas superiores a los 3.000 metros, programando ascensiones de 300 a 500 metros cada día, con un día de descanso cada 3-4 días (la aclimatación a alturas mayores de 5.500 metros durante largos períodos no es posible). También son útiles la oxigenoterapia nocturna (< 2 l/min, mediante gafas nasales), así como acetazolamida a dosis de 125 mg/12 h durante 2 días si la altitud se mantiene, o de forma continuada si se prosigue con el ascenso. En caso de intolerancia a acetazolamida se aconseja dexametasona 8 mg/24 h repartidos en 2-4 tomas o budesonida¹⁵. Si pese a la prevención aparece la clínica, se debe tratar con un día de reposo, AINE para la cefalea y, cuando esta es grave, oxigenoterapia y dos dosis de acetazolamida 250 mg en 8 horas o dexametasona 4 mg cada 6 horas. En caso de confusión, ataxia o disnea en reposo con hipotermia relativa, el descenso y el tratamiento deben iniciarse de forma inmediata¹³.

Si no se trata, se puede desarrollar edema pulmonar o cerebral con riesgo vital, habiéndose relacionado con microhemorragias en el cuerpo calloso que persisten durante años¹⁶. Su diagnóstico se basa en datos clínicos, estudios de neuroimagen y pruebas de laboratorio que permitan excluir causas habituales de encefalitis cuando se crea indicado. El edema cerebral se reduce con el descenso del paciente a alturas menores y una carga de 8 mg de dexametasona seguida de 4 mg/6 h¹³. Para el edema pulmonar puede ser necesario el uso de nifedipino, inhibidores de la 5-fosfodiesterasa o dexametasona, además de otras medidas.

Cefalea atribuida a vuelos en avión

Se trata de una cefalea recurrente caracterizada por episodios de dolor de gran intensidad y breve duración (< 30 min) que requiere dos de las siguientes características para su diagnóstico: unilateralidad, localización frontoorbitaria y cualidad punzante, sin otros síntomas acompañantes. En el 85% de los casos aparece durante el aterrizaje¹⁷. Esta cefalea se introdujo en la CIC-3 beta. Se ha reportado una frecuencia del 4% en pacientes valorados en consultas de cefalea y con experiencias de vuelo, y nunca en el primer vuelo¹⁸. Se cree que podría deberse a la interrelación entre factores anatómicos, factores relacionados con el vuelo (altitud, presión de aire en la cabina y velocidad de variación de ambas) y circunstancias que puedan empeorar la ventilación de los senos, como la presencia de edema mucoso sinusal. Se ha de recordar que durante el vuelo en cualquier aeronave puede aparecer dolor craneal en relación con crisis de cefaleas primarias ya preexistentes, por sinusitis mediante un mecanismo de



barotrauma e incluso por deshidratación durante la permanencia en la cabina. Por lo tanto, para confirmar la existencia de un caso de cefalea atribuible a vuelos en avión, deberían considerarse primero dichas cefaleas y descartarse la posibilidad de lesiones intracraneales que aparecen o se descompensan durante el vuelo. En este sentido, se han descrito las siguientes: neumoencéfalo, hematoma subdural, trombosis de senos venosos intracraneales y meningioma. El tratamiento preventivo recomendado en esta peculiar cefalea incluye AINE, junto con descongestionantes nasales durante la hora previa al vuelo¹⁹ (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación del Grupo de Estudio de Cefaleas de la Sociedad Española de Neurología [GECSEN]**). Los triptanes también pueden ser eficaces²⁰, e incluso es posible jugar con su vida media según sea la duración del vuelo.

Cefalea por inmersión

La cefalea aparece en alrededor del 20% de los buceadores durante la inmersión por debajo de los 10 metros, sin que se relacione con enfermedad por descompresión. Sus características son poco definidas y mejora en una hora con oxigenoterapia al 100%. Durante la inmersión puede aparecer cefalea en relación con otras causas, desde cefaleas primarias preexistentes a diversas situaciones relacionadas con el buceo, como exposición a bajas temperaturas (cefalea por estímulo frío, que se puede prevenir con el equipo adecuado), cefalea cervicogénica, dolor por disfunción de la articulación temporomandibular, cefalea por ejercicio, cefalea por compresión de la mascarilla, barotrauma nasal u ótico y otras más graves relacionadas con intoxicación por dióxido de carbono, monóxido de carbono, enfermedad por descompresión y embolismo gaseoso²¹⁻²³.

Cefalea por apnea del sueño

Se trata de una cefalea matutina, de duración menor a 4 horas y características poco específicas (sorda, opresiva, sin sonofobia, fotofobia ni náuseas) que habitualmente se presenta más de 15 días al mes. Ninguno de estos datos es obligatorio para el diagnóstico siempre que se cumplan los criterios de relación temporal entre la cefalea y el inicio o empeoramiento de la apnea del sueño, o su mejoría tras la resolución de las apneas. La confirmación diagnóstica se obtiene mediante la demostración del síndrome de apnea del sueño (SAHS) por polisomnografía²⁴⁻²⁶. Los síntomas suelen mejorar con la reducción de peso y la eliminación de factores que empeoran las apneas, como el consumo de tabaco, alcohol y sedantes. La cefalea cede con el tratamiento de las apneas mediante aplicación de presión positiva sobre la vía aérea (CPAP) (**nivel de evidencia I, grado de recomendación A**). En casos rebeldes o si no se tolera la CPAP, la uvulopalatofaringoplastia y otras técnicas pueden solucionar la sintomatología.

Cefalea por diálisis

Se trata de una cefalea de nueva aparición durante la hemodiálisis (habitualmente no con la diálisis peritoneal), que ocurre en alrededor de un tercio de los pacientes²⁷, más frecuente en hombres, y típicamente a partir de la tercera hora de diálisis²⁸. Dura menos de 4 horas en 2 de cada 3 pacientes²⁷, es bilateral, no pulsátil, sin síntomas asociados y suele resolverse en menos de 72 horas²⁸. Se ha relacionado con hipertensión e hipotensión arterial, niveles de magnesemia, natremia y ansiedad. Es más frecuente en personas que tenían cefalea frecuente previamente a la diálisis. Ha de descartarse una cefalea por privación de cafeína en aquellos pacientes que la consumen en exceso, dado que la hemodiálisis elimina la cafeína rápidamente. De manera característica, esta cefalea desaparece tras el trasplante renal.

Cefalea atribuida a hipertensión arterial

Esta cefalea se define como aquella que aparece en pacientes con demostración de hipertensión arterial sistólica ≥ 180 mmHg y/o diastólica ≥ 120 mmHg, y se considera demostrada la relación entre cefalea e hipertensión cuando la primera aparece o empeora paralelamente a la segunda o, al contrario, cuando ambas mejoran. La relación entre hipertensión arterial moderada y cefalea no está clara. No debe olvidarse que algunos fármacos hipotensores pueden producir cefalea como efecto secundario. En este apartado se distinguen varios subtipos.

Cefalea atribuida a feocromocitoma

El feocromocitoma es causa de cefalea en el 50-80% de los casos, ya sea por crisis hipertensivas o por el efecto de péptidos vasoactivos. La cefalea es uno de sus síntomas más frecuentes e incluso su forma de presentación. Se caracteriza por su aparición en minutos y su corta duración, habitualmente menos de una hora, casi siempre bilateral, en cualquier localización, pero frecuentemente en la región occipital²⁹, aunque en niños puede ser frontal³⁰. En los casos en que el feocromocitoma se localiza en la vejiga urinaria, la cefalea puede aparecer tras la micción en el 50% de los casos³¹. Un hecho característico es su aparición en relación con crisis hipertensivas. La probabilidad de tener un feocromocitoma se multiplica casi por 15 si un paciente hipertenso presenta la tríada de cefalea, palpitaciones y sudoración³², siendo la ansiedad otro de los síntomas frecuentes en estos pacientes. El diagnóstico se establece por la demostración de una excreción aumentada de catecolaminas o sus metabolitos, que puede verificarse analizando una muestra de orina de 24 horas recogida cuando el paciente está hipertenso o sintomático. Las técnicas de imagen (resonancia magnética [RM], tomografía computarizada [TC], tomografía de emisión monofotónica [SPECT])



y tomografía por emisión de positrones [PET]) permiten localizar el tumor y excluir una enfermedad metastásica o tumores múltiples. El tratamiento farmacológico consiste en antagonistas de los receptores α_1 adrenérgicos (prazosina, terazosina, doxazosina, fenoxibenzamina), bloqueantes α y β (labetalol) y bloqueantes de los canales de calcio. El tratamiento definitivo es la cirugía.

Cefalea atribuida a crisis hipertensiva sin encefalopatía hipertensiva

Esta cefalea, preferentemente bilateral, pulsátil y que se exacerba con la actividad física¹, se caracteriza por aparecer en relación con crisis hipertensivas, sin que se pueda demostrar una encefalopatía hipertensiva, entendiéndose como crisis hipertensiva la elevación paroxística de la tensión arterial sistólica ≥ 180 mmHg o diastólica ≥ 120 mmHg, sin relación con tóxicos vasopresores o fármacos que se ha de comprobar por anamnesis. Esta situación es probable en relación con fallo de los reflejos barorreceptores (endarterectomía carotídea o irradiación cervical) o tumores de células cromafines. El tratamiento recomendado es clonidina.

Cefalea atribuida a encefalopatía hipertensiva

Se considera en este grupo a la cefalea que aparece en el contexto de elevaciones de la presión arterial sistólica ≥ 180 mmHg o diastólica ≥ 120 mmHg junto con síntomas de encefalopatía (confusión, somnolencia, alteraciones de los campos visuales o crisis comiciales), pero se ha de recordar que las personas sin historia de hipertensión arterial crónica pueden presentar encefalopatía hipertensiva con cifras de presión arterial inferiores a las citadas³⁰. El dolor ha de cumplir dos de estas tres características: difuso, pulsátil, empeora con la actividad física, y para el diagnóstico se requiere que los síntomas se alivien con la corrección de las cifras de hipertensión. Se cree que aparece cuando la respuesta vasoconstrictora al exceso de presión arterial se ve superada por esta última, condicionando un aumento de la permeabilidad capilar y finalmente edema cerebral que suele afectar de forma predominante a la sustancia blanca parietooccipital, hecho que puede demostrarse por RM (síndrome de encefalopatía posterior reversible), si bien en los últimos años se han publicado numerosos casos de afectación más patente en tronco, cerebelo y ganglios basales. El tratamiento es sintomático, además del control de la presión arterial.

Cefalea atribuida a preeclampsia o eclampsia

Se trata de una cefalea desarrollada durante el embarazo o en el puerperio (hasta 4 semanas después del parto) en relación con períodos de presión arterial elevada ($> 140/90$ mmHg en dos determinaciones separadas más de 4 horas),

con proteinuria > 0,3 g/24 h, que se resuelve en 7 días tras el tratamiento efectivo de la hipertensión. No suele haber focalidad neurológica, aunque no es raro encontrar hiperreflexia y *clonus*. En algunos casos, esta situación evoluciona a eclampsia, ya sea progresiva o bruscamente, añadiéndose entonces crisis comiciales a la clínica. Es importante reconocer la sintomatología porque la cefalea suele preceder a las crisis en la mayoría de los casos. La eclampsia aparece a partir de la semana 20 de embarazo (el 90% a partir de la semana 28)³³.

Es una situación grave que hay que diagnosticar y tratar rápidamente, controlando la presión arterial para evitar sus temibles complicaciones para la madre y el feto. En la eclampsia, las técnicas de imagen pueden demostrar infartos cerebrales, hemorragias, vasoconstricción, disección arterial y edema vasogénico o citotóxico. Si la hipertensión es grave se precisará hidralazina o labetalol parenterales y profilaxis de las crisis con sulfato de magnesio endovenoso (**nivel de evidencia I, grado de recomendación A**).

Cefalea atribuida a disreflexia autonómica

Esta cefalea se inicia de forma súbita e intensa y se acompaña de hipertensión arterial, taquicardia e hipersudoración craneal al nivel de la lesión medular. Se cree que se origina por la hiperactividad parasimpática que aparece en las regiones craneales a las lesiones medulares causantes de la disreflexia autonómica y que cursa con hiperactividad simpática por debajo de la lesión³⁴. Dado que la disreflexia autonómica es la complicación más frecuente de las lesiones medulares craneales a T6 (aparece hasta en el 92,8% de los pacientes con estas lesiones³⁵), en esta cefalea es importante reconocer su origen para orientar el tratamiento de forma adecuada, que incluye la eliminación de los factores desencadenantes, como estímulos nociceptivos o no nociceptivos principalmente relacionados con el tracto urinario.

Cefalea atribuida a hipotiroidismo

La cefalea atribuida a hipotiroidismo se considera un síntoma común en esta entidad, pues la sufre un 40% de los pacientes con hipotiroidismo³⁶. Está descrita tanto en formas clínicas como subclínicas de este. El interés de esta cefalea deriva del hecho de que puede ser causa de empeoramiento de cefaleas primarias, especialmente de migraña. Asimismo, se ha considerado que en la cefalea diaria persistente de reciente comienzo es una causa de obligada exclusión³⁷.

Tanto el hipotiroidismo como la migraña son trastornos de elevada prevalencia en la población general: 7% y 10%, respectivamente³⁸. Por ello, puede haber aso-



ciaciones casuales de ambas entidades. Para que exista una verdadera cefalea atribuida a hipotiroidismo se requiere de criterios etiológicos de temporalidad y de respuesta terapéutica, tal como señala la CIC-3: aparición próxima en el tiempo, empeoramiento paralelo y remisión de la cefalea al tratar el hipotiroidismo¹.

Los rasgos clínicos habituales de esta cefalea son la bilateralidad, el carácter sordo persistente y la falta de pulsatilidad. Es más frecuente en mujeres y en casos con antecedentes de migraña. Si coexiste con rasgos de esta cefalea primaria, deben diagnosticarse ambas entidades y considerar la forma asociada a hipotiroidismo como factor de agravamiento de la migraña. Este factor está probablemente detrás de una reciente publicación en la que, en una amplia serie de casos de hipotiroidismo, los rasgos clínicos dominantes de la cefalea fueron: unilateralidad, carácter pulsátil e intermitente y dolor intenso³⁹. Dado que la mitad de los pacientes con hipotiroidismo tenían migraña previa, es probable que simplemente se trate de un factor de empeoramiento de esta³⁹. En sentido inverso, otro trabajo ha postulado el mayor riesgo de aparición de hipotiroidismo en casos de cefaleas primarias preexistentes, que aumenta un 40% si se trata de migraña⁴⁰. Se piensa que este efecto sería la consecuencia de la respuesta inflamatoria sistémica que acompaña a la migraña, que llevaría hasta una tiroiditis de Hashimoto y esta al hipotiroidismo. Finalmente, debe valorarse y descartarse la potencial existencia de un tumor hipofisario como causa del hipotiroidismo –en el contexto de panhipopituitarismo– y de la cefalea.

Cefalea atribuida a ayuno

Esta cefalea se caracteriza por aparecer tras ayunos superiores a 8 horas y por remitir con la ingesta. El fenotipo clínico es tensional^{41,42}. Es más frecuente en pacientes con antecedentes tanto de migraña como de cefalea tipo tensión. En ayunos sociales, como los del *Yom Kippur* o el Ramadán, se ha estimado una incidencia del 37-39%⁴¹. Cuanto mayor es la duración del ayuno, mayor es el riesgo de la cefalea. Por otra parte, el ayuno puede empeorar las cefaleas preexistentes, sobre todo la migraña, de cuyos rasgos clínicos deben diferenciarse para hacer un diagnóstico y tratamiento adecuados⁴². Se ha descrito un único caso de cefalea por hipotensión licuoral empeorada por el ayuno del Ramadán⁴³.

Entre los mecanismos capaces de producir esta cefalea se han citado, en primer lugar, la abstinencia de cafeína y la hipoglucemia, por lo que como medidas preventivas se han aconsejado la toma de café bien cargado previamente al ayuno^{41,44,45} y evitar que en esa comida haya dulces elaborados, para así reducir el riesgo de hipoglucemias por rebote^{44,45}. No obstante, no existen evidencias del papel de la cafeína y el mecanismo de hipoglucemia tiene poca plausibilidad:

nunca se ha demostrado en estos pacientes y la cefalea no es un síntoma descrito en las series más amplias de hipoglucemia⁴⁶. Otros mecanismos citados son la abstinencia de tabaco, la alteración del ritmo de sueño o la deshidratación^{41,45}, para los que la evidencia disponible es aún menor.

Cefalalgia cardíaca

Se trata de una cefalea debida a isquemia miocárdica. Por ello, aparece típicamente en varones en edad madura con factores de riesgo vascular y durante esfuerzos físicos. Suele ser una cefalea de moderada a intensa, asociada a náuseas y con frecuencia a palidez. Estos rasgos clínicos pueden hacer que se confunda con una migraña, lo que puede resultar catastrófico si lleva a prescribir triptanes o ergóticos –con efecto vasoconstrictor– a un paciente con cardiopatía isquémica, de aquí que resulte capital saber identificarla⁴⁷. Al igual que la migraña, puede asociar dolor cervical⁴⁸.

La cefalalgia cardíaca no siempre se asocia con esfuerzos, ya que puede aparecer en reposo o como primera manifestación de la isquemia miocárdica⁴⁹. La sospecha, que nos permitiría prevenir un infarto agudo de miocardio, debe confirmarse con electrocardiograma y marcadores enzimáticos –en caso de presenciarse en fase aguda– o mediante pruebas de esfuerzo o escintigrafía cardíaca. El tratamiento con vasodilatadores coronarios en fase aguda, o mediante revascularización cardíaca, resultará resolutivo también para la cefalea^{47,48}.

La migraña puede desencadenarse por esfuerzos (en cuyo caso cabe esperar pulsatilidad y fonofobia o fotofobia, ausentes en la cefalea cardíaca), puede empeorar con los mismos o puede generar dolor torácico. En ausencia de una explicación mejor, esta última situación se correspondería con un aura migrañosa, que puede asociar síntomas visuales o presentarse solo con parestesias y dolor en el hemitórax y brazo izquierdos⁵⁰. El patrón de extensión de la misma ayuda a una adecuada identificación.

Cefalea atribuida a otro trastorno de la homeostasis

Se han descrito otros trastornos de la homeostasis asociados a cefalea. En este cajón de sastre se incluyen entidades tan dispares como: anemia, enfermedad de Addison, síndrome de Cushing, púrpura trombocitopénica trombótica, plasmaféresis, síndrome por anticuerpos antifosfolípidicos, hipernatremia, hiperglucemia, hipercalcemia, lupus eritematoso sistémico y fibromialgia, entre otros. No existen evidencias suficientes para poder hablarse de entidades propias, por lo que la CIC-3 no les asigna códigos individualizados¹.



CEFALEA O DOLOR FACIAL ATRIBUIDOS A TRASTORNOS DEL CRÁNEO, CUELLO, OJOS, OÍDOS, NARIZ, SENOS PARANASALES, DIENTES, BOCA U OTRAS ESTRUCTURAS FACIALES O CRANEALES

Son formas muy comunes de cefalea. Con frecuencia se diagnostican de forma errónea, ya sea por falta de especificidad (diagnóstico de una cefalea secundaria inexistente) o de sensibilidad (pasan desapercibidas). El diagnóstico adecuado precisa de criterios causales de temporalidad: coincidencia en el tiempo de la cefalea y el trastorno supuestamente responsable, empeoramiento simultáneo de ambos procesos y resolución de la cefalea con la mejoría o cura del trastorno causal. Por otra parte, estos trastornos pueden ser causa de empeoramiento de cefaleas primarias preexistentes. En esta situación, deben hacerse ambos diagnósticos¹.

Cefalea atribuida a trastorno óseo craneal

La mayoría de las lesiones de los huesos craneales son clínicamente silentes, por lo que se trata de una forma inusual de cefalea. Sin embargo, se consideran dolorosas aquellas que destruyen el periostio, como osteomielitis, mieloma múltiple, metástasis y enfermedad de Paget. Suelen ocasionar dolor local extendido a la vecindad, con preferencia por la localización en mastoides y peñasco. La relación temporal del dolor suele ser evidente; además, la cefalea desaparece en menos de 3 meses tras la resolución de la lesión¹. Existen lesiones benignas que son causa de dolor local sobre su zona de asiento óseo, aunque por sus características clínicas se ha considerado que se correspondían con formas clínicas primarias como la cefalea numular⁵¹.

Cefalea atribuida a trastorno del cuello

Cefalea cervicógena

La cefalea cervicógena (CC) es un tipo de dolor referido que se origina en estructuras cervicales. Se trata de una entidad muy debatida en la literatura médica debido a que su diagnóstico de confirmación es complejo: requiere de bloqueo anestésico de las estructuras cervicales responsables del dolor, con lo que se logrará su desaparición⁵²⁻⁵⁵. Dicha técnica, en sentido estricto, precisa ser realizada bajo control radiológico, no disponible en todos los centros, así que en la mayoría de las ocasiones su diagnóstico será solo el de una forma probable o posible, de acuerdo con criterios puramente clínicos (*vide infra*). La presencia de signos artrósicos degenerativos en la columna cervical no se acepta como criterio diagnóstico, dado que no son más frecuentes que en la población

general. En cambio, sí es aceptable el hallazgo de otras lesiones como traumatismos, infecciones locales, artritis reumatoide o enfermedad de Paget, siempre y cuando existan criterios de temporalidad y de simultaneidad en la evolución y respuesta terapéutica de estas lesiones y de la cefalea.

La prevalencia del trastorno varía dependiendo de la población estudiada y de la forma más o menos exigente con que se apliquen los criterios clínicos. En la población general oscila del 1% al 4%⁵²; puede llegar al 17,5% en los grupos de enfermos con cefaleas de intensidad grave y al 53% tras latigazos cervicales⁵³. Es más frecuente en menores de 50 años. En este grupo, la mitad sufre abuso de analgesia y el 40% concurre con migraña⁵⁴, datos de indudable interés clínico.

El mecanismo por el que aparece la cefalea tiene en cuenta dos factores:

- 1) La existencia de zonas con alta sensibilidad dolorosa en la columna cervical: músculos interespinosos, articulaciones facetarias y discos intervertebrales.
- 2) La convergencia de estos estímulos dolorosos con los derivados del trigémino en el complejo trigémino-cervical (CTC). Esto explicaría el dolor referido en la cefalea que nos ocupa. El CTC, englobado en el asta posterior medular, alcanza C3. Mediante técnicas de estimulación en voluntarios sanos⁵⁶ y de estimulación y bloqueo dirigido en pacientes con CC⁵⁵, se ha reproducido un mapa con las áreas de dolor referido a los distintos niveles cervicales. Así, se ha probado que la cefalea surge por estimulación entre C1-C3 (no en niveles más caudales) y que el dolor es más anterior (frontal y orbitario) con estímulos más altos (C1-C2) que con los más bajos (C2-C3), que se localizan en el vértex y el área temporal. De acuerdo con estudios realizados en pacientes con latigazo cervical, se considera que la afectación de la articulación C2-C3 es la causa más frecuente de CC. Le sigue la afectación de la articulación atlantoaxoidea, como la que ocurre en la artritis reumatoide. Las afectaciones articulares más caudales (desde C3-C4) o las protrusiones discales se consideran causa muy infrecuente de CC⁵².

Sus criterios diagnósticos (no CIC-3) se recogen en la **Tabla I**. La presencia de los cinco primeros hace que el diagnóstico sea posible; la adición de uno o dos de los siguientes, probable; y el bloqueo anestésico positivo, definitivo⁵⁷⁻⁵⁹. Se consideran de máximo valor el inicio cervical con extensión anterior, la irradiación a hombro y brazo y la provocación con el movimiento cervical. Aunque se han propuesto signos como la palpación dolorosa de articulaciones cervicales altas, el grado de extensión cervical o la actividad electromiográfica en la musculatura flexora cervical profunda, estos criterios no han sido validados. Es importante señalar que los estudios radiológicos (radiografías simples, TC o RM) no sirven para confirmar el diagnóstico, y deben reservarse para excluir causas secundarias que pudieran requerir manejo quirúrgico.



Tabla I. Criterios clínicos de cefalea cervicógena.

- | |
|---|
| 1. Dolor unilateral no cambiante |
| 2. Signos y síntomas que apunten a un origen cervical: irradiación al hombro y brazo; aparición con movimientos/posturas cervicales; aumento con la presión local y giros cervicales; reducción de la extensión del movimiento cervical |
| 3. Episodios fluctuantes de duración variable o dolor continuo |
| 4. Dolor de intensidad moderada |
| 5. Inicio cervical y extensión cefálica anterior |
| 6. Los bloqueos anestésicos producen abolición completa y transitoria del dolor |
| 7. Aparición poco después de un traumatismo cervical |
| 8. Superposición de ataques agudos con: náuseas, vómitos, edema y enrojecimiento periocular, mareo, fotofobia-fonofobia o visión borrosa en el ojo ipsilateral |

Modificada de Bogduk y Govind⁵².

El diagnóstico diferencial más importante es la disección de las arterias vertebral y carótida. Otras causas que se han de considerar son: tumores de la fosa posterior (por afectación de la duramadre y las arterias vecinas, con innervación dependiente de las ramas cervicales altas), herpes zóster en fase preeruptiva, síndrome cuello-lengua, compresión de la raíz C2 por tumores de su vaina o arterias ectásicas vecinas (pueden originar hemicránea ipsilateral en forma de ataques o continua)⁵⁸, síndrome de Arnold Chiari y neuralgia occipital. El nervio occipital mayor es la rama dorsal de C2 y puede verse comprimido por tejidos blandos o en el borde occipital. El cuadro resultante (neuralgia occipital) se manifiesta con dolor paroxístico y lancinante distribuido en el territorio del nervio occipital mayor. El bloqueo de este nervio se incluye en el manejo de la CC, en la que suele ser eficaz. No obstante, se ha cuestionado su validez diagnóstica⁵³⁻⁵⁵, ya que el bloqueo es distal a las zonas que generan el dolor de la CC y, además, puede mejorar cuadros como la migraña, la cefalea en racimos o las hemicráneas⁵⁹.

La migraña se asocia frecuentemente a dolor cervical hasta el punto de que este síntoma es más común que las náuseas⁶⁰. Puede ser una manifestación que los pacientes identifican como el inicio de la crisis, aparecer o empeorar durante la misma o ser un síntoma mantenido indicativo de sensibilización central y cronicidad. En este sentido, el CTC y los mecanismos expuestos para el dolor referido en la CC también explican el dolor cervical referido en la migraña. La situación clínica se complica por el hecho de que la CC puede coexistir con la migraña y ser un factor de empeoramiento de esta⁵³. En estos

casos, deben diferenciarse unos y otros episodios: la respuesta marginal a los triptanes, la falta de mejoría en los embarazos o una historia familiar negativa hacen improbable que los cuadros sean de migraña⁵⁵. La prevalencia dominante de la migraña en las consultas de neurología frente a la del dolor de origen espinal/cervical en las unidades de dolor hace suponer que existen sesgos diagnósticos. Dado que ambas patologías pueden coexistir, se recomienda la colaboración entre ambas especialidades. De acuerdo con la CIC-3, la CC no se considera un dolor miofascial. La sola presencia de este debe llevar al diagnóstico de cefalea tipo tensión, puesto que la CC requiere de signos de disfunción articular o de raíces cervicales altas¹.

Los tratamientos más eficaces de la CC son la fisioterapia y los bloqueos del nervio occipital^{52-55,59}. Como se ha dicho, estos últimos carecen de valor diagnóstico, la mejoría sintomática que producen es corta y no es específica de CC. Las manipulaciones cervicales pasivas (quiropáticas) han mostrado resultados pobres⁶¹, aunque suelen combinarse con fisioterapia. Un metaanálisis de diferentes técnicas de fisioterapia no pudo probar significación clínica de la mejoría del dolor⁶². En casos refractarios, existen estudios retrospectivos con mejoría notable del dolor tras ablación por radiofrecuencia de C2 y del tercer nervio occipital⁶³. Asimismo, hay evidencia de buena respuesta a infiltraciones con lidocaína y corticoides en articulaciones facetarias C1-C2 y C2-C3 en casos con bloqueo positivo al mismo nivel⁶³. Con los procedimientos invasivos, la duración de la mejoría oscila de 2 a 5 meses, lo que limita su validez. Los niveles de evidencia y los grados de recomendación de la mayoría de las técnicas que han mostrado eficacia debemos catalogarlos en II y B, respectivamente. La infiltración de onabotulinumtoxinA tipo A en la musculatura cervical no ha mostrado eficacia en un ensayo clínico⁶⁴. Otro ensayo con pregabalina reveló eficacia corta, menor de un mes, con dosis medias de 450 mg⁶⁵. No hay evidencias para recomendar antidepresivos tricíclicos, duloxetina, gabapentina o parches de lidocaína.

Cefalea atribuida a tendinitis retrofaríngea

Se trata de un cuadro agudo e inflamatorio que causa dolor cervical alto y nual. Empeora especialmente con la retroflexión del cuello, la rotación y la deglución. Los tejidos blandos de las áreas correspondientes a las apófisis transversas de las tres primeras vértebras cervicales suelen ser sensibles a la palpación. El diagnóstico precisa de la demostración de edema > 7 mm en tejidos blandos prevertebrales, en los que puede haber calcificación. Debe excluirse una disección de la arteria vertebral. El pronóstico es favorable y el tratamiento conservador (AINE)⁶⁶.



Cefalea atribuida a distonía craneocervical

La distonía de diferentes combinaciones de músculos craneales y cervicales conduce a dolor cervical y cefalea de localización preferente posterior. Se debe a posturas mantenidas y a movimientos repetidos de agonista-antagonista que se pueden demostrar con electromiografía. La actividad muscular mantenida es la causa del dolor, que remite al controlar aquella con onabotulinumtoxinA^{1,66}.

Cefalea atribuida a trastorno de los ojos

La cefalea atribuida a trastornos oculares se puede producir por diferentes enfermedades oftálmicas. El dolor es un síntoma inespecífico y aunque puede ser la primera manifestación en muchas ocasiones, generalmente se asocia con otros signos de enfermedad ocular que facilitan su identificación como enrojecimiento ocular y de los tejidos circundantes. La historia clínica detallada y la exploración oftalmológica tienen un papel esencial, pues el retraso diagnóstico o su ausencia en algunas entidades puede suponer la pérdida irreversible de visión^{67,68}.

Cefalea atribuida a glaucoma agudo

El glaucoma de ángulo cerrado o glaucoma agudo se produce por el bloqueo brusco en el flujo de salida del humor acuoso, lo que determina un súbito aumento de la presión ocular en el ojo afectado. Está favorecido por condiciones de estrechez anatómica del ángulo iridocorneal que dificulta el paso del humor acuoso de la cámara posterior a la anterior del ojo tras dilatación pupilar^{69,70}.

Es más frecuente en personas mayores y es importante el diagnóstico precoz por la posibilidad de lesión irreversible del nervio óptico. Se puede desencadenar con la toma de algunos medicamentos con efecto anticolinérgico (antidepresivos tricíclicos) o el topiramato, fármacos comúnmente utilizados en la prevención de algunas cefaleas primarias⁷¹.

Los síntomas típicos son dolor intenso –tipo “clavo”– de inicio brusco, enrojecimiento y disminución de la agudeza visual en el ojo afectado. Además, pueden asociarse síntomas sistémicos de intensidad variable, como cefalea, náuseas y vómitos. Cuando el cuadro es típico el diagnóstico suele ser claro. Sin embargo, algunos pacientes manifiestan malestar general, cefalea de características migrañosas o síntomas que recuerdan a la arteritis de células gigantes, pero con enrojecimiento ocular, disminución de la agudeza visual y midriasis en la exploración, hechos que deben alertar de la posibilidad de un

glaucoma, sobre todo en pacientes de edad avanzada, y procurar una valoración oftalmológica urgente. La cefalea remite al tratar el glaucoma disminuyendo la presión intraocular^{69,70}.

Cefalea atribuida a defectos de refracción

Diferentes defectos de la refracción ocular se han asociado con cefalea. Si bien esta asociación es menos frecuente de lo que suele considerarse, es especialmente aceptada en niños y menos en adultos. Se caracteriza por aparecer casi exclusivamente con la lectura o actividades que requieran una fijación visual mantenida y se localiza en la zona frontal y detrás de los ojos^{72,73}.

La hipermetropía puede ser una posible causa de cefalea al producir contractura dolorosa del músculo ciliar por acomodación prolongada. La miopía puede producir cefalea al entrecerrar los ojos arrugando la frente y los párpados para reducir la hendidura palpebral, consiguiendo así un efecto estenopeico que mejore la visión. El mecanismo por el que la anisometropía y el astigmatismo pueden producir cefalea no está claro, pero probablemente esté relacionado con la visión borrosa⁷⁴.

La cefalea suele ser de leve intensidad y localizarse a nivel frontal. Generalmente se produce cuando los trastornos de la refracción no están corregidos y desaparece con el tratamiento de corrección óptica^{73,74}.

También pueden provocar cefaleas otras alteraciones oculares como la heterotropía o estrabismo por desalineación de los ejes visuales, que impide que las imágenes se enfoquen correctamente en la retina. Si se produce a una edad temprana puede desarrollarse ambliopía. En ocasiones, el problema es una heteroforia o estrabismo latente, que se define como la desviación de los ejes visuales que se compensa mediante el mecanismo de fusión, en el que el sistema binocular fija el mismo objeto en los dos ojos mediante movimientos de convergencia binocular. El esfuerzo ocular para prevenir la diplopía puede producir cefalea con la lectura prolongada, generalmente de leve intensidad y localización frontal. La cefalea cede tras la oclusión ocular o la corrección mediante prismas o cirugía de la musculatura ocular^{67,75,76}.

Cefalea atribuida a trastorno ocular inflamatorio

La inflamación de distintas estructuras oculares puede ser causa de cefalea. La más frecuente es la uveítis o afectación de la capa vascular del ojo, situada bajo la esclerótica. Dependiendo de la localización de la inflamación se clasifica en uveítis anterior, media, posterior y panuveítis. La uveítis no infecciosa incluye



un grupo diverso de enfermedades oculares inflamatorias que comparten una etiología inmune subyacente y pueden estar asociadas a enfermedad sistémica o tener afectación únicamente ocular. Produce dolor ocular intenso, a menudo asociado a fotofobia y eritema ocular^{67,77-79}. La escleritis o inflamación de la esclerótica cursa con dolor intenso, continuo, punzante, con empeoramiento progresivo e inyección conjuntival cuando la escleritis es anterior⁸⁰.

La afectación corneal y conjuntival pueden producirse por sequedad ocular, donde la inflamación de las glándulas lacrimales accesorias del párpado y la conjuntiva tiene un papel relevante. Se produce dolor ocular ligero con sensación punzante o quemante, que puede irradiar alrededor o detrás del ojo; en ocasiones aparecen fotofobia, lagrimeo y visión borrosa, inyección conjuntival y eritema palpebral. Estos síntomas empeoran a lo largo del día con la sequedad ambiental, el viento o la lectura⁸⁰.

El chalazión es otro trastorno inflamatorio que se define como un nódulo en el párpado formado por la inflamación de las glándulas de Meibomio. Produce eritema y edema palpebral doloroso.

La inflamación orbitaria puede ser idiopática o formar parte de una enfermedad inflamatoria sistémica (sarcoidosis, vasculitis, enfermedad inflamatoria intestinal, lupus eritematoso, etc.). Puede cursar con dolor orbitario y típicamente se asocia con otros signos y síntomas (exoftalmos, tumefacción externa, hiperemia conjuntival, diplopía, limitación de los movimientos oculares, etc.) dependiendo de las estructuras orbitarias implicadas. El diagnóstico requiere de evaluación ocular y orbitaria, estudios de laboratorio y de imagen⁷⁸.

Cefalea troclear

La cefalea troclear primaria es un trastorno doloroso específico de la región troclear, en ausencia de enfermedad sistémica u orbitaria. Se caracteriza por dolor en el ángulo superointerno de la órbita, descrito como una presión de leve o moderada intensidad, que se extiende hacia la región frontal ipsilateral y aumenta con la palpación y el movimiento ocular de supraducción del ojo doloroso. En ocasiones puede ocasionar diplopía, pero no se acompaña de los síntomas disautonómicos típicos de las cefaleas trigémino-autonómicas. La afectación troclear bilateral es muy infrecuente⁸¹.

Aunque algunos pacientes responden al tratamiento oral con AINE⁸², el dolor se alivia rápidamente mediante la infiltración de corticosteroides y anestésicos locales en la tróclea dolorosa (**nivel de evidencia I, grado de recomendación A**)^{78,83,84}.

La cefalea troclear primaria puede aparecer aislada o asociada a otras cefaleas, principalmente la migraña, empeorando su curso clínico y constituyendo un nuevo subtipo de migraña, denominada migraña troclear. Esta se caracteriza por dolor migrañoso unilateral y trocleodinia ipsilateral. El tratamiento de la trocleodinia mejora la migraña, pero el tratamiento de esta última no modifica el curso de la primera^{85,86}.

La cefalea troclear secundaria a inflamación troclear o trocleítis generalmente es de etiología desconocida, aunque puede ocurrir en el contexto de enfermedades inmunológicas o reumatológicas, como artritis reumatoide, lupus, sarcoidosis, psoriasis o artropatía enteropática y, en raros casos, en el contexto de sinusitis, traumatismo o tumor. El diagnóstico requiere objetivar la inflamación troclear mediante TC, RM o ecografía, así como análisis sanguíneos con marcadores inflamatorios e inmunológicos. Las características del dolor y el tratamiento son los mismos que en la cefalea troclear primaria (**nivel de evidencia I, grado de recomendación A**)^{84,86}.

Cefalea atribuida a trastorno de los oídos

Las lesiones óticas pueden causar otalgia asociada a cefalea, generalmente de localización temporal e ipsilateral a la lesión. En la enfermedad de Menière se ha descrito que un subgrupo relevante de pacientes sufren cefalea durante los ataques, a menudo de características migrañosas^{87,88}. También en casos de fístula perilinfática espontánea se ha descrito la presencia de cefalea pulsátil unilateral con fotofobia y fonofobia, generalmente en el mismo lado de la fístula⁸⁸.

El síndrome de la oreja roja es una entidad rara que se manifiesta como episodios paroxísticos de dolor auricular y preauricular con sensación de ardor y *rash* auricular ipsilateral, desencadenado por diferentes estímulos preauriculares o movimientos del cuello^{89,90}. Puede ser idiopático (asociado a otras cefaleas primarias como migrañas o cefaleas trigémino-autonómicas) o secundario a diversas enfermedades⁹¹.

Por otro lado, hay que tener en cuenta que las cefaleas primarias pueden manifestarse con síntomas óticos, como la migraña vestibular, que se acompaña típicamente de vértigo, pudiendo asociar también otros síntomas como acúfenos, hipoacusia, sensación de taponamiento auditivo y otalgia^{92,93}.



Cefalea atribuida a trastorno de la nariz o de los senos paranasales

Las lesiones en los senos paranasales y en la cavidad nasal pueden causar cefaleas secundarias. Las características son similares a las cefaleas primarias, de modo que el diagnóstico diferencial con los tipos más frecuentes (migraña, cefalea tipo tensión y cefalea en racimos) es imprescindible para lograr un adecuado tratamiento. Este debe apoyarse en pruebas de imagen o endoscopia nasal y debe tener una relación temporal con los síntomas de rinosinusitis. Puede existir comorbilidad entre la patología rinosinusal y la cefalea primaria^{94,95}.

Cefalea atribuida a rinosinusitis aguda

La cefalea por enfermedad sinusal aguda puede definirse como dolor facial sobre la región sinusal, particularmente el seno maxilar o el área periorbitaria, generalmente acompañado de signos claros de afectación del seno (mucosidad abundante, fiebre, modificación del dolor con la postura o con cambios de la presión atmosférica). La intensidad suele ser leve o moderada, aunque en ocasiones puede ser alta. Su tratamiento es el de la rinosinusitis causal^{95,96}.

La sinusitis esfenoidal merece mención aparte, pues se diferencia del resto de sinusitis en sus características clínicas y tratamiento. La cefalea tiene localización variable, con dolor periorbitario asociado. Puede asociar náuseas y vómitos, pero no suele acompañarse de sintomatología nasal. Aunque su frecuencia es baja (3% de todas las sinusitis) tiene una significativa morbimortalidad, pues puede complicarse con una tromboflebitis de seno cavernoso, por lo que requiere un tratamiento agresivo y precoz⁹⁷.

Cefalea atribuida a rinosinusitis crónica o recurrente

La cefalea atribuida a rinosinusitis crónica ha sido un tema controvertido^{95,96,98}. Sin embargo, se ha incluido en la CIC-3, dado que hay estudios recientes que parecen corroborar tal causalidad^{99,100}. Las características de la cefalea son similares a las de la forma aguda, con fluctuaciones simultáneas al curso de la rinosinusitis crónica⁹⁵. No obstante, el simple hallazgo de alteraciones rinosinuales en las pruebas de imagen o en la endoscopia a nivel de los senos no es suficiente para asegurar el diagnóstico.

Cefalea atribuida a trastornos dentales

Generalmente, las enfermedades dentales producen, además de dolor local, molestias y otros dolores que se enmarcarían clínicamente en el concepto de

algia facial, en ocasiones con un perfil neuralgiforme en el territorio de distribución de la segunda y tercera rama del trigémino¹⁰¹.

En ocasiones, la enfermedad dental puede manifestarse como cefalea. Suele corresponder a periodontitis o pericoronitis infecciosas¹⁰² o por irritación traumática durante la erupción de la muela del juicio, especialmente si existe compromiso de espacio^{103,104}.

A caballo entre los códigos 11.6 y 11.7 de la CIC-3, merece una especial mención el bruxismo o rechinar de dientes, que consiste en movimientos involuntarios de presión y rozamiento de la arcada dental inferior sobre la superior¹⁰⁵. Su prevalencia es elevada (8-10%) y mayor en el sexo femenino¹⁰⁶. Suele relacionarse con situaciones de estrés y ansiedad. Se produce durante el sueño. Algunos pacientes refieren cefalea matutina transitoria de características inespecíficas y molestias mandibulares y temporomandibulares¹⁰⁷. Probablemente, en la génesis de esta cefalea juega un papel importante la sobrecarga de la articulación temporomandibular. El uso durante el sueño de una férula de descarga adecuada soluciona en muchos casos el problema (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación GECSEN**).

De igual manera, los problemas de maloclusión dentaria¹⁰⁸⁻¹¹¹, y por mecanismos fisiopatológicos similares, pueden producir cefalea y constituyen un factor de riesgo para presentarla. El tratamiento de la maloclusión mejora la cefalea¹¹².

Circunstancialmente, cefaleas primarias como migraña, cefalea en racimos¹¹³⁻¹¹⁵ o hemicránea paroxística¹¹⁶ pueden manifestarse con sintomatología álgica dentomandibular. También de forma ocasional, maniobras dentales actúan como factor desencadenante de cefaleas.

Los criterios diagnósticos incluyen la confirmación clínica o mediante pruebas complementarias de la coexistencia de cefalea y enfermedad dentaria, la exclusión de otras causas de cefalea y la demostración de relación causa-efecto (relación cronológica y resolución de la cefalea al tratar con éxito el trastorno dental y/o mandibular). La presión/palpación sobre el diente o sobre la zona lesionada incrementa la cefalea, que debe ser ipsilateral a la lesión (**Tabla II**).

Cefalea atribuida a trastorno temporomandibular

La articulación temporomandibular es susceptible de afectación por numerosos procesos orgánicos de índole traumática, degenerativa o neoplásica, entre otras causas. Sin embargo, el trastorno más frecuente es la disfunción temporomandibular (DTM), conocida también con el epónimo síndrome de Costen.



Tabla II. Criterios diagnósticos CIC-3 de cefalea atribuida a trastorno dental¹.

A. Cualquier cefalea que cumpla el criterio C

B. Existen pruebas clínicas, de laboratorio o de imagen que confirman un trastorno o lesión dental documentado como causante de cefalea

C. La causalidad queda demostrada por al menos dos de las siguientes características:

1. La aparición de la cefalea guarda una relación temporal con el inicio del trastorno o la aparición de la lesión
2. Cualquiera de las características siguientes:
 - a. La cefalea ha empeorado de manera significativa simultáneamente con el agravamiento o la progresión del trastorno o la lesión
 - b. La cefalea se ha aliviado o ha remitido de manera significativa simultáneamente con la mejoría o remisión del trastorno o la lesión
3. La cefalea empeora con la palpación, el sondaje o al ejercer presión sobre las piezas dentales afectadas
4. En caso de trastorno o lesión unilateral, la localización de la cefalea es ipsilateral a la afección

D. No atribuible a otro diagnóstico de la CIC-3

CIC: Clasificación Internacional de las Cefaleas.

La prevalencia de la DTM en la población general es muy variable y sin duda está sobrevalorada (25-52% de la población general, 2-5% en adolescentes). Los estudios ofrecen cifras de DTM con dolor significativo en el 7-15% en la población general, con predominio en el sexo femenino (14% en mujeres adultas y 10% en hombres), al que pertenece el 80% de los casos tratados¹¹⁷.

Habitualmente, el dolor se localiza en los músculos masticatorios, la zona preauricular y la articular. Se agrava con los movimientos de la mandíbula y la presión sobre la articulación. La afectación, y por tanto la sintomatología, es generalmente unilateral. Aproximadamente un 10% de los casos son bilaterales. La DTM no corregida repercute con el tiempo en la articulación no afectada primariamente, convirtiendo el cuadro en bilateral¹¹⁸. Un 5% de los pacientes refiere cefalea con características de migraña o de cefalea tipo tensión.

La asociación de DTM y cefalea es importante desde el punto de vista práctico¹¹⁹⁻¹²³. Por un lado, la CIC-3 reconoce la existencia de cefaleas secundarias con fenotipo de primarias; por otro, ambas patologías son muy prevalentes y pueden coexistir/coincidir en la misma persona. Además, los estudios han demostrado que cada una de ellas constituye un factor de riesgo para la otra y que el tratamiento de una mejora la sintomatología de la otra, aunque en sentido estricto solo podemos hablar de cefalea secundaria a DTM cuando aquella desaparece al tratar esta^{119,124-132}.

Según un estudio, la prevalencia de DTM es muy elevada en pacientes con cefalea frente a controles sanos (11/13 frente a 1/22)¹³³. La DTM se asocia con más frecuencia a cefalea tipo tensión, pero también parece existir correlación con la migraña^{132,134-139}. La DTM y la cefalea pueden coexistir, comparten algunos factores de riesgo y, de hecho, la DTM es factor de riesgo para cefalea crónica¹⁴⁰. En niños y adolescentes con DTM moderada y grave se ha demostrado una correlación positiva entre la intensidad de la DTM y el riesgo de cefalea¹⁴¹.

La frecuente comorbilidad de la DTM con alteraciones del sueño y trastornos psiquiátricos en diversas combinaciones, y de cualquiera de ellos con las cefaleas, especialmente la cefalea tipo tensión y la cefalea crónica diaria¹⁴², complica el manejo de los pacientes que, en mayor grado de lo habitual, debe ser individualizado e idealmente multidisciplinar. Los estudios hablan de una reducción en las cefaleas con el tratamiento de la DTM. La respuesta al tratamiento es mayor si el abordaje de ambas enfermedades (DTM y cefalea) es conjunto.

Los pacientes encuadrables en este grupo deben cumplir los criterios de cefalea atribuida a trastorno temporomandibular de la CIC-3 (**Tabla III**) y los de disfunción temporomandibular del *International RDC/TMD Consortium Network and Orofacial Pain Special Interest Group* (Dvorkin 1992, revisados en 2014)¹⁴³⁻¹⁴⁵.

Tabla III. Criterios diagnósticos CIC-3 de cefalea atribuida a trastornos de la articulación temporomandibular¹.

A. Cualquier cefalea que cumple el criterio C
B. Existen pruebas clínicas de proceso patológico doloroso que afecta elementos de la articulación temporomandibular, músculos de la masticación y/o estructuras asociadas en uno o ambos lados
C. La causalidad queda demostrada por al menos dos de las siguientes características: 1. La aparición de la cefalea guarda una relación temporal con el inicio del trastorno temporomandibular, o condujo a su descubrimiento 2. La cefalea empeora con los movimientos maxilares, la actividad maxilar (por ejemplo, masticación) y/o la parafunción maxilar (por ejemplo, bruxismo) 3. La cefalea se desencadena con la exploración física al palpar el músculo temporal y/o con movimientos pasivos de la mandíbula
D. No atribuible a otro diagnóstico de la CIC-3

CIC: Clasificación Internacional de las Cefaleas.



Cefalea o dolor facial atribuidos a inflamación del ligamento estilohioideo

La elongación, calcificación o inflamación del ligamento estilohioideo pueden producir dolor en el cuello, región faríngea y facial y ocasionalmente cefalea, de localización homolateral y unilateral. El dolor se suele provocar o exacerbar con movimientos de giro y flexión cervicales. Este cuadro también se conoce con el epónimo de síndrome de Eagle¹⁴⁶.

Se reconocen dos variantes del síndrome: la forma clásica, con faringodinia, disfagia y odinofagia generalmente tras tonsilectomías, y el síndrome estilo-carotídeo, con compresión de la arteria carótida y el paquete nervioso simpático perivascular, produciendo dolor irradiado por la arteria, cefalea e incluso, en raras ocasiones, disección carotídea y/o accidentes isquémicos transitorios^{147,148}.

Los criterios diagnósticos de la CIC-3 beta fueron mejorados y actualizados y están recogidos en la CIC-3. Incluyen: dolor en cabeza, cuello, región facial o faríngea; demostración radiológica (radiografía convencional, TC con reconstrucción 3D) de elongación/calcificación del ligamento; relación causa-efecto establecida por al menos dos de los siguientes: dolor provocado o exacerbado por palpación digital del ligamento, dolor provocado o exacerbado por giro del cuello, desaparición del dolor con infiltración o estiloidectomía, dolor ipsilateral al ligamento afectado, y como es habitual, no debe existir otra posible causa que lo explique mejor.

El tratamiento médico con AINE y analgésicos suele ser poco resolutivo. Las infiltraciones locales con anestésicos y corticoides constituyen un paso previo al tratamiento quirúrgico con extirpación del ligamento (estiloidectomía), que suele solucionar el problema.

Cefalea o dolor facial atribuidos a otros trastornos del cráneo, cuello, ojos, oídos, nariz, senos, dientes, boca o de otras estructuras faciales o cervicales

Se recogen aquí todas aquellas situaciones que por un motivo u otro quedan fuera del resto de los apartados de la clasificación. Los criterios diagnósticos son los comunes a todas las cefaleas secundarias estableciendo la relación causa-efecto (coexistencia, relación cronológica, resolución de la cefalea con el tratamiento de la causa atribuida) y la exclusión de otras patologías que pudieran ser responsables de la cefalea.

CEFALEA ATRIBUIDA A TRASTORNO PSIQUIÁTRICO

En sentido estricto, debe incluirse en este grupo a aquella cefalea *de novo* que aparece en relación temporal directa con cualquier tipo de trastorno psiquiátrico (aunque tenga características de cefalea primaria típica: migraña, cefalea tipo tensión u otras) y desaparece al resolverse el trastorno psiquiátrico. Hay que tener en cuenta que las cefaleas primarias presentan una frecuente comorbilidad con los trastornos psiquiátricos (depresión, distimia, ansiedad, etc.) y que cualquier trastorno psiquiátrico puede desencadenar o agravar otros tipos de cefalea¹⁴⁹⁻¹⁵⁶.

Algunos estudios cifran la prevalencia de la cefalea atribuida a trastorno psiquiátrico en torno al 1% del total de las cefaleas, cifra probablemente infravalorada. Es más frecuente en mujeres que en hombres (ratio 2,5:1). Los trastornos psiquiátricos habitualmente relacionados son: depresión (42%), ansiedad generalizada (29%) y, en menor grado, trastornos somatomorfos, psicóticos y estrés postraumático, entre otros. En el 50% de los casos la cefalea es de tipo tensión y en el 22% migrañosa. El 50% presenta cefalea crónica diaria y el 15% uso excesivo de analgésicos¹⁵⁷⁻¹⁶⁰.

Los criterios diagnósticos son los habituales a las cefaleas secundarias, con las particularidades propias de cada trastorno.

Cefalea atribuida a trastorno de somatización

La cefalea forma parte de un amplio cortejo sintomático¹⁶¹, de cronología prolongada en el tiempo, características atípicas y polimorfos, sin causa orgánica determinada, que cumple los criterios DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4.^a edición) para "trastorno somatomorfo". Aunque el DSM-V ha sustituido el epígrafe "Trastornos de somatización" por "Trastornos de síntomas somáticos", la CIC-3 continúa utilizando los criterios DSM-IV.

Existe una historia de múltiples molestias físicas que se inician antes de los 30 años, durante un período de tiempo prolongado, que no han sido adecuadamente explicadas por condiciones médicas o no se ha encontrado correlación con la exploración y los datos paraclínicos. Tales síntomas generan múltiples consultas y demandas de tratamiento y suponen una repercusión funcional para el paciente en sus actividades personales, laborales o sociales.

El paciente ha presentado al menos cuatro síntomas dolorosos (pecho, espalda, región lumbar, abdomen, recto, extremidades, articulaciones, otros; o dolor durante la menstruación, micción o coito), dos síntomas gastrointestinales no dolo-



rosos (náuseas, vómitos, diarrea, intolerancia, otros), un síntoma relacionado con la esfera sexual (disminución de la libido, disfunción eréctil o eyaculatoria, irregularidades menstruales, otros) y un síntoma pseudoneurológico (síntomas funcionales como alteraciones del equilibrio, debilidad, alteraciones sensitivas, otros).

Debe existir relación causal evidenciada por correlación entre la evolución de la cefalea y el resto del cortejo sintomático del cuadro somatomorfo¹⁶⁰⁻¹⁶⁵. Tras el estudio pertinente, ninguno de estos síntomas puede explicarse por trastorno médico alguno ni por el efecto de alguna sustancia o medicamento. Su tratamiento es muy complejo y puede involucrar a gran parte de los especialistas concernidos en cada caso.

Cefalea atribuida a trastorno psicótico

Anteriormente denominada cefalea delirante (*delusional headache*), es un cuadro clínico extremadamente raro. El DSM-IV define la idea delirante como una creencia falsa, fija y firmemente sostenida a pesar de que es evidente que no es cierta^{166,167}. Se trata de una cefalea como manifestación de un delirio cuyo contenido comprende un mecanismo mediante el que el paciente cree explicar la cefalea (por ejemplo, la cefalea es producto de un dispositivo que los extraterrestres le han implantado en la cabeza)¹. Sus criterios diagnósticos se recogen en la **Tabla IV**.

Tabla IV. Criterios diagnósticos CIC-3 de cefalea atribuida a trastorno psicótico¹.

- | |
|---|
| A. Cualquier cefalea que cumpla el criterio C |
| B. Presencia de un delirio cuyo contenido comprende un mecanismo que podría explicar la cefalea |
| C. La causalidad queda demostrada mediante uno de los siguientes, o ambos:
1. La aparición de la cefalea guarda una relación temporal con el inicio del delirio, o condujo a su descubrimiento
2. La cefalea se ha resuelto después de la remisión del delirio |
| D. No atribuible a otro diagnóstico de la CIC-3 |

CIC: Clasificación Internacional de las Cefaleas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018; 38:1-211.
2. Marchioni E, Tavazzi E, Bono G, Minoli L, Bastianello S, Sinforiani E, et al. Headache attributed to infection: observations on the IHS classification (ICHD-II). Cephalalgia. 2006;26:1427-33.

3. Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA. Headaches attributed to infection. En: The Headaches. 3.^a ed. Philadelphia: Lippincott-Williams&Wilkins; 2006; p. 980-7.
4. Bartsch T. Serotonin, 5-HT 1B/1D receptor, agonists are effective in acute benign lymphocytic meningitis - a case report. *Cephalalgia*. 2007;27:1174-5.
5. Rosenberg JH, Silberstein SD. The headache of SAH responds to sumatriptan. *Headache*. 2005;45:597-8.
6. Glimåker M, Johansson B, Grindborg Ö, Bottai M, Lindquist L, Sjölin J. Adult bacterial meningitis: earlier treatment and improved outcome following guideline revision promoting prompt lumbar puncture. *Clin Infect Dis*. 2015;60(8):1162-9.
7. De Marinis M, Welch KM. Headache associated with non-cephalic infections: classification and mechanisms. *Cephalalgia*. 1992;12:197-201.
8. García-Moncó JC, Erro ME, García Azorín D, Ezpeleta D. Cuadros clínicos neurológicos asociados a la infección por SARS-CoV-2. En: Ezpeleta D, García Azorín D, eds. Manual COVID-19 para el neurólogo general. Madrid: Sociedad Española de Neurología; 2020.
9. Bärtsch P, Swenson ER. Acute high-altitude illnesses. *New Eng J Med*. 2013;368:2294-302.
10. Smedley T, Grocott MPW. Acute high-altitude illness: a clinically orientated review. *B J Pain*. 2013;7:85-94.
11. Marmura MJ, Bandrés Hernández P. High-altitude headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2015;19:1-7.
12. Benedetti F, Durando J, Vighetti S. Nocebo and placebo modulation of hypobaric hypoxia headache involves the cyclooxygenase-prostaglandins pathway. *Pain*. 2014; 155:921-8.
13. Davis C, Hackett P. Advances in the prevention and treatment of high altitude illness. *Emerg Med Clin N Am*. 2017;35:241-60.
14. Carod-Artal FJ, Ezpeleta Echávarri D, Guerrero Peral AL. Propiedades métricas de la versión española del Cuestionario de Mal de Altura del Lago Louise. *Neurologia*. 2011;26:337-42.
15. Chen GZ, Zheng CR, Qin J, Yu J, Wang H, Zhang JH, et al. Inhaled budesonide prevents acute mountain sickness in young Chinese men. *J Emerg Med*. 2015;48(2):197-206.
16. Schommer K, Kallenberg K, Lutz K, Bärtsch P, Knauth M. Hemosiderin deposition in the brain as footprint of high-altitude cerebral edema. *Neurology*. 2013;81:1776-9.
17. Mainardi F, Lisotto C, Maggioni F, Zanchin G. Headache attributed to airplane travel ('airplane headache'): clinical profile based on a large case series. *Cephalalgia*. 2012; 32:592-9.
18. Mainardi F, Maggioni F, Volta GD, Trucco M, Sances G, Savi L, et al. Prevalence of headache attributed to aeroplane travel in headache outpatient populations: An Italian multicentric survey. *Cephalalgia*. 2019;39(10):1219-25.
19. Mainardi F, Maggioni F, Lisotto C, Zanchin G. Diagnosis and management of headache attributed to airplane travel. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2013;13:335.
20. Bui SBD, Gazerani P. Headache attributed to airplane travel: diagnosis, pathophysiology, and treatment - a systematic review. *J Headache Pain*. 2017;18(1):84.
21. Cheshire WP, Ott MC Jr. Headache in divers. *Headache*. 2001;41:235-47.
22. Newton HB. Neurologic complications of scuba diving. *Am Fam Physician*. 2001; 63:2211-8.
23. Cheshire WP. Headache and facial pain in scuba divers. *Curr Pain Headache Rep*. 2004;8:315-20.



24. Goksan B, Gunduz A, Karadeniz D, Ağan K, Tascilar FN, Tan F, et al. Morning headache in sleep apnoea: clinical and polysomnographic evaluation and reponse to nasal continuous positive airway pressure. *Cephalalgia*. 2009;29:635-41.
25. Chen PK, Fuh JL, Lane HY, Chiu PY, Tien HC, Wang SJ. Morning headache in habitual snorers: frequency, characteristics, predictors and impacts. *Cephalalgia*. 2011;31:829-36.
26. Kristiansen HA, Kvaerner KJ, Akre H, Øverland B, Sandvik L, Russell MB. Sleep apnea headache in the general population. *Cephalalgia*. 2012;32:451-8.
27. Gozubatik-Celik G, Uluduz D, Goksan B, Akkaya N, Sohtaoglu M, Uygunoglu U, et al. Hemodialysis-related headache and how to prevent it. *Eur J Neurol*. 2019;26:100-5.
28. Stojimirovic B, Milinkovic M, Zidverc-Trajkovic J, Trbojevic-Stankovic J, Maric I, Milic M, et al. Dialysis headache in patients undergoing peritoneal dialysis and hemodialysis. *Ren Fail*. 2015;37:241-4.
29. Watanabe M. Headache in pheochromocytoma. En: *Pheochromocytoma - A new view of the Old problem*. Martin JF (ed). InTech; 2011.
30. Paliwal VK, Uniyal R, Anand S. Hypertension and its relation to headache and other craniofacial neuralgiform pain. *Hypertension*. 2018;4:27.
31. Han YJ, Ock SY, Sharma R, Shin HS, Jung YS, Rim H. Thunderclap-like headache triggered by micturition and angina as an initial manifestation of bladder pheochromocytoma. A case report. *Sao Paulo Med J*. 2015;133(2):154-9.
32. Pourian M, Mostafazadeh DB, Soltani A. Does this patient have pheochromocytoma? A systematic review of clinical signs and symptoms. *J Diabetes Metab Disord*. 2016; 15:11.
33. Edlow JA, Caplan LR, O'Brien K, Tibbles CD. Diagnosis of acute neurological emergencies in pregnant and post-partum women. *Lancet Neurol*. 2013;12:175-85.
34. Richa FC. Autonomic hyperreflexia after spinal cord injury. *J Spine*. 2014;4:196.
35. Lee ES, Joo MC. Prevalence of autonomic dysreflexia in patients with spinal cord injury above T6. *Biomed Res Int*. 2017;2017:2027594.
36. Moreau T, Manceau E, Giroud-Baleyrier F, Dumas R, Giroud M. Headache in hypothyroidism. Prevalence and outcome under thyroid hormone therapy. *Cephalalgia*. 1998; 18:687-9.
37. Bigal ME, Gladstone J. The metabolic headaches. *Curr Pain Headache Rep*. 2008; 12:292-5.
38. Mirouilaei M, Fallah D, Bashardoost N, Partovoo N, Ordooei M. Efficacy of levothyroxine in migraine headaches in children with subclinical hypothyroidism. *Iran J Child Neurol*. 2012;6:23-6.
39. Carvalho L, Medeiros JS, Valença MM. Headache in recent onset hypothyroidism: Prevalence, characteristics and outcome after treatment with levothyroxine. *Cephalalgia*. 2017;37:838-946.
40. Martin AT, Pinney SM, Xie Ch, Herrick RL, Bai Y, Buckholz J, et al. Headache disorders may be a risk factor for the development of new onset hypothyroidism. *Headache*. 2017;57:21-30.
41. Torolli P, Manzoni GC. Fasting headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2010;14:284-91.
42. Abu-Salami I, Plakht Y, Ifregane G. Migraine exacerbation during Ramadan fasting. *J Headache Pain*. 2010;11:513-7.
43. Albairan S, Gündüz A, Isis Z. Can Ramadan fasting cause relapse and aggravation of spontaneous intracranial hypotension? *Agri*. 2013;25:44-6.
44. Awada A, Jumah M. The first- of- Ramadan headache. *Headache*. 1999;39:490-3.

45. Shevell E. Ramadan headaches. *J Clin Med*. 2008;33:4.
46. Malouf R, Brust JC. Hypoglicemia: causes, neurological manifestations and outcome. *Ann Neurol*. 1985;17:421-30.
47. Wei JH, Wang HF. Cardiac cephalalgia: case reports and review. *Cephalalgia*. 2008;28:892-6.
48. Huang CC, Liao PH. Heart attack causes headache - cardiac cephalalgia. *Acta Cardiol Sin*. 2016;32:239-42.
49. Gutiérrez Marlote J, Pascual J. Cardiac cephalalgia is not necessarily and exertional headache. *Cephalalgia*. 2002;22:765-7.
50. Mathew PG, Boes CJ, Garza I. A tale of two systems: cardiac cephalalgia vs migrainous thoracalgia. *Headache*. 2015;55:310-2.
51. Álvaro LC, García JM, Areitio E. Nummular headache: a series with symptomatic and primary cases. *Cephalalgia*. 2009;29:379-83.
52. Bogduk N, Govind J. Cervicogenic headache: an assessment of the evidence on clinical diagnosis, invasive tests, and treatment. *Lancet Neurol*. 2009;8:959-68.
53. Goadsby PJ. Cervicogenic headache: a pain in the neck for some neurologists? *Lancet Neurol*. 2009;8:875-7.
54. Becker WJ. Cervicogenic headache: evidence that the neck is a pain generator. *Headache*. 2010;50:699-705.
55. Vincent MB. Cervicogenic headache: the neck is a pain generator: con. *Headache*. 2010;50:706-9.
56. Piovesan EJ, Kowacs PA, Tatsui CE. Referred pain after painful stimulation of the greater occipital nerve in humans: evidence of convergence of cervical afferences on trigeminal nuclei. *Cephalalgia*. 2001;21:107-9.
57. Cooper G, Bailey B, Bogduk N. Cervical zygapophysial joint pain maps. *Pain Med*. 2007;8:344-53.
58. Jansen J, Markaris E, Rama B, Hildebrandt J. Hemicraneal attacks or permanent hemicrania - a sequel of upper cervical root compression. *Cephalalgia*. 1989;9:123-30.
59. Dach F, Éckeli ÁL, Ferreira KS, Speciali JG. Nerve block for the treatment of headaches and cranial neuralgias - A practical approach. *Headache*. 2015;55:S1:59-71.
60. Calhoun AH, Ford S, Millen C, Finkel AG, Truong Y, Nie Y. The prevalence of neck pain in migraine. *Headache*. 2010;50:1273-7.
61. Posazzki P, Ernst E. Spinal manipulations for cervicogenic headaches: a systematic review of randomized clinical trials. *Headache*. 2011;51:1132-9.
62. Luedtke K, Allers A, Schulte LH, May A. Efficacy of interventions used by physiotherapists for patients with headache and migraine-systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*. 2016;36:474-92.
63. Zhou L, Shakoor ZH, Hennessey C, Ashkenazi A. Upper cervical facet joint and spinal rami blocks for the treatment of cervicogenic headache. *Headache*. 2010;50:657-63.
64. Linde M, Hagen K, Salvesen O, Gravdahl GB, Helde G, Stovner LJ. Onabotulinum toxin A treatment of cervicogenic headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *Cephalalgia*. 2011;31:797-807.
65. Boudreau GP, Marchand L. Pregabalin for the management of cervicogenic headache: a double blind study. *Can J Neurol Sci*. 2014;41:603.
66. Göbel H, Edmeads JG. Disorders of the skull and cervical spine. En: Olesen J, Goadsby P, Ramadan NH, Tfelt-Hansen P, Welsch KMA, eds. *The Headaches*, 3rd Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006; p. 1003-11.



67. Marzoli SB, Criscuili A. Headaches attributed to visual disturbances. *Neurol Sci.* 2015;36(Suppl 1):85-8.
68. Lee AG, Al-Zubidi N, Beaver HA, Brazis PW. An update on eye pain for the neurologist. *Neurol Clin.* 2014;32:489-505.
69. Emanuel ME, Parrish RK 2nd, Gedde SJ. Evidence-based management of primary angle closure glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol.* 2014;25:89-92.
70. Gandhewar RR, Kamarth GG. Acute glaucoma presentations in the elderly. *Emerg Med J.* 2005;22:306-7.
71. Rajjoub LZ, Chadha N, Belyea DA. Intermittent acute angle closure glaucoma and chronic angle closure following topiramate use with plateau iris configuration. *Clin Ophthalmol.* 2014;8:1351-4.
72. Akinci A, Güven A, Degerliyurt A, Kibar E, Mutlu M, Citirik M. The correlation between headache and refractive errors. *J AAPOS.* 2008;12:290-3.
73. Roth Z, Pandolfo KR, Simon J, Zobal-Ratner J. Headache and refractive errors in children. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2014;51:177-9.
74. Dotan G, Stolovitch C, Moisseiev E, Cohen S, Kesler A. Uncorrected ametropia among children hospitalized for headache evaluation: a clinical descriptive study. *BMC Pediatr.* 2014;14:241.
75. Kommerell G, Kromeier M. Prism correction in heterophoria. *Ophthalmologe.* 2002;99:3-9.
76. Gunton KB. Impact of strabismus surgery on health-related quality of life in adults. *Curr Opin Ophthalmol.* 2014;25:406-10.
77. Pan J, Kapur M, McCallum R. Noninfectious immune-mediated uveitis and ocular inflammation. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2014;14:409.
78. Friedman DI, Gordon LK, Quiros PA. Headache attributable to disorders of the eye. *Curr Pain Headache Rep.* 2010;14:62-72.
79. Friedman DI. The eye and headache. *Continuum (Minneapolis, Minn).* 2015;21(4 Headache):1109-17.
80. Ringeisen AL, Harrison AR, Lee MS. Ocular and orbital pain for the headache specialist. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2011;11:156-63.
81. Zaragoza-Casares P, Gómez-Fernández T, Gómez de Liaño MA, Zaragoza-García P. Bilateral idiopathic trochleitis as a cause of frontal cephalgia. *Headache.* 2009;49:476-7.
82. Waruttaporn C, Chunhakarn T, Sunsuee S. Trochlear pain: clinical characteristics and treatment outcomes. *J Neurol.* 2018;265:376-80.
83. Yangüela J, Sánchez-del-Río M, Bueno A, Espinosa A, Gili P, López-Ferrando N, et al. Primary trochlear headache: a new cephalgia generated and modulated on the trochlear region. *Neurology.* 2004;62:1134-40.
84. Smith JH, Garrity JA, Boes CJ. Clinical features and long-term prognosis of trochlear headaches. *Eur J Neurol.* 2014;21:577-85.
85. Yangüela J, Pareja JA, Lopez N, Sánchez del Río M. Trochleitis and migraine headache. *Neurology.* 2002;58:802-5.
86. Pareja JA, Sánchez-del-Río M. Primary trochlear headache and other trochlear painful disorders. *Curr Pain Headache Rep.* 2006;10:316-20.
87. López-Escámez JA, Długaiczyk J, Jacobs J, Lempert T, Teggi R, von Brevern M, et al. Accompanying symptoms overlap during attacks in Ménière's disease and vestibular migraine. *Front Neurol.* 2014;5:265.

88. Sabra O, Muhammad Ali M, Al Zayer M, Altuwajjri S. Frequency of migraine as a chief complaint in otolaryngology outpatient practice. *Biomed Res Int.* 2015;2015:173165.
89. Pinto WB, Souza PV, Pinheiro JR, Oliveira AS. The ear as a diagnostic key in a headache syndrome. *Arq Neuropsiquiatr.* 2015;73:728.
90. Flicinski J, Wigowska-Sowinska J, Winczewska-Wiktor A, Steinborn B. Red ear syndrome - Case report and review of literature. *Neurol Neurochir Pol.* 2015;49:74-7.
91. Raieli V, Compagno A, D'Amelio M. Red ear syn-drome. *Curr Pain Headache Rep.* 2016;20:1-19.
92. Furman JM, Balaban CD. Vestibular migraine. *Ann N Y Acad Sci.* 2015;1343:90-6.
93. Dieterich M, Obermann M, Celebisoy N. Vestibular migraine: the most frequent entity of episodic vertigo. *J Neurol.* 2016;263(Suppl 1):S82-9.
94. Lee JH, Kim HJ, Hong YH, Kim KS. Underestimation of rhinogenic causes in patients presenting to the Emergency Department with acute headache. *Acta Neurol Taiwan.* 2015;24:37-42.
95. Cashman EC, Smyth D. Primary headache syndromes and sinus headache: an approach to diagnosis and management. *Auris Nasus Larynx.* 2012;39:257-60.
96. Patel ZM, Setzen M, Poetker DM, DelGaudio JM. Evaluation and management of "sinus headache" in the otolaryngology practice. *Otolaryngol Clin North Am.* 2014; 47:269-87.
97. Marmura MJ, Silberstein SD. Headaches caused by nasal and paranasal sinus disease. *Neurol Clin.* 2014;32:507-23.
98. Eweiss AZ, Lund VJ, Barlow J, Rose G. Do patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps suffer with facial pain? *Rhinology.* 2013;51:231-5.
99. Hsueh WD, Conley DB, Kim H, Shintani-Smith S, Chandra RK, Kern RC, et al. Identifying clinical symptoms for improving the symptomatic diagnosis of chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2013;3:307-14.
100. Chester AC, Antisdel JL, Sindwani R. Symptom-specific outcomes of endoscopic sinus surgery: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;140(5):633-9.
101. Shephard MK, Macgregor EA, Zakrzewska JM. Orofacial pain: a guide for the headache physician. *Headache.* 2014;54(1):22-39.
102. V. Headache and dental infectious foci. *Acta Psychiatrica Scandinavica.* 1961; 36(S157):27-31.
103. Alonso AA, Nixdorf DR. Case series of four different headache types presenting as tooth pain. *J Endod.* 2006;32:1110-3.
104. Fabri GM, Siqueira SR, Simone C, Nasri C, Teixeira MJ, Siqueira JT. Refractory craniofacial pain: is there a role of periodontal disease as a comorbidity? *Arq Neuropsiquiatr.* 2009;67(2B):474-9.
105. Bender SD. Headache, temporomandibular disorders, and bruxism: Uncovering connections. *Pract Neurol.* 2013;21-4.
106. Nekora-Azak A, Yengin E, Evlioglu G, Ceyhan A, Ocak O, Issever H. Prevalence of bruxism awareness in Istanbul, Turkey. *Cranio.* 2010;28:122-7.
107. Lavigne G, Palla S. Transient morning headache: recognizing the role of sleep bruxism and sleep-disordered breathing. *J Am Dent Assoc.* 2010;141(3):297-9.
108. Lambourne C, Lampasso J, Buchanan WC Jr, Dunford R, McCall W. Malocclusion as a risk factor in the etiology of headaches in children and adolescents. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2007;132(6):754-61.
109. SICS (Ed). Tension-type and malocclusion headache. Milan; 2014.



110. Komazaki Y, Fujiwara T, Ogawa T, Sato M, Suzuki K, Yamagata Z, et al. Association between malocclusion and headache among 12- to 15-year-old adolescents: a population-based study. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2014;42:572-80.
111. Kilcoyne A. Dental occlusion problems are a major cause of headache. *BMJ.* 2012;17;345:e6892.
112. Karppinen K, Eklund S, Suoninen E, Eskelin M, Kirveskari P. Adjustment of dental occlusion in treatment of chronic cervicobrachial pain and headache. *J Oral Rehab.* 1999;26(9):715-21.
113. Sörös P, Frese A, Husstedt IW, Evers S. Cluster headache after dental extraction: implications for the pathogenesis of cluster headache? *Cephalalgia.* 2001;21:619-22.
114. Gross SG. Dental presentations of cluster headaches. *Curr Pain Headache Rep.* 2006;10:126-9.
115. Shoji Y. Cluster headache following dental treatment: a case report. *J Oral Sci.* 2011;53(1):125-7.
116. Delcanho RE, Graff-Radford SB. Chronic paroxysmal hemicrania presenting as toothache. *J Orofac Pain.* 1993;7(3):300-6.
117. Gonçalves DAG, Bigal ME, Jales LCF, Camparis CM, Speciali JG. Headache and symptoms of temporomandibular disorder: an epidemiological study: research submission. *Headache.* 2010;50(2):231-41.
118. De Leeuw R, Klasser GD; American Academy of Orofacial Pain. Orofacial pain: guidelines for assessment, diagnosis, and management. 5.^a ed. Chicago: Quintessence; 2013.
119. Ballegaard V, Thede-Schmidt-Hansen P, Svensson P, Jensen R. Are headache and temporomandibular disorders related? A blinded study. *Cephalalgia.* 2008;28(8): 832-41.
120. Abouelhuda AM, Kim HS, Kim SY, Kim YK. Association between headache and temporomandibular disorder. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2017;43(6):363-7.
121. Laibovitz BM. Temporomandibular disorders and headache: a review of the literature. *Oral Health.* 2006;96:12-9.
122. Glaros AG, Urban D, Locke J. Headache and temporomandibular disorders: evidence for diagnostic and behavioural overlap. *Cephalalgia.* 2007;27:542-9.
123. Di Paolo C, D'Urso A, Papi P, Di Sabato F, Rosella D, Pompa G, et al. Temporomandibular disorders and headache: A retrospective analysis of 1198 patients. *Pain Res Manag.* 2017;2017:3203027.
124. Graff-Radford SB. Temporomandibular disorders and other causes of facial pain. *Curr Pain Headache Rep.* 2007;11(1):7581.
125. Graff-Radford SB. Temporomandibular disorders and headache. *Dent Clin North Am.* 2007;51(1):129-44.
126. Gremillion HA (ed.). Temporomandibular disorders and orofacial pain. *Dent Clin North Am.* 2007;51(1):1-280.
127. Anderson GC, John MT, Ohrbach R, Nixdorf DR, Schiffman EL, Truelove ES, et al. Influence of headache frequency on clinical signs and symptoms of TMD in subjects with temple headache and TMD pain. *Pain.* 2011;152(4):765-71.
128. Gonçalves DA, Camparis CM, Speciali JG, Franco AL, Castanharo SM, Bigal ME. Temporomandibular disorders are differentially associated with headache diagnoses: a controlled study. *Clin J Pain.* 2011;27:611-5.
129. Özkan NC, Özkan F. The relationship of temporomandibular disorders with headaches: a retrospective analysis. *Agri.* 2011;23:13-7.

130. Troeltzsch M, Troeltzsch M, Cronin RJ, Brodine AH, Frankenger R, Messlinger K. Prevalence and association of headaches, temporomandibular joint disorders, and occlusal interferences. *J Prosthet Dent.* 2011;105(6):410-7.
131. Sharav Y, Benoliel R. *Orofacial pain and headache.* 2.^a ed. Quintessence Pub Co; 2015.
132. Speciali JG, Dach F. Temporomandibular dysfunction and headache disorder. *Headache.* 2015;55 Suppl 1:72-83.
133. DeRossi SS, Greenberg MS, Sollecito TP, Detre JA. A prospective study evaluating and analyzing the presence of temporomandibular disorders (TMD) in a cohort of patients referred to a neurology clinic for evaluation and treatment of headache. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2000;89:443.
134. Liljeström MR, Jämsä A, Le Bell Y, Alanen P, Anttila P, Metsähonkala L, et al. Signs and symptoms of temporomandibular disorders in children with different types of headache. *Acta Odontol Scand.* 2001;59:413-7.
135. DeRossi S, Stoopler E, Sollecito T. Temporomandibular disorders and migraine headache: Comorbid conditions? *The Internet Journal of Dental Science.* 2004;2(1).
136. Liljeström MR, Le Bell Y, Anttila P, Aromaa M, Jämsä T, Metsähonkala L, et al. Headache children with temporomandibular disorders have several types of pain and other symptoms. *Cephalalgia.* 2005;25:1054-60.
137. Liljeström MR. Temporomandibular disorders and headache in adolescents. *Annales Universitatis Turkuensis.* Turku, Finland; 2007.
138. Demarin V, Bašić-Kes V. Temporomandibular disorders and migraine headache. *Rad* 507. *Med Sci.* 2010;34:111-7.
139. Franco AL, Goncalves DA, Castanharo SM, Speciali JG, Bigal ME, Camparis CM. Migraine is the most prevalent primary headache in individuals with temporomandibular disorders. *J Orofac Pain.* 2010;24:287-92.
140. D'Urso A, Del Prete S, Coppotelli E. Temporomandibular disorders and headaches: associative risk factors. *WebmedCentral.* 2015;6(1):WMC004792.
141. Branco LP, Santis TO, Alfaya TA, Godoy CH, Fragoso YD, Bussadori SK. Association between headache and temporomandibular joint disorders in children and adolescents. *J Oral Sci.* 2013;55(1):39-43.
142. Caspersen N, Hirsvang JR, Kroell L, Jadidi F, Baad-Hansen L, Svensson P, et al. Is there a relation between tension-type headache, temporomandibular disorders and sleep? *Pain Res Treat.* 2013;2013:845684.
143. Dvorkin SF, LeResche L. Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: Review, criteria, examinations and specifications, critique. *J Craniomandib Disord.* 1992;6:301-55.
144. Schiffman E, Ohrbach R, List T, Anderson G, Jensen R, John MT, et al. Diagnostic criteria for headache attributed to temporomandibular disorders. *Cephalalgia.* 2012; 32(9):683-92.
145. Schiffman E, Ohrbach R, Truelove E, Look J, Anderson G, Goulet JP, et al. International RDC/TMD Consortium Network, International association for Dental Research; Orofacial Pain Special Interest Group, International Association for the Study of Pain. Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (DC/TMD) for Clinical and Research Applications: recommendations of the International RDC/TMD Consortium Network* and Orofacial Pain Special Interest Group. *J Oral Facial Pain Headache.* 2014;28(1):6-27.
146. Massey, EW, Massey J. Elongated styloid process (Eagle's syndrome) causing hemicrania. *Headache.* 1979;19(6):339-44.



147. Chourdia V. Elongated styloid process (Eagle's syndrome) & severe headache. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;54(3):238-41.
148. Colby CC, Del Gaudio JM. Stylohyoid complex syndrome: a new diagnostic classification. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;137:248-52.
149. Kristoffersen ES, Aaseth K, Grande RB, Lundqvist C, Russell MB. Psychological distress, neuroticism and disability associated with secondary chronic headache in the general population - the Akershus study of chronic headache. *J Headache Pain.* 2018;19(1):62.
150. Gambini O, Islam L, Demartini B, Scarone S. Psychiatric issues in patients with headaches. *Neurol Sci.* 2010;31(Suppl 1): S111-3.
151. Guidetti V, Galli F, Fabrizi P, Giannantoni AS, Napoli L, Bruni O, et al. Headache and psychiatric comorbidity: clinical aspects and outcome in an 8-year follow-up study. *Cephalalgia.* 1998;18:455-62.
152. Mitsikostas DD, Thomas AM. Comorbidity of headache and depressive disorders. *Cephalalgia.* 1999;19(4):211-7.
153. Lipchik GL, Rains J. Psychiatric and psychologic factors in headache. En: Loder E, Marcus D, eds. *Migraine in women.* Hamilton: Decker; 2004; p. 144-64.
154. Loder E, Biondi D. Headache attributed to psychiatric disorder: a case series. *Psychosomatics.* 2005;46:326-33.
155. Smitherman TA, Baskin SM. Headache secondary to psychiatric disorders. *Curr Pain Headache Rep.* 2008;12:305-10.
156. Guidetti V, Galli F, Sheftell F. Headache attributed to psychiatric disorders. *Handb Clin Neurol.* 2010;97:657-62.
157. Bellini B, Arruda M, Cescut A, aulle C, Persico A, Carotenuto M, et al. Headache and comorbidity in children and adolescents. *J Headache Pain.* 2013;14(1):79.
158. Green MW, Muskin PR. *The Neuropsychiatry of headache.* Cambridge: Cambridge University Press; 2013.
159. Heckman BD, Holroyd KA. Tension-type headache and psychiatric comorbidity. *Curr Pain Headache Rep.* 2006;10(6):439-47.
160. Radat F, Milowska D, Valade D. Headaches secondary to psychiatric disorders (HSPD): a retrospective study of 87 patients. *Headache.* 2011;51(5):789-95.
161. Emich-Widera E, Kazek B, Szwed-Białożył B, Kopyta I, Kistorz A. Headaches as somatoform disorders in children and adolescents. *Ment Illn.* 2012;4(1):e9.
162. Maizels M, Burchette R. Somatic symptoms in headache patients: The influence of headache diagnosis, frequency, and comorbidity. *Headache.* 2004;44:983-93.
163. Borkum JM. Chronic headaches and the neurobiology of somatization. *Curr Pain Headache Rep.* 2010;14(1):55-61.
164. Hussain F, Shapiro PA, Muskin PR. Somatoform disorders and headache. En: Green MW, Muskin PR. *The Neuropsychiatry of headache.* Cambridge: Cambridge University Press; 2013; p. 149-63.
165. Uygunoglu U, Siva A. Headache attributed to somatization disorders: Is it tension-type headache, is it "somatization headache," or both? En: Siva A, Lampl C, editores. *Case-Based Diagnosis and Management of Headache Disorders.* Springer International Publishing; 2015; p. 259-66.
166. Marx S. The Neuropsychiatry of psychosis and headache. En: Green MW, Muskin PR. *The Neuropsychiatry of headache.* Cambridge: Cambridge University Press; 2013; p. 75-94.
167. Green MW. Headaches: Psychiatric Aspects. *Neurol Clin.* 2011;29:65-80.

Capítulo 10

CEFALEA POR USO EXCESIVO DE MEDICACIÓN



Mariano Huerta Villanueva, Rosario Antón Barca,
Ane Mínguez Olaondo, Noemí Morollón Sánchez-Mateos,
José María Sánchez Álvarez

INTRODUCCIÓN

Actualmente, la cefalea con uso excesivo de medicación (CUEM) se define como el dolor de cabeza que aparece en pacientes con una cefalea primaria preexistente, que se presenta al menos 15 días al mes y se desarrolla como consecuencia del uso excesivo regular durante más de 3 meses de medicamentos sintomáticos para el dolor de cabeza: 10 o más días al mes en el caso de analgésicos simples o antiinflamatorios, o bien 15 o más días al mes en el caso de triptanes, opioides, ergóticos o combinaciones fijas de analgésicos¹. La CUEM es una cefalea secundaria común e incapacitante, que puede resolverse, aunque no siempre, al interrumpirse el uso excesivo de medicación sintomática.

La CUEM también se denomina cefalea por abuso de medicación, epígrafe con el que aparece en la Clasificación Internacional de Cefaleas (CIC), cefalea provocada por fármacos o cefalea por uso inadecuado de medicación. En un documento elaborado recientemente por el Grupo de Estudio de Cefalea de la Sociedad Española de Neurología (GECSEN), pendiente de publicación, se ha elegido la primera denominación para ajustarse mejor a la traducción del término inglés *medication-overuse headache* y evitar las implicaciones negativas del término “abuso” en castellano, aunque de hecho muchos pacientes comparten rasgos comunes con el trastorno por abuso de sustancias.

EPIDEMIOLOGÍA E IMPACTO

La CUEM es más común entre los adultos de mediana edad de 30 a 60 años, con pico entre 50-60 años, y es 3-4 veces más frecuente en mujeres que en hombres²⁻⁴. Se desconoce su verdadera prevalencia, ya que en algunos casos el uso de la medicación es el que aumenta la frecuencia de las cefaleas, mientras que en otros el uso habitual de fármacos es un reflejo de la cefalea frecuente. Su prevalencia varía según diferentes estudios entre 0,5% y 7,2% según el país, la naturaleza de la muestra del estudio, los métodos de investigación y la definición de la CUEM⁴, supone el 1-2% en los estudios poblacionales más extensos^{5,6} y se calcula que afecta a cerca de 60 millones de personas en todo el mundo⁷. Hasta el 4% de la población realiza un consumo excesivo de analgésicos⁸. En nuestro país, un estudio mostró una prevalencia del 1,4% (2,6% en mujeres)⁹. Un estudio estimó que hasta el 70% de las personas con dolor de cabeza crónico diario tienen CUEM¹⁰. En la población de mayores de 64 años, hasta el 35% cumple criterios de uso excesivo de medicación¹¹. En Europa, ciertas minorías o grupos étnicos, como los migrantes de primera generación, muestran tasas de CUEM más altas de lo esperado, quizá por razones socioeconómicas, biológicas (genéticas) o culturales (barrera idiomática)¹⁰.



La CUEM supone un problema importante en las consultas y unidades de cefaleas, donde el 30-50% de los pacientes cumple los criterios diagnósticos de esta entidad.

La CUEM tiene una importante repercusión socioeconómica, en términos de baja laboral por enfermedad, pérdida de productividad, aumento del uso de medicamentos y uso frecuente de atención médica⁴. En Europa se han calculado unos costes anuales medios de 3.561 € por persona con uso excesivo de medicación¹². Además, no solo se deben considerar los factores económicos, sino también la discapacidad psicológica y física, ya que se encuentra entre las 20 causas principales de discapacidad en todo el mundo^{4,13}.

FACTORES DE RIESGO

La ingesta excesiva de medicación aguda es el principal factor de riesgo para el desarrollo de la CUEM. Todos los fármacos podrían causar CUEM, aunque con algunos parece que la aparición y frecuencia de los síntomas es más temprana⁴. Se ha descrito un mayor riesgo de CUEM asociada a los analgésicos, opioides y barbitúricos en comparación con los triptanes y ergóticos^{14,15}. En cambio, en un estudio prospectivo de 98 pacientes, el tiempo para la aparición de CUEM fue más corto para los triptanes (1,7 años) que para los ergóticos (2,7 años) y analgésicos simples (4,8 años). La ingesta mensual crítica media fue menor para los triptanes (18 dosis/mes), mayor para los ergóticos (37 dosis/mes) y aún mayor para los analgésicos simples (114 dosis/mes)¹⁶. Se ha criticado en dicho estudio como sesgo de confusión que la gravedad o intensidad de la cefalea de base que conduce al consumo de dichos fármacos no se ha evaluado. Eso sí, la cefalea con uso excesivo de triptanes tiene mejor pronóstico, la cefalea tras su suspensión es de menor duración, la tasa de mejora es mayor y la de recaída menor frente a otros fármacos¹⁷.

El riesgo de desarrollar CUEM se relaciona también con el tipo de cefalea preexistente. La CUEM suele ser más frecuente en pacientes migrañosos, y en menor medida, en la cefalea tipo tensión y la cefalea en racimos¹⁴. Aproximadamente el 15% de las personas con migraña cumplen con los criterios para abuso de medicación.

En cuanto a los diferentes factores de riesgo (**Tabla I**), uno de los más importantes para el desarrollo de CUEM es la alta frecuencia de crisis, y entre otros factores relacionados con la cefalea, la mayor intensidad del dolor, la discapacidad asociada¹⁸ y la presencia de alodinia¹⁹. Otros factores predisponentes son determinados perfiles de personalidad, con rasgos obsesivos o disfóricos²⁰, la comorbilidad psiquiátrica (ansiedad o depresión), el consumo de otras sustancias (como tabaco, cafeína a altas dosis o tranquilizantes), otras comorbilidades

Tabla I. Factores de riesgo asociados con cefalea con uso excesivo de medicación^{10,19,20,23,25-28}

Factores de riesgo	
Modificables	No modificables
Antecedentes familiares	
	Historia familiar de CUEM ²⁵
	Historia familiar de abuso de sustancias ²⁵
En relación con la cefalea	
Alta frecuencia de días de cefalea ²⁰	Cefalea primaria: migraña ²⁸
Mayor intensidad del dolor ²⁰	
Mayor discapacidad ²⁰	
Presencia de alodinia cutánea ²⁰	
En relación con el tratamiento agudo	
Consumo de opioides ^{20,26}	
Consumo de barbitúricos ²⁰	
Consumo de triptanes ²⁰	
Consumo de combinaciones de analgésicos	
En relación con la personalidad	
Rasgos obsesivos o disfóricos ¹⁹	
Comorbilidades	
Comorbilidad psiquiátrica (ansiedad y depresión ²³	
Síndrome metabólico (obesidad especialmente) ²⁷	
Patología musculoesquelética crónica ²³	
Patología gastrointestinal crónica ²³	
Sedentarismo ²³	
Factores demográficos	
Bajo nivel socioeconómico ¹⁰	Edad < 50 años ²⁰
	Sexo femenino ¹⁰
	Bajo nivel educativo ^{10,20}
Conductas adictivas – Abuso de sustancias	
Tabaquismo ^{20,23}	
Consumo de tranquilizantes ²³	

CUEM: cefalea con uso excesivo de medicación.



como la patología musculoesquelética o gastrointestinal crónica, el mayor índice de masa corporal, el sedentarismo, la edad inferior a 50 años, el sexo femenino y el bajo nivel educativo y socioeconómico^{4,20-24}.

FISIOPATOLOGÍA

El conocimiento actual de la fisiopatología de la CUEM se ha obtenido de estudios en modelos animales, neuroimagen estructural y funcional y análisis electrofisiológicos. Pacientes con una cefalea primaria de base, con una susceptibilidad genética, desarrollan un consumo frecuente y continuado de analgésicos, en algunos de ellos con características de trastorno por consumo de sustancias, con conducta adictiva, que conduce a un aumento de la excitabilidad cortical y del sistema trigémino vascular, con signos de sensibilización periférica y central⁴.

Trastorno por consumo de sustancias

La CUEM parece compartir mecanismos fisiopatogénicos con patologías adictivas^{29,30}. Una proporción de los pacientes con CUEM comparten muchas características del trastorno por consumo de sustancias del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (DSM) que implican alteraciones en los sistemas de recompensa, con síntomas de dependencia, de búsqueda de la sustancia de uso excesivo, pérdida de control, síntomas por deshabitación y alta tasa de recidivas. En una serie, utilizando escalas de severidad de dependencia, la mitad de los pacientes cumplían criterios para clasificarse como trastorno por consumo de sustancias³¹.

Hiperexcitabilidad. Sensibilización central

Aunque todavía no se han establecido vínculos causales claros, la CUEM parece ser el resultado de un aumento de la excitabilidad neuronal en la corteza cerebral y el sistema nervioso trigeminal³², que probablemente refleja la compleja interacción entre las redes cerebrales involucradas en la cronificación del dolor y la exposición a ciertos factores de estrés psicosociales y socioeconómicos en personas genéticamente predispuestas²².

Los estudios neurofisiológicos han objetivado un aumento del área nociceptiva, con un umbral nociceptivo y un control inhibitorio nocivo disminuidos en los pacientes con CUEM³³. Esta sensibilización central, con hiperexcitabilidad del sistema nociceptivo trigeminal y somático, es reversible, ya que desaparece después de la retirada del fármaco de uso excesivo³⁴. El patrón de hiperexcitabilidad depende del tipo de fármaco; así, el aumento de la amplitud de los potenciales

evocados somatosensoriales al estimular el nervio mediano es mayor en los pacientes con un uso excesivo de antiinflamatorios que en aquellos con uso excesivo de triptanes. Estas diferencias podrían reflejar los cambios inducidos según el fármaco en la transmisión serotoninérgica central³⁵.

En modelos animales se ha objetivado un aumento en la concentración plasmática del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) y una mayor susceptibilidad para la depresión cortical propagada³⁶. La exposición prolongada a los analgésicos puede alterar el metabolismo de los neurotransmisores en las vías del dolor^{4,14}.

GENÉTICA

Varios estudios epidemiológicos y clínicos sugieren la existencia de una susceptibilidad hereditaria a padecer CUEM, siendo hasta tres veces mayor el riesgo de desarrollarla en pacientes con historia familiar de CUEM o de abuso de sustancias²⁵. Aunque la investigación genética en la CUEM es mucho menor que en la migraña, diversos estudios han evaluado hasta 50 polimorfismos en 33 genes implicados en la transmisión serotoninérgica y dopaminérgica, la adicción y dependencia a drogas, el estrés oxidativo, vías metabólicas y en la vía del CGRP, obteniendo resultados estadísticamente significativos para las siguientes variantes génicas:

- Polimorfismos del gen SLC6A4, que codifica el transportador de serotonina, involucrado en la depresión, la ansiedad, los trastornos por abuso de sustancias, el dolor y el síndrome del colon irritable. En la CUEM, variantes de SLC6A4 se han asociado a una mayor probabilidad de sufrir dicha patología³⁷, a respuesta terapéutica no exitosa, así como a un mayor riesgo de recaída³⁸.
- Polimorfismos del gen del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF). El BDNF tiene un papel importante en la sensibilización central del dolor y en los trastornos relacionados con consumo de sustancias. En la CUEM, los pacientes con un genotipo 196 noG/G consumen más analgésicos que los pacientes con un genotipo G/G³⁹.
- Polimorfismos del gen de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA). Interviene en la regulación de la plasticidad neural. El sistema de renina-angiotensina cerebral también interactúa con la transmisión sináptica monoaminérgica, contribuyendo a la conducta de dependencia. El genotipo D/D se asoció con una mayor probabilidad de consumo excesivo y continuado de medicación⁴⁰.
- Polimorfismos de la catecol-O-metiltransferasa (COMT). La COMT es una enzima que degrada catecolaminas involucradas en varios procesos fisiológicos, incluida la modulación del dolor, como dopamina, noradrenalina y adrenalina.



Un estudio mostró que los pacientes con CUEM homocigotos rs4680A o que tienen el haplotipo rs4680A-rs6269A tienen un menor riesgo de recaída el primer año tras una deshabituación exitosa que otros genotipos COMT⁴¹.

En resumen, existen estudios que sugieren que determinadas variantes polimórficas podrían actuar como factores de riesgo genético para sufrir CUEM. Sin embargo, no se pueden extraer conclusiones definitivas de estos resultados, ya que los tamaños muestrales fueron pequeños, se utilizaron las mismas muestras en diversos estudios y los resultados no han sido replicados por otros grupos⁴². No se han realizado estudios de ligamiento familiar ni se han utilizado las nuevas técnicas de GWAS o de proteómica en el estudio genético de la CUEM. Serán precisos estudios cooperativos multicéntricos para conseguir tamaños muestrales adecuados que permitan extraer conclusiones.

NEUROIMAGEN

El diagnóstico de la CUEM es clínico, y la neuroimagen en la actualidad no desempeña papel alguno en su diagnóstico. Sin embargo, la neuroimagen sí resulta útil para la mejor comprensión de su fisiopatología. Diferentes estudios de imagen han investigado estructural, funcional y metabólicamente áreas cerebrales involucradas en el procesamiento del dolor en pacientes con CUEM, con resultados en ocasiones contradictorios.

Para realizar el análisis estructural se han empleado secuencias avanzadas de resonancia magnética (RM) craneal que permiten el posterior procesamiento de las imágenes para estudiar tanto volumetría del córtex (mediante morfometría basada en vóxel), como anisotropía de la sustancia blanca (a través de la imagen por tensor de difusión). Los resultados de los estudios, tanto a nivel estructural como funcional, se resumen en la **Tabla II**, detectándose diferencias frente a controles en estructuras de la red del dolor y sus vías moduladoras.

Respecto al estudio de imágenes por RM funcional, Torta *et al.* detectan patrones de conectividad alterados en el núcleo *accumbens* y en el putamen dorsal, dos estructuras relacionadas con el sistema de recompensa, que podrían discriminar entre pacientes con y sin CUEM⁴². La fisiopatología de la conducta adictiva se solapa con la de la CUEM, estando involucrado el sistema dopaminérgico mesocorticolímbico, el circuito del placer o sistema de recompensa cerebral⁵².

Varios estudios han evaluado si las alteraciones objetivadas en neuroimagen en pacientes con CUEM se modifican tras el tratamiento de la misma. Los autores com-

Tabla II. Síntesis de alteraciones observadas en neuroimagen en la CUEM⁴²⁻⁵¹

Estudios estructurales	Estudios funcionales
• Disminución del volumen de giro occipital medio izquierdo, giro temporal izquierdo^{43,47}, córtex orbitofrontal, prefrontal izquierdo⁴⁸ • Aumento de volumen en la región del tronco del encéfalo, tálamo, núcleo estriado⁴⁴ y córtex fusiforme⁴⁷ parahipocampal temporal izquierda⁴⁸ • No diferencias corticales ni de sustancia blanca⁴⁹	• Hipometabolismo del córtex orbitofrontal, tálamo, ínsula⁴⁵ • Hipermetabolismo en el vermis cerebeloso⁴⁵ • Menor activación en giro postcentral, lóbulo parietal inferior, giro submarginal⁵⁰, sustancia negra/área tegmental⁴⁶ • Alteración en la conectividad del precuneo⁵¹ y del núcleo <i>accumbens</i>⁴², con áreas reguladoras del dolor, temporales y con el hipocampo

prueban que las áreas que se normalizan son las involucradas en el procesamiento del dolor^{43,44}, pero áreas relacionadas con el comportamiento adictivo permanecen alteradas, como el hipometabolismo en el córtex orbitofrontal⁴⁵ y en la sustancia negra/área tegmental⁴⁶. Se han propuesto varias hipótesis para explicar la disfunción mantenida de estas regiones en la CUEM; bien podría ser secundaria a un cambio funcional mantenido provocado por un uso excesivo de medicación prolongado, o bien estas alteraciones revelan una predisposición previa de los pacientes al uso excesivo de dicha medicación, incrementando el riesgo de recurrencia de CUEM tras una deshabituación. Algunos estudios sugieren que el volumen cortical del área orbitofrontal antes de la deshabituación de medicación podría ser predictivo de la respuesta al tratamiento de la CUEM, a menor volumen peor pronóstico^{43,47}.

Estos cambios pueden no ser exclusivos de la CUEM. Son necesarios más estudios para determinar si los hallazgos descritos pueden definir su fisiopatología y distinguir la CUEM de otras patologías que cursen con abuso de sustancias.

CLÍNICA

La CUEM es una cefalea crónica diaria (es decir, que aparece 15 o más días al mes) en pacientes con una cefalea primaria preexistente como consecuencia del consumo de una cantidad excesiva de medicación sintomática. La cefalea primaria es más frecuentemente migraña y cefalea tipo tensión, y tan solo una minoría de los pacientes tiene otros diagnósticos, como cefalea en racimos o cefalea diaria persistente *de novo*.

Sus características dependen de la cefalea primaria. Generalmente, mejora tras la ingesta analgésica durante un breve período de tiempo, para reaparecer des-



pués. Pueden observarse síntomas de abstinencia si se produce una retirada brusca de la medicación sintomática. Aparece a cualquier edad. Puede asociar náuseas, astenia, dificultad en la concentración, problemas de memoria, irritabilidad, sueño no reparador, insomnio, angustia psicológica y discapacidad⁵³.

En múltiples estudios se detecta asociación de la CUEM con comorbilidades psiquiátricas como ansiedad y depresión⁵⁴. El 30% de los pacientes muestran características clínicas de trastorno obsesivo-compulsivo en la evaluación neuropsicológica, que además puede ser un factor de riesgo adicional para la cronificación de la cefalea⁵⁵. En un estudio clínico se encontró asociación entre cefalea por abuso de medicación y obesidad e hipertensión arterial. En otro estudio danés se observó asociación estadística con tabaquismo, inactividad física y obesidad¹⁴. Con menor frecuencia se asocian alergias (16%), patología digestiva (6%) y enfermedades musculoesqueléticas⁵⁶.

Las características clínicas de la CUEM dependen, además, del tipo de cefalea primaria, del tipo de medicación, pues en ergóticos y analgésicos simples predominan las características tensionales diarias, mientras que en el abuso de triptanes se trata de una cefalea tipo migraña¹⁶. Los pacientes con migraña que abusan de triptanes describen con frecuencia una cefalea diaria que generalmente tiene características de migraña, o un aumento en la frecuencia de sus crisis. A medida que la cefalea se hace más frecuente, el fenotipo puede cambiar y ser indistinguible de una cefalea tensional. En la cefalea tensional crónica con uso excesivo de analgésicos la cefalea se hace más habitual, pero las características clínicas de dolor constante opresivo holocraneal no cambian²¹.

En el caso particular de los ergóticos, su uso excesivo se ha relacionado con taquicardia, parestesias, frialdad, síndrome de colon irritable, bradicardia, hipertensión arterial, mareo y debilidad de las extremidades, y enlentecimiento del procesamiento cognitivo⁵⁷. El empleo crónico de ergóticos puede ser causa de claudicación intermitente y acrocianosis, úlceras rectales, náuseas persistentes y trastornos fibróticos (retroperitoneales, pleurales o valvulares cardíacos). El empleo crónico de antiinflamatorios no esteroideos (AINE), a su vez, se ha asociado con problemas gástricos y potencial nefrotoxicidad e hipertensión. Por último, el uso continuado de triptanes se ha relacionado con el desarrollo de colitis isquémica⁵⁸.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la CUEM será clínico, basado en la historia clínica, la cefalea de base, el registro de la frecuencia de la cefalea y del consumo de medicación sintomática por parte del paciente y la normalidad de la exploración.

Tabla III. Criterios diagnósticos CIC-3: 8.2 cefalea con uso excesivo de medicación (CUEM)

- Cefalea que aparece 15 o más días al mes en un paciente con una cefalea preexistente.
- Consumo excesivo habitual durante más de 3 meses de uno o más fármacos que se pueden administrar como tratamiento agudo y/o sintomático de la cefalea.
- Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la CIC-3.

CIC: Clasificación Internacional de Cefaleas.

Los criterios diagnósticos de la CUEM de la CIC-3, que se indican en la **Tabla III**¹, no estipulan unas características clínicas específicas de cefalea. El diagnóstico diferencial incluye otras cefaleas secundarias, por lo que solo si existen datos de alarma puede ser necesario realizar neuroimagen (cronificación de la cefalea en pacientes mayores de 60 años, signos neurológicos focales, cambios en el estado mental) o punción lumbar (para descartar hipotensión y especialmente hipertensión del líquido cefalorraquídeo) (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación GECSEN**)¹⁴.

Por consenso de expertos, en la CIC-3 se considera como uso excesivo de medicación aguda o sintomática de la cefalea el consumo habitual durante 15 o más días al mes de analgésicos simples y AINE, y 10 o más días al mes de triptanes, ergóticos, opioides y analgésicos combinados, o combinaciones de los anteriores, un mínimo de 3 meses¹. La **Tabla IV** describe los subtipos de usos excesivos de medicación.

Tabla IV. Criterios diagnósticos CIC-3 de uso excesivo de tratamientos sintomáticos

Criterios de consumo excesivo habitual de tratamientos agudos y/o sintomáticos de la cefalea	
Uso excesivo de ergóticos	10 o más días al mes durante más de 3 meses
Uso excesivo de triptanes	10 o más días al mes durante más de 3 meses
Uso excesivo de analgésicos no opioides (paracetamol, antiinflamatorios no esteroideos, otros analgésicos no opioides)	15 o más días al mes durante más de 3 meses
Uso excesivo de opioides	10 o más días al mes durante más de 3 meses
Uso excesivo de combinación de analgésicos	10 o más días al mes durante más de 3 meses
Uso excesivo de varios fármacos sin abuso individual de los mismos	10 o más días al mes durante más de 3 meses
Uso excesivo no especificado o no comprobado de varias clases de fármacos	10 o más días al mes durante más de 3 meses
Uso excesivo de otros tratamientos agudos y/o sintomáticos	10 o más días al mes durante más de 3 meses



PREVENCIÓN DE LA CEFALIA CON USO EXCESIVO DE MEDICACIÓN

La atención primaria y los servicios de farmacia son quienes mejor pueden identificar a los pacientes con cefaleas primarias que están en riesgo de desarrollar CUEM y realizar labores de prevención primaria, con control de los consumos de analgésicos, triptanes, ergóticos (estos últimos dispensados sin receta), tranquilizantes y opioides. En nuestro país, el tramadol se utiliza para cualquier tipo de dolor, incluidas cefaleas. La educación sobre el uso correcto de estos fármacos debe iniciarse en atención primaria, con concienciación del paciente sobre el uso excesivo de medicación, el registro de las cefaleas en un diario que incluya el consumo de medicación aguda, la prescripción de fármacos recomendados en las guías de práctica clínica y la derivación temprana si aumenta la frecuencia de las cefaleas a atención especializada (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación GECSEN**). Sería útil que las autoridades sanitarias desarrollaran campañas, como las establecidas para el tabaco, con mensajes de advertencia del riesgo de CUEM por el consumo excesivo de medicación analgésica. Una campaña danesa que alcanzó a más del 10% de la población mostró un significativo incremento del conocimiento de la CUEM (del 31 al 38%)⁵⁹.

TRATAMIENTO DE LA CEFALIA CON USO EXCESIVO DE MEDICACIÓN

El tratamiento de la CUEM es complejo y requiere un planteamiento integral del paciente, abordando aspectos tales como sus hábitos y estilo de vida, su patología adicional, su medicación integral y aspectos psicoafectivos.

El abordaje terapéutico de la CUEM se sustenta en:

- ▶ Información y educación del paciente.
- ▶ Tratamiento preventivo farmacológico y no farmacológico.
- ▶ Deshabitación y suspensión de los fármacos de uso excesivo.
- ▶ Tratamiento de la cefalea de rebote y los síntomas de abstinencia.
- ▶ Seguimiento del paciente con riesgo de recurrencia.

Estas aproximaciones terapéuticas no son exclusivas y, por lo general, se combinan en la práctica clínica (**Figuras 1 y 2**).

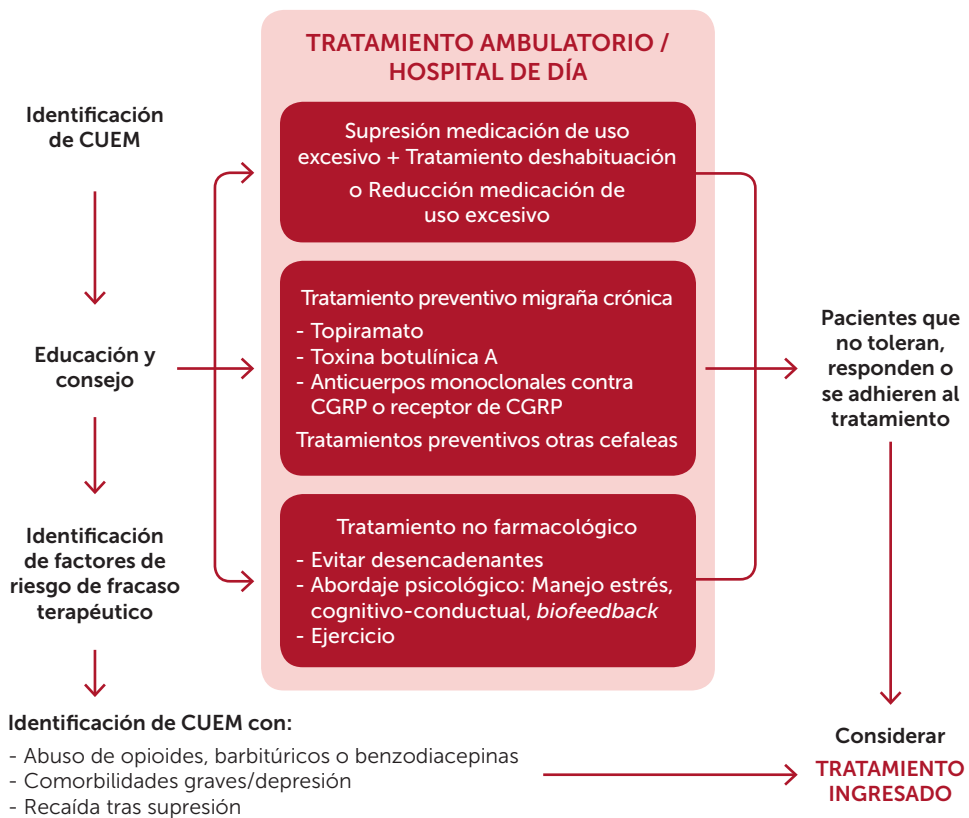


Figura 1. Esquema de manejo terapéutico de la cefalea con uso excesivo de medicación.
CGRP: péptido relacionado con el gen de la calcitonina; CUEM: cefalea con uso excesivo de medicación.



Figura 2. Esquema general de manejo preventivo, terapéutico y seguimiento de la cefalea con uso excesivo de medicación (CUEM).



Información, educación y consejo de suspensión de fármacos sintomáticos

El paciente debe ser informado sobre el mecanismo de la CUEM y sobre los fármacos implicados en su caso en su desarrollo y debe recibir consejo sobre la reducción de medicación aguda para la cefalea (menos de 15 días al mes para analgésicos simples y AINE, y menos de 10 días al mes para el resto) (**nivel de evidencia II, grado de recomendación B**), debe ser disuadido del uso anticipatorio de medicación, aconsejado para que evite los fármacos con mayor riesgo como ergóticos, opioides y combinaciones fijas de analgésicos, y debe promoverse el uso de diarios para monitorizar su cefalea y el uso de medicación (**nivel de evidencia II, grado de recomendación B**). Asimismo, ante la suspensión del fármaco de uso excesivo se le debe informar sobre la previsible cefalea de rebote y sus síntomas. Es clave convencer al paciente del papel que el consumo excesivo de fármacos desempeña en la perpetuación de su cefalea.

De hecho, en una serie de Rossi *et al.*, el simple asesoramiento o consejo de cese en el consumo del fármaco inductor de CUEM en pacientes sin comorbilidad y bajos requerimientos médicos fue tan efectivo como programas de deshabitación ambulatorios o con ingreso⁶⁰, con una tasa de éxito de más del 70% a los 2 meses. Sin embargo, en un estudio posterior del mismo grupo con pacientes con formas más complicadas de CUEM (reincidentes, abuso de opioides o barbitúricos, comorbilidades, problemas psicológicos o fracasos previos en el tratamiento) el tratamiento intrahospitalario resultó más eficaz (87% de éxito a los 2 meses, frente al 60%)⁶¹. El éxito de la información y consejo sobre uso excesivo de medicación se ha constatado en otros trabajos⁶² y supone que esta medida debe establecerse en la práctica clínica diaria, especialmente en atención primaria, aunque puede ser insuficiente en los casos más graves con abuso de polimedicación, episodios repetidos de abuso de medicación, o con comorbilidad psiquiátrica grave, que deben ser derivados a consultas especializadas o unidades de cefalea²¹.

En relación con el cese de la medicación de uso excesivo, un estudio danés evaluó el efecto de 2 meses sin medicación sintomática en un grupo de pacientes con CUEM probable, y si bien el 45% de los que completaron el estudio mejoraron, de hecho, solo el 64% lo completaron⁶³. Debemos recomendar la suspensión de la medicación de uso excesivo siempre que sea posible; sin embargo, la evidencia que apoya su eficacia en el tratamiento de la CUEM resulta baja por la falta de grupos control, salvo en el estudio de Hagen *et al.*⁶⁴ (**nivel de evidencia III, grado de recomendación C**). En cualquier caso, el cese del tratamiento de uso excesivo y la deshabitación pueden ser ambulatorios, lo que

es preferible al permitir mantener al paciente en su entorno y consumir menos recursos⁶⁵ o requerir ingreso si se hace un uso excesivo de opioides o barbitúricos, existen comorbilidades médicas o psiquiátricas que precisen un abordaje más complejo o ha fracasado previamente la suspensión ambulatoria^{66,67} (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación GECSEN**).

Tratamiento preventivo farmacológico y no farmacológico

Solo el topiramato^{68,69}, la onabotulinumtoxinA tipo A (OnabotA)⁷⁰ y los anticuerpos monoclonales contra el CGRP (fremanezumab⁷¹ y galcanezumab⁷²) o su receptor (erenumab)⁷³ han demostrado ser eficaces en el tratamiento de la CUEM en ensayos clínicos en migraña crónica, sin realizar discontinuación del fármaco de abuso, aunque la evidencia de su eficacia proviene fundamentalmente de análisis *post hoc*.

En un ensayo clínico europeo con 82 pacientes con migraña crónica, de los que un 78% cumplían criterios de CUEM, el topiramato redujo 3,5 días de migraña al mes frente al placebo⁶⁸, pero en un segundo estudio americano en migraña crónica, donde los fármacos de uso excesivo eran frecuentemente opioides, dicha reducción no fue significativa⁷⁴. Por último, un tercer estudio italiano, con múltiples limitaciones metodológicas, de 50 pacientes específicamente con migraña crónica con uso excesivo de medicación, mostró una reducción de los días de cefalea y el consumo de medicación sintomática⁶⁹. El topiramato podría ser efectivo en el tratamiento de pacientes con migraña con criterios de CUEM (**nivel de evidencia III, grado de recomendación C**).

La OnabotA, en el subanálisis *post hoc* de pacientes con CUEM de los ensayos PREEMPT en migraña crónica, redujo más que el placebo los días con cefalea (8,2 frente a 6,2)⁷⁰, y en un estudio abierto a 2 años en CUEM ha mostrado una importante mejoría en los días de cefalea al mes (de 22,2 a 4,1)⁷⁵. En cambio, su empleo en ensayos clínicos frente a placebo tras la suspensión del fármaco de uso excesivo a las 12 semanas no ha demostrado eficacia a dosis de 100 UI⁷⁶ ni de 155 UI⁷⁷, lo que sugiere que el tratamiento con OnabotA durante solo 12 semanas a esas dosis bajas no aporta un beneficio adicional a la suspensión del fármaco de abuso (**nivel de evidencia II, grado de recomendación B**). Debe evaluarse aún si su empleo a más dosis y durante un período más prolongado es útil, como sugieren los otros estudios, independientemente de la suspensión del fármaco de abuso (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación GECSEN**).

También se ha publicado que los anticuerpos contra el CGRP o su receptor, en el caso de erenumab⁷³, o comunicado, en el caso de fremanezumab y galcanezumab^{71,72}, resultados de análisis *post hoc* de sus ensayos esenciales que



sugieren su eficacia en el subgrupo de pacientes con CUEM (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación GECSEN**).

Otros fármacos, como el ácido valproico, los cannabinoides y la pregabalina, la estimulación del nervio suboccipital, los bloqueos del nervio occipital o la acupuntura se han estudiado en ensayos de escasa potencia y defectuosa metodología, por lo que no aportan información de calidad^{17,78}.

En la revisión sistemática de Chiang *et al.* se concluye que la adición de medicación preventiva a la discontinuación temprana obtuvo mejores resultados que esta aislada (**nivel de evidencia III**)¹⁷. Se recomienda el empleo de tratamiento preventivo adecuado a la cefalea de base, que en la mayoría de los casos es migraña crónica (**grado de recomendación C**).

En el único ensayo aleatorizado hasta el momento que ha comparado el tratamiento profiláctico desde el inicio sin discontinuación de la medicación de uso excesivo, o esta sin profilaxis inicial y un grupo control, el grupo de pacientes tratados con profilaxis desde el principio tuvo menos días de cefalea y menos días de migraña, alcanzándose una reducción del 50% o más en el número de días de cefalea en el 53% de los pacientes⁶⁴.

En conclusión, en la migraña el tratamiento profiláctico sin suspensión puede conducir a una reducción de la cefalea y del consumo de medicación sintomática (**nivel de evidencia III-IV, grado de recomendación C**) y pudiera ser una alternativa en pacientes que abusan de analgésicos simples o triptanes, con dificultades para la suspensión del tratamiento sintomático⁴.

En relación con el tratamiento preventivo no farmacológico, se puede recomendar al paciente, para facilitar la buena evolución de su cefalea de base, que adopte estilos de vida saludables, el ejercicio físico, una mejor gestión del estrés y evitar los desencadenantes (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación GECSEN**). La terapia cognitiva conductual (TCC) ha mostrado ser efectiva en el trastorno por consumo de sustancias. En el caso de la CUEM, la TCC, la terapia dirigida al manejo del estrés y el *biofeedback* son probablemente útiles, aunque las evidencias son limitadas (**nivel de evidencia III, grado de recomendación C**)⁷⁹⁻⁸¹.

Deshabitación y suspensión de los fármacos de uso excesivo

En general, se recomienda la suspensión brusca de la medicación de abuso, salvo en el caso de los opioides, que debe ser progresiva (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación GECSEN**). La suspensión de los analgésicos puede

provocar síntomas de abstinencia como náuseas, vómitos, hipotensión arterial, taquicardia, trastornos del sueño, ansiedad, inquietud y agravamiento de la cefalea (cefalea de rebote)⁶⁷. Los síntomas persisten 2-10 días, pero pueden llegar a 4 semanas. Duran menos con uso excesivo de triptanes que de ergóticos, AINE u opioides¹⁷. En este sentido, un reciente estudio ha demostrado que la respuesta es mayor si, además de la retirada de analgésicos, asociamos tratamiento preventivo^{82,83}.

Tratamiento de la cefalea de rebote

La utilidad de la terapia puente es discutida, al igual que cuál sería la mejor. No hay regímenes terapéuticos estandarizados universalmente aceptados. El empleo tradicional de esteroides, neurolépticos, valproato sódico, AINE, sumatriptán subcutáneo y antidepresivos tricíclicos no está sustentada por ensayos controlados⁶⁷.

Existe controversia sobre la utilidad de los corticoides. Los ensayos publicados son escasos y con un número pequeño de pacientes. El uso de prednisolona no ha demostrado beneficio de forma consistente⁸⁴. La metilprednisolona no ha demostrado beneficio sobre el paracetamol o el suero salino⁸⁵. Respecto a la prednisona, un estudio abierto amplio y un ensayo piloto sugerían la eficacia de su empleo^{86,87}, pero un ensayo clínico con una tanda breve de prednisona oral (100 mg al día durante 5 días) finalmente no confirmó la eficacia sobre la duración y gravedad de la cefalea de rebote, aunque sí reducción de la necesidad de analgésicos de rescate⁸⁸. Un metaanálisis no ha confirmado la utilidad de la prednisona⁸⁹. Se ha recomendado utilizar al menos 60 mg de prednisona al día durante 5 días y la supresión gradual en otros 5 días para disminuir la necesidad de medicación de rescate (**nivel de evidencia II, grado de recomendación C**)⁶⁷.

No existen ensayos que apoyen el uso de otros fármacos. Se han empleado en algunas series naproxeno⁹⁰, celecoxib⁹¹ o sumatriptán⁹² para reducir la cefalea por deshabitación, neurolépticos como la proclorperazina endovenosa⁹³ o la tiaprida⁹⁴, el valproato intravenoso⁹⁵ y la amitriptilina hasta 50 mg/día^{67,96} (**Tabla V**). Como analgésico de rescate se debe recurrir a uno diferente del que venían utilizando (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación GECSEN**)⁶⁶.

Tratamiento de otros síntomas de abstinencia

Para el tratamiento sintomático de las náuseas y vómitos se puede utilizar metoclopramida (10 mg vía oral o 20 mg vía rectal hasta tres veces al día) o domperidona (10 mg vía oral o 20 mg vía rectal hasta tres veces al día). Como alter-



Tabla V. Alternativas propuestas de tratamiento de deshabituación de medicación de uso excesivo

Síntoma	Tratamiento
Cefalea de rebote o por supresión	• Prednisona v.o. 60-100 mg/día x 3-5 días + pauta descendente • Dexametasona i.v. 8 mg/día • Amitriptilina 10-50 mg/día • Valproato (15 mg/kg 30 min dosis de carga, posteriormente 5 mg/kg cada 8 h y posterior paso si es preciso a vía oral) • Neurolépticos: Clorpromazina 12,5 mg i.v., tiaprida, otras • AINE: p. ej., naproxeno 500-550 mg/12 h 5-10 días
Analgésico de rescate	Emplear uno diferente del de uso excesivo Paracetamol, naproxeno, triptano
Náuseas-vómitos	Metoclopramida (10 mg v.o., 20 mg rectal, 10 mg i.v. hasta 3 veces/día) Domperidona (10 mg v.o. hasta 3 veces/día) Clorpromazina (12,5-25 mg v.o. o i.v.)
Vómitos persistentes	Hidratación parenteral
Ansiedad, trastorno del sueño, etc.	Neurolépticos: Clorpromazina, tiaprida, otros Benzodiazepinas: Diazepam, otras

AINE: antiinflamatorio no esteroideo.

nativa, clorpromazina (25 mg vía oral hasta tres veces al día) también ayudaría en el control de la inquietud, ansiedad y trastornos del sueño que se pueden asociar⁶⁶. En caso de vómitos persistentes o de ingreso hospitalario estaría indicada la hidratación parenteral con suero fisiológico y el tratamiento parenteral.

Seguimiento

La CUEM tiene un alto riesgo de recaída, ya que la supresión o la reducción de la medicación puede disminuir la frecuencia de la cefalea primaria, pero no la cura. Se calcula un riesgo de recaída del 25-35%. La depresión es un importante predictor de recaída. Se deberían combinar programas educativos con el tratamiento. Los pacientes, especialmente aquellos con alto riesgo de recaída, deben ser seguidos de forma regular tras el tratamiento, pues se reduce el riesgo de recaída⁴.

Bibliografía

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211.
2. 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*. 2014;34(6):409-25.
3. Kristoffersen ES, Lundqvist C. Medication-overuse headache: epidemiology, diagnosis and treatment. *Ther Adv Drug Saf*. 2014;5(2):87-99.
4. Diener H, Dodick D, Evers S, Holle D, Holle D, Jensen RH, Lipton RB, et al. Pathophysiology, prevention, and treatment of medication overuse headache. *The Lancet Neurology*. 2019; 18:891-902
5. Jonsson P, Hedenrud T, Linde M. Epidemiology of medication overuse headache in the general Swedish population. *Cephalalgia*. 2011;31:1015-22.
6. Aaseth K, Grande RB, Kværner KJ, Gulbrandsen P, Lundqvist C, Russell MB. Prevalence of secondary chronic headaches in a population-based sample of 30–44-year-old persons. The Akershus study of chronic headache. *Cephalalgia*. 2008;28:705-13.
7. Global Burden of Disease Study Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388:1545-602.
8. Diener HC, Limmroth V. Medication-overuse headache: a worldwide problem. *Lancet Neurology*. 2004;3:475-83.
9. 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.
10. Westergaard ML, Glumer C, Hansen EH, Jensen RH. Prevalence of chronic headache with and without medication overuse: associations with socioeconomic position and physical and mental health status. *Pain*. 2014;155(10):2005-13.
11. De Rijk P, Resseguier N, Donnet A. Headache Characteristics and Clinical Features of Elderly Migraine Patients. *Headache*. 2018;58(4):525-33.
12. Linde M, Gustavsson A, Stovner LJ, Steiner TJ, Barre J, Katsarava Z, et al. The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight project. *Eur J Neurol*. 2012;19(5):703-11.
13. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016. *Lancet*. 2017;390:1211-59.
14. Vandenbussche N, Laterza D, Lisicki M, Lloyd J, Lupi C, Tischler H, et al. Medication-overuse headache: a widely recognized entity amidst ongoing debate. *J Headache Pain*. 2018;19(1):50.
15. Thorlund K, Sun-Edelstein C, Druyts E, Kanter S, Ebrahim S, Bhambri R, et al. Risk of medication overuse headache across classes of treatments for acute migraine. *J Headache Pain*. 2016;17(1):107.
16. 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(7):1011-4.



17. Chiang CC, Schwedt TJ, Wang SJ, Dodick DW. Treatment of medication-overuse headache: A systematic review. *Cephalalgia*. 2016;36(4):371-86.
18. Mose LS, Pedersen SS, Debrabant B, Jensen RH, Gram B. The role of personality, disability and physical activity in the development of medication-overuse headache: a prospective observational study. *J Headache Pain*. 2018;19:39.
19. Schwedt TJ, Alam A, Reed ML, Fanning KM, Munjal S, Buse DC, et al. Factors associated with acute medication overuse in people with migraine: results from the 2017 migraine in America symptoms and treatment (MAST) study. *J Headache Pain*. 2018;19(1):38.
20. Galli F, Tanzilli A, Simonelli A, Tassorelli C, Sances S, Parolin M, et al. Personality and personality disorders in medication-overuse headache: a controlled study by SWAP-200. *Pain Res Manag*. 2019;2019:1874078.
21. Diener HC, Holle D, Solbach K, Gaul C. Medication-overuse headache: risk factors, pathophysiology and management. *Nat Rev Neurol*. 2016;12(10):575-83.
22. Wakerley BR. Medication-overuse headache. *Pract Neurol*. 2019;19(5):399-403.23.
23. Hagen K, Linde M, Steiner T, Stovner L, Stovner LJ, Zwart JA. Risk factors for medication-overuse headache: an 11-year follow-up study. *The Nord-Trøndelag Health Studies*. *Pain*. 2012;153:56-61.
24. Jonsson P, Hedenrud T, Linde M. Epidemiology of medication overuse headache in the general Swedish population. *Cephalalgia*. 2011;31:1015-22.
25. Cevoli S, Sancisi E, Grimaldi D, Pierangeli G, Zanigni S, Nicodemo M, et al. Family history for chronic headache and drug overuse as a risk factor for headache chronification. *Headache*. 2009;49:412-8.
26. Scher A, Lipton R, Stewart W, Bigal M. Patterns of medication use by chronic and episodic headache sufferers in the general population: results from the frequent headache epidemiology study. *Cephalalgia*. 2010;30:321-8.
27. He Z, Dong L, Zhang Y, Kong Q, Tan G, Zhou J. Metabolic syndrome in female migraine patients is associated with medication overuse headache: a clinic-based study in China. *Eur J Neurol*. 2015;22:1228-34.
28. Shand B, Goicochea M, Valenzuela R, Fadic R, Jensen R, Tassorelli C, et al; COMOESTAS CONSORTIUM. Clinical and Demographical characteristics of patients with medication overuse headache in Argentina and Chile: Anlysis of the Latin American Section of COMOESTAS Project. *J Headache Pain*. 2015;16:83.
29. Calabresi P, Cupini LM. Medication-overuse head- ache: Similarities with drug addiction. *Trends Pharmacol Sci*. 2005;26:62-8.
30. Radat F, Lanteri-Minet M. What is the role of dependence-related behavior in medication-overuse headache? *Headache*. 2010;14:1597-611.
31. Lundqvist C, Gossop M, Russell MB, Straand J, Kristoffersen ES. Severity of Analgesic Dependence and Medication-overuse Headache. *J Addict Med*. 2019;13(5):346-53.
32. Srikiatkachorn A, le Grand SM, Supornsilpchai W, Storer RJ. Pathophysiology of medication overuse headache--an update. *Headache*. 2014;54(1):204-10.
33. Bongsebandhu-Phubhakdi S, Srikiatkachorn A. Pathophysiology of medication-overuse headache: implications from animal studies. *Curr Pain Headache Rep*. 2012;16(1):110-5.
34. Munksgaard SB, Bendtsen L, Jensen RH. Modulation of central sensitisation by detoxification in MOH: results of a 12-month detoxification study. *Cephalalgia*. 2013;33(7):444-53.
35. Coppola G, Curra A, Di Lorenzo C, Parisi V, Gorini M, Sava SL, et al. Abnormal cortical responses to somatosensory stimulation in medication-overuse headache. *BMC Neurol*. 2010;10:126.

36. Green A, Gu P, De Felice M, Dodick D, Ossipov MH, Porreca F. Increased susceptibility to cortical spreading depression in an animal model of medication-overuse headache. *Cephalalgia*. 2014;34:594-604.
37. Terrazzino S, Tassorelli C, Sances G, Allena M, Viana M, Monaco F, et al. Association of haplotype combination of serotonin transporter gene polymorphisms with monthly headache days in MOH patients. *Eur J Neurol*. 2012;19:69-75.
38. Cargnin S, Viana M, Ghiotto N, Bianchi M, Sances G, Tassorelli C, et al. Functional polymorphisms in COMT and SLC6A4 genes influence the prognosis of patients with medication overuse headache after withdrawal therapy. *Eur J Neurol*. 2014;21:989-95.
39. Di Lorenzo C, Di Lorenzo G, Sances G, Ghiotto N, Guaschino E, Grieco GS, et al. Drug consumption in medication overuse headache is influenced by brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism. *J. Headache Pain*. 2009;10:349-55.
40. Di Lorenzo C, Coppola G, Currà A, Grieco G, Santorelli FM, Lepre C, et al. Cortical response to somatosensory stimulation in medication overuse headache patients is influenced by angiotensin converting enzyme (ACE) I/D genetic polymorphism. *Cephalalgia*. 2012;32:1189-97.
41. Cargnin S, Viana M, Sances G, Tassorelli C, Terrazzino S. A systematic review and critical appraisal of gene polymorphism association studies in medication-overuse headache. *Cephalalgia*. 2018;38:1361-73.
42. Torta DM, Costa T, Luda E, Barisone MG, Palmisano P, Duca S, et al. Nucleus accumbens functional connectivity discriminates medication-overuse headache. *Neuroimage Clin*. 2016;11:686-93.
43. Riederer F, Gantenbein AR, Marti M, Luechinger R, Kollias S, Sandor PS. Decrease of gray matter volume in the midbrain is associated with treatment response in medication-overuse headache: possible influence of orbitofrontal cortex. *J Neurosci*. 2013;33:15343-9.
44. Riederer F, Marti M, Luechinger R, Lanzenberger R, von Meyenburg J, Gantenbein AR, et al. Grey matter changes associated with medication-overuse headache: correlations with disease related disability and anxiety. *World J Biol Psychiatry*. 2012;13:517-25.
45. Fumal A, Laureys S, Di Clemente L, Boly M, Bohotin V, Vandenheede M, et al. Orbitofrontal cortex involvement in chronic analgesic-overuse headache evolving from episodic migraine. *Brain*. 2006;129(Pt 2):543-50.
46. Ferraro S, Grazi L, Mandelli ML, Aquino D, Di Fiore D, Usai S, et al. Pain processing in medication overuse headache: A functional magnetic resonance imaging (fMRI) study. *Pain Med*. 2012;13:255-262.
47. Lai TH, Chou KH, Fuh JL, Lee PL, Kung YC, Lin CP, et al. Gray matter changes related to medication overuse in patients with chronic migraine. *Cephalalgia*. 2016;36:1324-33.
48. Riederer F, Schaer M, Gantenbein A, Luechinger R, Michels L, Kaya M, et al. Cortical alterations in medication-overuse headache. *Headache*. 2017;57:255-65.
49. Beckmann Y, Gökçe S, Zorlu N, Türe H, Gelal F. Longitudinal assessment of gray matter volumes and white matter integrity in patients with medication-overuse headache. *Neuroradiol J*. 2018;31:150-6.
50. Chiapparini L, Grazi L, Ferraro S, Mandelli M, Usai S, Andrasik F, et al. Functional-MRI evaluation of pain processing in chronic migraine with medication overuse. *Neurol Sci*. 2009;30 suppl 1:S71-4.
51. Chanraud S, Di Scala G, Dilharreguy B, Schoenen J, Allard M, Radat F. Brain functional connectivity and morphology changes in medication-overuse headache: Clue for dependence-related processes? *Cephalalgia*. 2014;34:605-15.



52. Arias-Carrión O, Caraza-Santiago X, Salgado-Licon S, Salama M, Machado S, Nardi AE, et al. Orquestic regulation of neurotransmitters on reward-seeking behavior. *Int Arch Med*. 2014;7:29.
53. Dodick D, Freitag F. Evidence-based understanding of medication-overuse headache: clinical implications. *Headache*. 2006;46 Suppl 4:S202-11.
54. Bendtsen L, Munksgaard SB, Tassorelli C, Nappi G, Katsarava Z, Lainez M, et al. Disability, anxiety and depression associated with medication-overuse headache can be considerably reduced by detoxification and prophylactic treatment. Results from a multicenter multinational study (COMOESTAS Project). *Cephalalgia*. 2014;34:426-33.
55. Cupini LM, Murtas MD, Costa C, Mancini M, Eusebi P, Sarchielli P, et al. Obsessive-compulsive disorder and migraine with medication-overuse headache: research submission. *Headache*. 2009;49:1005-13.
56. D'Amico D, Sansone E, Grazzi L, Giovannetti A, Leonardi M, Schiavolin S, et al. Multimorbidity in patients with chronic migraine and medication overuse headache. *Acta Neurol Scand*. 2018;138:515-22.
57. Chen CL, Yeh YC, Chen YY. Ergotamine Use and Overuse in Taiwan: A Retrospective Cohort Study. *Headache*. 2018;58(3):416-23.
58. Hodge JA, Hodge KD. Ischemic colitis related to sumatriptan overuse. *J Am Borad Fam Med*. 2010;23:124-7.
59. Carlsen LN, Westergaard ML, Bisgaard M, Schytz JB, Jensen RH. National awareness campaign to prevent medication overuse headache in Denmark. *Cephalalgia*. 2018;38:1316-25.
60. Rossi P, Di Lorenzo C, Faroni J, Cesarino F, Nappi G. Advice alone versus structured detoxification programmes for medication overuse headache: a prospective, randomized, open-label trial in transformed migraine patients with low medical needs. *Cephalalgia*. 2006;26:1097-105.
61. Rossi P, Faroni JV, Tassorelli C, Nappi G. Advice alone versus structured detoxification programmes for complicated medication overuse headache (MOH): a prospective, randomized, open-label trial. *J Headache Pain*. 2013;14:10.
62. 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;18(1):129-37.
63. Zeeberg P, Olesen J, Jensen R. Probable medication-overuse headache: the effect of a 2 month drug-free period. *Neurology*. 2006;66:1894-8.
64. Hagen K, Albretsen C, Vilming S, Salvesen R, Grønning M, Helde G, et al. Management of medication overuse headache: 1-year randomized multicentre open-label trial. *Cephalalgia*. 2009;29(2):221-32.
65. Créac'h C, Frappe P, Cancade M, Laurent B, Peyron R, Demarquay G, et al. In-patient versus out-patient withdrawal programmes for medication overuse headache: a 2-year randomized trial. *Cephalalgia*. 2011;31:1189-98.
66. Tassorelli C, Jensen R, Allena M, De Icco R, Sances G, Katsarava Z, et al. A consensus protocol for the management of medication-overuse headache: Evaluation in a multicentric, multinational study. *Cephalalgia*. 2014;34:645-55.
67. Evers S, Jensen R. Treatment of medication overuse headache – guideline of the EFNS headache panel. *Eur J Neurol*. 2011;18:1115-21.
68. Diener H, Bussone G, Van Oene J, 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(8):814-23.
69. Mei D, Ferraro D, Zelano G, Capuano A, Vollono C, Gabriele C, et al. Topiramate and triptans revert chronic migraine with medication overuse to episodic migraine. *Clin Neuropharmacol*. 2006;29:269-75.
 70. Silberstein S, Blumenfeld A, Cady R, Turner I, Lipton RB, Diener HC, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: PREEMPT 24-week pooled subgroup analysis of patients who had acute headache medication overuse at baseline. *J Neurol Sci*. 2013;331(1-2):48-56.
 71. Silberstein SD, Ashina S, Katsarava Z, Bibeau K, Seminerio M, Harlow D, et al. The impact of fremanezumab on medication overuse in patients with chronic migraine. *Headache*. 2018;58(S2):76-7.
 72. Aurora SK, Ruff D, Pearlman EM. Medication overuse in a post-hoc analysis of phase 3 placebo-controlled studies of galcanezumab in the prevention of episodic and chronic migraine. *Headache*. 2019;59:S1:23.
 73. Tepper SJ, Diener HC, Ashina M, Brandes JL, Friedman DI, Reuter U, et al. Erenumab in chronic migraine with medication overuse. Subgroup analysis of a randomized trial. *Neurology*. 2019;92:e2309-20.
 74. Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW, Freitag FG, Ramadan N, Mathew N, Brandes JL, et al; Topiramate Chronic Migraine Study Group. Group. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache*. 2007;47(2):170-80.
 75. Negro A, Curto M, Lionetto L, Martelletti P. A two years open-label prospective study of OnabotulinumtoxinA 195UI in medication overuse headache: a real-world experience. *J Headache Pain*. 2015; 17:1.
 76. Sandrini G, Perrotta A, Tassorelli C, Torelli P, Brighina F, Sances G, et al. Botulinum toxin type-A in the prophylactic treatment of medication-overuse headache: A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study. *J Headache Pain*. 2011;12:427-33.
 77. Pijpers JA, Kies DA, Louter MA, van Zwet EW, Ferrari MD, Terwindt GM. Acute withdrawal and botulinum toxin A in chronic migraine with medication overuse: a double-blind randomized controlled trial. *Brain*. 2019;142:1203-14.
 78. Karadas Ö, Özön A, Özçelik F, Özge A. Greater occipital nerve block in the treatment of triptán-overuse headache: A randomized comparative study. *Acta Neurol Scand*. 2017;135:426-33.
 79. 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(6):483-90.
 80. Grazzi L, Usai S, Prunesti A, Bussone G, Andrasik F. Behavioral plus pharmacological treatment versus pharmacological treatment only for chronic migraine with medication overuse after day-hospital withdrawal. *Neurol Sci*. 2009;30(Suppl 1): S117-9.
 81. Andrasik F, Buse DC, Grazzi L. Behavioral medicine for migraine and medication overuse headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2009;13(3):241-8.
 82. Carlsen LN, Munksgaard SB, Nielsen M, Engelstoft MS, Westergaard ML, Bendtsen L, et al. Comparison of 3 treatment strategies for medication overuse headache: a randomized clinical trial. *Jama Neurol*. 2020;26:e201179.



83. Diener HC, Antonaci F, Braschinsky M, Evers S, Jensen R, Lainez M, et al. European Academy of Neurology Guideline on the management of medication-overuse headache. *Eur J Neurol*. 2020. DOI: 10.1111/ene.14268.
84. Bøe MG, Mygland A, Salvesen R. Prednisolone does not reduce withdrawal headache: a randomized, double-blind study. *Neurology*. 2007;69:26-31.
85. Cevoli S, Giannini G, Favoni V, Terlizzi R, Sancisi E, Nicodemo M, et al. Treatment of withdrawal headache in patients with medication overuse headache: a pilot study. *J Headache Pain*. 2017;18(1):56.
86. Krymchantowski AV, Barbosa JS. Prednisone as initial treatment of analgesic-induced daily headache. *Cephalalgia*. 2000;20:107-13.
87. Pageler L, Katsarava Z, Diener HC, Limmroth V. Prednisone vs. placebo in withdrawal therapy following medication overuse headache. *Cephalalgia*. 2008;28(2):152-6.
88. Rabe K, Pageler L, Gaul C, Lampl C, Kraya T, Foerderreuther S, et al. Prednisone for the treatment of withdrawal headache in patients with medication overuse headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 2013;33(3):202-7.
89. De Goffau MJ, Klaver ARE, Willemsen MG, Bindels PJE, Verhagen AP. The Effectiveness of Treatments for Patients With Medication Overuse Headache: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pain*. 2017;18(6):615.
90. Mathew NT. Amelioration of ergotamine withdrawal symptoms with naproxen. *Headache*. 1987;27(3):130.
91. Taghdiri F, Togha M, Razeghi Jahromi S, Paknejad SM. Celecoxib vs prednisone for the treatment of withdrawal headache in patients with medication overuse headache: a randomized, double-blind clinical trial. *Headache*. 2015;55(1):128-35.
92. Diener HC, Haab J, Peters C, Ried S, Dichgans J, Pilgrim A. Subcutaneous sumatriptan in the treatment of headache during withdrawal from drug-induced headache. *Headache*. 1991;31:205-19.
93. Lu SR, Fuh JL, Juang KD, Wang SJ. Repetitive intravenous prochlorperazine treatment of patients with refractory chronic daily headache. *Headache*. 2000;40:724.
94. Díaz-Insa S, Mas-Sesé G, Lacruz L, Pamblanco Y, Mafe M, Rodrigo A, et al. Endovenous in-hospital desensitization and detoxification of chronic migraine and medication-overuse-headache. *Cephalalgia*. 2011;31(suppl.1):102-3.
95. Schwartz TH, Karpitskiy VV, Sohn RS. Intravenous valproate sodium in the treatment of daily headache. *Headache*. 2002;42:519.
96. Bonuccelli U, Nuti A, Lucetti C, Pavese N, Dell'Agello G, Muratorio A. Amitriptyline and dexamethasone combined treatment in drug-induced headache. *Cephalalgia*. 1996;16:198-200.

Capítulo 11

NEUROPATÍAS CRANEALES DOLOROSAS Y OTROS DOLORES FACIALES



Patricia Pozo-Rosich, Alicia Alpuente, Neus Fabregat,
M.^a Dolores Jiménez, Javier Viguera

NEURALGIAS CRANEOFACIALES

Las neuralgias craneofaciales están englobadas en el epígrafe 13 de la Clasificación Internacional de las Cefaleas (CIC-3)¹. En la clasificación actual se dividen en neuralgia del trigémino, neuralgia del glosofaríngeo, neuralgia del nervio intermediario y neuralgia occipital. Dicho epígrafe lo integran también otras causas centrales de dolor facial (neuritis óptica, cefalea por parálisis de origen isquémico del nervio oculomotor, síndrome de Tolosa-Hunt, síndrome oculosimpático paratrigeminal, neuropatía oftalmopléjica dolorosa recurrente, síndrome de la boca ardiente, dolor facial idiopático persistente y dolor neuropático central).

De acuerdo con la International Association for the Study of Pain², neuralgia es aquel dolor sentido en el territorio de distribución de un nervio. Las características de los atributos del dolor pueden variar (temporalidad, cualidad, fenómenos acompañantes o precipitantes, respuesta a bloqueos o a fármacos o alteraciones en la exploración), no siempre son definitivos para su diagnóstico, y nos solemos basar solo en un criterio localizador. El dolor en la cara, el cráneo o el cuello es vehiculizado por las fibras aferentes de los nervios craneales V, VII, IX y X, así como por las primeras raíces cervicales a través de los nervios occipitales. La estimulación de estos nervios por distintos mecanismos (compresión, distorsión, irritación) puede originar una neuralgia. El 90-95% de los casos son formas primarias o idiopáticas, por distorsión o compresión del nervio por un vaso sanguíneo, mientras que el 5-10% restante son secundarias y muchas de ellas muestran características atípicas.

Según el nervio o par craneal afectado se distinguen las diversas variantes que analizaremos en los siguientes epígrafes.

V par craneal

Neuralgia trigeminal

Definición

La neuralgia trigeminal (NT) clásica se define por la presencia de al menos tres ataques de dolor facial unilateral que afecten a una o más divisiones del nervio trigémino sin irradiación a otras zonas, de carácter lancinante, punzante o "eléctrico", con inicio y fin abruptos, de una duración de uno a varios segundos. Los episodios de dolor cursan en forma de crisis de menos de 2 minutos, de intensidad elevada, y se precipitan por estímulos exteroceptivos, como afeitar-



se, lavarse la cara, sonarse la nariz, hablar o masticar, entre otros, aplicados en el territorio doloroso o a veces también en territorios trigeminales adyacentes (zonas gatillo). Es característica la existencia de un período refractario de minutos de duración. A veces pueden aparecer espontáneamente y en su evolución la neuralgia tiende a extenderse a otra rama trigeminal. Tras 10 años de evolución, es frecuente la afectación de dos o, incluso, de las tres ramas trigeminales. Excepcionalmente, la neuralgia puede comprometer al lado contralateral. La afectación de la rama oftálmica ocurre en menos del 5% de los casos. Puede asociarse a leves síntomas autonómicos.

La exploración neurológica es normal en los casos idiopáticos. La presencia de dolor continuo junto con otras anomalías sensitivas (parestias, hipoestesia, hiperestesia o alteraciones del reflejo corneal) sugiere una forma sintomática.

La NT clásica en la nueva clasificación se subdivide entre NT puramente paroxística y NT con dolor facial persistente concomitante. En el segundo subgrupo es más infrecuente la precipitación por factores desencadenantes y la respuesta a cualquier tratamiento es peor¹.

Epidemiología

Incidencia anual: 4,3-8/10⁵ habitantes (5,9 en mujeres frente a 3,4 en varones). En ambos sexos, la incidencia aumenta con la edad, especialmente a partir de la sexta década de la vida. Prevalencia anual: 70/10⁵ habitantes². En los casos secundarios, la edad de comienzo suele ser precoz y el curso clínico gradual y progresivo.

Etiología

Aproximadamente el 90% de los casos, llamados idiopáticos, se producen por la compresión o distorsión de la raíz trigeminal por un vaso sanguíneo³. El 5-10% restante se consideran sintomáticos. En estos casos suelen encontrarse tumores de lento crecimiento (meningioma del *cavum* de Meckel, neurinoma trigeminal, epidermoide), anomalías óseas de la base del cráneo, malformaciones arteriovenosas en la región del ángulo pontocerebeloso del lado sintomático, esclerosis múltiple, siringobulbia, infarto de tronco, etc.⁴.

Fisiopatología

La explicación fisiopatológica más aceptada en los casos de dolor típico es la hiperexcitabilidad de las fibras nerviosas de la raíz trigeminal y la transmisión de

impulsos efápticos desde un grupo de fibras (que transmiten impulsos táctiles) a otras (que transmiten impulsos dolorosos). La base patológica que explica este comportamiento fisiológico es la desmielinización de la raíz dorsal trigeminal en su punto de entrada en la protuberancia, con la subsecuente presencia de axones desnudos en contacto directo. La consecuencia clínica es la presencia de dolor espontáneo y evocado por estímulos táctiles⁵.

Diagnóstico

- ▶ Anamnesis detallada, junto con una exploración neurológica exhaustiva.
- ▶ Técnicas de neuroimagen:
 - *Resonancia magnética (RM) convencional*. El protocolo diagnóstico de la NT requiere la realización de este estudio para descartar las formas sintomáticas, aunque estas sean infrecuentes.
 - *RM con reconstrucción en 3-D*. Permite hacer un estudio etiológico de la NT y valorar la relación topográfica del nervio con los vasos de la vecindad, imprescindible a la hora de plantear un tratamiento quirúrgico. De estas técnicas, la angiografía tomográfica por RM (3-D FISP: *fast imaging with steady-state precession*) demuestra la presencia de los vasos como estructuras de elevada intensidad de señal en cualquier orientación alrededor del nervio. Ha demostrado una gran sensibilidad (90%) y especificidad (100%) mediante confirmación posterior con exploración quirúrgica de la fosa posterior (**nivel de evidencia IV**)⁶. La reconstrucción tridimensional procedente de dos técnicas de imagen por RM de alta resolución (3-D FISP y 3-D CISS: *constructive interference in steady-state*) mejora la visualización de estructuras en el espacio que contiene líquido cefalorraquídeo (**nivel de evidencia IV**)^{7,8}.
En general, estas técnicas de imagen por RM ayudan al médico a dilucidar el sustrato anatómico de la NT que ya ha sido diagnosticada clínicamente, pero no le permiten hacer el diagnóstico del síndrome, debido a que se detectan también contactos vasculares en el 8% de los nervios asintomáticos, cuyo significado es incierto.
- ▶ Los tests cuantitativos sensoriales y potenciales evocados son de limitado valor diagnóstico.

Tratamiento

Muchos de los fármacos utilizados no han sido valorados en ensayos clínicos controlados con placebo ni existen comparaciones directas entre ellos, lo que limita mucho las conclusiones.



Tratamiento farmacológico

Haremos una breve reseña de aquellos fármacos que se han probado en el contexto de ensayos clínicos aleatorizados y controlados con un mínimo de 10 pacientes.

- ▶ **Carbamazepina.** Es el único fármaco evaluado en un amplio número de pacientes y en ensayos aleatorizados y controlados con placebo^{9,10}. Reduce la intensidad y el número de ataques de dolor en el 70% de los pacientes. La dosis de mantenimiento oscila entre 400-1.200 mg/día. Un 5% de los pacientes presentan efectos secundarios que obligan a su retirada (**nivel de evidencia I, grado de recomendación A**).
- ▶ **Oxcarbazepina.** Ha demostrado efectividad en pacientes con NT, tanto en formas rebeldes como de nuevo diagnóstico. La dosis de mantenimiento oscila entre 600 y 1.200 mg/día¹¹. Es mejor tolerado que la carbamazepina, aunque tiene similares efectos secundarios (sedación, mareo, trastornos cognitivos, hiponatremia, *rash*) (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**). Hay algún ensayo aleatorizado doble ciego que compara carbamazepina con oxcarbazepina, así como un metaanálisis, todos ellos publicados solo en formato *abstract*. En ellos se ha demostrado que la efectividad de ambos fármacos es similar (88% con una reducción del dolor > 50%), siendo mejor el perfil de tolerabilidad de oxcarbazepina.
- ▶ **Eslicarbazepina.** Se ha demostrado su eficacia en la neuralgia postherpética y en las polineuropatías. Aunque no hay ensayos clínicos contra placebo ni otro fármaco en la NT, es un fármaco que se ha de tener en consideración¹².
- ▶ **Gabapentina.** No existe evidencia suficiente, aunque se haya comunicado beneficio terapéutico con este fármaco en series cortas o en pacientes aislados (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**). Existe un ensayo aleatorizado ciego simple que compara la eficacia de gabapentina frente a inyecciones de ropivacaína en puntos gatillo y frente a la asociación de ambos fármacos, demostrándose una ventaja adicional de la combinación de ambos frente a cada fármaco por separado (**nivel de evidencia II, grado de recomendación B**)¹³.
- ▶ **Pregabalina.** Ha demostrado eficacia en la neuralgia postherpética y en la neuropatía diabética, fibromialgia y dolor neuropático neoplásico¹².
- ▶ **Baclofeno.** Existe un único ensayo aleatorizado en una serie pequeña de pacientes¹⁴. La dosis de mantenimiento varía entre 30 y 80 mg/día (**nivel de evidencia II, grado de recomendación B**). También ha demostrado efectividad asociado a carbamazepina o fenitoína (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**). Su mayor utilidad sería en casos de NT y esclerosis múltiple. A largo plazo pierde eficacia, siendo ineficaz en el 22% de los casos a los 18 meses¹⁴.

- **Lamotrigina.** Ha demostrado tener un efecto adicional en pacientes con un alivio insuficiente con carbamazepina o fenitoína, a dosis de mantenimiento de 400 mg/día¹⁴ (**nivel de evidencia II, grado de recomendación B**)¹⁵.
- **Pimozida.** Demostró superioridad frente a carbamazepina en un estudio cruzado doble ciego, aunque estos resultados no se han reproducido con posterioridad¹⁶.

Una serie de observaciones no controladas y la práctica clínica habitual sugieren que *fenitoína*, *clonazepam*, *valproato sódico*, *lidocaína*, *amitriptilina*, *clomipramina*, son también efectivos en el tratamiento de la NT^{12,17} (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**). Asimismo, sumatriptán subcutáneo ha demostrado efectividad frente a placebo (inyecciones de suero salino) en pacientes a los que se les desencadenaba un ataque de dolor aplicando un estímulo táctil en una zona gatillo; su eficacia es corta en el tiempo, lo que limita su uso (**nivel de evidencia II, grado de recomendación B**)¹⁸.

En relación con la onabotulinumtoxinA, en el ensayo de mayores dimensiones se aleatorizaron 84 pacientes en tres brazos para recibir placebo, dosis de 25 U o dosis de 75 U. No se encontraron diferencias significativas en relación con las dosis; la proporción de pacientes que experimentaron una reducción mayor del 50% en la escala de dolor fue del 70% para el grupo tratado con 25 U y del 86% para el grupo que recibió 75 U¹⁹. Las reacciones adversas generalmente han sido leves y transitorias, y fundamentalmente han consistido en asimetría facial y en edema o hematoma en los puntos de inyección.

Finalmente, los bloqueantes de receptores N-metil-D-aspartato, duloxetina, venlafaxina y parches de lidocaína tópica se consideran terapias emergentes.

También aparece como emergente la utilización de estimulación magnética transcraneal en pacientes con NT crónica intratable en la que el tratamiento quirúrgico no ha sido eficaz.

Si un fármaco falla, se pueden utilizar combinaciones, aunque no hay datos basados en la evidencia para el uso y recomendación de estas combinaciones²⁰.

En conclusión, el fármaco con mayor nivel de certeza y de primera elección para la NT es la carbamazepina. De hecho, es el único fármaco que tiene aprobada en su ficha técnica esta indicación específica.



Tratamiento quirúrgico

Se basa en la interrupción de los impulsos nerviosos en algún punto del recorrido del trigémino (nervio periférico, ganglio, raíz y mesencéfalo). En la práctica clínica, se actúa sobre el ganglio o raíz.

Técnicas ablativas/destructivas

Su objetivo es destruir selectivamente las fibras nociceptivas.

La realización de cada una de estas técnicas y el orden de prioridad en su uso dependerá de la experiencia de cada centro.

- ▀ *Termocoagulación por radiofrecuencia* de las fibras retroganglionares que conducen la sensibilidad dolorosa.
- ▀ *Compresión percutánea con balón del ganglio de Gasser.*
- ▀ *Gangliólisis percutánea con glicerol* inyectado en el *cavum* de Meckel.
- ▀ *Radiocirugía estereotáxica* (con bisturí de rayos gamma). Es una técnica no invasiva en la que múltiples haces finos de radiación gamma se dirigen convergentemente sobre la raíz trigeminal o sobre una anomalía vascular o tumoral adyacente.

Son técnicas en general poco agresivas, que requieren solo anestesia local y sedación. Pueden producir pérdida sensitiva hasta en el 50% de los pacientes, siendo mucho menos frecuentes las disestesias o la anestesia dolorosa. Asimismo, la recidiva del dolor se produce hasta en el 50% de los pacientes tras 5 años de tratamiento.

No hay estudios clínicos aleatorizados y controlados que comparen las cuatro principales técnicas ablativas en el tratamiento de la NT, pero sí una revisión sistemática (metaanálisis) de los principales estudios sobre cada una de estas técnicas²¹.

Por otro lado, las comparaciones son complicadas debido a la variedad y dispersión de las medidas de resultados empleadas y el tiempo de seguimiento variable. De este metaanálisis se concluye que todas las técnicas ablativas son bastante similares en cuanto al alivio inmediato del dolor, tasa de recurrencias y efectos adversos. La termocoagulación es la técnica que ofrece las tasas más altas de alivio completo del dolor, comparada con la rizólisis por glicerol y la radiocirugía estereotáxica, aunque también la que presenta el mayor número de complicaciones postoperatorias. No hay datos suficientes para comparar su efectividad con el balón de microcompresión.

Descompresión microvascular

Con esta técnica el alivio del dolor es inmediato y se obtienen resultados satisfactorios a largo plazo, preservándose, en general, la función trigeminal intacta^{3,22,23}.

No existen estudios aleatorizados, pero sí observacionales en los que se evidencia eficacia que, además, es a largo plazo, con respuesta a los 10-20 años del seguimiento en el 60-70% de los casos²³.

La complicación más frecuente (< 5%) es la hipoacusia, pero puede evitarse con la utilización de potenciales evocados auditivos intraoperatorios²³.

A pesar de la ausencia de estudios comparativos prospectivos, los hallazgos de estudios retrospectivos muestran mejores resultados de la descompresión microvascular frente a las técnicas ablativas²³.

El tratamiento quirúrgico solo está indicado cuando el tratamiento farmacológico ha fracasado, es decir, cuando se han alcanzado las dosis máximas toleradas por el paciente con, como mínimo, un ensayo terapéutico con un fármaco de primera línea (carbamazepina/oxcarbazepina). No obstante, no se ha definido cuándo es el momento óptimo de pasar a las técnicas quirúrgicas ni cuántos fármacos se han de probar previamente, solos o en combinación, para considerar fracaso del tratamiento médico. La técnica quirúrgica de elección a menudo depende de la experiencia y pericia del equipo quirúrgico.

Aún más controvertido es el tratamiento de la NT recidivante tras tratamiento quirúrgico. Algunas técnicas destructivas se pueden repetir, si bien a costa de aumentar la probabilidad de efectos secundarios debidos a la desaferentización.

Neuralgias de ramas terminales del trigémino

En la CIC-3¹ no se han incluido las neuralgias según la localización topográfica del aferente, pero es una manera gráfica de identificar las neuralgias que es práctica, clásica y no excepcional en las consultas especializadas en cefalea.

De forma general, los bloqueos anestésicos constituyen un recurso diagnóstico y terapéutico para el manejo de estas neuralgias, requiriendo cada uno una técnica específica²⁴.



Neuralgia supraorbitaria

Consiste en un dolor constante o paroxístico en el territorio inervado por el nervio supraorbitario, nervio dependiente de la primera rama del trigémino. La sintomatología se describe como una hipersensibilidad en el punto de salida del nervio desde la órbita a la cara (escotadura supraorbitaria) o en su trayecto. Su bloqueo con un anestésico local consigue un alivio absoluto.

El nervio supraorbitario suple el aspecto lateral de la frente y el nervio supratroclear²⁵ el aspecto medial, existiendo grandes variaciones en su curso. A menudo no es fácil dilucidar si el dolor procede de un nervio o del otro, motivo por el cual se prefiere el término de neuralgia supraorbitaria en lugar de neuralgia del nervio supraorbitario.

Existen formas primarias, en las que el dolor es más frecuentemente crónico continuo, con ocasionales exacerbaciones paroxísticas y escasas manifestaciones de alodinia, parestesias e hipoestesia. En las formas sintomáticas, usualmente postraumáticas, estas manifestaciones son casi siempre la norma y el dolor frecuentemente es paroxístico²⁶.

El resultado terapéutico obtenido con los distintos fármacos es variable. Gabapentina, pregabalina y amitriptilina han demostrado cierta eficacia en algunos pacientes, así como la aplicación tópica de capsaicina²⁷. Si fracasan estos tratamientos, se puede recurrir a una liberación quirúrgica del nervio a nivel de la escotadura supraorbitaria, a la criodenervación o la ablación del nervio. Recientemente se han descrito buenos resultados con la estimulación periférica del nervio supraorbitario²⁸ o con radiofrecuencia pulsada, una técnica menos invasiva²⁹. La neuralgia supraorbitaria traumática suele remitir en uno o varios años en la mayoría de los casos, aunque la hipoestesia puede persistir. Los casos idiopáticos suelen tener una evolución crónica³⁰.

Neuralgia del nervio infraorbitario

Esta neuralgia, conocida en inglés como *numb cheek syndrome* (síndrome del pómulos entumecido) fue descrita por primera vez por Caverly en 1963³¹. Consiste en una hipoestesia localizada en el territorio del nervio infraorbitario, que puede abarcar desde la región malar hasta la zona de los dientes incisivos y caninos³². En muchas ocasiones es la primera manifestación de un tumor o la presencia de metástasis en las leptomeninges. Es importante descartar etiologías secundarias dado que requieren un tratamiento específico. En caso de un origen primario, está indicado el tratamiento médico habitual de otras neuralgias. Se han descrito pacientes tratados con cirugía descompresiva en casos secundarios a fractura del macizo facial³³.

Neuralgia del nervio nasal o nasociliar

Esta neuralgia, cuyo epónimo es neuralgia de Charlin³⁴, se manifiesta con ataques lancinantes de dolor localizado en un lado de la nariz (en su cara lateral), con irradiación hacia la región frontal medial, que pueden aparecer espontáneamente o desencadenados por un estímulo táctil aplicado sobre la cara lateral de la narina ipsilateral. Se trata de una rama terminal del nervio oftálmico, de modo que pertenece a la primera rama del trigémino. El tratamiento varía desde pacientes que responden a amitriptilina o pregabalina, bloqueo anestésico del nervio nasociliar o del ganglio esfenopalatino o la ablación con radiofrecuencia³⁵.

Neuralgia auriculotemporal

Se caracteriza por ataques de dolor paroxístico localizado en el área preauricular, a menudo irradiado a la zona temporal (rama terminal de la tercera rama del trigémino)³⁶. Se han descrito casos asociados a epicránea fugax³⁷. Las consideraciones terapéuticas son similares al resto de neuralgias de este apartado³⁸.

Neuropatía mentoniana

Se conoce en inglés como *numb chin syndrome* (síndrome del mentón entumecido o dormido). Se caracteriza por dolor o alteraciones sensitivas localizadas en el territorio del nervio mentoniano (mentón, labio inferior), tributario de la tercera rama del trigémino. Descrita por primera vez en 1930 por Charles Bell, y pese a tratarse por lo general de un proceso benigno local, se ha relacionado con procesos neoplásicos subyacentes, en especial neoplasias de mama o tumores hematológicos como linfomas^{39,40}.

VII nervio craneal

Neuralgia del nervio intermedio

Es infrecuente. Se afecta la rama sensitiva del VII nervio craneal que finaliza en el ganglio geniculado. Se caracteriza por paroxismos de dolor en el canal auditivo, pabellón auricular, apófisis mastoides o velo del paladar, pudiendo irradiar a la región temporal o al ángulo de la mandíbula inferior. Sus criterios diagnósticos se muestran en la **Tabla I** y los aspectos más importantes en cuanto a etiología y diagnóstico en la **Tabla II**. Se acompaña a veces de alteraciones del lagrimeo, la salivación y/o del gusto.



Tabla I. Criterios diagnósticos de la neuralgia del nervio intermedio CIC-3

- A.** Ataques paroxísticos de dolor unilateral en la distribución del nervio intermedio que cumplen el criterio B
- B.** El dolor presenta todas las características siguientes:
1. Duración de entre unos pocos segundos hasta minutos
 2. Intensidad grave
 3. Dolor lancinante, punzante o agudo
 4. Se desencadena al estimular una zona reflexógena en la pared posterior del canal auditivo y/o en la región periauricular
- C.** No atribuible a otro diagnóstico de la CIC-3

CIC: Clasificación Internacional de Cefaleas.

Tabla II. Etiología, diagnóstico y tratamiento de la neuralgia del nervio intermediario

Clasificación	Clásica (compresión neurovascular), secundaria (tumor, esclerosis múltiple, disfunción articulación temporomandibular, herpes zóster, osteoma, borreliosis), idiopática
Diagnóstico	Anamnesis y exploración Analítica Técnicas TC y RM
Tratamiento (nivel de evidencia IV, grado de recomendación C)	Farmacológico oral Neurotomía ⁴³⁻⁴⁵ Descompresión vascular ^{46,47} Bloqueo anestésico (un caso publicado) ⁴⁸

RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada.

Los paroxismos se agrupan en períodos sintomáticos intercalados con períodos asintomáticos de duración variable. Se observa principalmente en mujeres de mediana edad. Existen también formas atípicas, con dolor constante y sordo^{41,42}.

IX y X nervios craneales

Neuralgia glossofaríngea

Definición

Se caracteriza por dolor en el área anatómica del nervio glossofaríngeo y de las ramas auricular y faríngea del nervio vago: oído, base de la lengua, fosa amigdalina y/o bajo el ángulo de la mandíbula, irradiándose en ocasiones y afectando

al ojo, nariz, barbilla u hombro. Antes de su aparición se pueden experimentar sensaciones desagradables en las zonas afectadas durante un lapso de entre semanas y varios meses^{1,49}. Constituye el 0,2-1,3% de los síndromes dolorosos faciales, su incidencia es de 0,8/100.000 habitantes/año, con predominio en mujeres y alrededor de 50 años. Las remisiones duran entre días o años; puede existir dolor leve entre episodios en el estado crónico. En el 2% de los casos la afectación es bilateral (formas atípicas y sintomáticas)⁵⁰. Los criterios diagnósticos se muestran en la **Tabla III**.

Tabla III. Criterios diagnósticos de la neuralgia del glossofaríngeo CIC-3

- | |
|---|
| A. Ataques paroxísticos recurrentes de dolor unilateral en la distribución del nervio glossofaríngeo que cumplen el criterio B |
| B. El dolor presenta todas las características siguientes: <ol style="list-style-type: none"> 1. Duración de entre unos pocos segundos hasta 2 minutos 2. Intensidad grave 3. Sensación de descarga eléctrica o dolor fulgurante, punzante o agudo 4. Se desencadena con la deglución, la tos, el habla o los bostezos |
| C. No atribuible a otro diagnóstico de la CIC-3 |

CIC: Clasificación Internacional de Cefaleas.

Los episodios de dolor se asocian con síntomas vagales (neuralgia vagoglossofaríngea) en un 2% de los casos: tos, ronquera, bradicardia, hipotensión, asistolia, convulsión o síncope⁵¹. En ellos debe considerarse la combinación de tratamiento farmacológico con marcapasos (dependiendo de la frecuencia del síncope y la respuesta vasodepresora), así como el tratamiento quirúrgico^{52,53}.

La neuralgia glossofaríngea predomina en el lado izquierdo de la cara, a diferencia de la NT, que lo hace en el derecho⁵⁴. El 10% de los pacientes puede diagnosticarse erróneamente como NT. La neuralgia glossofaríngea puede presentarse en un 5-10% de los casos con NT o hemiespasmo facial^{55,56}.

Clasificación y etiología

- **Clásica.** Compresión vascular (por RM o cirugía) de la arteria cerebelosa posteroinferior (95%), arteria cerebelosa anteroinferior o arteria vertebral^{57,58}.
- **Secundaria (puede acompañarse de parestesias o dolor alrededor del área afectada).** Enfermedades desmielinizantes, tumores, aneurismas carotídeos, traumatismos cervicales, abscesos peritonsilares, calcificación del ligamento estilohioideo (síndrome de Eagle), enfermedades óseas (Paget, Chiari).
- **Idiopática.**



Diagnóstico

- **Anamnesis y exploración física.** Alerta si la afectación es bilateral o la exploración es patológica (incluir garganta, palpación del cuello, reflejo faríngeo).
- **Analítica.** Hemograma, bioquímica, velocidad de sedimentación globular, inmunología y serologías.
- **RM secuencias potenciadas en T2 tipos CISS (detectar nervio) y angio-RM tipo TOF (compresiones vasculares):**
 - Descartar formas secundarias.
 - Detección de compresión vascular (90% proximal): diferenciar el contacto de la arteria de desplazamiento del nervio⁵⁹, valoración prequirúrgica^{60,61}.
- **Otros.** Bloqueo anestésico (confirmación diagnóstica), radiografía simple o TC cervical (síndrome de Eagle), electroencefalograma si hay convulsión asociada, Holter y ecocardiograma si cursa con cuadro sincopal.

Tratamiento

Las posibles complicaciones del bloqueo son ronquera y disfagia, por lo que se debe evitar realizarlo de forma bilateral y simultánea por riesgo de parálisis de las cuerdas vocales^{63,64}. La radiofrecuencia presenta tasas de respuesta del 82% inmediata y del 44% a los 10 años; sus complicaciones potenciales son disfagia, entumecimiento lingual, faringe o laringe, ronquera y sentido anormal del gusto⁶⁵.

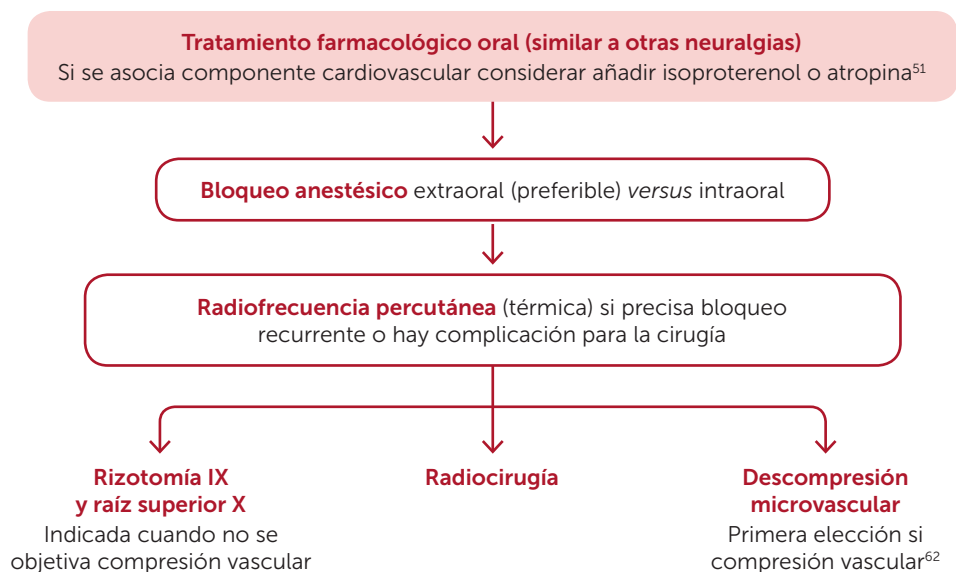


Figura 1. Algoritmo de tratamiento de la neuralgia del glossofaríngeo.

Las tres técnicas quirúrgicas han sido comparadas en un reciente metaanálisis, resultando la rizotomía y la descompresión microvascular las que muestran mejores tasas de respuesta (94%)^{66,67} a corto plazo, la rizotomía a largo plazo (96%) y la radiocirugía la tasa más baja de complicaciones postoperatorias (0%)⁶⁸. Se recomienda individualizar el tratamiento para optimizar la eficacia y el riesgo⁶⁹. El desarrollo de técnicas quirúrgicas endoscópicas mejora resultados de eficacia y seguridad⁷⁰. Respecto a la radiocirugía, hasta la fecha se han reportado 42 pacientes con tasa de respuesta del 78% y recurrencias del 41%, encontrándose relación entre la dosis y la respuesta, y entre el punto de aplicación y la recurrencia⁷¹ (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**).

Neuralgia del nervio laríngeo superior

Se trata de una variante poco frecuente. Anatómicamente es una rama del nervio vago que desciende junto con las arterias carótidas hacia la laringe, atraviesa la membrana tirohioidea, innervando la base de la lengua, la epiglotis y la mucosa de la laringe. Su neuralgia consiste en ataques de dolor lancinante, paroxístico, de breve duración, localizado unilateralmente en la región y la parte de la garganta, desencadenados por la deglución, tos, estornudos, bostezos, estiramientos o giros de cuello, gritar, cantar, etc. Alternan períodos sintomáticos con fases de remisión. Existen casos en los que el dolor es continuo, con exacerbaciones paroxísticas (formas atípicas)⁷². En la **Tabla IV** figuran los tipos, claves para su diagnóstico y tratamiento.

Tabla IV. Tipos, diagnóstico y tratamiento en la neuralgia del nervio laríngeo superior

Clasificación	Central Periférica (cirugía carotídea, desviación hioides, amigdalectomía, divertículo faríngeo, etc.)
Diagnóstico	Anamnesis y exploración Bloqueo anestésico ⁷³ Punción guiada por ecografía ⁷⁴ Descartar enfermedades laríngeas o tiroideas, carotidinia, neuralgia del glosofaríngeo
Tratamiento (nivel de evidencia IV, grado de recomendación C)	Farmacológico oral Bloqueo anestésico Neurotomía periférica ⁷⁵ Descompresión vascular Radiocirugía ⁷⁶



NERVIOS OCCIPITALES

Neuralgias occipitales

La neuralgia occipital se define como episodios de dolor unilateral o bilateral, continuo o paroxístico, lancinante o punzante, localizado en la parte posterior del cuero cabelludo en la distribución de los nervios occipitales, bien del mayor (o nervio de Arnold), el menor o el tercero. Se acompaña ocasionalmente de hipoestesia y/o disestesia en el área afectada y suele asociarse a hipersensibilidad en el nervio o nervios afectados. El dolor puede alcanzar el área frontoorbitaria debido a las conexiones neuronales trigémino-cervicales en los núcleos espinales del nervio trigémino. Se pueden asociar otros síntomas que son secundarios a sus conexiones con nervios craneales y simpático cervical como mareos, acúfenos o congestión nasal. En el 90% de los casos afecta al nervio occipital mayor, el 10% al nervio occipital menor y en el 9% de los casos a los dos; el dolor es de localización unilateral en el 85% de los casos⁷⁷⁻⁷⁹. El nervio o nervios involucrados son muy sensibles a la palpación (signo de Tinel) y su bloqueo anestésico proporciona alivio, que puede ser transitorio o de más larga duración.

Hay que recordar que la raíz cervical C2 y el nervio occipital mayor son especialmente vulnerables a la irritación, lesión o tracción en tres puntos de su trayecto (entre los arcos posteriores y carillas articulares del atlas y axis, al atravesar la membrana atlantoaxoidea posterior y al atravesar la porción tendinosa del músculo trapecio o el semiespinoso de la cabeza). En el diagnóstico diferencial hay que descartar causas secundarias: traumatismos, malformación de Chiari, neoplasias, fibromialgia, infecciones, malformaciones vasculares o arteritis de células gigantes. Las causas estructurales incluyen anomalías en las articulaciones atlantoaxoidea, atlantooccipital o cigapofisaria y artrosis C1-C2. Debe distinguirse del dolor occipital referido, procedente de estructuras de la columna cervical superior o de los síndromes de dolor miofascial de la zona posterior del cuello. Esta diferenciación diagnóstica es especialmente importante si se va a realizar un tratamiento quirúrgico^{78,80}. Sus criterios diagnósticos están bien definidos en la nueva CIC¹ (**Tabla V**).

Medidas conservadoras en forma de reposo, calor local y fisioterapia tienen un **nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**. Las opciones farmacológicas incluyen: neuromoduladores (carbamazepina, oxcarbazepina, gabapentina, pregabalina), baclofeno, antidepresivos tricíclicos y bloqueos nerviosos percutáneos con anestésico local solo o combinado con corticoide que, además, tienen valor diagnóstico y proporcionan un alivio temporal al paciente^{78,80}. Los ultrasonidos se pueden usar para la localización anatómica y el grado de atrapamiento del nervio occipital⁸¹. Si la infiltración es eficaz durante un tiempo

Tabla V. Criterios diagnósticos de la neuralgia occipital

-
- A.** Dolor unilateral o bilateral en una o más distribuciones de los nervios occipitales mayor, menor y tercero que cumplen los criterios B-D
-
- B.** Dolor que cumple por lo menos dos de las siguientes tres características:
1. Ataques paroxísticos recurrentes de entre varios segundos hasta minutos de duración
 2. Intensidad grave
 3. Dolor lancinante, punzante o agudo
-
- C.** El dolor está asociado a ambas características:
1. Disestesias y/o alodinia aparente durante la estimulación inocua del cuero cabelludo o el cabello
 2. Cualquiera de las características siguientes:
 - Dolor a la palpación en las ramas del nervio o nervios afectados
 - Puntos gatillo en la aparición del nervio occipital mayor o en la distribución del C2
-
- D.** El dolor se alivia temporalmente con bloqueo anestésico local del nervio o nervios afectados
-
- E.** No atribuible a otro diagnóstico de la CIC-3
-

CIC: Clasificación Internacional de Cefaleas.

demasiado corto se puede considerar el tratamiento mediante radiofrecuencia de la raíz dorsal C2 que ha demostrado eficacia en series de casos clínicos (tres estudios), en dolor, calidad de vida y disminución de uso de medicación. Se han identificado predictores de respuesta favorable como son la etiología traumática, un número bajo de infiltraciones y múltiples ciclos de radiofrecuencia⁸².

Los resultados obtenidos tras la administración de onabotulinumtoxinA son contradictorios y las series pequeñas^{78,80,83}. La estimulación subcutánea del nervio occipital podrá considerarse si fallan los tratamientos anteriores, pero no debe ser una rutina terapéutica⁸⁴⁻⁸⁶. Por último, se puede valorar la sección quirúrgica del nervio o descompresión de las raíces nerviosas cervicales en casos seleccionados y sin respuesta terapéutica previa^{79,80,87}.

SÍNDROME CERVICOGLOSO

Conocido previamente como síndrome cuello-lengua, se caracteriza por dolor o parestesia occipitocervical unilateral, agudo y de breve duración (segundos o minutos), habitualmente desencadenados por los movimientos de rotación repentina del cuello. Puede asociar disfagia, disartria, pseudoatetosis lingual y parálisis de la lengua.

Se produce por la irritación de las raíces cervicales superiores por lesiones cervicales altas o a nivel de la charnela cervicooccipital (algunas de las fibras sensi-



tivas del nervio lingual ingresan en el sistema nervioso central a través de estas raíces). Aparece típicamente en niños y adolescentes, con ligero predominio en varones y se han descrito casos familiares. De los casos publicados hasta la fecha, aproximadamente un 10-15% de ellos se han descrito en deportistas. Otras causas incluyen traumatismos y malas posturas. Sin embargo, la mayoría de los casos son idiopáticos. El diagnóstico diferencial incluye el ataque isquémico transitorio, radiculopatías y mielopatías cervicales altas, migraña y esclerosis múltiple. Se considera que existen formas complicadas (patología compresiva o inflamatoria) y no complicadas (idiopáticas, traumática, hereditaria o relacionadas con actividad deportiva)^{88,89}.

El tratamiento es conservador, limitando los movimientos del cuello para evitar microtraumatismos y mediante el uso de antiinflamatorios no esteroideos y neuromoduladores. Puede obtenerse alivio transitorio de los síntomas mediante la inyección local de un anestésico local con corticoide en la unión atlanto-axoidea lateral⁸⁹.

NEURITIS ÓPTICA DOLOROSA

Conocida como neuritis retrobulbar, es un cuadro de dolor en la parte posterior de uno o ambos globos oculares como consecuencia de una lesión desmielinizante de los nervios ópticos que se acompaña de defectos en la visión central y aumento del dolor con los movimientos oculares. El dolor puede preceder al déficit visual y es con frecuencia una manifestación de la esclerosis múltiple. El estudio de RM con gadolinio puede mostrar un realce del nervio óptico en un 90% de los casos^{90,91}.

CEFALEA ATRIBUIDA A PARÁLISIS OCULOMOTORA DE ORIGEN ISQUÉMICO

Dolor unilateral de localización frontal y/o periorbitario en el contexto de parálisis isquémica del III, IV y VI pares craneales. El dolor es más frecuente en la parálisis del III par. Existe un predominio masculino (60%) y con una edad media de presentación de 64 años. No hay un tratamiento específico para esta patología, si bien se debe controlar la presencia de diabetes. En más del 50% de los casos la parálisis desaparece en unas 3 semanas^{90,92}.

SÍNDROME DE TOLOSA-HUNT

Dolor orbitario o periorbitario unilateral asociado a oftalmoplejía con compromiso de uno o más de los nervios craneales III, IV y VI y secundario a una inflamación granulomatosa idiopática del seno cavernoso, la fisura orbitaria superior o la órbita. La cefalea puede preceder a la oftalmoplejía en 2-3 días, siendo los pares craneales afectados de mayor a menor frecuencia el IV, VI y III. Puede haber afectación pupilar en un 20% de los casos. Aunque está presente en todas las edades, es más frecuente en personas mayores (edad media 56 años). Es necesario realizar RM con gadolinio, estudio sanguíneo y de líquido cefalorraquídeo para descartar otras causas (tumores, meningitis basales, sarcoidosis, diabetes). En un 50% de los casos el estudio RM muestra anomalías a nivel de la órbita, fisura orbitaria superior y seno cavernoso. El tratamiento de elección son los corticoides en dosis altas, existiendo una respuesta absoluta al dolor en 48-72 horas. El pronóstico es favorable en la mayoría de los pacientes, con un tiempo medio de recuperación de 2 meses, aunque en algunos casos este síndrome cursa de forma remitente/recidivante y es preciso mantener durante un tiempo prolongado el tratamiento corticoideo o usar terapias inmunosupresoras, recomendándose estudios de RM seriados en el seguimiento de estos pacientes hasta su completa resolución^{78,90,93,94}.

SÍNDROME OCULOSIMPÁTICO PARATRIGEMINAL (DE RAEDER)

Cuadro de dolor constante a nivel del territorio de distribución de la rama oftálmica del nervio trigémino que se acompaña de ptosis, miosis y ocasionalmente alteraciones sensitivas trigeminales. El dolor empeora con los movimientos oculares y se puede irradiar hacia la rama maxilar. Está ocasionado por lesión en la fosa craneal media o en la arteria carótida, por lo que es necesario realizar estudio de imagen (RM, TC) con prontitud. Se debe considerar la hemicránea continua en el diagnóstico diferencial. En los casos idiopáticos el curso es auto-limitado y/o responde a corticoides^{78,90,95}.

NEUROPATÍA OFTALMOPLÉJICA DOLOROSA RECURRENTE

Es una entidad poco frecuente caracterizada por crisis repetidas de parálisis de uno o más pares craneales oculomotores y cefalea ipsilateral, conocida previamente como migraña oftalmopléjica. Se afecta con más frecuencia el III par (83%) seguido por el VI (20%) y el IV (2%) pares craneales. Puede presentarse como un único episodio o de forma recurrente, pudiendo cambiar de ner-



vio y lateralidad. La cefalea es unilateral y de intensidad grave, descrita como de características migrañosas en la mayoría de los casos. Puede preceder en 14 días a la parálisis oculomotora. La mayoría de los casos aparecen en la infancia y la adolescencia, con un ligero predominio femenino. Se recomienda la realización de RM sin y con gadolinio y punción lumbar para descartar causas secundarias (infecciones, trombosis del seno cavernoso, aneurismas, síndrome de Tolosa-Hunt, neuropatía óptica diabética). El estudio con RM puede mostrar un engrosamiento de los nervios y/o realce con gadolinio. Los episodios de oftalmoplejía pueden aparecer y resolverse espontáneamente. El tratamiento con corticoides puede ser eficaz en algunos pacientes y acelerar la recuperación; se han descrito casos con respuestas a topiramato y de forma precoz y absoluta a indometacina^{78,96-99}.

SÍNDROME DE LA BOCA ARDIENTE

Conocido previamente como estomatodinia o glosodinia, se manifiesta como una sensación de quemazón/ardor en la mucosa oral en pacientes con exploración normal de dicha mucosa. Se afectan con más frecuencia los dos tercios anteriores de la lengua y se acompaña de disgeusia y xerostomía (sequedad de boca). Se presenta habitualmente en mujeres postmenopáusicas y con una ratio mujer:hombre de 7:1. Se puede presentar como una entidad idiopática o secundaria a múltiples procesos: deficiencias nutricionales, cambios hormonales asociados a menopausia, reacción de hipersensibilidad, xerostomía primaria o medicamentosa. El tratamiento incluye complejo vitamínico B, antidepresivos tricíclicos, gabapentina y clonazepam oral o tópico. Algunos pacientes se pueden beneficiar de psicoterapia^{78,100}.

DOLOR FACIAL ATÍPICO PERSISTENTE

Se denomina también dolor facial atípico y se trata de un dolor sin localización en un área concreta y que no sigue una distribución nerviosa clara. Con el tiempo puede extenderse a una zona más amplia de la región craneocervical. El dolor se define como sordo, lancinante y persistente y puede agravarse o empeorar de forma aguda en relación con estrés emocional. Suele ser unilateral, aunque se puede presentar también de forma bilateral y no es frecuente la remisión y/o períodos libres de dolor. Predomina en mujeres, y con una edad media de presentación de 45,5 años^{99,101,102}. Es habitual que curse con otras patologías dolorosas como el dolor crónico generalizado y el síndrome de colon irritable, presentando además unos niveles elevados de comorbilidad psiquiátrica.

La demostración en los estudios neurofisiológicos de alteraciones sensitivas, el aumento de la excitabilidad neuronal a nivel del tronco cerebral, la alteración de la función inhibitoria de la corteza prefrontal y las alteraciones del sistema dopaminérgico asociado a la transmisión y modulación del dolor, hacen que esta entidad pueda ser considerada como un síndrome de dolor neuropático¹⁰¹.

Los criterios diagnósticos están bien establecidos en la CIC-3¹ (**Tabla VI**). En el diagnóstico diferencial hay que considerar aquellas entidades responsables de un dolor orofacial crónico (NT con dolor persistente, NT traumática y el dolor miofascial), incluyéndose también la disfunción temporomandibular, carotidinia y tumores orofaciales. Es necesaria la realización de estudios de imagen (TC o RM) del área craneofacial para descartar causas secundarias.

Tabla VI. Criterios diagnósticos del dolor facial idiopático persistente

- | |
|--|
| A. Dolor facial y/u oral que cumple los criterios B y C |
| B. Recurrencia diaria durante más de 2 horas en un periodo de más de 3 meses |
| C. El dolor presenta las dos características siguientes: <ol style="list-style-type: none"> 1. Localización pobremente definida y que no se corresponde con la distribución de un nervio periférico 2. Cualidad sorda, lancinante o persistente |
| D. La exploración clínica neurológica es normal |
| E. Se ha excluido una causa dental con los estudios complementarios pertinentes |
| F. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la CIC-3 |

CIC: Clasificación Internacional de Cefaleas.

Esta entidad es resistente a fármacos analgésicos y bloqueos anestésicos y se plantea la necesidad de un abordaje multidisciplinar para el tratamiento de posibles causas secundarias y la presencia de comorbilidades psiquiátricas. Los datos actuales con respecto a su tratamiento carecen de un nivel de evidencia alto y se han publicado series de casos con respuesta a antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (venlafaxina, duloxetine) y neuromoduladores^{99,101}.

DOLOR NEUROPÁTICO CENTRAL

Dolor craneocervical uni o bilateral en el contexto de lesión central por esclerosis múltiple o ictus, que puede acompañarse o no de cambios sensitivos y ser constante o remitente/recurrente.



Bibliografía

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (ICHD-3). Cephalalgia. 2018;38:1-211.
2. International Association for the Study of Pain. Classification of Chronic Pain. Seattle: Elsevier; 1994.
3. Katusic S, Williams DB, Beard CM, Bergstralh EJ, Kurland LT. Epidemiology and clinical features of idiopathic trigeminal neuralgia and glossopharyngeal neuralgia: similarities and differences, Rochester, Minnesota, 1945-1984. Neuroepidemiology. 1991;10:276-81.
4. Jannetta PJ. Outcome after microvascular decompression for typical trigeminal neuralgia, hemifacial spasm, tinnitus, disabling vertigo and glossopharyngeal neuralgia (Honored Guest Lecture). Clin Neurosurg. 1997;43:331-83.
5. Fromm GH. Pathophysiology of trigeminal neuralgia. En: Fromm GH, Sessle BJ, eds. Trigeminal neuralgia: current concepts regarding pathogenesis and treatment. Boston: Butterworth-Heinemann; 1991; p. 105-30.
6. Love S, Coakham HB. Trigeminal neuralgia. Pathology and pathogenesis (Review). Brain. 2001;124:2347-60. Erratum en: Brain. 2002;125:687.
7. Patel NK, Aquilina K, Clarke Y, Renowden SA, Coakham HB. How accurate is magnetic resonance angiography in predicting neurovascular compression in patients with trigeminal neuralgia? A prospective, single-blinded comparative study. Br J Neurosurg. 2003;17:60-4.
8. Akimoto H, Nagaoka T, Nariai T, Takada Y, Ohno K, Yoshino N. Preoperative evaluation of neurovascular compression in patients with trigeminal neuralgia by use of three-dimensional reconstruction from two types of high-resolution magnetic resonance imaging. Neurosurgery. 2002;51:956-61.
9. Campbell FG, Graham JG, Zilkha KJ. Clinical trial of carbamazepine (Tegretol) in trigeminal neuralgia. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1966;29:265-7.
10. Killian JM, Fromm GH. Carbamazepine in the treatment of trigeminal neuralgia. Arch Neurol. 1968;19:129-36.
11. Zakrewska JM, Patsalos PN. Oxcarbazepine: a new drug in the management of intractable trigeminal neuralgia. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1989;52:472-6.
12. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol. 2015;14:162-73.
13. Lemos L, Flores S, Oliveira P, Almeida A. Gabapentin supplemented with ropivacain block of trigger points improves pain control and quality of life in trigeminal neuralgia patients when compared with gabapentin alone. Clin J Pain. 2008;24:64-75.
14. Fromm GH, Terrence CF, Chatta AS. Baclofen in the treatment of trigeminal neuralgia: double-blind study and long-term follow-up. Ann Neurol. 1984;15:240-4.
15. Zakrewska JM, Chaudhry Z, Nurmikko TJ, Patton DW, Mullens EL. Lamotrigine (Lamictal) in refractory trigeminal neuralgia: results from a double-blind placebo controlled crossover trial. Pain. 1997;73:223-30.
16. Lechin F, van der Dijs B, Lechin ME, Amat J, Lechin AE, Cabrera A, et al. Pimozide therapy for trigeminal neuralgia. Arch Neurol. 1989;46:960-3.

17. Zakrzewska JM. Medical management of trigeminal neuropathic pains. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11:1239-54.
18. Kanai A, Saito M, Hoka S. Subcutaneous sumatriptan for refractory trigeminal neuralgia. *Headache*. 2006;46:577-82.
19. Bohluli B, Motamedi MH, Bagheri SC, Bayat M, Lassemi E, Navi F, et al. Use of botulinum toxin A for drug-refractory trigeminal neuralgia: preliminary report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2011;111:47-50.
20. Sindrup SH, Jensen TS. Pharmacotherapy in trigeminal neuralgia. *Clin J Pain*. 2002; 18:22-7.
21. Lopez BC, Hamlyn PJ, Zakrewska JM. Systematic review of ablative neurosurgical techniques for the treatment of trigeminal neuralgia. *Neurosurgery*. 2004;54:973-83.
22. Barker FJ 2nd, Janetta PJ, Bissonette DJ, Larkins MV, Jho HD. The long-term outcome of microvascular decompression for trigeminal neuralgia. *N Engl J Med*. 1996;334:1077-83.
23. Tronnier VM, Rasche D, Hamer J, Kienle AL, Kunze S. Treatment of idiopathic trigeminal neuralgia: comparison of long-term outcome after radiofrequency rhizotomy and microvascular decompression. *Neurosurgery*. 2001;48:1261-7.
24. Santos Lasasosa S, Cuadrado Pérez ML, Guerrero Peral AL, Huerta Villanueva M, Porta-Etessam J, Pozo-Rosich P, et al. Guía consenso sobre técnicas de infiltración anestésica de nervios pericraneales. *Neurología*. 2017;32(5):316-30.
25. Pareja JA, López-Ruiz P, Mayo D, Villar-Quiles RN, Cárcamo A, Gutiérrez-Viedma Á, et al. Supratrochlear neuralgia: A prospective case series of 15 patients. *Headache*. 2017;57:1433-42.
26. Sjaastad O, Stolt-Nielsen A, Pareja JA, Fredriksen TA, Vincent M. Supraorbital neuralgia. The clinical manifestations and a possible therapeutic approach. *Headache*. 1999; 39:204-12.
27. Pareja JA, Caminero AB. Supraorbital neuralgia. *Curr Pain Headache Rep*. 2006;10:302-35.
28. Amin S, Buvanendran A, Park KS, Kroin JS, Moric C. Peripheral nerve stimulator for the treatment of supraorbital neuralgia: A retrospective case series. *Cephalalgia*. 2008;28:355-9.
29. Luo F, Lu J, Ji N. Treatment of refractory idiopathic supraorbital neuralgia using percutaneous pulsed radiofrequency. *Pain Pract*. 2018;18:871-8.
30. Penas-Prado M, Martínez-Salio A, Porta-Etessam J, Villarejo-Galende A, García-Ramos R, Saiz-Díaz RA, et al. Neuralgia supraorbitaria postraumática: una entidad benigna. *Rev Neurología*. 2007;44:89-91.
31. Caverly JR, Mohnac AM. Syndrome of the numb chin. *Arch Intern Med*. 1963;112:819-21.
32. Campbell WW Jr. The numb cheek syndrome: a sign of infraorbital neuropathy. *Neurology*. 1986;36:421-3.
33. Beigi B, Beigi M, Niyadurupola N, Saldana M, El-Hindy N, Gupta D. Infraorbital nerve decompression for infraorbital neuralgia/causalgia following blowout orbital fractures: A case series. *Craniomaxillofacial Trauma Reconstr*. 2016;10:22-8.
34. Bruyn GW. Charlin's neuralgia. En: Rose FC, editor. *Headache. Handbook of Clinical Neurology*. Amsterdam: Elsevier; 1986; p. 483-6.
35. Nierenburg H, Morris MS. External nasal neuralgia: An update. *Curr Pain Headache Rep*. 2017;21:5-8.
36. Speciali JG, Gonçalves DA. Auriculotemporal neuralgia. *Curr Pain Headache Rep*. 2005;9(4):277-80.



37. Navarrete JJ, Ruiz M, Juanatey A, Barón J, Cuadrado ML, Guerrero AL. The relationship of auriculotemporal neuralgia and epicrania fugax. *Pain Med (United States)*. 2018; 19:635-6.
38. Ruiz M, Porta-Etessam J, Garcia-Ptacek S, De La Cruz C, Cuadrado ML, Guerrero AL. Auriculotemporal neuralgia: Eight new cases report. *Pain Med (United States)*. 2016;17:1744-8.
39. Furukawa T. Charles Bell 's description of numb chin syndrome. *Neurology*. 1988;38:331.
40. Lossos A, Siegel T. Numb chin syndrome in cancer patients. Etiology, response to treatment and prognostic significance. *Neurology*. 1992;42:1181-4.
41. Demir T, Erdem M, Biçakci Ş. A very rare type of neuralgia: Nervus intermedius neuralgia. *Noro Psikiyatr Ars*. 2017;54(3):282-3.
42. Tang IP, Freeman SR, Kontorinis G, Tang MY, Rutherford SA, King AT, et al. Geniculate neuralgia: a systematic review. *J Laryngol Otol*. 2014;128(5):394-9.
43. Peris-Celda M, Oushy S, Perry A, Graffeo CS, Carlstrom LP, Zimmerman RS, et al. Nervus intermedius and the surgical management of geniculate neuralgia. *J Neurosurg*. 2018:1-9.
44. Holste KG, Hardaway FA, Raslan AM, Burchiel KJ. Pain-free and pain-controlled survival after sectioning the nervus intermedius in nervus intermedius neuralgia: a single-institution review. *J Neurosurg*. 2018:1-8.
45. Kenning TJ, Kim CS, Bien AG. Microvascular decompression and nervus intermedius sectioning for the treatment of geniculate neuralgia. *J Neurol Surg B Skull Base*. 2019;80(Suppl 3):S316-7.
46. Inoue T, Shima A, Hirai H, Suzuki F, Matsuda M. Nervus intermedius neuralgia treated with microvascular decompression: A case report and review of the literature. *NMC Case Rep J*. 2017;4(3):75-8.
47. Pirillo V, Prontera A, Rizzo P, Schwarz A. Microvascular decompression of nervus intermedius. *World Neurosurg*. 2018;115:277.
48. Jacques N, Karoutsos S, Aubry K, Nathan-Denizot N. Peripheral nerve block efficacy on refractory neuralgia complicating Ramsay Hunt syndrome: A case report. *A A Pract*. 2019 May 30.
49. Blumenfeld A, Nikolskaya G. Glossopharyngeal neuralgia. *Curr Pain Headache Rep*. 2013;17(7):343.
50. Shah RJ, Padalia D. Glossopharyngeal neuralgia. *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019.
51. Krasoudakisa A, Anyfantakisb D, Hadjipetrouc A, Kastanakisd M, Symvoulakise EK, Marathianosa S. Glossopharyngeal neuralgia associated with cardiac syncope: Two case reports and literature review. *Int J Surg Case Rep*. 2015;12:4-6. 52.
52. Den Hartog AW, Jansen E, Kal JE, Duyndam D, Visser J, van den Munckhof P, et al. Recurrent syncope due to glossopharyngeal neuralgia. *HeartRhythm Case Rep*. 2016;3(1):73-7.
53. Burfield L, Ahmad F, Adams J. Glossopharyngeal neuralgia associated with cardiac syncope. *BMJ Case Rep*. 2016 Apr 21;2016.
54. Khan M, Nishi SE, Hassan SN, Islam A, Gan SH. Trigeminal neuralgia, glossopharyngeal neuralgia, and myofascial pain dysfunction syndrome: An update. *Pain Res Manag*. 2017;7438326.
55. Cao J, Jiao J, Du Z, Xu W, Sun B, Li F, et al. Combined hyperactive dysfunction syndrome of the cranial nerves: A retrospective systematic study of clinical characteristics in 44 patients. *World Neurosurg*. 2017;104:390-7.

56. Zhang YQ, Yu F, Zhao ZY, Men XZ. Combined hyperactive dysfunction syndrome of the cranial nerves: Analysis of 37 cases and literature review. *World Neurosurg.* 2019;129:e650-6.
57. Haller S, Etienne L, Kövari E, Varoquaux AD, Urbach H, Becker M. Imaging of neurovascular compression syndromes: Trigeminal neuralgia, hemifacial spasm, vestibular paroxysmia, and glossopharyngeal neuralgia. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2016;37(8):1384-92.
58. Vecchi M, Pereira Mestre R, Thiekalamuriyil SL, Cartolari R. A rare case of glossopharyngeal neuralgia due to neurovascular conflict. *Case Rep Neurol.* 2018;9(3):309-15.
59. Tanrikulu L, Hastreiter P, Dörfler A, Buchfelder M, Naraghi R. Classification of neurovascular compression in glossopharyngeal neuralgia: Three-dimensional visualization of the glossopharyngeal nerve. *Surg Neurol Int.* 2015;6:189.
60. Jani RH, Hughes MA, Ligus ZE, Nikas A, Sekula RF. MRI findings and outcomes in patients undergoing microvascular decompression for glossopharyngeal neuralgia. *J Neuroimaging.* 2018;28(5):477-82.
61. Nishihara M, Noguchi T, Kawashima M, Azama S, Matsushima K, Irie H. Magnetic resonance (MR) imaging assessment for glossopharyngeal neuralgia: Value of three-dimensional T2-reversed mr imaging (3D-T2R) in conjunction with other modes of 3D MR imaging. *Pol J Radiol.* 2017;82:638-44.
62. Franzini A, Messina G, Franzini A, Marchetti M, Ferroli P, Fariselli L, et al. Treatments of glossopharyngeal neuralgia: towards standard procedures. *Neurol Sci.* 2017;38(Suppl 1):51-5.
63. Dach F, Éckeli ÁL, Ferreira Kdos S, Speciali JG. Nerve block for the treatment of headaches and cranial neuralgias - a practical approach. *Headache.* 2015;55 Suppl 1:59-71.
64. Schuster NM, Hsia-Kiung ME. Glossopharyngeal postherpetic neuralgia palliated with fluoroscopic-guided nerve block: A case report. *Headache.* 2018;58(1):154-6.
65. Song L, He L, Pei Q, Peng K, Wang N, Guo Z, et al. CT-guided percutaneous radio-frequency thermocoagulation for glossopharyngeal neuralgia: A retrospective clinical study of 117 cases. *Clin Neurol Neurosurg.* 2019;178:42-5.
66. Revuelta-Gutiérrez R, Morales-Martínez AH, Mejías-Soto C, Martínez-Anda JJ, Ortega-Porcayo LA. Microvascular decompression for glossopharyngeal neuralgia through a microarterial approach: A case series. *Surg Neurol Int.* 2016;7:51.
67. Zhao H, Zhang X, Zhu J, Tang YD, Li ST. Microvascular decompression for glossopharyngeal neuralgia: Long-term follow-up. *World Neurosurg.* 2017;102:151-6.
68. Teton ZE, Holste KG, Hardaway FA, Burchiel KJ, Raslan AM. Pain-free survival after vagoglossopharyngeal complex sectioning with or without microvascular decompression in glossopharyngeal neuralgia. *J Neurosurg.* 2019:1-7.
69. Lu VM, Goyal A, Graffeo CS, Perry A, Jonker BP, Link MJ. Glossopharyngeal neuralgia treatment outcomes after nerve section, microvascular decompression, or stereotactic radiosurgery: A systematic review and meta-analysis. *World Neurosurg.* 2018;120:572-82.
70. Li Y, Mao F, Cheng F, Peng C, Guo D, Wang B. A meta-analysis of endoscopic microvascular decompression versus microscopic microvascular decompression for the treatment for cranial nerve syndrome caused by vascular compression. *World Neurosurg.* 2019;126:647-55.e7.
71. Spina A, Boari N, Gagliardi F, Bailo M, Morselli C, Iannaccone S, et al. The emerging role of gamma knife radiosurgery in the management of glossopharyngeal neuralgia. *Neurosurg Rev.* 2019;42(1):31-8.



72. Rodríguez-Martín C, de la Cruz Rodríguez C, Puiz Piñero M, Guerrero Peral AL. Refractory neuralgia of the superior laryngeal nerve: A case study. *Neurología*. 2016; 31(5):344-5.
73. Tamaki A, Thuener J, Weidenbecher M. Superior laryngeal nerve neuralgia: Case series and review of anterior neck pain syndromes. *Ear Nose Throat J*. 2019;98(8):500-3.
74. Wu JP, Liu H, An JX, Cope DK, Williams JP. Three cases of idiopathic superior laryngeal neuralgia treated by superior laryngeal nerve block under ultrasound guidance. *Chin Med J (Engl)*. 2016;129(16):2007-8.
75. Salzman R, Gabrhelik T, Starek I. Surgical treatment of superior laryngeal neuralgia: A case report and review of the literature. *Ear Nose Throat J*. 2016;95(3):E1-7.
76. Fu P, Xiong NX, Abdelmaksoud A, Huang YZ, Song GB, Zhao HY. Gamma knife radiosurgery of the superior laryngeal neuralgia: A report of 3 cases. *World Neurosurg*. 2018;116:144-8.
77. Dougherty C. Occipital neuralgia. *Curr Pain Headache Rep*. 2014;18:411.
78. Wilhour D, Nahas SJ. The neuralgias. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018;18:69.
79. Choi I, Jeon SR. Neuralgias of the head: Occipital neuralgia. *J Korean Med Sci*. 2016;31(4):479-88.
80. Tepper SJ. Cranial neuralgias. *Continuum (Minneapolis)*. 2018;24 (Headache): 1157-78.
81. Narouze S. Occipital neuralgia diagnosis and treatment: the role of ultrasound. *Headache*. 2016;56:801-7.
82. Manolitsis N, Elahi F. Pulsed radiofrequency for occipital neuralgia. *Pain Physician*. 2014;17:709-17.
83. Finiels PJ, Batifol D. The treatment of occipital neuralgia: Review of 111 cases. *Neurochirurgie*. 2016;62(5):233-40.
84. Deer TR, Mekhail N, Petersen E, Krames E, Staats P, Pope J, et al. Neuromodulation Appropriateness Consensus Committee. The appropriate use of neurostimulation of the intracranial and extracranial space and head for chronic pain. *Neuromodulation*. 2014;17:551-70.
85. Slotty PJ, Bara G, Vesper J. The surgical technique of occipital nerve stimulation. *Acta Neurochir (Wien)*. 2015;157:105-8.
86. Sweet JA, Mitchell LS, Narouze S, Sharan AD, Falowski SM, Schwalb JM, et al. Occipital nerve stimulation for the treatment of patient with medically refractory occipital neuralgia: congress of neurological surgeons systematic review and evidence-based guideline. *Neurosurg*. 2015;77:332-41.
87. Jose A, Nagori SA, Chattopadhyay PK, Roychoudhury A. Greater occipital nerve decompression for occipital neuralgia. *J Craniofac Surg*. 2018;29(5):518-21.
88. Queiroz L. Unusual headache syndromes. *Headache*. 2013;53(1):12-22.
89. Gelfand AA, Johnson H, Lenaerts ME, Litwin JR, De Mesa C, Bogduk N, et al. Neck-tongue syndrome: a systematic review. *Cephalalgia*. 2018;38(2):374-82.
90. Evers S. Facial pain: overlapping syndromes. *Cephalalgia*. 2017;37(7):705-13.
91. Fazzone HE, Lefton DR, Kupersmith MJ. Optic neuritis: correlation of pain and magnetic resonance imaging. *Ophthalmology*. 2003;110:1646-9.
92. Tamhankar MA, Biousse V, Ying GS, Prasad S, Subramanian PS, Lee MS, et al. Isolated third, fourth, and sixth cranial nerves palsies from presumed microvascular versus other causes: A prospective study. *Ophthalmology*. 2013;120:2264-9.
93. Gladstone JP. An approach to the patient with painful ophthalmoplegia, with a focus on Tolosa-Hunt syndrome. *Curr Pain Headache Rep*. 2007;11(4):317-25.

94. Hung CH, Chang KH, Wu YM, Chen YL, Lyu RK, Chang HS, et al. A comparison of benign and inflammatory manifestations of Tolosa-Hunt syndrome. *Cephalalgia*. 2013;33:842-52.
95. Crucco G. Trigeminal neuralgia. *Continuum (Minneap Minn)*. 2017;23(2):396-420.
96. Huang C, Amasanti M, Lovell B, Young T. Recurrent painful ophthalmoplegic neuropathy. *Pract Neurol*. 2017;17(4):318-20.
97. Förrreuther S, Ruschewey R. From ophthalmoplegic migraine to cranial neuropathy. *Curr Pain Headache Rep*. 2015;19:21.
98. Pareja JA, Churrua J, de la Casa Fages B, de Silanes CL, Sánchez C, Barriga FJ. Ophthalmoplegic migraine. Two patients with an absolute response to indomethacin. *Cephalalgia*. 2010;30:757-60.
99. Guía Oficial de Cefaleas 2019. Grupo de Estudio de Cefaleas de la Sociedad Andaluza de Neurología (SANCE). Disponible en: www.saneurologia.org.
100. Sun A, Wu KM, Wang YP, Lin HP, Chen HM, Chiang CP. Burning mouth syndrome: a review and update. *J Oral Pathol Med*. 2013;42(9):649-55.
101. Benoliel R, Gaul C. Persistent idiopathic facial pain. *Cephalalgia*. 2017;37(7):680-91.
102. Zakrzewska JM. Chronic/Persistent idiopathic facial pain. *Neurosurg Clin Am*. 2016;27(3):345-51.

Capítulo 12

OTRAS CEFALEAS Y APÉNDICE DE LA CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL DE LAS CEFALEAS (CIC-3)



Roberto Belvís Nieto, Ángel Gómez-Camello,
Vicente González Quintanilla, Fernando Iglesias,
Carolina López Veloso

INTRODUCCIÓN

En este capítulo se exponen el grupo 14, "Otras cefaleas", y el Anexo de la Clasificación Internacional de Cefaleas, 3.ª edición (CIC-3)¹ de la International Headache Society (IHS). En general, se trata de cefaleas descritas por primera vez, o de las que no hay suficiente información disponible. En otros casos se trata de propuestas de criterios diagnósticos alternativos de entidades bien conocidas, pero de cuya validez no hay suficiente evidencia científica. Por estas características, y a pesar de tratarse de una guía, en este capítulo no se pueden realizar recomendaciones terapéuticas con base científica sólida.

OTRAS CEFALEAS (GRUPO 14 DE LA CIC-3)

En los capítulos anteriores se exponen de forma exhaustiva las cefaleas conocidas y sus criterios diagnósticos. Algunas de ellas pueden diagnosticarse de cefalea probable (por ejemplo, migraña probable), cuando se cumplen todos los criterios diagnósticos de dicha entidad, salvo uno. Sin embargo, sigue habiendo cefaleas que no se pueden clasificar por ser nuevas en su descripción o por no tener suficiente información disponible. Estas cefaleas están incluidas en el grupo 14 de la CIC-3, que tiene dos subgrupos (**Tabla I**).

Tabla I. Otras cefaleas

14.1 Cefalea no clasificada en otra categoría
14.2 Cefalea no especificada

El código 14.1 hace referencia a cefaleas que no pueden ser catalogadas en los apartados anteriores de la CIC-3 por no cumplir los criterios de ninguna de las cefaleas descritas. Se trata de posibles nuevas entidades que podrían ser incluidas en futuras ediciones de la CIC.

El código 14.2 se refiere a cefaleas actuales o pasadas que no son clasificables por falta de información clínica, de modo que solo se puede afirmar que el paciente tiene o ha tenido cefalea, pero no de qué tipo. La recomendación es buscar toda la información de las características de la cefalea para poder clasificarla adecuadamente. Solo cuando esto no es posible, por no disponer de esa información o por imposibilidad de comunicarse con el paciente, se debería usar este código.



APÉNDICE DE LA CIC-3

El propósito fundamental del apéndice es presentar los criterios de investigación para una serie de entidades nuevas que no han sido suficientemente respaldadas. Todavía existen algunas entidades diagnósticas que, si bien se cree que son reales, precisan de evidencias científicas y de un cuerpo bibliográfico más sólido para su aceptación formal.

En otros casos, el apéndice presenta un grupo de criterios diagnósticos alternativos a los del cuerpo principal de la clasificación. Esto se debe, de nuevo, a que la experiencia clínica y una cierta parte de las pruebas publicadas sugieren que los nuevos criterios pueden ser preferibles, aunque todavía no en el grado suficiente para modificar la clasificación principal. Así, se ha documentado que los criterios diagnósticos alternativos del apéndice de la CIC-3 beta² para la migraña con aura superaban a los del cuerpo principal de esta entidad, por lo que estos se han modificado en la edición actual.

Finalmente, el apéndice se utiliza como un primer paso para la eliminación de trastornos, o algunas características de estos, incluidos en clasificaciones previas. De esta forma, ciertos criterios diagnósticos de la cefalea en racimos de la CIC-3 beta han sido extraídos del cuerpo principal y han pasado al anexo, debido a que se ha demostrado que no aportaban nada a la discriminación diagnóstica.

Por lo tanto, estas nuevas entidades, o los criterios diagnósticos alternativos de entidades ya conocidas, ofrecen un buen campo de investigación en cefaleas.

La **Tabla II** muestra un resumen de los capítulos del apéndice.

En este capítulo se desarrollarán las entidades más relevantes en la práctica clínica: migraña y menstruación, estatus de aura migrañosa, síndrome *visual snow*, síndromes episódicos asociados a la migraña, *epicraneal fugax*, cefalea asociada a hipotensión ortostática, cefalea relacionada con radiculopatías y cefaleas asociadas a trastornos psiquiátricos.

Migraña (A1)

Migraña menstrual (A1 y A2)

Existe una subpoblación de mujeres en las que la migraña tiene una clara relación con la menstruación. El apéndice propone el epígrafe **migraña menstrual pura** cuando los ataques ocurren exclusivamente en el día 1 ± 2 (es decir, los

Tabla II. Apéndice de la CIC-1. A1 migraña

A1.1 Migraña sin aura	A1.1.1 Migraña menstrual pura sin aura A1.1.2 Migraña sin aura relacionada con la menstruación A1.1.3 Migraña sin aura no menstrual
A1.2 Migraña con aura	A1.2.0.1 Migraña menstrual pura con aura A1.2.0.2 Migraña con aura relacionada con la menstruación A1.2.0.3 Migraña con aura no menstrual
A1.3 Migraña crónica (criterios alternativos)	A1.3.1 Migraña crónica con períodos sin dolor A1.3.2 Migraña crónica con dolor continuo
A1.4 Complicaciones de la migraña	A1.4.5 Estado de aura migrañosa A1.4.6 Nieve visual
A1.6 Síndromes episódicos que pueden asociarse a la migraña	A1.6.4 Cólicos del lactante A1.6.5 Hemiplejía alternante de la infancia A1.6.6 Migraña vestibular
A2 Cefalea de tipo tensional	A2.1 Criterios alternativos para la cefalea episódica infrecuente de tipo tensional A2.2 Cefalea episódica frecuente de tipo tensional A2.3 Cefalea crónica de tipo tensional
A3 Cefaleas trigémino-autónomas	A3.1 Criterios alternativos para la cefalea en racimos A3.2 Hemicránea paroxística A3.3 Cefalea neuralgiforme unilateral de breve duración A3.4 Hemicránea continua A3.6 Cefalea trigémino indiferenciada
A4 Otras cefaleas	A4.11 Epicránea <i>fugax</i>
A5 Cefalea atribuida a traumatismo craneoencefálico y/o cervical	A5.1 Cefalea aguda atribuida a traumatismo craneoencefálico A5.2 Cefalea persistente atribuida a traumatismo craneoencefálico A5.7 Cefalea atribuida a radiocirugía cerebral A5.8 Cefalea aguda atribuida a otros traumatismos craneoencefálicos y/o cerebrales A5.9 Cefalea persistente atribuida a otros traumatismos craneoencefálicos y/o cervicales
A6 Cefalea atribuida a vasculopatía craneal y/o cervical	A6.10 Cefalea persistente atribuida a vasculopatía craneal y/o cervical previa
A7 Cefalea atribuida a trastorno intracraneal no vascular	A7.6 Cefalea atribuida a crisis epiléptica A7.6.3 Cefalea tras terapia electroconvulsiva A7.9 Cefalea persistente a trastorno intracraneal no vascular previo
A8 Cefalea atribuida a administración o supresión de una sustancia	A8.4 Cefalea persistente atribuida al consumo de o exposición a sustancias previas
A9 Cefalea de origen infeccioso	A9.1 Atribuida a infección intracraneal A9.1.3.3 Cefalea persistente atribuida a infección pasada por hongos o parásitos A9.3 Cefalea atribuida a infección de VIH
A10 Cefalea atribuida a trastorno de la homeostasis	A10.7 Por hipotensión ortostática A10.8.1 Por vuelo espacial A10.8.2 Por otros trastornos metabólicos o sistémicos
A11 Cefalea o dolor facial atribuidos a trastornos del cráneo, cuello, ojos, oídos, nariz, senos paranasales, dientes, boca o de otras estructuras faciales o cervicales	
A12 Cefalea atribuida a trastorno psiquiátrico	A12.3 Cefalea atribuida a trastorno depresivo A12.4 De ansiedad por separación A12.5 De pánico A12.6 De fobia específica A12.7 De ansiedad social A12.8 De ansiedad generalizada A12.9 De estrés postraumático

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.



días -2 a $+3$) de la menstruación en al menos dos de tres ciclos menstruales, y en ningún otro momento del ciclo. Esta entidad puede cursar sin aura (A1.1.1.) o con aura (A1.2.0.1)³.

No obstante, cuando los ataques de migraña ocurren en el día 1 ± 2 (es decir, días -2 a $+3$) de la menstruación en al menos dos de tres ciclos menstruales, y adicionalmente, en otros momentos del ciclo, el apéndice propone la designación de **migraña asociada a la menstruación**, pudiendo aparecer sin aura (A.1.1.2.) o con aura (A1.2.0.2).

En las definiciones, por consenso, el primer día del flujo menstrual se codifica como día $+1$ y el día previo como día -1 (no hay día cero). A tal fin, se considera que la menstruación es un sangrado endometrial resultante del ciclo menstrual normal o de la extracción de progestágenos exógenos, como por ejemplo en caso de uso de anticonceptivos orales combinados o de terapia de reemplazo hormonal cíclica.

Clínicamente, ambos tipos se caracterizan por una duración más prolongada, una intensidad mayor y peor respuesta a los tratamientos sintomáticos que la migraña no relacionada con la menstruación⁴. Su prevalencia es elevada, con cifras que alcanzan el 22% de las pacientes con migraña, aunque variables por las distintas metodologías utilizadas en los estudios⁵.

Hasta el momento, no se ha aprobado ningún tratamiento específico. Por ello, se recomienda la utilización de los fármacos habituales en la migraña. Entre los tratamientos sintomáticos, los triptanes constituyen la primera línea de tratamiento en los pacientes sin contraindicaciones. En pequeños estudios y series se han demostrado eficacia sumatriptán, zolmitriptán, rizatriptán, almotriptán, frovatriptán y naratriptán⁶. Considerando todos ellos, el rizatriptán es el que ha mostrado mayores tasas de respuesta a las 2 horas y de alivio del dolor entre 2 y 24 horas tras su consumo. Aun así, la eficacia y duración del efecto tiende a ser menor a la presentada fuera de la menstruación.

En los pacientes con ataques de migrañas recurrentes y ciclos regulares en el calendario de cefaleas, los triptanes han demostrado eficacia y seguridad como tratamiento preventivo perimenstrual, siendo los más utilizados, de acuerdo con un metaanálisis en el que mostraron mayor eficacia el zolmitriptán y el frovatriptán. Este último es el que posee una vida media más larga⁶. Otros tratamientos preventivos cortos que han mostrado eficacia son naproxeno, magnesio, dihidroergotamina o suplementos de estrógenos en diferentes momentos del ciclo menstrual⁷. Entre los tratamientos a largo plazo, han demostrado eficacia topiramato, anticonceptivos hormonales y fitoestrógenos⁸.

A.1.4 Complicaciones de la migraña

A.1.4.5 Estatus de aura migrañosa

El estatus de aura migrañosa es una entidad poco conocida que se ha incluido en el apéndice de la clasificación en el apartado de complicaciones de la migraña (**Tabla III**). Es una complicación diferente, por tanto, del estatus migrañoso y cuyo diagnóstico diferencial es amplio.

Tabla III. Criterios diagnósticos

A. Migraña que cumple los criterios de 1.2 Migraña con aura o uno de sus subtipos
B. Al menos tres auras ocurren en un período de 3 días

Los datos epidemiológicos, los factores pronósticos y su evolución son poco conocidos. Es una entidad poco frecuente, con prevalencias entre el 1,7% y el 4,2% de los pacientes atendidos en un hospital terciario⁹. En estos pacientes debe llevarse a cabo un estudio etiológico dirigido a excluir otras causas de cefalea secundaria, por lo que será necesaria la realización de pruebas complementarias, especialmente de neuroimagen.

Entre las patologías que deben ser excluidas destacan el síndrome de vasoconstricción cerebral reversible, la encefalopatía posterior reversible, las crisis epilépticas visuales o una disección arterial. No se ha establecido una relación entre la gravedad de la migraña y la aparición del estatus de aura migrañosa, ocurriendo la mayoría en pacientes con migraña de baja frecuencia¹⁰. Su aparición tampoco cambia la evolución posterior de la migraña. Entre los potenciales desencadenantes destacan el estrés, la depresión, el abuso de medicación y la ansiedad¹¹.

El manejo terapéutico de este tipo de migraña no está bien establecido. Los datos se basan en pequeñas series de casos clínicos, que presentan una resolución espontánea en muchos pacientes. Lo infrecuente del fenómeno y la heterogeneidad de la sintomatología, que en muchas ocasiones resulta especialmente incapacitante, dificultan el desarrollo de recomendaciones específicas. El fármaco más empleado es la lamotrigina, que en un estudio mostró eficacia en el 50% de los pacientes¹⁰. Otros tratamientos que han mostrado eficacia son el valproato y la furosemida.



A.1.4.6 Síndrome visual snow

La segunda complicación de la migraña incluida en el apéndice es el síndrome *visual snow*. Se ha incluido en este apartado a pesar de no ser aparentemente parte del espectro de la migraña, por estar asociada epidemiológicamente a esta.

Se trata de una entidad de creciente interés (**Tabla IV**). Su característica principal es ser un fenómeno visual incesante y positivo, presente en todo el campo visual y caracterizado por incontables puntos parpadeantes interpuestos entre la visión de la persona y el fondo¹². Este fenómeno es en blanco y negro generalmente, aunque también se ha descrito en color, intermitente o transparente.

Tabla IV. Criterios diagnósticos del síndrome *visual snow*

- | |
|--|
| A. Puntos dinámicos, continuos, minúsculos en todo el campo visual, que persisten durante > 3 meses |
| B. Síntomas visuales adicionales de al menos dos de los siguientes cuatro tipos: <ol style="list-style-type: none">1. Palinopsia2. Fenómenos entópticos (nictalopía)3. Fotofobia4. Deterioro de la visión nocturna |
| C. Los síntomas no son consistentes con la típica aura visual de la migraña |
| D. Los síntomas no se explican mejor por otro trastorno |

Los pacientes comparan el *visual snow* con una televisión estática ("nieve de televisión"). Otros síntomas son: palinopsia (perseveración de imágenes visuales), fenómenos entópticos de campo azul excesivos (incontables pequeños puntos que se disparan en el campo visual en superficies brillantes homogéneas como el cielo azul), autoiluminación del ojo (ondas o nubes de colores al cerrar los ojos en la oscuridad) y fotopsias espontáneas brillantes (destellos brillantes de luz), además de alteración en la visión nocturna (nictalopía). Todo ello con exámenes oftalmológicos normales (agudeza visual corregida, fundoscopia, examen del campo visual y electroretinografía), y sin ingesta de fármacos psicotrópicos.

Su fisiopatología es en gran parte desconocida¹³, aunque su origen se ha postulado en una sobreactivación de las estructuras neuronales del córtex visual primario¹⁴. En el pasado se asoció a la migraña, dado que muchos pacientes mostraban también migraña con aura, pero no presenta muchos de los síntomas visuales típicos del aura, y también puede ocurrir en pacientes sin migraña. Otras comorbilidades frecuentes incluyen la depresión, la ansiedad y el *tinnitus*, aunque sus bases fisiopatológicas se desconocen.

Es importante establecer el diagnóstico diferencial con otros fenómenos visuales. El diagnóstico se realiza por exclusión de causas secundarias, entre las que destacan lesiones de la vía visual, patología de la retina o epilepsia occipital. Entre las pruebas que pueden ayudar a excluir otras patologías se encuentran una revisión oftalmológica, la tomografía computarizada o la resonancia magnética craneal.

No existen pautas de tratamiento específicas para el *visual snow*. Los tratamientos se basan en descripciones de pequeñas series y casos aislados e incluyen generalmente fármacos preventivos de la migraña, antidepresivos o analgésicos, sin evidencia de mejorías consistentes o, incluso, con empeoramiento en algunos casos. Las dos primeras mejorías descritas fueron con lamotrigina y con naproxeno¹³. La serie más larga incluye 58 pacientes diagnosticados de *visual snow* (el 51% presentaba también migraña). El fármaco prescrito más frecuentemente fue lamotrigina, que logró una remisión parcial de la sintomatología en el 19% de los casos. No se obtuvo remisión completa en ningún caso. Otros fármacos como valproato, acetazolamida o flunarizina fueron ineficaces y en el caso del topiramato solamente mostró una eficacia parcial en un paciente¹⁵. Es necesario realizar en el futuro ensayos clínicos e investigaciones con otros posibles tratamientos.

A.1.6 Síndromes episódicos que pueden asociarse a la migraña

Este término engloba una serie de trastornos caracterizados por la presentación periódica de síntomas estereotipados, episódicos, con resolución completa espontánea y por tanto períodos libres de síntomas. Aparecen habitualmente en pacientes con migraña o que tienen una mayor probabilidad de desarrollarla posteriormente. Se han considerado asociados a la infancia, aunque algunos pueden persistir o incluso iniciarse en la edad adulta¹⁵. Su diagnóstico diferencial es habitualmente difícil, y a menudo se realizará por exclusión de otras entidades¹⁶.

Actualmente, los síndromes episódicos asociados a migraña que están reconocidos en la CIC-3 (código 1.6) son: síndrome de vómitos cíclicos, migraña abdominal, vértigo paroxístico benigno y tortícolis paroxística benigna. No obstante, se proponen tres entidades más en el apéndice que se describen a continuación¹.

A1.6.4 Cólicos del lactante

Se trata de un llanto frecuente y excesivo de un bebé que, por otro lado, parece sano y bien alimentado. Los criterios diagnósticos quedan reflejados en la **Tabla V**.



Tabla V. Criterios diagnósticos de los cólicos del lactante

-
- A.** Episodios recurrentes de irritabilidad, inquietud o llanto, desde el nacimiento hasta los 4 meses de edad que cumplen el criterio B
-
- B.** Las dos características siguientes:
1. Los episodios se prolongan durante 3 o más horas diarias
 2. Los episodios se manifiestan 3 o más días a la semana durante 3 o más semanas
-
- C.** Sin mejor explicación por otro trastorno (en particular, se deben excluir problemas de desarrollo/bajo peso)
-

Generalmente, se caracteriza por predominio vespertino de los síntomas y por la presencia de un llanto prolongado e inconsolable. En madres con migraña se ha determinado una probabilidad de hasta 2,5 veces mayor de tener lactantes con cólicos. Se ha propuesto que en estos niños pueda existir una mayor sensibilidad a los estímulos, pudiendo ser una alternativa la reducción de la estimulación para calmar el llanto (ambiente tranquilo con poca luz)^{15,17}.

A1.6.5 Hemiplejia alternante de la infancia

Son ataques infantiles de hemiplejia que afectan alternativamente a ambos hemisferios, asociados a encefalopatía progresiva, otros fenómenos paroxísticos y deterioro mental. Los criterios diagnósticos quedan reflejados en la **Tabla VI**.

Se trata de un trastorno neurodegenerativo heterogéneo. Se ha sugerido una posible relación con la migraña en diversos campos clínicos. La posibilidad de que sea una forma infrecuente de epilepsia tampoco puede descartarse. Es probable que las mutaciones en el gen *ATP1A3* (que codifica la subunidad $\alpha 3$ de la bomba sodio-potasio [Na⁺/K⁺]ATPasa) sean responsables de al menos un 70% de los casos¹⁸.

Tabla VI. Criterios diagnósticos de la hemiplejia alternante

-
- A.** Episodios recurrentes de hemiplejia que se alternan entre los hemisferios y cumplen el criterio B
-
- B.** Inicio antes de los 18 meses de edad
-
- C.** Al menos otro fenómeno paroxístico (tales como crisis tónicas, posturas distónicas, movimientos coreoatetósicos, nistagmo u otras anomalías oculomotoras y/o alteraciones autonómicas) se asocia a los episodios de hemiplejia u ocurre de manera aislada
-

A1.6.6 Migraña vestibular

Son episodios recurrentes de síntomas vestibulares acompañados por características migrañosas en pacientes con antecedentes de migraña¹⁹. Otras denominaciones: migraña asociada a vértigo o mareo, vestibulopatía migrañosa o vértigo migrañoso. Los criterios diagnósticos se muestran en la **Tabla VII**.

La relación entre migraña y vértigo ha sido objeto de estudio desde hace años, sin embargo, no se disponía de unos criterios validados que permitieran una correcta identificación de los pacientes a efectos clínicos y de investigación.

La descripción de migraña vestibular como entidad nosológica es relativamente reciente. Los criterios actuales propuestos en el apéndice de la CIC-3 son el resultado de un consenso desarrollado en 2012 por el Comité de clasificación de trastornos vestibulares de la Bárány Society y el Comité de clasificación de la IHS. Sus principales características se definen en la **Tabla VIII**²⁰.

Aunque no forman parte de los criterios diagnósticos, pueden aparecer asociados a la migraña vestibular síntomas auditivos transitorios (*tinnitus*, plenitud ótica, leve hipoacusia), náuseas, vómitos, postración o cinetosis^{19,21}.

Tabla VII. Criterios diagnósticos de la migraña vestibular

-
- A.** Al menos cinco episodios que cumplen los criterios C y D
-
- B.** Se ha padecido o se padece 1.1 migraña sin aura o 1.2 migraña con aura
-
- C.** Al menos un 50% de los episodios se asocian a como mínimo una de las siguientes tres características migrañosas:
- 1.** Cefalea con al menos dos de las siguientes cuatro características:
 - a) Localización unilateral
 - b) Carácter pulsátil
 - c) Intensidad moderada o severa
 - d) Empeora con la práctica de actividad física habitual
 - 2.** Fotofobia y fonofobia
 - 3.** Aura visual
 - a) Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la CIC-3 o por otros trastornos vestibulares
-

CIC: Clasificación Internacional de Cefaleas.



Tabla VIII. Principales características de la migraña vestibular

Criterios diagnósticos	Definición/comentarios
Síntomas vestibulares	A. Vértigo: • Espontáneo (falta sensación de movimiento de uno mismo o del entorno) • Postural (tras cambios de posición de la cabeza) • Inducido por estímulos visuales complejos o en movimiento • Durante el movimiento de cabeza B. Mareo con náuseas inducido por movimientos de la cabeza, caracterizado por una sensación de orientación espacial alterada
Intensidad de los síntomas vestibulares	A. Moderados: interfieren pero no obligan a interrumpir las actividades cotidianas B. Severos: impiden continuar con las actividades cotidianas
Duración de los episodios	• Minutos, horas o pocos días en la mayoría de los casos • Aproximadamente un 10% de los pacientes tienen ataques que pueden durar segundos y ocurren repetidamente durante el movimiento de la cabeza, la estimulación visual o cambios de posición de la cabeza (la duración del episodio vendría definida como el período total durante el cual se repiten estos breves ataques)
Síntomas migrañosos acompañantes (cefalea migrañosa, fotofobia/ fonofobia, aura visual)	• Debe aparecer al menos uno de los síntomas en al menos la mitad de los episodios • Pueden variar entre diferentes episodios • Se pueden presentar antes, durante o después de los síntomas vestibulares

Epicraneal fugax (A4.11)

Esta entidad es la única incluida en el apartado *A.4 Otras Cefaleas Primarias* del apéndice de la CIC-3¹. Fue descrita en 2008 por el Dr. Juan A. Pareja²² y se manifiesta como un dolor punzante breve y paroxístico que describe una trayectoria lineal o en zigzag entre dos puntos por la superficie de un hemisferio de unos segundos de duración, el dolor comienza y finaliza en dos territorios nerviosos diferentes (**Tabla IX**).

La lateralidad, al igual que los puntos de inicio y finalización, se mantienen constantes en el mismo paciente, aunque en algún caso puede cambiar de lado. Al finalizar los episodios pueden producirse síntomas autonómicos ipsilaterales

Tabla IX. Criterios diagnósticos de la *epicraneal fugax*

-
- A.** Episodios recurrentes de cefalea punzante que se prolongan durante 1-10 segundos y que cumplen el criterio B
-
- B.** El dolor se desplaza en trayectoria lineal o en zigzag por la superficie de un hemicráneo, comenzando y terminando en territorios nerviosos diferentes
-
- C.** Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la CIC-3
-

CIC: Clasificación Internacional de Cefaleas.

(lagrimeo, hiperemia conjuntival y/o rinorrea). Entre los ataques muchos pacientes permanecen con dolor continuo o intermitente y/o hipersensibilidad en la zona donde se origina²³. Normalmente aparece de forma espontánea, aunque se han descrito casos desencadenados con la palpación²⁴. Esta topografía dinámica la distingue de otras cefaleas epicraneales y neuralgias¹. El dolor suele irradiar desde un área hemicraneal posterior hasta territorios nerviosos anteriores (ojo o nariz ipsilaterales), pero también se puede presentar de forma inversa, desde la región frontal o periorbitaria hacia la región occipital (**Figura 1**)²³, incluso se han descrito casos bidireccionales²⁵. Se han publicado casos de inicio en el territorio trigeminal facial inferior y otros con irradiación coronal propuestos como variantes^{26,27}.

Su etiología, como otras cefaleas epicraneales, se ha atribuido a estructuras periféricas extracraneales o superficiales, con implicación de ramas terminales del nervio occipital mayor o del supraorbitario y ramas nerviosas periféricas. La presencia de síntomas autonómicos en algunos casos sugiere la participación de estructuras centrales, que permitirían la conexión en el tronco del encéfalo entre el sistema trigeminal y el parasimpático facial^{22,24}.

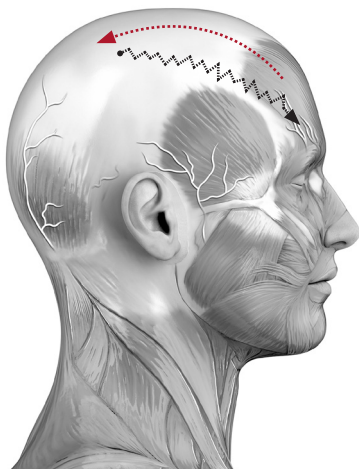


Figura 1. Ilustración que muestra el habitual patrón de irradiación anterior del dolor (en negro) y el posterior o inverso (en rojo), menos habitual, en la *epicraneal fugax*.



Se debe descartar la existencia de lesión estructural. Se han descrito casos aislados asociados a lesiones en la fosa posterior: meningioma²⁸, infarto bulbar²⁹ y absceso cerebeloso³⁰.

En cuanto al tratamiento en una serie corta de pacientes, la gabapentina, la lamotrigina y la infiltración anestésica occipital han mostrado beneficios (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**)²⁴.

Cefalea y/o dolor cervical atribuidos a hipotensión ortostática (postural) (A10.7)

Se describe en el apartado A10 de la CIC-3 (*Cefalea atribuida a trastorno de la homeostasis*)¹. El dolor típicamente afecta a la nuca y los hombros (en "percha"), pudiendo propagarse hacia la región occipital (**Tabla X**). Aparece en pacientes con hipotensión ortostática en bipedestación o sentados, mejorando en decúbito^{31,32}. Se ha descrito una alta prevalencia de este tipo de dolor en pacientes con hipotensión ortostática con lesiones medulares³³, fallo autonómico puro y atrofia multisistémica³⁴.

Tabla X. Criterios diagnósticos de cefalea y/o dolor atribuidos a hipotensión ortostática

- | |
|---|
| A. Cefalea que cumple el criterio C |
| B. Se ha demostrado hipotensión ortostática (postural) |
| C. La causalidad queda demostrada por al menos dos de las siguientes características: <ol style="list-style-type: none">1. La cefalea se manifiesta exclusivamente en posición erguida2. La cefalea mejora de manera espontánea en posición horizontal3. La cefalea se localiza fundamentalmente en la nuca, en ocasiones con propagación hacia la región occipital (distribución en "percha") |
| D. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la CIC-3 |

CIC: Clasificación Internacional de Cefaleas.

Cefalea atribuida a radiculopatía de la región cervical superior (A11.2.4)

Clasificada dentro del apartado *cefalea atribuida a trastorno cervical (A.11.2)*, se presenta como un dolor a menudo lancinante localizado en las áreas inervadas por las raíces cervicales en uno o en ambos lados, generalmente en las regiones occipital, retroauricular o cervical posterosuperior (**Tabla XI**). Aunque suele ser posterior, puede irradiarse a regiones más anteriores¹.

Tabla XI. Criterios diagnósticos de cefalea atribuida a radiculopatía cervical superior

-
- A.** Cefalea y/o dolor cervical que cumple el criterio C
-
- B.** Pruebas clínicas, electrodiagnósticas o radiológicas que confirman radiculopatía C2 o C3
-
- C.** La causalidad queda demostrada por las dos características siguientes:
- 1.** Al menos dos de las siguientes:
 - a)** La aparición de la cefalea guarda una relación temporal con la radiculopatía, o condujo a su descubrimiento
 - b)** La cefalea se ha aliviado o ha empeorado de manera significativa simultáneamente con la mejoría o remisión de la radiculopatía
 - c)** El dolor se interrumpe temporalmente con anestesia local de la raíz nerviosa pertinente
-
- D.** Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la CIC-3
-

CIC: Clasificación Internacional de Cefaleas.

Cefalea atribuida a trastorno psiquiátrico (A.12)

En el apéndice de la CIC-3 definitiva se proponen siete nuevos tipos de esta cefalea. La asociación entre las cefaleas y varios trastornos psiquiátricos es frecuente, pero no se dispone de evidencia de relación causal para la mayoría de ellos. Lo más probable es que la asociación refleje factores de riesgo o etiologías subyacentes comunes¹.

En los criterios diagnósticos de cada una de estas entidades (**Tabla XII**), de forma general se exige el diagnóstico del trastorno psiquiátrico conforme a los criterios del *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales*, 5.ª edición (DSM-5)³⁵ y la confirmación de la relación causal entre la cefalea y el trastorno psiquiátrico. Es decir, la cefalea debe aparecer a la vez que el trastorno psiquiátrico o empeorar de forma significativa cuando el trastorno psiquiátrico se hace más evidente. El diagnóstico, a menudo, tiene que basarse en la exclusión de otras causas. No se recomienda la utilización rutinaria de estos criterios en la práctica clínica (criterios candidatos para facilitar la investigación de las posibles relaciones causales entre estos trastornos psiquiátricos y la cefalea)¹.

Debe tenerse en cuenta, para establecer una relación de causalidad entre la cefalea y un trastorno depresivo, que en el tratamiento de las cefaleas son eficaces varios antidepresivos, sobre todo los tricíclicos, lo que complica el establecimiento de esta relación. Por otra parte, la remisión de una cefalea sugiere una causa psiquiátrica en el caso de que el trastorno depresivo mayor mejore con el tratamiento de otro tipo de antidepresivos menos eficaces contra el tratamiento de la cefalea¹.



Tabla XII. Cefalea atribuida a trastorno psiquiátrico

A12. Cefalea atribuida a trastorno psiquiátrico

A12.3 Cefalea atribuida a trastorno depresivo

- A. Cualquier cefalea que cumpla el criterio C
- B. Se ha diagnosticado trastorno depresivo (episodio único o recurrente) o trastorno depresivo persistente, conforme a los criterios del DSM-5
- C. La cefalea se manifiesta exclusivamente durante episodios de depresión
- D. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la CIC-3

A12.4 Cefalea atribuida a trastorno de ansiedad por separación

- A. Cualquier cefalea que cumple el criterio C
- B. Se ha diagnosticado trastorno de ansiedad por separación conforme a los criterios del DSM-5
- C. La cefalea ocurre exclusivamente en el contexto de separación, real o amenazadora, del hogar o de personas con las que se ha tenido gran apego
- D. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la CIC-3

A12.5 Cefalea atribuida a trastorno de pánico

- A. Cualquier cefalea que cumple el criterio C
- B. Crisis de pánico recurrentes que cumplen los criterios del DSM-5
- C. La cefalea ocurre exclusivamente durante las crisis de pánico
- D. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la CIC-3

A12.6 Cefalea atribuida a fobia específica

- A. Cualquier cefalea que cumple el criterio C
- B. Se ha diagnosticado fobia específica conforme a los criterios del DSM-5
- C. La cefalea se manifiesta exclusivamente cuando el paciente está expuesto o anticipando la exposición al estímulo fóbico
- D. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la CIC-3

A12.7 Cefalea atribuida a trastorno de ansiedad social (fobia social)

- A. Cualquier cefalea que cumple el criterio C
- B. Se ha diagnosticado trastorno de ansiedad social (fobia social) conforme a los criterios del DSM-5
- C. La cefalea ocurre exclusivamente cuando el paciente está expuesto o anticipando la exposición a situaciones sociales
- D. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la CIC-3

A12.8 Cefalea atribuida a trastorno de ansiedad generalizado

- A. Cualquier cefalea que cumple el criterio C
- B. Diagnóstico de trastorno de ansiedad generalizada conforme a los criterios del DSM-5
- C. La cefalea se manifiesta exclusivamente durante períodos de ansiedad
- D. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la CIC-3

A12.9 Cefalea atribuida a trastorno de estrés postraumático (TEPT)

- A. Cualquier cefalea que cumpla el criterio C
- B. Se ha diagnosticado TEPT conforme a los criterios del DSM-5
- C. La cefalea aparece por primera vez después de la exposición al acontecimiento traumático y se manifiesta exclusivamente junto con otros síntomas del TEPT
- D. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la CIC-3

CIC: Clasificación Internacional de Cefaleas; DSM-5: *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales*, 5.ª edición.

Otro hecho que se ha de tener en cuenta en el establecimiento de causalidades en el caso concreto del trastorno de estrés postraumático (TEPT), es que, dada la alta frecuencia de depresión comórbida en esta entidad, el diagnóstico de A12.9 *Cefalea atribuida a trastorno de estrés postraumático* debe quedar reservado para aquellos pacientes cuya cefalea no pueda explicarse con depresión concomitante (por ejemplo, casos de cefalea por TEPT en pacientes sin depresión concomitante)¹.

Bibliografía

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211.
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013;33(9):629-808.
3. MacGregor EA, Victor TW, Hu X, Xiang Q, Puenpatom RA, Chen W, et al. Characteristics of menstrual vs nonmenstrual migraine: A post hoc, within-woman analysis of the usual-care phase of a nonrandomized menstrual migraine clinical trial. *Headache*. 2010;50:528-38.
4. Vetvik KG, Macgregor EA, Lundqvist C, Russell MB. Prevalence of menstrual migraine: A populationbased study. *Cephalalgia*. 2014;34:280-8.
5. Allais G, Chiarle G, Sinigaglia S, Benedetto C. Menstrual migraine: a review of current and developing pharmacotherapies for women. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(2):123-36.
6. Hu Y, Guan X, Fan L, Jin L. Triptans in prevention of menstrual migraine: a systematic review with meta-analysis. *J Headache Pain*. 2013;14:7.
7. Maasumi K, Tepper SJ, Kriegler JS. Menstrual Migraine and Treatment Options: Review. *Headache*. 2017;57(2):194-208.
8. João AA, Goucha TB, Martins IP. Aura estatus: a not so frequent aura. *Cephalalgia*. 2014;34:1150-62.
9. Beltramone M, Donnet A. Estatus migrañosus and migraine aura estatus in a French tertiary-care center: An 11-year retrospective analysis. *Cephalalgia*. 2014;34(8):633-7.
10. Couch JR, Diamond S. Estatus migrañosus: Causative and therapeutic aspects. *Headache*. 1983;23:94-101.
11. Schankin CJ, Maniyan FH, Digre KB, Goadsby PJ. 'Visual snow': a disorder distinct from persistent migraine aura. *Brain*. 2014;137:1419-28.
12. Puledra F, Schankin C, Digre K, Goadsby PJ. Visual snow syndrome: what we know so far. *Curr Opin Neurol*. 2018;31:52-8.
13. McKendrick AM, Chan YM, Tien M, Millist L, Clough M, Mack H, et al. Behavioral measures of cortical hyperexcitability assessed in people who experience visual snow. *Neurology*. 2017;88:1243-9.
14. van Dongen RM, Waaijer LC, Onderwater GLJ, Ferrari MD, Terwindt GM. Treatment effects and comorbid diseases in 58 patients with visual snow. *Neurology*. 2019;93(4):e398-403.
15. Gelfand AA. Episodic syndromes of childhood associated with migraine. *Curr Opin Neurol*. 2018;31(3):281-5.



16. Rothner AD, Parikh S. Migraine Variants or Episodic Syndromes That May Be Associated With Migraine and Other Unusual Pediatric Headache Syndromes. *Headache*. 2016;56(1):206-14.
17. Qubty W, Gelfand AA. The Link Between Infantile Colic and Migraine. *Curr Pain Headache Rep*. 2016;20(5):31.
18. Yang X, Yang X, Chen J, Li S, Zeng Q, Huang AY, et al. ATP1A3 mosaicism in families with alternating hemiplegia of childhood. *Clin Gene*. 2019;96(1):43-52.
19. Beh SC, Masrour S, Smith SV, Friedman DI. The Spectrum of Vestibular Migraine: Clinical Features, Triggers, and Examination Findings. *Headache*. 2019;59(5):727-40.
20. Lempert T, Olesen J, Furman J, Waterston J, Seemungal B, Carey J, et al. Vestibular migraine: diagnostic criteria. Consensus document of the Bárány Society and the International Headache Society. *J Vestib Res*. 2012;22:167-72.
21. Cho SJ, Kim BK, Kim BS, Kim JM, Kim SK, Moon HS, et al. Vestibular migraine in multicenter neurology clinics according to the appendix criteria in the third beta edition of the International Classification of Headache Disorders. *Cephalalgia*. 2016;36:454-62.
22. Pareja JA, Cuadrado ML, Fernández de las Peñas C, Caminero AB, Nieto C, Sánchez C, et al. Epicrania fugax: An ultrabrief paroxysmal epicranial pain. *Cephalalgia*. 2008;28:257-63.
23. Cuadrado ML, Guerrero AL, Pareja JA. Epicrania Fugax. *Curr Pain Headache Rep*. 2016;20(4):21.
24. Herrero-Velázquez S, Guerrero-Peral ÁL, Mulero P, Peñas-Martínez ML, Cortijo E, Miranda S, et al. Epicrania fugax: the clinical characteristics of a series of 18 patients. *Rev Neurol*. 2011;53:531-7.
25. Barón-Sánchez J, Gutiérrez-Viedma Á, Ruiz-Piñero M, Pérez-Pérez A, Guerrero ÁL, Cuadrado ML. Epicrania fugax combining forward and backward paroxysms in the same patient: the first four cases. *J Pain Res*. 2017;10:1453-6.
26. Gutiérrez-Viedma Á, González-García N, Yus M, Jorquera M, Porta-Etessam J, García-Moreno H, et al. Facial epicrania fugax: A prospective series of eight new cases. *Cephalalgia*. 2017;37(12):1145-51.
27. Casas-Limón J, Cuadrado ML, Ruiz M, Martínez E, Gutiérrez-Viedma Á, Ordás CM, et al. Pain Paroxysms With Coronal Radiation: Case Series and Proposal of a New Variant of Epicrania Fugax. *Headache*. 2016;56(6):1040-4.
28. Fernández-Matarrubia M, Gutiérrez-Viedma Á, Cuadrado ML. Case report: Epicranial pain after radiotherapy for skull base meningioma - the first symptomatic epicrania fugax? *Cephalalgia*. 2016;36(14):1389-91.
29. Jaimes A, García-Sáez R, Gutiérrez-Viedma Á, Cuadrado ML. Case report: Wallenberg's syndrome, a possible cause of symptomatic epicrania fugax. *Cephalalgia*. 2018;38(6):1203-6.
30. García-Azorín D, Dotor García-Soto J, Martínez-Pías E, Guerrero-Peral AL. Epicrania Fugax as the presenting symptom of a cerebellar abscess. *Cephalalgia*. 2019;39(9):1200-3.
31. Khurana RK. Syncope and Headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2018; 22(8):54.
32. Khurana RK. Coat-hanger ache in orthostatic hypotension. *Cephalalgia*. 2012;32(10):731-7.
33. Cariga P, Ahmed S, Mathias CJ, Gardner BP. The prevalence and association of neck (coat-hanger) pain and orthostatic (postural) hypotension in human spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2002;40:77-82.
34. Mathias CJ, Mallipeddi R, Bleasdale-Barr K. Symptoms associated with orthostatic hypotension in pure autonomic failure and multiple system atrophy. *J Neurol*. 1999;246:893-8.
35. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical manual of Mental disorders. Fifth edition DSM-5. American Psychiatric Publishing; 2013.
35. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical manual of Mental disorders. Fifth edition DSM-5. American Psychiatric Publishing; 2013.

Capítulo 13

CEFALEA EN SITUACIONES ESPECIALES



Samuel Díaz Insa, Javier Camiña Muñiz,
Ignacio Hernando de la Bárcena, Candela Nieves Castellanos,
Marina Ruiz Piñero

CEFALEA EN LA INFANCIA Y LA ADOLESCENCIA

La cefalea tipo tensión y la migraña son dos de los trastornos más prevalentes en el mundo, siendo la migraña el trastorno de salud con el séptimo mayor impacto en la calidad de vida de cualquier paciente, algo que ha sido validado en la infancia mediante el cuestionario PedMIDAS (*Pediatric Migraine Disability Assessment Score*)¹. Supone, además, la primera causa de manifestación de dolor en niños¹. Los datos de prevalencia de cefalea entre escolares fluctúan entre el 5,9% y el 82%, y varían según los criterios y definiciones utilizados en los diferentes estudios². Se ha observado un incremento de la prevalencia con la edad, y aunque en el período de edad escolar es similar en ambos sexos, en la adolescencia, a partir de la pubertad, las cefaleas empiezan a ser más frecuentes en la mujer³. Además, se reconoce que la cefalea puede suponer un importante impacto en la vida de los niños y sus familias, ya que interfiere en su educación y en su vida social⁴.

Las cefaleas en la infancia pueden resultar más difíciles de diagnosticar, teniendo en cuenta que las características están menos definidas. A ello se suma la dificultad a la hora de describir de forma adecuada las particularidades del dolor (intensidad, cualidad) y otros síntomas asociados. Puede ser útil que el niño, sobre todo los más pequeños, dibuje su dolor (**Figura 1**).



LUCIA M. H.
MIGRAÑA SIN AURA
9 AÑOS

Figura 1. Representación gráfica de la descripción de una cefalea en una niña de 9 años.

El objetivo principal durante su valoración continúa siendo el de descartar una cefalea secundaria (**Tabla I**)⁵. Y para un correcto diagnóstico es fundamental realizar una completa historia clínica, muy detallada (**Tabla II**), así como practicar una exploración completa (general y neurológica)^{3,6}.



Tabla I. Causas de cefalea según patrón temporal

Aguda/subaguda sin historia previa de cefaleas	Recurrente
• Infección sistémica, fiebre • Primera crisis de migraña, estado migrañoso • Sinusopatía aguda • Meningitis, encefalitis • Hematoma subdural • Cefalea secundaria a punción lumbar • Tumor intracraneal • Absceso cerebral • Hidrocefalia aguda • Hemorragia subaracnoidea • Glaucoma • Hipertensión intracraneal idiopática • Neuritis óptica • Epilepsia	• Migraña • Hemicránea crónica paroxística • Cefalea tipo tensión episódica • Neuralgia del trigémino • Hidrocefalia intermitente • Cefalea benigna desencadenada por el ejercicio • Cefalea punzante idiopática • Feocromocitoma • Cefalea en racimos

Tabla II. Historia clínica en la cefalea infantil

1. Antecedentes personales de interés (alergia, asma bronquial, dolor abdominal crónico recidivante, vómitos cíclicos, inestabilidad, fiebre recurrente, dolores de crecimiento, vértigo paroxístico, trastorno del sueño, epilepsia)
2. Antecedentes familiares de interés (cefaleas, epilepsia)
3. Historia social: situación familiar, educativa, drogas, sexualidad, abusos (físico, emocional y/o sexual)
4. Tratamiento habitual. Tratamientos utilizados anteriormente, tanto analgésicos como profilácticos, detallando dosis empleadas y período de uso, la tolerabilidad y los posibles efectos secundarios
5. Tiempo de evolución
6. Localización (holocraneal, hemicraneal, zona específica, cambiante/fija, irradiación)
7. Calidad (opresiva, punzante, eléctrica, pulsátil)
8. Intensidad (a través de la escala visual analógica del dolor). Puede ser más valorable investigar el grado de interferencia del dolor con su actividad habitual
9. Duración (segundos, minutos, horas, días)
10. Forma de instauración (brusca, progresiva)
11. Síntomas asociados (aura, sensibilidad a la luz o el ruido, síntomas vegetativos, síntomas autonómicos, focalidad neurológica, alteración de la conducta, alteración del nivel de consciencia, vértigo, dolor abdominal, fiebre)
12. Actitud del niño ante la cefalea (reposo, lloro, indiferencia)
13. Patrón temporal (distribución a lo largo del día, semana, mes o año). Frecuencia
14. Desencadenantes (ejercicio físico, maniobras de Valsalva, ortostatismo, decúbito, estrés, menstruación, cambios climatológicos, escuela, alimentos, alteración del ritmo del sueño, traumatismos, infecciones)

No está indicada la realización rutinaria de pruebas de neuroimagen a niños con cefalea recurrente y exploración neurológica normal (**niveles de evidencia II y III, grado de recomendación B**). Debe considerarse en aquellos casos con cefalea intensa de inicio reciente, cambios en las características de una cefalea previa, alteraciones en la exploración neurológica, datos en la historia sugestivos de otro proceso neurológico o coexistencia de crisis epilépticas (**nivel de evidencia II, grado de recomendación B**)⁷. El estudio de neuroimagen de elección es la resonancia magnética (RM), ya que es la prueba más sensible para identificar anomalías estructurales pero sin los riesgos de la radiación ionizante^{8,9}.

La mayoría de las cefaleas en la infancia, como en el adulto, son primarias, principalmente migraña o cefalea tipo tensión. Otras cefaleas primarias como la cefalea en racimos son muy raras, de forma que solo se han publicado casos o series de casos^{10,11}.

Migraña

Migraña sin aura

En una revisión basada en 64 estudios epidemiológicos de los últimos 25 años sobre migraña y cefalea en niños y adolescentes se analizaron datos de más de 200.000 sujetos. Se encontraron unas tasas de prevalencia de cefalea del 54,4% y de migraña del 9,1%¹². La prevalencia de la migraña se incrementa con la edad, desde el 0-7% en niños preescolares (menores de 7 años), el 4-11% entre 7 y 11 años, hasta el 8-23% en adolescentes. Antes de la pubertad afecta por igual a ambos sexos¹³, pero existe un claro predominio femenino tras la misma¹⁴. El pico de incidencia es más precoz para el sexo masculino (edad media de inicio 7 años para los niños y 11 años para las niñas). La historia familiar de migraña incrementa el riesgo de sufrirla en la infancia. Estudios epidemiológicos genéticos indican un riesgo incrementado de sufrir migraña sin aura y con aura de 1,9 veces y 1,4 veces, respectivamente, entre familiares de primer grado de sujetos afectados¹⁵.

En la población infantil es difícil obtener una historia clara en relación con su cefalea. Los síntomas clásicos de la migraña pueden ser leves o pasar inadvertidos (unilateralidad, síntomas vegetativos, foto o fonofobia), lo que dificulta el diagnóstico. En este sentido, y como ya se ha comentado con anterioridad, puede ser útil pedir a estos pacientes que hagan un dibujo de su dolor. Prácticamente la mayoría de los autores que tratan las cefaleas en la infancia aceptan los criterios de la III edición de la Clasificación Internacional de las Cefaleas de la International Headache Society (ICHD-III o CIC-3) por su alta especificidad y sensibilidad para el diagnóstico de la migraña infantil. Así, se admite que la du-



ración puede ser breve (entre 1 y 72 horas, debe corroborarse mediante diario), que la localización puede ser unilateral o bilateral (bifrontal o bitemporal) y que la fotofobia y sonofobia pueden deducirse de la conducta del niño durante la crisis. Los síntomas autonómicos asociados (pérdida de apetito, náuseas, vómitos e intolerancia a la luz, sonido y actividad física) suelen ser tan incapacitantes como el dolor. Durante la crisis el niño suele estar pálido y quieto, y normalmente quiere estar solo. En ocasiones también refiere sensación de inestabilidad y dolor abdominal o en los miembros. La crisis se alivia con frecuencia con el sueño. A menudo los padres reconocen síntomas prodrómicos (fatiga, cambios de humor o rigidez cervical) que anteceden a la cefalea en horas o días y que recurren de forma más o menos estereotipada^{16,17}.

Migraña con aura

La prevalencia de migraña con aura entre niños y adolescentes es cercana al 1,6%¹⁸. Su pico de incidencia es algo más precoz que el de la migraña sin aura, aunque sigue una distribución similar en cuanto a sexo (leve predominio de los niños sobre las niñas, que se iguala a partir de los 11 años, y posteriormente se invierte). Los niños suelen describir sus síntomas mediante palabras y dibujos; un reciente artículo publicado muestra algunos ejemplos de dibujos de aura migrañosa en adolescentes¹⁹.

Las auras visuales son las más frecuentes, aproximadamente el 93%, muy por encima de trastornos somatosensoriales, motores y del habla²⁰. Entre el 15% y el 30% de los niños y adolescentes con migraña refieren alteraciones visuales antes o al inicio de la cefalea. Estas consisten, en orden decreciente de frecuencia, en: pérdida de visión binocular con escotoma, distorsión o alucinaciones y pérdida de visión monocular o escotoma; rara vez presentan verdaderas alucinaciones visuales (manchas, globos, arco iris) o distorsiones visuales como el síndrome de Alicia en el país de las maravillas (metamorfopsias, macropsia, micropsia, teleopsia, macrosomatognosia o microsomatognosia)¹⁶.

La duración, como en los adultos, oscila entre 5 y 60 minutos²⁰. La cefalea suele seguir al aura en un período menor a 60 minutos y sus características son similares a las de la migraña sin aura.

La migraña tipo basilar representa entre el 3% y el 19% de las migrañas en la edad pediátrica, con una media de edad de inicio en torno a los 7 años. La cefalea puede ser occipital y se ha de acompañar de al menos dos de los siguientes síntomas: disartria, vértigo, acúfenos, hiperacusia, diplopia, alteración de ambos campos visuales, ataxia, disminución del nivel de consciencia o parestesias bilaterales¹⁶.

Tratamiento de la migraña infantil

Es muy importante, como en cualquier enfermedad crónica, informar a los padres y al paciente, cuando sea posible, acerca de la naturaleza benigna de la migraña y de su curso recurrente. Como principio básico en el tratamiento de la migraña infantil, es importante comprender la diferencia entre el adulto y el niño afectado de migraña, de modo que es necesario identificar variantes de migraña en la infancia y conocer su manejo a través de la literatura médica²¹.

Existen pocos datos de cómo afecta la enfermedad a la vida de los niños. Los pocos estudios realizados, aunque de escasa calidad, muestran un impacto importante tanto en el niño como en su familia. Las migrañas recurrentes son causa frecuente de absentismo en el colegio, disminución del rendimiento y alteración de las relaciones personales. Por otro lado, algunos factores psicológicos y escolares pueden tener un importante efecto sobre la frecuencia de las cefaleas en el niño. Por tanto, el tratamiento ha de ser individualizado, previa evaluación del grado de incapacidad que produce la cefalea, de los factores desencadenantes y de los síntomas asociados.

Tratamiento de la crisis aguda

El objetivo es conseguir una respuesta rápida y eficaz y que se acompañe de mínimos efectos secundarios. La medicación debe darse al inicio de la cefalea y a las dosis adecuadas, tenerla disponible donde el niño suele presentar las cefaleas y siempre vigilando el abuso de analgésicos²².

Tanto el ibuprofeno (7,5-10 mg/kg) como el paracetamol (15 mg/kg) han demostrado ser eficaces y seguros en este grupo de edad (**nivel de evidencia II, grado de recomendación B**)²³⁻²⁵. El uso de metoclopramida o domperidona puede ser eficaz para el tratamiento de las náuseas y vómitos, pero no existen estudios específicos en la migraña pediátrica.

El sumatriptán en su forma intranasal (10 mg) ha demostrado su eficacia en adolescentes (**nivel de evidencia I, grado de recomendación A**), con un perfil de seguridad comparable al placebo²⁶⁻²⁸. También han demostrado su eficacia zolmitriptán oral (2,5 mg), rizatriptán (5 o 10 mg) y almotriptán (6,25 o 12,5 mg) (**nivel de evidencia II, grado de recomendación B**)²⁹⁻³³.

La combinación de sumatriptán/naproxeno sódico (85/500 mg) también ha sido eficaz en el tratamiento agudo de la migraña en edad pediátrica (**nivel de evidencia I, grado de recomendación A**)^{34,35}.



Tratamiento preventivo

El tratamiento profiláctico debe considerarse cuando la frecuencia de las cefaleas es mayor de 3-4 crisis al mes y/o su intensidad interfiere con la actividad normal del niño. El objetivo es disminuir la frecuencia de las crisis, su intensidad, su duración, mejorar la respuesta al tratamiento sintomático y disminuir la discapacidad³⁶.

Las evidencias disponibles sobre la eficacia y tolerabilidad de los fármacos preventivos de la migraña en este período son muy limitadas. Muchos de los estudios aleatorizados en población pediátrica no han podido demostrar superioridad de los tratamientos preventivos ensayados frente a placebo. Recientemente ha aumentado la controversia sobre la utilidad del tratamiento farmacológico preventivo, al suspenderse por futilidad un ensayo bien diseñado con el uso de topiramato y amitriptilina frente a placebo^{37,38}. Independientemente de que este problema se haya achacado al diseño de los estudios y selección de los pacientes, la eficacia terapéutica en este grupo de edad se ve dificultada por la alta respuesta al placebo (60-70%) y por la brevedad de las crisis de migraña en los niños: menos de 2 horas, período que habitualmente constituye uno de los objetivos en los estudios de los adultos. Por esta razón, la primera línea de tratamiento debe ser no farmacológica. Se evitará la exposición a factores desencadenantes y la adopción de un ritmo de vida regular en cuanto a comidas, ejercicio y sueño. El 25-40% de los niños con migraña padecen alguna alteración del sueño³⁹. La terapia cognitivo-conductual ha demostrado eficacia en el tratamiento de la cefalea en edad infantil, sola o asociada a tratamiento farmacológico⁴⁰.

Diversos estudios han demostrado la eficacia de topiramato (**nivel de evidencia I, grado de recomendación A**)⁴¹⁻⁴³. Deben monitorizarse los efectos adversos cognitivos. También valproato, levetiracetam, amitriptilina y cinnarizina han demostrado eficacia en los estudios realizados (**nivel de evidencia II, grado de recomendación B**)^{44,45}.

Se han publicado numerosos estudios con resultados positivos para otros fármacos o procedimientos en la prevención de la migraña pediátrica, pero hasta el momento su grado de evidencia es insuficiente (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**). En este grupo se encontrarían: ciproheptadina, flunarizina, propranolol, nimodipino, levetiracetam, zonisamida, bloqueos nervios pericraneales u onabotulinumtoxinA⁴⁶⁻⁵¹. Las evidencias con respecto a la trazodona son conflictivas.

Sobre la base de los datos disponibles hasta el momento, no debería prescribirse el tratamiento con anticuerpos anti-CGRP (péptido relacionado con el gen de la calcitonina) durante la edad pediátrica, salvo casos seleccionados⁵².

Pronóstico

El curso de la migraña suele ser de recurrencias y remisiones, y es muy difícil pronosticar el futuro de un paciente en concreto. Los estudios longitudinales son escasos. En uno de los más prolongados que se han publicado se realizó un seguimiento durante 40 años y se observó que durante la pubertad o inicio de la edad adulta, el 62% de los niños entraron en remisión durante al menos 2 años, de los que aproximadamente el 33% recuperaron el ritmo regular de las crisis después de una media de 6 años asintomáticos. El 60% del total de los pacientes seguían teniendo crisis después de 30 años y el 22% no tuvieron en ningún momento un año libre de crisis.

Los factores que se han relacionado con peor evolución han sido el inicio antes de los 6 años, la mayor gravedad del dolor en el momento del diagnóstico, el sexo femenino y el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y la valoración médica. La persistencia de migraña tras 10 años de seguimiento es el factor de riesgo más importante para la presencia de los síntomas en la edad adulta².

Síndromes episódicos que pueden estar asociados con la migraña

Con relativa frecuencia, en la historia clínica de niños afectados de migraña aparecen ciertos signos clínicos que pueden preceder o coexistir con el dolor de cabeza. A lo largo de la historia, en la literatura especializada, estos procesos se han denominado como equivalentes migrañosos, síndromes periódicos de la infancia y de forma reciente síndromes episódicos^{53,54}.

La ICHD-III describe cuatro síndromes asociados a migraña: el síndrome de vómitos cíclicos y la migraña abdominal, que se aúnan bajo la denominación de trastornos gastrointestinales recurrentes, el vértigo paroxístico benigno y la tortícolis paroxística benigna. Los cólicos infantiles han sido incluidos en el apéndice⁵⁵.

Es importante tener un alto índice de sospecha para evitar retrasos en el diagnóstico y pruebas innecesarias. Aunque son escasos los ensayos terapéuticos controlados y aleatorizados, estos síndromes episódicos pueden responder a los tratamientos agudos o preventivos que se suelen utilizar para tratar la migraña⁵⁶.

Trastornos gastrointestinales recurrentes

Este tipo de trastornos se reconocen por la presencia de ataques episódicos recurrentes de dolor abdominal y/o malestar, acompañados de náuseas y/o vómitos, que ocurren de forma esporádica, crónica o en intervalos predecibles,



y que con frecuencia se asocian con crisis de migraña. Son criterios diagnósticos que se produzcan al menos cinco ataques con distintos episodios de dolor abdominal y/o malestar y/o náuseas y/o vómitos, con un examen gastrointestinal normal y que no pueda ser atribuido a ninguna otra enfermedad.

La migraña abdominal se caracteriza por la presencia de ataques de dolor abdominal de moderada o severa intensidad, de carácter recurrente y localizados en la línea media abdominal, en muchos casos asociados con trastornos vasomotores, náuseas y vómitos. Tienen una duración de 2-72 horas y entre los episodios el paciente se encuentra asintomático. Es muy raro que se acompañe de dolor de cabeza.

Entre los niños con dolor crónico idiopático, abdominal y recurrente, la migraña abdominal representa alrededor del 4-15%. Tiene un pico de edad de comienzo a los 7 años y de prevalencia a los 10 años. Es más frecuente en niñas. Disminuye progresivamente a partir de los 17 años, aunque la tercera parte continúan sufriendo estas crisis durante la adolescencia e incluso posteriormente.

Las crisis agudas requieren analgésicos, reposo, reposición hidroelectrolítica y antieméticos. Se ha notificado efectividad en el tratamiento agudo con sumatriptán intranasal. Como tratamiento profiláctico se realizó un ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, en el que el pizotifeno demostró su eficacia. Hay alguna evidencia de la eficacia de propranolol, flunarizina, ciproheptadina y ácido valproico, pero se basa en datos procedentes de ensayos abiertos⁵⁷.

El síndrome de vómitos cíclicos consiste en episodios recurrentes de intensas náuseas y vómitos que suelen presentarse de forma estereotipada, con una predecible sincronización de los episodios. Por regla general, se acompañan de palidez intensa y somnolencia, que se continúan de una resolución hacia la normalidad entre los episodios. Normalmente en la fase inicial el niño tolera la medicación oral. Posteriormente se asocian vómitos intensos (al menos cuatro veces en una hora), de contenido biliar y ocasionalmente otros síntomas como aumento de la salivación, cefalea, dolor abdominal, diarrea, osmofoobia, fotofobia, sonofobia, hipertermia moderada, taquicardia o hipertensión. La duración oscila entre 1 hora y 5 días y existe resolución completa entre las crisis. Normalmente se resuelven con el sueño. Los vómitos son más frecuentes durante la noche o al levantarse por la mañana⁵⁶.

Este síndrome es una condición típicamente episódica autolimitada que ocurre en la infancia, con períodos de completa normalidad entre los episodios. La edad media de inicio es a los 5 años y la frecuencia media de ataques es de

0,8 episodios al mes, siendo la media de la duración de los ataques de 3,4 días. El 40% de los niños tienen también crisis de migraña y un tercio presenta historia familiar de migraña⁵⁷. En un estudio reciente, el 79% de los pacientes desarrollaron cefalea durante el posterior seguimiento (migraña o cefalea de tensión)⁵⁸.

El tratamiento es esencialmente sintomático y debe realizarse con antieméticos durante la fase inicial de náuseas. Durante los ataques puede ser necesaria la sedación con benzodiacepinas. Cuando son frecuentes (más de uno al mes) la North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition recomienda ciproheptadina o propranolol de primera elección en niños de 5 años o menores y amitriptilina o propranolol en mayores. El sumatriptán subcutáneo o intranasal, y el zolmitriptán intranasal podrían ser útiles en los brotes agudos⁵⁹.

Los cólicos infantiles se caracterizan por llanto excesivo en niños sanos y bien alimentados y afectan al 5-19% de los bebés, con un pico de prevalencia a las 6 semanas de vida, y se resuelven a los 3 meses de vida. Suelen producirse en las últimas horas de la tarde y tienden a ser continuos e incontrolables. Estos niños tienen un riesgo elevado de desarrollar migraña con aura por encima de los 18 años; las madres migrañosas tienen más del doble de posibilidades de tener niños con cólicos infantiles⁵⁶.

Vértigo paroxístico benigno

Este síndrome episódico es la causa más frecuente de vértigo paroxístico en los niños. Representa aproximadamente el 14% de los vértigos que se presentan en la adolescencia, constituyendo un porcentaje incluso mayor entre los niños en edad preescolar⁵⁷.

Se caracteriza por ataques breves y recurrentes de vértigos incapacitantes, junto con un desequilibrio postural, y frecuentemente nistagmo, que aparece de manera brusca y que se resuelve de forma espontánea tras unos minutos o unas horas de duración (la mayoría de los ataques duran 5 minutos o menos). Con mucha frecuencia se acompañan de una importante semiología vegetativa, con la presencia de intensa palidez, sudoración profusa y náuseas. La edad típica de inicio se sitúa entre los 2 y los 5 años.

Los criterios diagnósticos de la ICDH-3 exigen estudios de función vestibular y audiometría normales en las fases intercríticas⁵⁵.

En la mayoría de los casos el cuadro mejora tras 2 años, pero el 20% de los niños desarrollan migraña a la edad de 7 años y el 33% en la edad adulta^{60,61}.



Dado que en la mayoría de los casos los ataques son autolimitados, el tratamiento agudo no suele ser práctico. Cuando las crisis son frecuentes se puede indicar profilaxis con ciproheptadina o propranolol.

Torticólis espasmódica benigna

Son episodios recurrentes de inclinación de la cabeza hacia un lado, en ocasiones acompañada de una ligera rotación de la cabeza, que remite de forma espontánea en unas horas y en ocasiones en unos días. Aparecen en niños lactantes o de muy corta edad, especialmente durante el primer año de vida. Con frecuencia se acompañan de palidez, irritabilidad, malestar general, vómitos o ataxia. Y como sucede en el resto de estos episodios, el examen neurológico tiene que ser completamente normal en el intervalo entre los episodios, y el episodio no puede ser atribuido a otra causa⁶².

El 55% de los niños tiene una historia familiar de migraña, y en los escasos estudios realizados se ha observado que el 41-67% de los niños desarrollaron migraña durante el seguimiento u otro síndrome episódico. La presencia de este trastorno aumenta la posibilidad de desarrollar migraña o vértigo en la juventud o edad adulta^{58,63}.

En ocasiones, durante las crisis de lateralización de cabeza del lactante puede encontrarse una importante resistencia del paciente para retornar la cabeza a la posición neutral, aunque prácticamente siempre puede superarse. El diagnóstico diferencial hay que realizarlo con el reflujo gastroesofágico, la distonía idiopática de torsión, las crisis parciales complejas y muy especialmente con alteraciones de la fosa posterior y de la unión craneocervical como consecuencia de lesiones congénitas o adquiridas.

Solo disponemos de una descripción de cuatro casos donde se sugiere que el uso de topiramato (2-4 mg/kg/día) podría ser eficaz en esta entidad⁶⁴.

Cefalea de tipo tensión

La cefalea de tipo tensión es una entidad muy frecuente. Su prevalencia en la infancia oscila entre el 10% y el 72% según los diferentes estudios. Esta variabilidad es el reflejo de las diferencias en los criterios diagnósticos utilizados y en los métodos de recogida de datos. Se observa un incremento con la edad, con predominio en la adolescencia.

Sus características clínicas cumplen los criterios recogidos en la ICHD-III⁵⁵, pero su diagnóstico es limitado por la dificultad de los niños para describir sus sín-

tomas. Se caracteriza por un dolor opresivo, holocraneal o en banda alrededor de la cabeza, de intensidad leve o moderada, que no empeora con el ejercicio físico y no es invalidante para la actividad habitual, por lo que el niño continúa jugando o estudiando. No asocia náuseas ni vómitos, pero puede haber fonofobia o fotofobia (no las dos). Suele tener un predominio vespertino, a menudo al regreso del colegio, y está ligada al cansancio físico o situaciones de estrés emocional, aumentando hasta el final del día.

En niños se ha correlacionado la presencia de cefalea de tipo tensión con estrés psicosocial, trastornos psiquiátricos, estrés muscular y disfunción oromandibular. La ansiedad y los trastornos del estado de ánimo son comorbilidades frecuentes en estos pacientes, especialmente en la forma crónica⁶⁵.

Dada la alta frecuencia de esta entidad y su impacto negativo sobre la vida durante esta fase de desarrollo, es importante reconocer y tratar a estos pacientes de manera adecuada. Sin embargo, existen muy pocos estudios aleatorizados y controlados tanto para tratamiento agudo como preventivo que hayan demostrado eficacia. La alta respuesta al placebo, como en los estudios de migraña, dificulta probar la eficacia de los tratamientos.

Los principios generales del tratamiento incluyen: búsqueda de comorbilidades psiquiátricas o somáticas, búsqueda de situaciones desencadenantes, establecimiento del grado de discapacidad asociado, educación familiar acerca de los beneficios del tratamiento farmacológico y no farmacológico, corregir las situaciones estresantes y establecer correctos hábitos de vida y sueño⁶⁶.

Se recomienda el tratamiento agudo con paracetamol y antiinflamatorios no esteroideos (AINE), aunque no existen estudios en niños o adolescentes que avalen su uso en edad pediátrica. La amitriptilina constituye la primera elección como tratamiento preventivo en este grupo de edad a bajas dosis, pero los estudios disponibles son de muy baja calidad (grados III y IV). No se recomienda el uso de otros fármacos antidepresivos que han mostrado eficacia en adultos. En cuanto a otros tratamientos, se han publicado estudios acerca del uso de gabapentina, topiramato e incluso ácido valproico en niños con cefalea tipo tensión, pero la evidencia actual no permite su recomendación⁶⁶.



CEFALEA EN EL ANCIANO

Epidemiología

Desde el punto de vista clínico-epidemiológico, consideraremos ancianos a aquellos sujetos con 65 años o más. La prevalencia de cefalea alcanza su máximo hacia los 40 años de edad y posteriormente se va reduciendo, tanto en hombres como en mujeres, sin dejar de mantenerse por encima en el sexo femenino⁶⁷⁻⁶⁹. Así pues, la prevalencia de cefaleas a un año en pacientes de entre 65 y 75 años supera el 50%, mientras que en mayores de 85 años ronda el 25%⁷⁰. La prevalencia global en la edad avanzada varía del 12 al 50%^{71,72}.

Aunque las cefaleas en estos pacientes son principalmente primarias, como la cefalea tipo tensión o la migraña, en la edad avanzada aumenta el riesgo de cefalea secundaria: 16% en > 65 años frente a 1,6 en < 65 años⁷¹. Otros estudios epidemiológicos obtienen valores similares de prevalencia de cefalea secundaria de 15,3%⁷² y 16%⁷³ en esta población, esto es, aproximadamente 1 de cada 6 pacientes. Por ello se debe mantener un alto índice de sospecha de enfermedad orgánica, lo que llevará a recurrir con mayor frecuencia, y en ocasiones rapidez, a realizar pruebas de laboratorio y neuroimagen. Entre las causas descritas de cefalea sintomática, en los referidos estudios epidemiológicos destacan: hemorragia subaracnoidea, arteritis de la temporal, neoplasia intracraneal, traumatismo craneal y fármacos.

Independientemente de su origen, la cefalea continúa siendo una causa de impacto en la calidad de vida en esta población. El 13,4% de los pacientes ancianos con cefalea sufren depresión y la incidencia de esta se incrementa con la frecuencia y severidad de la cefalea⁷⁴. Un estudio específico en ancianos con cefalea crónica encontró una disminución del bienestar físico y mental en estos sujetos, independientemente del tipo de cefalea⁷⁵. La cronificación de las cefaleas en ancianos está favorecida por la mayor comorbilidad y utilización de fármacos, incluyendo la medicación sintomática⁷⁶. Hay cefaleas muy características de esta población, como la relacionada con la arteritis de la temporal o la cefalea hípica. Todas estas peculiaridades se mantienen incluso en sujetos muy ancianos (por encima de los 75 años)⁷⁷.

Por último, y en cuanto a su manejo terapéutico, las características particulares de estos pacientes (politerapia, enfermedades concomitantes y diferencias en farmacocinética), así como la ausencia de evidencia científica ante la habitual exclusión de esta población en los ensayos clínicos, hace que el tratamiento de estos cuadros sea más dificultoso y, necesariamente, más individualizado^{67,76}.

Así, tanto los fármacos sintomáticos como los profilácticos deben utilizarse con mayor precaución, menores dosis y escaladas más lentas.

En las **Tablas III y IV** se recogen las cefaleas más frecuentes en los ancianos, así como sus principales causas, respectivamente.

Tabla III. Cefaleas más frecuentes en el anciano

Cefaleas primarias
• Cefalea tipo tensión • Migraña • Cefalea en racimos y otras cefaleas trigémino-autonómicas • Cefalea hípica
Cefaleas secundarias
Cefaleas tóxicas y metabólicas
• Fármacos (incluyendo cefalea por abuso de medicación sintomática) • Enfermedades respiratorias crónicas • Hipercalcemia • Hiponatremia • Insuficiencia renal crónica • Anemia, policitemia

Tabla IV. Causas de cefalea en el anciano

Típicas del anciano	• Arteritis de células gigantes • Cefalea hípica • Cefalea cardíaca • Cefalea postendarterectomía • Neuralgia occipital
Más comunes en el anciano	• Lesiones intracraneales: tumores, infección del SNC • Cefalea inducida por fármacos • Espondilosis cervical • Glaucoma • Enfermedad cerebrovascular: hematoma subdural, hemorragia subaracnoidea • Enfermedades hematológicas: anemia, policitemia • Enfermedades metabólicas: hipoxia/hipercapnia, hiponatremia, hipocalcemia, insuficiencia renal crónica
Menos comunes en el anciano	• Migraña • Cefalea de tipo tensión • Cefalea en racimos

SNC: sistema nervioso central.



Cefaleas primarias en el anciano

Migraña

Son escasos los estudios específicamente diseñados para evaluar la prevalencia de la migraña en ancianos; se sabe que disminuye claramente, sobre todo en mujeres, y que oscila entre el 3% y el 11%^{69,78}. Aunque es raro, puede tener su inicio más allá de los 65 años^{79,80}. Así pues, la migraña se mantiene como un importante problema de salud a estas edades, dado que la tercera parte de las personas con migraña continúan padeciéndola toda su vida.

Las características de la migraña en esta población cambian⁸⁰. Por un lado, el dolor en las crisis migrañosas en los ancianos es más habitualmente bilateral, menos intenso, frecuente y prolongado, y se asocia en menor medida con fotofobia, fonofobia, náuseas o vómitos. Síntomas acompañantes con mayor presencia en los mayores son la palidez, la sequedad de boca y la anorexia^{78,81,82}. Estas diferencias, así como la posible cronificación de la migraña con el paso del tiempo, hacen que el diagnóstico diferencial con la cefalea tipo tensión en esta población sea, en ocasiones, difícil.

La migraña con aura es más frecuente en estos pacientes, apareciendo incluso las auras de forma aislada como equivalentes migrañosos. En estos casos, sin embargo, hay que ser especialmente cuidadoso en el diagnóstico diferencial con cuadros vasculares cerebrales o epilépticos^{78,80}. De la misma forma, y aunque la migraña puede aparecer por primera vez en ancianos, con una incidencia anual del 2%, y con características equivalentes a la que padecen los pacientes más jóvenes, de nuevo hay que ser cuidadoso con la posibilidad de patología subyacente^{70,76,83}.

En dos de los estudios epidemiológicos, AMPP (*American Migraine Prevalence and Prevention*) y CaMEO (*Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes*), en migraña más importantes de Estados Unidos, el 6,9% y el 7,4%, respectivamente, de los migrañosos mayores de 60 años sufrían migraña crónica; ofreciendo los datos desde otra perspectiva, el 15,8% y el 10,2% de los migrañosos crónicos, respectivamente, tenían 60 años o más⁸⁴. El factor más relacionado con la cronificación en este grupo poblacional es el uso frecuente de analgésicos en relación con la mayor comorbilidad de otras patologías dolorosas (artritis, osteoporosis, neuropatía diabética, fibromialgia, patología osteomuscular, trastornos oromandibulares y neuralgia postherpética)⁷⁶.

En cuanto al tratamiento sintomático, los dos tipos de fármacos más utilizados, triptanes y antiinflamatorios, deben manejarse con especial cuidado en esta

población. Respecto a los triptanes, se desaconseja su uso por encima de los 65 años y se contraindican en enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular o hipertensión arterial no controlada, todas ellas patologías más prevalentes en este grupo de pacientes. Puede incluirse en esta recomendación a pacientes de alto riesgo de enfermedad vascular por presentar dos o más factores de riesgo. Fuera de estas consideraciones, e incluso en pacientes añosos, los triptanes deben considerarse fármacos seguros. Los ergóticos, vasoconstrictores menos selectivos sobre el sistema nervioso central, son, por tanto, menos seguros en este grupo de población y deben desaconsejarse.

Los antiinflamatorios son de utilidad en estos pacientes, si bien pueden causar o agravar un *ulcus* péptico, así como provocar un fallo renal agudo en los pacientes con nefropatía previa. Además, no deben usarse junto con anticoagulantes por el mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas⁶⁷. También hay que ser prudente en la utilización de antieméticos por los posibles efectos adversos extrapiramidales, y con los opiáceos por la mayor sedación que pueden causar en estos pacientes⁷⁰. La combinación de analgésicos y opioides se asocia a mayor riesgo de abuso y dependencia, por lo que debe limitarse su uso a contraindicación de otros fármacos, en cuyo caso se recomienda, por otro lado, optimizar el tratamiento preventivo⁸⁵. Todo ello, unido a la menor intensidad de los episodios dolorosos en este grupo de edad, sitúa a los analgésicos como la primera elección en el tratamiento sintomático de las crisis migrañosas en el anciano⁷⁶, si bien los triptanes siguen considerándose de primera línea en pacientes ancianos sanos⁸⁵.

En cuanto al tratamiento preventivo, no existe un fármaco específico para la edad avanzada, sino que se elegirá de forma individualizada considerando los efectos adversos potenciales en combinación con la comorbilidad del paciente. De forma general, se recomienda un inicio con dosis más bajas y un ascenso más lento que en la población joven para reducir el riesgo de efectos adversos o intolerancia⁸⁵:

- ▀ Los antidepresivos tricíclicos, como consecuencia de su acción anticolinérgica, producen sedación o confusión o pueden agravar el prostatismo, el glaucoma o los trastornos del ritmo cardíaco previamente presentes; también la boca seca, el ojo seco, el estreñimiento o la retención urinaria limitan su uso. Puede considerarse el uso de nortriptilina por su mejor perfil de tolerancia. Otros antidepresivos como venlafaxina, inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina, es una alternativa con mejor tolerancia⁸⁵.
- ▀ Los neuromoduladores, como topiramato o ácido valproico, se consideran fármacos de elección por algunos autores⁷⁶. El uso de ácido valproico



requiere control analítico de la función hepática y hemograma, y como efectos adversos más preocupantes destacan aumento de peso, efectos gastrointestinales, temblor, alopecia, ataxia o sedación. Topiramato puede producir efectos adversos cognitivos, parestesias, síntomas gastrointestinales, sedación o nefrolitiasis⁸⁵.

- ▮ Los betabloqueantes, por su parte, han de usarse con especial precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca, enfermedad del seno, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, depresión o diabetes⁸⁵.
- ▮ La onabotulinumtoxinA puede utilizarse en migraña crónica en pacientes de edad avanzada, con buena tolerancia. Como precauciones se recomienda ajustar la dosis o los puntos de inyección si se precisa, por ejemplo, para evitar ptosis (evitar el tercio inferior del músculo frontal) o debilidad cervical (evitar la musculatura paraespinal, realizando las inyecciones cervicales pegadas a la base del cráneo)⁸⁵.
- ▮ Otros fármacos bien tolerados en ancianos, con diferentes niveles de evidencia, que pueden considerarse son: lisinopril, candesartán, gabapentina, levetiracetam, melatonina y memantina^{67,85,86}.
- ▮ Finalmente, fármacos de segunda línea con un perfil muy favorable de efectos adversos, como el magnesio o la riboflavina, deben tenerse en cuenta en la profilaxis de la migraña en el anciano.

Cefalea de tipo tensión

Los estudios epidemiológicos indican que la cefalea tipo tensión es la más frecuente entre las cefaleas primarias en el anciano⁷³, aproximadamente un 25% por encima de los 60 años⁸⁷; y no parece disminuir en este grupo de edad respecto a sujetos más jóvenes. En su forma crónica puede afectar a alrededor del 3% de la población.

A diferencia de la migraña, las características clínicas de la cefalea tipo tensión no cambian con la edad. Es frecuente que aparezca en ancianos, generalmente relacionada con acontecimientos vitales psicológicos negativos. Pese a todo ello, es especialmente importante en estos pacientes, ante la sospecha de una cefalea tensional, descartar la presencia de otras enfermedades, ya que las cefaleas secundarias pueden suponer hasta un 20-30% en mayores de 65 años, respecto al 1,3% en menores⁸⁷: síndrome depresivo, arteritis de la temporal, patología estructural intracraneal, síndrome de apnea del sueño o alteraciones metabólicas.

En cuanto al tratamiento, y dadas las mencionadas politerapia y susceptibilidad a los efectos adversos a los fármacos de este grupo de población, deben tenerse en cuenta las medidas físicas y relacionadas con el estilo de vida.

Respecto al tratamiento sintomático, generalmente es suficiente con analgésicos o antiinflamatorios, vigilando no alcanzar niveles de abuso de medicación, y desaconsejándose el uso de opiáceos.

En cuanto al tratamiento preventivo pueden utilizarse antidepresivos, fundamentalmente amitriptilina, pero también nortriptilina o mirtazapina⁸⁷, o neuromoduladores. Los fármacos más utilizados en esta patología, los antidepresivos tricíclicos, deben manejarse con especial cautela debido a sus efectos adversos anticolinérgicos, por lo que la titulación será lenta y a partir de dosis bajas⁸⁸. Debido a la precaución necesaria en el tratamiento farmacológico de estos pacientes, se aconseja la identificación y tratamiento de factores de riesgo de cronificación como abuso de medicación, antecedentes de migraña, depresión, otros síntomas dolorosos, apnea del sueño o toma excesiva de cafeína⁸⁹. Asimismo, algunos tratamientos complementarios (*biofeedback*, técnicas de relajación) pueden ser útiles pese a sus limitaciones (alto coste, exigencia cognitiva o resistencia cultural)⁹⁰. El manejo de las alteraciones del sueño y la depresión son cruciales, dado que la pobre calidad del sueño es un factor de riesgo habitual que probablemente puede restablecerse al reducir estrés emocional y sensibilidad al dolor⁹¹.

Cefalea en racimos

La cefalea en racimos es una entidad infrecuente en los ancianos, y tiende a desaparecer en la sexta década de la vida en aquellos pacientes en los que se diagnosticó en la juventud. La unilateralidad y la periodicidad estacional y circadiana, así como los síntomas autonómicos asociados, cambian a lo largo de la evolución, especialmente cuanto más activa sea la enfermedad; no obstante, el patrón “en racimos” persiste, generalmente con períodos intercríticos progresivamente más largos⁹². Con menor frecuencia puede aparecer *de novo* en sujetos añosos, lo que ocurre con más frecuencia en mujeres. La sintomatología es similar a la que acontece en adultos jóvenes, aunque puede añadirse una pseudodemencia⁹³, y en su curso suelen presentar menos ataques, que por lo general son de menor intensidad¹⁰. Se ha de ser más cuidadoso en el diagnóstico de esta entidad *de novo* en sujetos ancianos, ante los que se debe considerar la posibilidad de diagnósticos alternativos como glaucoma, patología del seno cavernoso o fosa posterior, lesión ocupante de espacio en la hipófisis, síndrome de Tolosa-Hunt o neuralgia del trigémino.

El tratamiento sintomático se basa en el uso de oxígeno y de triptanes, teniendo en cuenta las precauciones ya descritas respecto a estos últimos, por la mayor presencia de factores de riesgo cardiovascular⁹⁴, y que la inhalación



prolongada debe evitarse en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica comórbida⁹⁰. Con respecto al tratamiento transicional, los corticoides deben evitarse en pacientes con trastornos psiquiátricos, osteoporosis, diabetes o hipertensión; con mejor perfil de seguridad, pueden usarse aquí las infiltraciones con anestésicos y/o corticoides en el nervio occipital mayor⁹⁵. Finalmente, y en cuanto al tratamiento profiláctico, topiramato y verapamilo se consideran de primera indicación, teniendo en cuenta en ambos casos la necesidad de llevar a cabo una escalada más lenta de dosis. El litio es un fármaco de difícil manejo en ancianos. Puede considerarse la opción de usar dosis altas (10 mg) de melatonina⁹⁶.

Cefalea hípica

Es una entidad infrecuente muy característica en este rango de edad. Muchos pacientes presentan alguna cefalea primaria comórbida (migraña —que puede transformarse en cefalea hípica o coexistir, sobre todo en su forma crónica⁹⁷—; cefalea tipo tensión), y debe buscarse hipertensión nocturna y síndrome de apnea-hipopnea de presentación simultánea⁹⁸. Aunque el tratamiento con litio puede ser efectivo, se debe evitar en personas mayores por posible toxicidad asociada a la reducción de la función renal, farmacocinética alterada y a las posibles interacciones farmacológicas en este grupo de edad, así como por sus posibles efectos secundarios (síntomatología confusional, inestabilidad)⁸⁵. Se aconseja el uso de cafeína o melatonina en estos pacientes⁹⁹, aunque etiopatogénicamente no se haya demostrado una alteración en la liberación nocturna de esta última¹⁰⁰. Se trata en otro capítulo de esta Guía.

Cefaleas secundarias en el anciano

Arteritis de la temporal

También denominada arteritis de células gigantes, es una vasculitis sistémica que afecta, además de a las arterias temporales, a los grandes vasos del arco aórtico como las arterias carótida, vertebral, oftálmica y coronarias. Por lo general, aparece en personas mayores de 60 años, con una mayor incidencia en pacientes de entre 70 y 80 años, es tres veces más frecuente en las mujeres y supone apenas un 0,6% de todas las cefaleas en pacientes mayores de 75 años.

La cefalea aparece en más del 90% de los casos y es habitualmente inespecífica, con una localización holocraneal, temporal o bitemporal, si bien, y de modo ocasional, el dolor puede situarse en la región occipital o en el cuello⁷⁹. La presencia de cefalea holocraneal durante la noche y la ausencia de eficacia a trata-

mientos usados habitualmente en la cefalea tipo tensión son signos de alarma que sugieren arteritis de células gigantes¹⁰¹. El dolor, generalmente constante, intenso y pulsátil, suele presentarse entre 2-3 meses antes de la consulta médica⁷⁹. Suele asociar otros síntomas como malestar, pérdida de apetito o de peso, febrícula, dolor de cuello y claudicación mandibular y de la lengua⁸⁵. El 8-23% de los pacientes pueden presentar pérdida de visión unilateral debido a una neuropatía óptica isquémica por arteritis de los vasos del nervio óptico y de las arterias ciliares cortas (neuropatía óptica anterior); o bien, y con menor frecuencia, por oclusión de la arteria central de la retina o infarto occipital bilateral (neuropatía óptica posterior). Hasta en el 4% de los pacientes puede aparecer un infarto cerebral o un accidente isquémico transitorio y en el 25% coexiste con una polimialgia reumática.

La exploración física pone de manifiesto dolor a la palpación de las arterias temporales, que están edematosas, induradas y con menor pulsatilidad. Es importante valorar tanto el fondo de ojo, ya que pueden aparecer signos isquémicos en la neuropatía óptica anterior, como la agudeza visual y la campimetría. No es excepcional que la pérdida de visión en un ojo vaya seguida de la pérdida de visión en el otro de forma rápida e irreversible.

Los estudios de laboratorio deben realizarse ante una cefalea de reciente aparición en los pacientes por encima de 50 años⁸⁵ e incluyen la velocidad de sedimentación glomerular (VSG), con unos valores típicos entre 60 y 120 mm/h. En el 89% de los pacientes la VSG es mayor de 31 mm/h y en el 41% mayor de 100 mm/h, aunque hasta en el 1% puede ser normal. La proteína C reactiva —un marcador de inflamación más sensible en esta patología¹⁰²— suele estar elevada, lo que junto con la VSG ofrece una especificidad del 97% para el diagnóstico de la arteritis. Ante la sospecha diagnóstica debe realizarse biopsia de la arteria temporal, aunque la VSG sea normal, pero la confirmación diagnóstica no debe demorar el inicio del tratamiento.

El tratamiento con esteroides (prednisona 1 mg/kg/día durante al menos un mes) debe iniciarse de forma inmediata, para continuar posteriormente con un descenso paulatino de la dosis durante semanas o incluso meses, hasta la dosis mínima que logre controlar la sintomatología. Ante una recaída será preciso incrementar la dosis hasta lograr una nueva mejoría. Tanto la clínica como la VSG durante el tratamiento servirán para monitorizar la respuesta a este. Se está explorando el beneficio de otros fármacos en esta enfermedad, tanto clínico como indirecto en cuanto al ahorro de corticoides, con la aprobación de tocilizumab^{103,104}, y estudios en desarrollo de abatacept y ustekinumab¹⁰⁵.



La sintomatología de la arteritis temporal puede ser al inicio inespecífica, por lo que no es excepcional que se confunda con un cuadro depresivo. Por otra parte, un dolor mandibular de forma inmediata al masticar orienta hacia una disfunción de la articulación temporomandibular, y la claudicación mandibular permite diferenciarla de la neuralgia del trigémino.

Tumores cerebrales

Las personas ancianas presentan una mayor prevalencia de enfermedades intracraneales que los adultos jóvenes, por lo que la sospecha de un tumor cerebral debe estar siempre presente en este rango de edad, especialmente ante una cefalea de reciente inicio, de modo que es imprescindible la realización de estudios de neuroimagen, siendo de elección la RM con gadolinio. No obstante, no sería esperable con un examen neurológico normal y sin antecedentes de neoplasia¹⁰⁶. La neuroimagen precoz solo conduce a una pequeña reducción en el tiempo hasta el diagnóstico¹⁰⁷. La cefalea como síntoma inicial y único de un tumor cerebral se presenta tan solo en el 1% de los pacientes; como forma de presentación aparece hasta en la mitad de los casos, y hasta en un 60% de los mismos a lo largo de la evolución de la enfermedad. No se han descrito diferencias en la frecuencia de la cefalea entre los tumores de crecimiento lento o rápido, pero parece que en los pacientes con cefalea los tumores metastásicos son más frecuentes, y pacientes con glioblastomas y adenomas pituitarios a menudo no presentan cefalea, siendo progresiva cuando aparece¹⁰⁸.

El dolor se produce por invasión de estructuras sensibles como los grandes vasos o las meninges, por tracción de estas o por elevación de la presión intracraneal. A causa de los diferentes mecanismos fisiopatológicos, los patrones de dolor son variables y de diversa localización. En la mayoría de las ocasiones el dolor es similar a la cefalea tipo tensión (sordo u opresivo) con carácter progresivo, y hasta en el 10% simula una migraña. Solo en el 17% de los pacientes aparece un dolor severo, matutino y acompañado de náuseas o vómitos. La asociación de síntomas focales puede orientar al tipo de tumor: cefalea y hemianopsia homónima bitemporal sugieren un tumor hipofisario; cefalea con pérdida de audición unilateral, *tinnitus* y vértigo, un neurinoma del nervio acústico. El adenocarcinoma de próstata o el de mama pueden metastatizar en los huesos de la calota produciendo un dolor localizado.

En los ancianos, dos tercios de los tumores cerebrales son metastásicos, principalmente originados por un adenocarcinoma de pulmón o mama y melanoma maligno. Entre los tumores primarios más frecuentes del sistema nervioso central se encuentran los astrocitomas, los meningiomas y los adenomas pituitarios.

Cefalea inducida por fármacos

El consumo global de fármacos en las personas ancianas se ha incrementado en las últimas décadas, situándose en este momento en nuestro entorno en 4,2-8 fármacos/persona/día de media. Pese a que se trata de pacientes pluripatológicos, si revisamos cuidadosamente los fármacos que toman nuestros ancianos, no es raro que algunos de ellos, pese a no carecer de efectos adversos, no tengan una indicación clara para sus enfermedades. En la **Tabla V** se recogen los principales grupos farmacológicos causantes de cefalea en el anciano.

Tabla V. Fármacos que causan cefalea en el anciano

Enfermedad	Fármaco
Sistema nervioso central	Sedantes: benzodiacepinas, barbitúricos, hipnóticos, alcohol Estimulantes: cafeína, metilfenidato Antiparkinsonianos: levodopa, amantadina
Cardiovascular	Vasodilatadores: nitroglicerina, dinitrato de isosorbida, dipyridamol, ácido nicotínico Hipotensores: atenolol, nifedipino, nimodipino, metildopa, enalapril Antiarrítmicos: quinidina, digoxina
Musculoesquelética	Antiinflamatorios no esteroideos: indometacina
Gastrointestinal	Ranitidina, omeprazol
Respiratoria	Broncodilatadores: teofilina, aminofilina, pseudoepinefrina
Infecciosa	Antibióticos: trimetoprim-sulfametoxazol, tetraciclina
Oncológica	Tamoxifeno, ciclofosfamida
Reproductiva	Hormonas: estrógenos (terapia hormonal sustitutiva) Agentes para la disfunción eréctil: sildenafil, otros

Las cefaleas relacionadas con la toma de fármacos suelen ser difusas, de intensidad leve o moderada, en ocasiones pulsátiles y de duración variable, relacionándose su aparición con el inicio del fármaco o con su retirada. Algunos de estos, además, pueden empeorar una cefalea preexistente como migraña, cefalea de tensión o cefalea en racimos.

Los ancianos también pueden presentar cefalea por abuso de fármacos como los analgésicos, ergotamínicos, triptanes, opioides o la combinación de todos ellos, así como por el uso de tratamiento hormonal sustitutivo en las mujeres. Ha de prestarse especial atención a las cefaleas de rebote producidas por una supresión brusca de uno o varios medicamentos, por la mayor vulnerabilidad



de su sistema cardiorrespiratorio a los efectos de la privación. En este grupo deben incluirse las cefaleas por retirada de cafeína, opiáceos y estrógenos. En ocasiones, la retirada de corticoides, antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o AINE pueden asociarse a cefalea.

Ante una cefalea de origen incierto, suspender aquellas medicaciones que no sean estrictamente necesarias puede ser una medida muy útil, especialmente en los pacientes ancianos.

Cefalea cervicogénica

Por lo general, el dolor se localiza en la región occipital o suboccipital con irradiación a la cabeza y empeoramiento asociado a los movimientos del cuello. Puede ser unilateral y en ocasiones se irradia hacia el hombro o el brazo. Intermitente o constante, puede presentar características que dificultan el diagnóstico diferencial con la migraña, la cefalea tipo tensión o la hemicránea continua y, especialmente en pacientes mayores con dolor paroxístico punzante o pulsátil con sensibilidad a la palpación, con la neuralgia occipital¹⁰⁹. Habitualmente se produce una limitación para los movimientos del cuello, con contracturas musculares asociadas, e hipersensibilidad a la palpación, junto con parestesias en los dermatomas correspondientes a las primeras raíces cervicales.

Probablemente la cefalea cervicogénica como causa de cefalea en los ancianos esté infradiagnosticada debido a que, con frecuencia, los estudios radiológicos a esta edad muestran espondilosis cervical o patología facetaria. El diagnóstico diferencial debe realizarse con la cefalea tipo tensión y con otras cefaleas secundarias, siendo la respuesta al tratamiento farmacológico (como AINE), procedimental (bloqueo del nervio occipital o infiltraciones facetarias) y fisioterápico la mejor forma de confirmar el diagnóstico. La fisioterapia en pacientes mayores es más segura y se recomienda en primer lugar. En casos refractarios, la estimulación del nervio occipital parece segura y efectiva¹¹⁰, y puede considerarse una alternativa.

En la **Tabla VI** se muestra un resumen de las cefaleas secundarias más prevalentes en los pacientes mayores y algunos signos de alarma que pueden hacer pensar en ellas, tomado de la extensa revisión de Starling⁸⁵.

Tabla VI. Cefaleas secundarias en ancianos

Cefalea secundaria	Signos de alarma/Consideraciones
Ictus isquémico	Inicio súbito de déficits neurológicos focales. La cefalea es más frecuente cuando son de circulación posterior que anterior
Hemorragia intracraneal (epidural, subdural, subaracnoidea, intraparenquimatosa)	Cefalea en trueno, la peor cefalea sufrida. Signos neurológicos focales, disminución del nivel de consciencia, pacientes anticoagulados
Neoplasia cerebral	Signos neurológicos focales de instauración subaguda. Presencia de papiledema
Cefalea postraumática	Traumatismo craneal
Arteritis de células gigantes	Síntomas sistémicos, dolor a la palpación, claudicación mandibular, cambios visuales, relacionada con polimialgia reumática
Cefalea cardíaca	Cefalea precipitada por esfuerzo
Cefalea atribuida a síndrome de apnea-hipopnea del sueño	Cefalea matutina, historia de apneas del sueño
Cefalea atribuida a glaucoma subagudo	Cefalea que aparece con poca luz
Cefalea cervicogénica	Cefalea exacerbada por movimientos del cuello
Cefalea por uso excesivo de medicación	Atención a la polifarmacia

Cefalea en otras enfermedades neurológicas prevalentes

Enfermedad de Parkinson

La asociación entre la cefalea y la enfermedad de Parkinson es controvertida. Algunos estudios ponen de manifiesto cómo hasta el 41% de los enfermos presentan cefalea frente al 13% de los controles, mientras que otros trabajos no evidencian diferencias en su prevalencia. Como posibles mecanismos responsables de la aparición del dolor se encontrarían la depresión asociada y la rigidez muscular, generalmente sin relación con la gravedad o el grado de evolución de la enfermedad de Parkinson. Localizada normalmente en la región occipitonucal y de carácter continuo, aunque algunos estudios sugieren presentación unilateral ipsilateral al hemisferio de inicio de la sintomatología motora¹¹¹, no responde ni a levodopa ni a agonistas dopaminérgicos, siendo la amitriptilina el tratamiento de elección.

También es conocida la relación de la migraña con la enfermedad de Parkinson: mientras que la frecuencia global de cefalea y la gravedad de la migraña se



reducen tras el inicio de la enfermedad de Parkinson, la presencia de migraña se asocia con alteraciones del sueño y depresión en pacientes con enfermedad de Parkinson¹¹². En población asiática, los pacientes con migraña también han mostrado un riesgo aumentado de desarrollar enfermedad de Parkinson¹¹³.

Cefalea en la enfermedad cerebrovascular

La cefalea es con frecuencia el síntoma inicial en este grupo de enfermedades, de modo que adquiere un valor importante como signo de alarma. Es frecuente (7-34%) y se presenta con mayor probabilidad en pacientes jóvenes, migrañosos, en lesiones grandes y en los que afectan al territorio vertebrobasilar o con afectación cortical¹¹⁴. Se trata en otro capítulo de esta Guía.

En el ictus isquémico está presente en el 25% de los pacientes; es más probable cuanto más grande sea el infarto y el dolor tiende a ser ipsilateral a la lesión, y suele ser más intenso si corresponde a la circulación posterior¹¹⁵. Debido al desarrollo del intervencionismo en la fase aguda con la trombectomía mecánica, debe considerarse también la cefalea post-*stent* carotídeo¹¹⁶, que suele ser de intensidad leve-moderada, unilateral, opresiva y de breve duración.

En el ictus hemorrágico es más frecuente (60%) y suele acompañarse de focalidad neurológica¹¹⁷. En el caso del hematoma subdural, típico de esta etapa, se trata de una cefalea leve o moderada, también inespecífica y típicamente intermitente, acompañada de confusión.

En adultos mayores es más probable presentar migraña con aura sin cefalea, que puede imitar a un ataque isquémico transitorio, y debido al parecido entre ambas condiciones, estos pacientes deben ser evaluados de modo urgente y valorados inicialmente por el posible evento cerebrovascular agudo¹¹⁸.

Por otro lado, la cefalea persistente tras ictus es frecuente y se encuentra infra-representada en la literatura especializada¹¹⁸, entre otras cosas por su indefinición entre su presentación aguda y diferida. Afecta al potencial de rehabilitación, al resultado funcional y a la calidad de vida y, como otros síndromes postictus, debe ser cribada y tratada en el seguimiento posterior al evento agudo.

Cefalea cardíaca

Se denomina así a la cefalea que ocurre como síntoma asociado a una isquemia miocárdica. Su incidencia es desconocida. A diferencia de otras cefaleas primarias, se alivia con nitratos, que en pacientes con migraña podrían desencadenar

una crisis. Su fisiopatología se desconoce, pero sobre la base de hallazgos reportados de hipoperfusión cortical¹¹⁹ se han planteado como hipótesis la activación del sistema simpático que causa constricción arterial, de manera similar a un síndrome de vasoconstricción cerebral reversible, o bien un proceso similar a una depresión cortical propagada. Se trata en otro capítulo de esta Guía.

En la **Tabla VII** se exponen las principales consideraciones para test diagnósticos en cefaleas que aparecen en personas mayores/ancianos, modificado de Berk *et al.*¹²⁰.

Tabla VII. Test diagnósticos cuando aparece cefalea en personas mayores

Prueba diagnóstica	Diagnósticos relacionados
Análisis de sangre	
Hemograma, función renal y hepática	Efectos adversos de medicación
TSH	Descartar hipotiroidismo
VSG, PCR, factor reumatoideo, ACs antinucleares	Enfermedades inflamatorias sistémicas: arteritis de la temporal, lupus, artritis reumatoidea; infecciones, trastorno inflamatorio o disimmune
VIH, serología Lyme, enfermedades venéreas	Enfermedad neuroinfecciosa subyacente
Coagulación con proteínas C y S, anticoagulante lúpico circulante, factor V de Leyden, ACs antifosfolípido	Trombosis venosa cerebral
Punción lumbar	
LCR	Presión de apertura para hipo o hiperpresión intracraneal, meningitis o encefalitis, hemorragia subaracnoidea, carcinomatosis
Neuroimagen	
RM cerebral con y sin contraste (preferible a TC)	Ictus isquémico o hemorrágico, incluyendo hematoma subdural o epidural; lesión ocupante de espacio; meningitis; encefalitis; vasculitis del sistema nervioso central; Chiari; signos de hiper o hipopresión intracraneal primaria o secundaria
Angio-RM o angio-TC	Aneurismas intracraneales o vasculitis
RM o TC con senos venosos	Trombosis venosa cerebral

Modificado de Berk *et al.*¹²⁰.
ACs: anticuerpos; LCR: líquido cefalorraquídeo; PCR: proteína C reactiva; RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada; TSH: hormona estimulante del tiroides; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VSG: velocidad de sedimentación glomerular.



CEFALEA EN EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Cefalea en el embarazo

Las cefaleas en las mujeres embarazadas deben clasificarse en dos grandes grupos: primarias y secundarias. La frecuencia de las migrañas y la cefalea tipo tensión suelen reducirse durante el embarazo, seguramente en relación con los cambios hormonales. Ante la sospecha de una cefalea secundaria, a la hora de realizar una prueba de imagen deberán tenerse en cuenta los riesgos para el feto en cuanto al tipo de prueba o uso de contraste para evitar malformaciones. Se debe recordar que el embarazo provoca un estado de hipercoagulabilidad en la mujer y ello predispone a padecer ictus, trombosis venosa cerebral y apoplejía pituitaria. Entre los signos de alarma cabe destacar los cambios de presión arterial, las cefaleas de más de 3 días de evolución, la cefalea en trueno o el empeoramiento progresivo de los síntomas (**Tabla VIII**)^{55,121,122}.

Tabla VIII. Cefaleas secundarias en la mujer embarazada

Preeclampsia (2-8%) y eclampsia

Ictus (21/100.000 partos; la hipertensión arterial es causa importante, sobre todo en el tercer trimestre y durante el postparto)

Trombosis venosa cerebral (11,6/100.000; sobre todo en el tercer trimestre y el puerperio)

Disección arterial (1,5/100.000: disección vertebral)

Apoplejía pituitaria

Hemorragia subaracnoidea (por aneurisma o malformación arteriovenosa)

Leucoencefalopatía posterior reversible (por hipertensión arterial, en eclampsia o postparto)

Hipertensión arterial benigna (por aumento de peso)

Meningitis (esfera nasofaríngea; *Streptococcus pneumoniae* y *Listeria monocytogenes*)

Cefalea postpunción lumbar (anestesia epidural)

Migraña y embarazo

Epidemiología

La migraña es más frecuente en las mujeres, y especialmente en los años fértiles. Durante la gestación se produce un incremento persistente de las concentraciones de estrógenos y progesterona que da lugar a los cambios que se observan en la clínica de la migraña. En cerca del 60-70% se produce una me-

joría de los síntomas de la migraña, sobre todo en aquellas mujeres que sufren una migraña relacionada con la menstruación o migraña sin aura¹²³, y es más marcada en el segundo y tercer trimestre. Sin embargo, esta mejoría no es tan frecuente en pacientes con migraña crónica o con aura.

Por otra parte, hasta el 3-6% de las mujeres sufren su primera crisis de migraña durante el embarazo¹²⁴, incluso puede ser el primer momento en el que se presente un aura. La mayoría de las cefaleas que ocurren durante el embarazo son cefaleas primarias¹²⁵ y es más frecuente que se trate de una cefalea preexistente al embarazo que de una cefalea de inicio durante el mismo.

Los posibles efectos de la migraña sobre el embarazo y el feto continúan siendo objeto de estudio. Una revisión del año 2015 observó que el tener historia de migraña implicaba un mayor riesgo de sufrir hipertensión arterial y preeclampsia, así como de embolismo pulmonar, trombosis venosa profunda y trombofilia. Además, padecer una enfermedad “activa” durante la gestación se ha relacionado con infarto agudo de miocardio e incrementa el riesgo de sufrir ictus durante el embarazo¹²⁶.

Tratamiento

No existen ensayos clínicos específicamente diseñados para evaluar la eficacia y seguridad de ningún fármaco durante el embarazo¹²⁷; de hecho, la mayoría de las opciones, tanto preventivas como sintomáticas, no se consideran suficientemente seguras como para utilizarlas de forma extensa. Sin embargo, el mal manejo del dolor durante el embarazo es un factor de riesgo establecido para el desarrollo de dolor crónico, estrés materno, depresión, problemas de sueño e hipertensión, y todo esto podría afectar potencialmente al desarrollo del feto y a la evolución del embarazo¹²⁵.

La decisión de prescribir medicación a una mujer embarazada es difícil porque se necesita considerar el beneficio-riesgo de ambos, el feto y la madre. En primer lugar, y al igual que en el tratamiento de la migraña en cualquier situación y contexto, es importante recordar a la paciente aquellas medidas higiénico-dietéticas que pueden resultar beneficiosas y contribuir a una mejor evolución de la migraña. Entre ellas se incluye el llevar un ritmo de sueño regular, practicar ejercicio físico moderado de forma habitual, una alimentación saludable, hidratación adecuada y abandonar el tabaco. Tratamientos alternativos como técnicas de relajación, *biofeedback* o yoga pueden resultar beneficiosos y no suponen ningún riesgo para la madre y el feto.

Pasemos a analizar el tratamiento farmacológico para la migraña durante el embarazo. Hasta ahora se ha utilizado de forma muy extendida la categorización de la



Food and Drug Administration (FDA) A-X para evaluar el riesgo de la administración de un fármaco durante el embarazo. El problema de esta categorización es que el apartado C engloba muchos fármacos con estudios y riesgos diferentes. En Estados Unidos se ha abandonado esta categorización a favor de un etiquetado descriptivo de medicaciones en el embarazo y la lactancia. Sin embargo, dado que su uso todavía sigue siendo muy extendido, lo utilizaremos en las tablas de fármacos.

Tratamiento preventivo

La profilaxis farmacológica está indicada cuando los episodios de migraña son frecuentes, habitualmente por encima de los 3 o 4 días de dolor al mes, responden mal al tratamiento abortivo o son invalidantes. El listado de fármacos que pueden aportar beneficio es muy largo fuera de la gestación, pero se reduce de forma significativa y con matices para el grupo de mujeres embarazadas (**Tabla IX**)¹²⁸. A la hora de comenzar con un fármaco, se recomienda empezar por la dosis mínima eficaz e ir aumentándola hasta alcanzar la máxima tolerada antes de añadir otro fármaco, evitando así la interacción fármaco-fármaco o "efecto cóctel".

La mayoría de los betabloqueantes no son teratógenos, pero su uso prolongado puede producir efectos dañinos sobre el feto: retraso en el crecimiento fetal, bradicardia transitoria neonatal, depresión respiratoria, hiperbilirrubinemia

Tabla IX. Fármacos usados como tratamiento preventivo de la migraña durante el embarazo. Categorías de la Food and Drug Administration

Categoría B	Categoría C	Categoría D
Ciproheptadina Magnesio Lidocaína	Propranolol Metoprolol Nadolol Timolol Amitriptilina Citalopram Escitalopram Fluoxetina Sertralina Venlafaxina Gabapentina OnabotulinumtoxinA Vitamina B ₂ Coenzima Q10 Bupivacaína Lamotrigina Flunarizina	Atenolol Candesartán Lisinopril Sulfato de magnesio Nebivolol

o hipoglucemia. El propranolol o el metoprolol a la dosis mínima eficaz se consideran los fármacos de primera elección¹²⁹, aunque deberían retirarse progresivamente a medida que se acerque la fecha probable del parto por el riesgo descrito de bradicardia fetal o hipotonía uterina¹³⁰.

Los antidepresivos pueden tener efectos sobre el feto cuando se administran durante el tercer trimestre, aunque no está claramente demostrado el riesgo de malformaciones congénitas. La amitriptilina podría utilizarse a dosis bajas (25-50 mg), siendo menos segura a dosis más altas (se han descrito deformaciones en las extremidades); además, debe retirarse un mes antes del parto para evitar efectos en el neonato como somnolencia, nerviosismo, hiperexcitabilidad o problemas de amamantamiento¹³⁰.

Tanto si se utilizan betabloqueantes (propranolol o metoprolol) o amitriptilina, se recomienda realizar controles ecográficos más frecuentes.

En cuanto a los neuromoduladores, la lamotrigina es el más seguro, no habiendo demostrado malformaciones congénitas en un metaanálisis¹³¹. Sería una buena opción en el caso de necesitar un tratamiento preventivo más enfocado al control de las auras. Topiramato y ácido valproico están contraindicados, y este último se considera teratógeno, de modo que debe evitarse en mujeres en edad fértil.

Entre otros preventivos que pueden utilizarse durante el embarazo están los suplementos de magnesio hasta 400 mg al día y también la coenzima Q10 (100 mg al día); ambos se consideran seguros¹³².

Los bloqueos anestésicos con lidocaína de los nervios pericraneales han demostrado eficacia y seguridad para el tratamiento sintomático y también con función preventiva al realizarlos de forma repetida¹³³.

Con respecto a la onabotulinumtoxinA, por no disponer de datos suficientes, no está aprobada para su uso en pacientes embarazadas, aunque podría utilizarse si los beneficios potenciales se consideraran mayores que los riesgos potenciales sobre el feto. Se trata de una proteína de alto peso molecular y no se ha demostrado que cruce la barrera placentaria en estudios animales. Se han recogido 232 casos de pacientes embarazadas que utilizaron esta toxina, de las cuales 22 eran por migraña. La mayoría de las exposiciones fueron desde 3 meses antes de la concepción y durante el primer trimestre. No se demostraron malformaciones congénitas ni aumento de los abortos¹³⁴. Por lo tanto, se podría emplear en pacientes refractarias que ya seguían dicho tratamiento con buena respuesta, aunque siempre asegurando un adecuado consenso médico-paciente.



Por último, los anticuerpos monoclonales anti-CGRP de momento están contraindicados durante el embarazo. Los niveles de CGRP se elevan durante la gestación de forma progresiva, por lo que podrían desempeñar alguna función en la regulación del flujo útero-placentario y en la relajación del miometrio uterino. Su bloqueo podría aumentar la hipertensión gestacional, la preeclampsia y la eclampsia. En el modelo de rata, la exposición a antagonistas del receptor del CGRP producía aumento de la tensión arterial materna, reducción del peso fetal y aumento de la mortalidad fetal. Hasta que tengamos registros amplios, se debe mantener una contracepción eficaz durante el uso de este fármaco¹³⁵.

Tratamiento agudo

El tratamiento sintomático se estratificará según la gravedad de las crisis. El paracetamol es el fármaco recomendado como primera línea de tratamiento abortivo y que además puede utilizarse con seguridad a lo largo de todo el embarazo, aunque es bien sabido que suele ser poco eficaz para resolver el dolor de la migraña (**Tabla X**).

También los antiinflamatorios como el ibuprofeno o el naproxeno son seguros durante el primer y segundo trimestre, aunque se debería informar a las mujeres que estén planeando el embarazo del posible riesgo no confirmado de aborto durante el primer trimestre. En el tercer trimestre están contraindicados debido

Tabla X. Fármacos usados como tratamiento agudo de la migraña durante el embarazo. Categorías de la Food and Drug Administration

Categoría B	Categoría C	Categoría D
Paracetamol Metoclopramida Diclofenaco (1T, 2T) Ondansetrón Lidocaína	Ibuprofeno (1T, 2T) Naproxeno (1T, 2T) AAS (1T, 2T) Indometacina (1T, 2T) Codeína Morfina Tramadol Almotriptán Eletriptán Frovatriptán Naratriptán Rizatriptán Sumatriptán Zolmitriptán Prednisona	Diclofenaco (3T) Ibuprofeno (3T) Naproxeno (3T) AAS (3T) Indometacina (3T)

AAS: ácido acetilsalicílico; T: trimestre.

al riesgo de cierre prematuro del conducto arterioso fetal, que puede llevar al desarrollo de hipertensión pulmonar persistente. Además, el ácido acetilsalicílico incrementa el riesgo de hemorragia postparto o hemorragia neonatal¹²⁵.

Con respecto a los triptanes, el fármaco más estudiado y el que constituiría la primera opción dentro de este grupo es el sumatriptán. Los triptanes son fármacos vasoconstrictores y por ello existía un riesgo teórico durante el embarazo. Se ha realizado un metaanálisis que estudia la exposición a estos en más de 4.000 mujeres, donde no se encontraron diferencias entre las mujeres gestantes que los habían empleado y las que no, en las tasas de teratogenia, aborto espontáneo y prematuridad. Sin embargo, su uso durante el segundo y tercer trimestre (sobre todo en este último) está asociado ligeramente a atonía uterina y mayor pérdida sanguínea durante el parto¹³⁶⁻¹³⁸.

Los opioides podrían utilizarse de forma puntual, sin olvidar que entre sus efectos adversos se encuentran el estreñimiento y las náuseas en la paciente. El uso prolongado, especialmente en el tercer trimestre, incrementa el riesgo de muerte fetal, parto prematuro o síndrome de abstinencia en el recién nacido¹²⁹. Además, no es recomendable su uso en la migraña.

Para el tratamiento de las náuseas relacionadas con la migraña puede utilizarse como antiemético la metoclopramida; con respecto a este fármaco, aunque se ha comprobado que sí atraviesa la placenta, la evidencia actual apoya su seguridad durante el embarazo. Como alternativa para casos más intensos puede usarse ondansetrón; aunque este también atraviesa la placenta y se considera igualmente seguro, algunos estudios han relacionado la exposición durante el primer trimestre a este fármaco con efectos adversos sobre el feto. La domperidona se debe evitar por riesgo de prolongación del intervalo QT.

Como se ha comentado en el apartado de fármacos preventivos, los bloqueos anestésicos con lidocaína también pueden ser eficaces para el tratamiento agudo¹³³. Ante un estatus migrañoso puede ser necesario el uso de corticoides por vía parenteral; preferiblemente se utilizará metilprednisolona, de forma puntual y, si es posible, evitando el primer trimestre¹³⁹.

En la **Tabla XI** se muestran, de forma estratificada, los fármacos recomendados para el tratamiento de la migraña durante el embarazo, extraídos del documento de consenso del Grupo de Cefaleas de la Sociedad Española de Neurología¹⁴⁰.



Tabla XI. Fármacos recomendados para el tratamiento de la migraña durante el embarazo

Tratamiento de crisis leves-moderadas en el embarazo

- Paracetamol v.o./AINE v.o. en el 1.º y 2.º trimestre (ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco)
+/-
- Antieméticos:
- Metoclopramida
- Piridoxina + doxilamina

Tratamiento de crisis moderadas-graves en el embarazo

- Sumatriptán v.o., i.n., s.c. Sino, otros triptanes
+/-
- Antieméticos
- Metoclopramida u ondansetrón (2.ª opción)

Opciones de tratamiento en el estatus migrañoso en el embarazo

- Bloqueo anestésico con lidocaína
- AINE i.v. (diclofenaco 75 mg i.v.)
- Sumatriptán s.c. 6 mg
- Clorpromazina 12,5/25 mg
- Metoclopramida 10-20 mg i.v.
- Metilprednisolona 60-120 mg i.v. o dexametasona 20-40 mg i.v.

Tratamientos preventivos de primera elección

- Medidas no farmacológicas
- Propranolol o metoprolol (1.ª elección)
- Bloqueos anestésicos con lidocaína (1.ª elección)
- Lamotrigina (1.ª elección si auras muy frecuentes)
- Amitriptilina (2.ª elección)

AINE: antiinflamatorio no esteroideo; i.n.: intranasal; i.v.: intravenoso; s.c.: subcutáneo; v.o.: vía oral.

Migraña, parto y lactancia

Tras el embarazo, el patrón de migrañas suele retornar al que previamente padecía la paciente. En las primeras 48 horas, por la caída de los estrógenos que se produce tras el parto, en torno al 10% de las mujeres padece una crisis de migraña, y al menos la mitad presenta una recurrencia de la misma en el primer mes después del parto¹⁴¹.

Sin embargo, a la lactancia se le atribuye un papel protector por mantener estables los niveles estrogénicos, así como los niveles de prolactina y oxitocina que podrían actuar como moléculas antinociceptivas¹⁴². Se ha observado que más del 85% de las mujeres que emplean lactancia artificial tienen migrañas en el primer mes después del parto frente al 50% de las que optan por la lactancia natural¹⁴³.

Entre los fármacos que se pueden utilizar se encuentran: paracetamol, ácido acetilsalicílico (a dosis bajas) e ibuprofeno; en un segundo escalón, sumatriptán o eletriptán (sobre todo este último), ketorolaco, diclofenaco, ondansetrón y metoclopramida. Los tratamientos preventivos deben evitarse, aunque podrían utilizarse magnesio, propranolol, metoprolol o amitriptilina, y en un segundo plano topiramato; están contraindicados nadolol, flunarizina y los ergóticos^{140,144-146}.

Las **Tablas XII y XIII** muestran los fármacos potencialmente utilizados en lactancia y su riesgo. Se recomienda, ante dudas sobre un medicamento en concreto, consultar la página www-e-lactancia.org¹⁴⁷.

Tabla XII. Fármacos usados puntualmente en la lactancia

Riesgo muy bajo	Riesgo bajo
• Paracetamol • Ibuprofeno • Indometacina • Ketorolaco • Diclofenaco • Sumatriptán • Eletriptán • Metoclopramida • Domperidona • Lidocaína	• Sulfato de magnesio • Óxido de magnesio • Prednisona • Prednisolona • Naproxeno • Cafeína • Dexametasona • Ácido acetilsalicílico • Almotriptán • Rizatriptán • Zolmitriptán • Naratriptán • Frovatriptán • Meperidina

Tabla XIII. Fármacos usados de forma prolongada en la lactancia

Riesgo muy bajo	Riesgo bajo
• Ácido valproico (no es recomendable si quiere volver a gestar) • Propranolol • Timolol • Labetalol • Metoprolol • Verapamilo • Amitriptilina • Nortriptilina • Imipramina	• Paroxetina • Sertralina • Venlafaxina • Topiramato • Citalopram • Escitalopram • Duloxetina • Gabapentina • Anticonceptivos solo progestágenos • Anticonceptivos hormonales combinados • Bupropión • Fluoxetina • Lamotrigina • Zonisamida • Candesartán • Lisinopril • OnabotulinumtoxinA tipo A • Alprazolam • Clonazepam



Técnicas diagnósticas durante el embarazo y la lactancia

La realización de una tomografía computarizada cerebral durante el embarazo supone una irradiación para el feto inferior a 1 mGy, y se considera que existe aumento del riesgo de malformaciones o retraso mental a partir de 10 mGy, y especialmente durante la fase de organogénesis y el segundo trimestre del embarazo.

La RM no se recomienda en el primer trimestre del embarazo. El contraste con gadolinio está prohibido durante el embarazo, ya que puede producir patologías reumatológicas e inflamatorias como artritis, vasculitis, problemas de huesos, dermatitis y calcificación del tejido conectivo.

Debería evitarse el contraste yodado, a menos que sea absolutamente necesario para realizar el diagnóstico. Si se administrara, se han de realizar estudios tiroideos la primera semana de nacimiento del bebé^{121,148}.

Durante la lactancia materna, la cantidad de contraste no radiactivo (gadolinio o contraste yodado) que puede llegar al bebé se considera segura, por lo que no es necesario suspenderla en caso de que deban usarse estos contrastes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kernick D, Campbell J. Measuring the impact of headache in children: a critical review of the literature. *Cephalalgia Int J Headache*. 2009;29:3-16.
2. Antonaci F, Voiticovschi-Iosob C, Di Stefano AL, Galli F, Ozge A, Balottin U. The evolution of headache from childhood to adulthood: a review of the literature. *J Headache Pain*. 2014;15:15.
3. Blume HK. Childhood Headache: A Brief Review. *Pediatr Ann*. 2017;46:e155-65.
4. Munro K. Diagnosing and managing migraine in children and young people. *Nurs Child Young People*. 2019;31:38-47.
5. Domínguez Salgado M, Santiago Gomes R, Campos Castelló J, Fernández de Peres Villalain MJ. La cefalea en la infancia: una aproximación diagnóstica. *An Esp Pediatr*. 2002;57:432-43.
6. Roser T, Bonfert M, Ebinger F, Blankenburg M, Ertl-Wagner B, Heinen F. Primary versus secondary headache in children: a frequent diagnostic challenge in clinical routine. *Neuropediatrics*. 2013;44:34-9.
7. Lewis D, Ashwal S, Dahl G, Dorbad D, Hirtz D, Prensky A, et al. Practice parameter: evaluation of children and adolescents with recurrent headache: report of the Quality Standards Sub-committee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 2002;59:490-8.
8. Hershey AD. Current approaches to the diagnosis and management of paediatric migraine. *Lancet Neurol*. 2010;9:190-204.

9. Gurkas E, Karalok ZS, Taskin BD, Aydogmus U, Yilmaz C, Bayram G. Brain magnetic resonance imaging findings in children with headache. *Arch Argent Pediatr*. 2017; 115:e349-55.
10. Straube A, Andreou A. Primary headaches during lifespan. *J Headache Pain*. 2019;20:35.
11. Raieli V, Pitino R, Giordano G, Spitalieri C, Consolo F, Puma D, et al. Migraine in a pediatric population: a clinical study in children younger than 7 years of age. *Dev Med Child Neurol*. 2015;57:585-8.
12. Wöber-Bingöl C. Epidemiology of migraine and headache in children and adolescents. *Curr Pain Headache Rep*. 2013;17:341.
13. Abu-Arafeh I, Razak S, Sivaraman B, Graham C. Prevalence of headache and migraine in children and adolescents. *Dev Med Child Neurol*. 2010;52:1088-97.
14. Bigal ME, Lipton RB, Winner P, Reed ML, Diamond S, Stewart WF; AMPP advisory group. Migraine in adolescents: association with socioeconomic status and family history. *Neurology*. 2007;69:16-25.
15. Eidlitz-Markus T, Haimi-Cohen Y, Zeharia A. Association of age at onset of migraine with family history of migraine in children attending a pediatric headache clinic: a retrospective cohort study. *Cephalalgia*. 2015;35:722-7.
16. Lewis DW. Pediatric Migraine. *Neurol Clin*. 2009;27:481-501.
17. Karsan N, Prabhakar P, Goadsby PJ. Characterising the premonitory stage of migraine in children: a clinic-based study of 100 patients in a specialist headache service. *J Headache Pain*. 2016;17:94.
18. Merikangas KR. Contributions of epidemiology to our understanding of migraine. *Headache*. 2013;53:230-46.
19. Yilmaz A, Kirci EGN, Goker Z. Pictures portrayed by children with migraine with aura: a Turkish case series. *Neurol Sci*. 2019;40:839-45.
20. Balestri M, Papetti L, Maiorani D, Capuano A, Tarantino S, Battan B, et al. Features of aura in paediatric migraine diagnosed using the ICHD 3 beta criteria. *Cephalalgia*. 2018;38:1742-7.
21. Yonker M, Mangum T. Migraine management in children. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2015;15:20.
22. Oskoui M, Pringsheim T, Holler-Managan Y, Potrebic S, Billingshurst L, Gloss D, et al. Practice guideline update summary: Acute treatment of migraine in children and adolescents: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology*. 2019;93(11):487-99.
23. Hamalainen ML, Hoppu K, Valkeila E, Santavuori P. Ibuprofen or acetaminophen for the acute treatment of migraine in children: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Neurology*. 1997;48:103-7.
24. Lewis DW, Kellstein D, Dahl G, Burke B, Frank LM, Toor S, et al. Children's ibuprofen suspension for the acute treatment of pediatric migraine. *Headache*. 2002;42:780-6.
25. Jeric M, Surjan N, Jelcic Kadic A, Riva N, Puljak L. Treatment of acute migraine attacks in children with analgesics on the World Health Organization Essential Medicines List: A systematic review and GRADE evidence synthesis. *Cephalalgia*. 2017;38(9):1592-607.
26. Winner P, Rothner AD, Wooten JD, Webster C, Ames M. Sumatriptan nasal spray in adolescent migraineurs: a randomized, double-blind, placebo-controlled, acute study. *Headache*. 2006;46:212-22.



27. Winner P, Rothner AD, Saper J, Nett R, Asgharnejad M, Laurenza A, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of sumatriptan nasal spray in the treatment of acute migraine in adolescents. *Pediatrics*. 2000;106:989-97.
28. Ahonen K, Hamalainen ML, Rantala H, Hoppu K. Nasal sumatriptan is effective in treatment of migraine attacks in children: a randomized trial. *Neurology*. 2004;62:883-7.
29. Winner P, Farkas V, Štillová H, Woodruff B, Liss C, Lillieborg S, et al; TEENZ Study Group. Efficacy and tolerability of zolmitriptan nasal spray for the treatment of acute migraine in adolescents: results of a randomized, double-blind, multi-center, parallel-group study (TEENZ). *Headache*. 2016;56:1107-19.
30. Ho TW, Pearlman E, Lewis D, Hämäläinen M, Connor K, Michelson D, et al. Efficacy and tolerability of rizatriptan in pediatric migraineurs: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial using a novel adaptive enrichment design. *Cephalalgia*. 2012;32:750-65.
31. Winner P, Lewis D, Visser WH, Jiang K, Ahrens S, Evans JK. Rizatriptan 5 mg for the acute treatment of migraine in adolescents: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *Headache*. 2002;42:49-55.
32. Linder SL, Mathew NT, Cady RK, Finlayson G, Ishkanian G, Lewis DW. Efficacy and tolerability of almotriptan in adolescents: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache*. 2008;48:1326-36.
33. Richer L, Billingham L, Linsdell MA, Russell K, Vandermeer B, Crumley ET, et al. Drugs for the acute treatment of migraine in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD005220.
34. Derosier FJ, Lewis D, Hershey AD, Winner PK, Pearlman E, Rothner AD, et al. Randomized trial of sumatriptan and naproxen sodium combination in adolescent migraine. *Pediatrics*. 2012;129:e1411-20.
35. Winner P, Linder S, Hershey AD. Consistency of response to sumatriptan/naproxen sodium in a randomized placebo-controlled, cross-over study for the acute treatment of migraine in adolescence. *Headache*. 2015;55:519-28.
36. Qureshi MH, Esper GJ, Bashir FF. When to consider prophylactic antimigraine therapy in children with migraine. *Curr Treat Options Neurol*. 2019;21(4):2-7.
37. Kroon Van Diest AM, Ernst MM, Slater S, Powers SW. Similarities and differences between migraine in children and adults: Presentation, disability, and response to treatment. *Curr Pain Headache Rep*. 2017;21(12):48.
38. Powers SW, Coffey CS, Chamberlin LA, Ecklund DJ, Klingner EA, Yankey JW, et al. Trial of amitriptyline, topiramate, and placebo for pediatric migraine. *N Engl J Med*. 2017;376(2):115-24.
39. Dosi C, Figura M, Ferri R, Bruni O. Sleep and Headache. *Semin Pediatr Neurol*. 2015;22(2):105-12.
40. Kroon Van Diest AM, Powers SW. Cognitive behavioral therapy for pediatric headache and migraine: Why to prescribe and what new research is critical for advancing integrated biobehavioral care. *Headache*. 2019;59(2):289-97.
41. Lewis D, Winner P, Saper J, Ness S, Polverejan E, Wang S, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of topiramate for migraine prevention in pediatric subjects 12 to 17 years of age. *Pediatrics*. 2009;123:924-34.
42. Winner P, Pearlman EM, Linder SL, Jordan DM, Fisher AC, Hulihan J; Topiramate Pediatric Migraine Study Investigators. Topiramate for migraine prevention in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache*. 2005;45:1304-12.

43. Lakshmi CV, Singhi P, Malhi P, Ray M. Topiramate in the prophylaxis of pediatric migraine: a double-blind placebo-controlled trial. *J Child Neurol.* 2007;22:829-35.
44. Apostol G, Cady RK, Laforet GA, Robieson WZ, Olson E, Abi-Saab WM, et al. Divalproex extended-release in adolescent migraine prophylaxis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Headache.* 2008;48:1012-25.
45. Ashrafi MR, Salehi S, Malamiri RA, Heidari M, Hosseini SA, Samiei M, et al. Efficacy and safety of cinnarizine in the prophylaxis of migraine in children: a double-blind placebo-controlled randomized trial. *Pediatr Neurol.* 2014;51:503-8.
46. Ludvigsson J. Propranolol used in prophylaxis of migraine in children. *Acta Neurol Scand.* 1974;50:109-15.
47. Sorge F, De Simone R, Marano E, Nolano M, Orefice G, Carrieri P. Flunarizine in prophylaxis of childhood migraine: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Cephalalgia.* 1988;8:1-6.
48. Battistella PA, Ruffilli R, Moro R, Fabiani M, Bertoli S, Antolini A, et al. A placebo-controlled crossover trial of nimodipine in pediatric migraine. *Headache.* 1990;30:264-8.
49. Puledra F, Goadsby PJ, Prabhakar P. Treatment of disabling headache with greater occipital nerve injections in a large population of childhood and adolescent patients: a service evaluation. *J Headache Pain.* 2018;19(1):5.
50. Shah S, Calderon MD, Wu WD, Grant J, Rinehart J. Onabotulinumtoxin A (BOTOX®) for Prophylactic Treatment of Pediatric Migraine: A Retrospective Longitudinal Analysis. *J Child Neurol.* 2018;33(9):580-6.
51. Montazerlotfelahi H, Amanat M, Tavasoli AR, Agah E, Zamani GR, Sander JW, et al. Levetiracetam for prophylactic treatment of pediatric migraine: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Cephalalgia.* 2019;39(12):1509-17.
52. Szperka CL, VanderPluym J, Orr SL, Oakley CB, Qubty W, Patniyot I, et al. Recommendations on the use of anti-CGRP monoclonal antibodies in children and adolescents. *Headache.* 2018;58(10):1658-69.
53. Tarantino S, Capuano A, Torriero R, Citti M, Vollono C, Gentile S, et al. Migraine equivalents as part of migraine syndrome in childhood. *Pediatr Neurol.* 2014;51(5):645-9.
54. Arruda MA, Guidetti V, Galli F, Albuquerque RC, Bigal ME. Childhood periodic syndromes: a population-based study. *Pediatr Neurol.* 2010;43(6):420-4.
55. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia.* 2018;38:1-211.
56. Gelfand AA. Episodic syndromes of childhood associated with migraine. *Curr Opin Neurol.* 2018;31(3):281-5.
57. Lee JD, Kim CH, Hong SM, Kim SH, Suh MW, Kim MB, et al. Prevalence of vestibular and balance disorders in children and adolescents according to age: a multicenter study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2017;94:36-9.
58. Moavero R, Papetti L, Bernucci MC, Cenci C, Ferilli MAN, Sforza G, et al. Cyclic vomiting syndrome and benign paroxysmal torticollis are associated with a high risk of developing primary headache: A longitudinal study. *Cephalalgia.* 2019;39(10):1236-40.
59. Mani J, Madani S. Pediatric abdominal migraine: current perspectives on a lesser known entity. *Pediatric Health Med Ther.* 2018;9:47-58.
60. Batuecas-Caletrío A, Martín-Sánchez V, Cordero-Civantos C, Guardado-Sánchez L, Marcos MR, Fabián AH, et al. Is benign paroxysmal vertigo of childhood a migraine precursor? *Eur J Paediatr Neurol.* 2013;17:397-400.



61. Batu ED, Anlar B, Topçu M, Turanlı G, Aysun S. Vertigo in childhood: a retrospective series of 100 children. *Eur J Paediatr Neurol*. 2015;19:226-32.
62. Hadjipanayis A, Efsthathiou E, Neubauer D. Benign paroxysmal torticollis of infancy: an underdiagnosed condition. *J Paediatr Child Health*. 2015;51:674-8.
63. Teggi R, Colombo B, Albera R, Asprella Libonati G, Balzanelli C, Batuecas Caletrio A, et al. Clinical features, familial history, and migraine precursors in patients with definite vestibular migraine: The VM-Phenotypes Projects. *Headache*. 2018;58(4):534-44.
64. Yaghini O, Badihian N, Badihian S. The efficacy of topiramate in benign & paroxysmal torticollis of infancy: report of four cases. *Pediatrics*. 2016;137.
65. Anttila P, Sourander A, Metsähonkala L, Aromaa M, Helenius H, Sillanpää M. Psychiatric symptoms in children with primary headache. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2004;43:412-9.
66. Parisi P, Papetti L, Spalice A, Nicita F, Ursitti F, Villa MP. Tension-type headache in paediatric age. *Acta Paediatr*. 2011;100(4):491-5.
67. Robbins MS, Lipton RB. The epidemiology of primary headache disorders. *Semin Neurol*. 2010;30:107-19.
68. Stovner LJ, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton R, Scher A, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability. *Cephalalgia*. 2007;27:193-210.
69. Manzoni GC, Stovner LJ. Epidemiology of headache. *Handb Clin Neurol*. 2011;97:3-22.
70. Walker RA, Wadman MC. Headache in the elderly. *Clin Geriatr Med*. 2007;23:291-305.
71. Pascual J, Berciano J. Experience in the diagnosis of headaches that start in elderly people. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994;57(10):1255-7.
72. Prencipe M, Casini AR, Ferretti C, Santini M, Pezzella F, Scadaferri N, et al. Prevalence of headache in an elderly population: attack frequency, disability and use of medication. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;70:377-81.
73. Ruiz M, Pedraza MI, de la Cruz C, Barón J, Muñoz I, Rodríguez C, et al. Headache in the elderly: characteristics in a series of 262 patients. *Neurologia*. 2014;29:321-6.
74. Wang SJ, Liu HC, Fuh JL, Liu CY, Wang PN, Lu SR. Comorbidity of headaches and depression in the elderly. *Pain*. 1999;82:239-43.
75. Uthakhpur S, Sterling M, Jull G. Psychological, cognitive and quality of life features in the elderly with chronic headache. *Gerontology*. 2009;55:683-93.
76. Tonini MC, Bussone G. Headache in the elderly: primary forms. *Neurol Sci*. 2010;31: S67-71.
77. Pérez-Martínez D, Puente-Muñoz AI, Anciones V. Cefalea en los muy ancianos (75 años y más): resultados de una serie consecutiva ambulatoria de 736 pacientes. *Neurologia*. 2008;23:436-40.
78. Bigal ME, Liberman JN, Lipton RB. Age dependent prevalence and clinical features of migraine. *Neurology*. 2006;67:246-51.
79. Sharma TL. Common primary and secondary causes of headache in the elderly. *Headache*. 2018;58:479-84.
80. Wijeratne T, Tang HM, Crewther D, Crewther S. Prevalence of migraine in the elderly: a narrative review. *Neuroepidemiology*. 2019;52:104-10.
81. Martins KM, Bordini CA, Bigal ME, Speciali JG. Migraine in the elderly: a comparison with migraine in young adults. *Headache*. 2006;46:312-6.
82. Mazzotta G, Gallai V, Alberti A, Billeci AM, Coppola F, Sarchielli P. Characteristics of migraine in outpatient population over 60 years of age. *Cephalalgia*. 2003;23:953-60.

83. Bruining K. New-onset migraine in the elderly. *Headache*. 2002;42:946-7.
84. Lipton RB, Manack Adams A, Buse DC, Fanning KM, Reed ML. A Comparison of the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study and American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study: Demographics and headache-related disability. *Headache*. 2016;56:1280-9.
85. Starling AJ. Diagnosis and management of headache in older adults. *Mayo Clin Proc*. 2018;93:252-62.
86. Pizza V, Busillo V, Agresta A, Bisogno A, Capasso A. Elderly patients with migraine: An open-label study on prophylaxis therapy with levetiracetam. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem*. 2011;11(1):31-4.
87. Van Oosterhout WPJ, Cheung C, Haan J. Primary headache syndromes in the elderly: epidemiology, diagnosis and treatment. *J Clin Transl Res*. 2016;2(2):45-51.
88. Fumal A, Schoenen J. Tension-type headache: current research and clinical management. *Lancet Neurol*. 2008;7:70-83.
89. Robbins MS, Lipton RB. Management of headache in the elderly. *Drugs Aging*. 2010;27:377-98.
90. Wrobel Goldberg S, Silberstein S, Grosberg BM. Considerations in the treatment of tension-type headache in the elderly. *Drugs Aging*. 2014;31:797-804.
91. Ferini-Strambi L, Galbiati A, Combi R. Sleep disorder-related headaches. *Neurol Sci*. 2019;40(Suppl 1):107-13.
92. Lee MJ, Choi HA, Shin JH, Park HR, Chung CS. Natural course of untreated cluster headache: A retrospective cohort study. *Cephalalgia*. 2018;38(4):655-61.
93. Broner SW, Cohen JM. Epidemiology of cluster headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2009;13:141-6.
94. Lasaosa SS, Diago EB, Calzada JN, Benito AV. Cardiovascular risk factors in cluster headache. *Pain Med*. 2017;18(6):1161-7.
95. Hascalovici JR, Robbins MS. Peripheral nerve blocks for the treatment of headache in older adults: a retrospective study. *Headache*. 2017;57(1):80-6.
96. Gelfand AA, Goadsby PJ. The role of melatonin in the treatment of primary headache disorders. *Headache*. 2016;56(8):1257-66.
97. Ruiz M, Mulero P, Pedraza MI, de la Cruz C, Rodríguez C, Muñoz I, et al. From wakefulness to sleep: migraine and hypnic headache association in a series of 23 patients. *Headache*. 2015;55(1):167-73.
98. Liang JF, Wang SJ. Hypnic headache: a review of clinical features, therapeutic options and outcomes. *Cephalalgia*. 2014;34:795-805.
99. Tariq N, Estemalik E, Vij B, Kriegler JS, Tepper SJ, Stillman MJ. Long-term outcomes and clinical characteristics of hypnic headache syndrome: 40 patients series from a tertiary referral center. *Headache*. 2016;56(4):717-24.
100. Naegel S, Huhn JI, Gaul C, Diener HC, Obermann M, Holle D. No pattern alteration in single nocturnal melatonin secretion in patients with hypnic headache: A case-control study. 2017;57(4):648-53.
101. Manzo C. Widespread headache as the first clinical manifestation of giant cell arteritis in patients affected by polymyalgia rheumatica. *Reumatologia*. 2016;54(5):236-8.
102. El-Dairi MA, Chang L, Proia AD, Cummings TJ, Stinnett SS, Bhatti MT. Diagnostic algorithm for patients with suspected giant cell arteritis. *J Neuroophthalmol*. 2015;35(3):246-53.
103. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, Klearman M, Aringer M, Blockmans D, et al. Trial of tocilizumab in giant-cell arteritis. *N Engl J Med*. 2017;377:317-28.



104. Schirmer M, Muratore F, Salvarani C. Tocilizumab for the treatment of giant cell arteritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018;14(5):339-49.
105. Low C, Conway R. Current advances in the treatment of giant cell arteritis: the role of biologics. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2019 Feb 13.
106. Capobianco D. Headache in the elderly. *Adv Stud Med*. 2003;3:556-61.
107. Carey MR, Callaghan BC, Kerber KA, Skolarus LE, Burke JF. Impact of early headache neuroimaging on time to malignant brain tumor diagnosis: A retrospective cohort study. *PLoS One*. 2019;14(2):e0211599.
108. Nelson S, Taylor LP. Headaches in brain tumor patients: primary or secondary? *Headache*. 2014;54(4):776-85.
109. Bravo TP. Headaches of the elderly. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2015;15(6):30.
110. Eghtesadi M, Leroux E, Fournier-Gosselin MP, Lespérance P, Marchand L, Pim H, et al. Neurostimulation for refractory cervicogenic headache: A three-year retrospective study. *Neuromodulation*. 2018;21(3):302-9.
111. Nunes JC, Costa Bergamaschi EN, Freitas FC, Diaz AP, Queiroz LP, Debona R, et al. Prevalence of headache in patients with Parkinson's disease and its association with the side of motor symptom onset. *Neurol Sci*. 2014;35(4):595-600.
112. Suzuki K, Okuma Y, Uchiyama T, Miyamoto M, Sakakibara R, Shimo Y, et al; Kanto NMPD investigators. The prevalence, course and clinical correlates of migraine in Parkinson's disease: A multicentre case-controlled study. *Cephalalgia*. 2018;38(9):1535-44.
113. Wang HJ, Ho YC, Huang YP, Pan SL. Migraine is related to an increased risk of Parkinson's disease: A population-based, propensity score-matched, longitudinal follow-up study. *Cephalalgia*. 2016;36(14):1316-23.
114. Oliveira FAA, Sampaio Rocha-Filho PA. Headaches attributed to ischemic stroke and transient ischemic attack. *Headache*. 2019;59(3):469-76.
115. Dodick DW, Capobianco DJ, Sirven JI, Malamut BL. Clinical Neurology of the Older Adult, Chapter 14. Headache. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2002; p. 203-5.
116. Suller A, Bellosta E, Velázquez A, Tejero C, Santos S. Cefalea post-stent carotídeo. *Neurología*. 2019;34(7):445-50.
117. Edmeads J. Headaches in older people. How are they different in this age group? *Postgrad Med*. 1997;101:91-100.
118. Lai J, Harrison RA, Plecash A, Field TS. A narrative review of persistent post-stroke headache - A new entry in the International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition. *Headache*. 2018;58(9):1442-53.
119. Wang M, Wang L, Liu C, Bian X, Dong Z, Yu S. Cardiac cephalalgia: one case with cortical hypoperfusion in headaches and literature review. *J Headache Pain*. 2017;18(1):24.
120. Berk T, Ashina S, Martin V, Newman L, Vij B. Diagnosis and treatment of primary headache disorders in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2018;66(12):2408-16.
121. Schoen J, Campbell R, Sadosty A. Headache in pregnancy: An approach to emergency department evaluation and management. *West J Emerg Med*. 2015;16:291-301.
122. Bushnell C, McCullough LD, Awad IA, Chireau MV, Fedder WN, Furie KL, et al; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; Council for High Blood Pressure Research. Guidelines for the Prevention of Stroke in Women. *Stroke*. 2014;45:1545-88.
123. MacGregor EA. Headache in Pregnancy. *Neurol Clin*. 2012;30:835-66.

124. David PS, Kling JM, Starling AJ. Migraine in pregnancy and lactation. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2014;14:439.
125. Black E, Khor KE, Kennedy D, Chutatape A, Sharma S, Vancaillie T, et al. Medication use and pain management in pregnancy: A critical review. *Pain Pract.* 2019;19(8):875-99.
126. Wabnitz A, Bushnell C. Migraine, cardiovascular disease, and stroke during pregnancy: systematic review of the literature. *Cephalalgia.* 2015;35:132-9.
127. Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, et al; European Federation of Neurological Societies. EFNS guideline on the drug treatment of migraine - revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol.* 2009;16:968-81.
128. Wells RE, Turner DP, Lee M, Bishop L, Strauss L. Managing migraine during pregnancy and lactation. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2016;16:40.
129. Lucas S. Medication use in the treatment of migraine during pregnancy and lactation. *Curr Pain Headache Rep.* 2009;13:392-8.
130. MacGregor EA. Migraine in pregnancy and lactation. *Neurol Sci.* 2014;35:61-4.
131. Veroniki AA, Cogo E, Rios P, Straus SE, Finkelstein Y, Kealey R, et al. Comparative safety of anti-epileptic drugs during pregnancy: a systematic review and network meta-analysis of congenital malformations and prenatal outcomes. *BMC Med.* 2017;15:95.
132. Sader E, Rayhill M. Headache in pregnancy, the puerperium, and menopause. *Semin Neurol.* 2018;38:627-33.
133. Govindappagari S, Grossman TB, Dayal AK, Grosberg BM, Vollbracht S, Robbins MS. Peripheral nerve blocks in the treatment of migraine in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2014;124:1169-74.
134. Robbins MS. Headache in pregnancy. *Contin Lifelong Learn Neurol.* 2018;24:1092-107.
135. Dodick DW. CGRP ligand and receptor monoclonal antibodies for migraine prevention: Evidence review and clinical implications. *Cephalalgia.* 2019;39:445-58.
136. Spielmann K, Kayser A, Beck E, Meister R, Schaefer C. Pregnancy outcome after anti-migraine triptan use: A prospective observational cohort study. *Cephalalgia.* 2018;38:1081-92.
137. Nezvalová-Henriksen K, Spigset O, Nordeng H. Triptan safety during pregnancy: a Norwegian population registry study. *Eur J Epidemiol.* 2013;28:759-69.
138. Marchenko A, Etwel F, Olutunfese O, Nickel C, Koren G, Nulman I. Pregnancy outcome following prenatal exposure to triptan medications: a meta-analysis. *Headache.* 2015;55:490-501.
139. Negro A, Delaruelle Z, Ivanova TA, Khan S, Ornello R, Raffaelli B, et al; European Headache Federation School of Advanced Studies (EHF-SAS). Headache and pregnancy: a systematic review. *J Headache Pain.* 2017;18:106.
140. González-García N, Díaz de Terán J, López-Veloso AC, Mas-Sala N, Mínguez-Olaondo A, Ruiz-Piñero M, et al. Cefalea: embarazo y lactancia. Recomendaciones del Grupo de Estudio de Cefaleas de la Sociedad Española de Neurología (GECSEN). *Neurología.* 2019 Apr 29.
141. Hoshiyama E, Tatsumoto M, Iwanami H, Saisu A, Watanabe H, Inaba N, et al. Postpartum migraines: a long-term prospective study. *Intern Med.* 2012; 51:3119-23.
142. Calhoun AH. Migraine treatment in pregnancy and lactation. *Curr Pain Headache Rep.* 2017; 21:46.
143. Serva WA, Serva VM, Caminha MF, Figueiroa JN, Serva GB, Valença MM. Exclusive breastfeeding protects against postpartum migraine recurrence attacks? *Arq Neuropsiquiatr.* 2012;70:428-34.



144. Hutchinson S, Marmura MJ, Calhoun A, Lucas S, Silberstein S, Peterlin BL. Use of common migraine treatments in breast-feeding women: a summary of recommendations. *Headache*. 2013;53:614-27.
145. Davanzo R, Bua J, Paloni G, Facchina G. Breastfeeding and migraine drugs. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70:1313-24.
146. Becker WJ. Acute migraine treatment in adults. *Headache*. 2015;55:778-93.
147. e-lactancia: ¿Es compatible con la lactancia? Disponible en: <http://e-lactancia.org/> [consultado 19/09/2019].
148. Waldman I, Wagner S, Posadas K, Deimling TA. The impact of pregnancy on headache evaluation in the emergency department, a retrospective cohort study. *Emerg Radiol*. 2017;24:505-8.

ANEXO

Utilización de fármacos en situaciones especiales: embarazo y lactancia

PRINCIPIO ACTIVO	CATEGORÍA FDA	USO EN LA LACTANCIA
ACETAZOLAMIDA	C	Compatible.
ACETIL SALICÍLICO, ÁCIDO	C D (3.º trimestre)	Compatible. Precaución: dosis únicas ocasionales no parecen tener riesgo significativo en el lactante. En tratamientos a largo plazo y/o dosis elevadas es recomendable suspender la lactancia materna. Riesgo potencial de efectos sobre la función plaquetaria del lactante.
ALMOTRIPTÁN	C	Precaución: se desconoce si se excreta a la leche materna. Escasa experiencia.
AMITRIPTILINA	D	Compatible. Precaución: se excreta a la leche materna, alcanzando concentraciones pequeñas. Se desconocen los efectos adversos en lactantes. Solo se admite su uso utilizando dosis moderadas.
ATENOLOL	C	Compatible. Precaución: se excreta a la leche materna, alcanzando concentraciones 1,5-6,8 veces mayores a las séricas maternas. Se recomienda controlar la aparición de signos de bloqueo beta-adrenérgico en los lactantes.
BACLOFENO	C	Compatible. Precaución: se excreta en pequeñas cantidades a la leche materna. Estudios en animales han demostrado que inhibe la liberación de prolactina, aunque no se han realizado estudios de este tipo en humanos. Debe considerarse la posibilidad de la disminución de producción de leche con el uso crónico.
CARBAMAZEPINA	C	Compatible. Precaución: posibilidad de efectos adversos en el lactante (intoxicación aguda).



Utilización de fármacos en situaciones especiales: embarazo y lactancia

PRINCIPIO ACTIVO	CATEGORÍA FDA	USO EN LA LACTANCIA
CITALOPRAM	C	Precaución: se desconoce si es excretado con la leche materna y las posibles consecuencias en el recién nacido.
CLOMIPRAMINA	C	Compatible (según la AAP). Contraindicado (según el fabricante).
CLONAZEPAM	C	Se recomienda suspender la lactancia materna o evitar la administración de este medicamento. Posible acumulación del fármaco y/o de sus metabolitos (inmadurez metabólica y disminución de la metabolización).
DEXKETOPROFENO TROMETAMOL	B D (3.º trimestre)	Compatible. Precaución: vigilar posibles efectos adversos en lactantes.
DICLOFENACO	B D (3.º trimestre)	Compatible. Precaución: se excreta en mínimas cantidades con la leche materna. Aunque no es de esperar efectos adversos en el lactante, se recomienda precaución en madres lactantes.
DIHIDROERGOTAMINA	X	Contraindicada: se distribuye a la leche materna. Puede originar síntomas de ergotismo en el lactante. Posible inhibición de la lactancia.
DOMPERIDONA	C	Compatible. No recomendada, excepto si los beneficios esperables superan los posibles riesgos. Se excreta a la leche materna, aunque normalmente aparece como metabolitos inactivos y sus concentraciones no suelen ser elevadas. Se desconoce si estas concentraciones pueden inducir la aparición de efectos adversos en el lactante.
ELETRIPTÁN	C	Compatible. Precaución: se excreta en la leche materna en cantidad escasa. Escasa información.
ERGOTAMINA	D	Contraindicada. Posible ergotismo en el lactante. Inhibición de la lactancia.

AAP: Academia Americana de Pediatría.

Utilización de fármacos en situaciones especiales: embarazo y lactancia

PRINCIPIO ACTIVO	CATEGORÍA FDA	USO EN LA LACTANCIA
FENITOÍNA	D	Compatible. Precaución: se recomienda especial control clínico. Se excreta con la leche materna (relación leche/plasma 0,18-0,54%).
FLUNARIZINA	C	No recomendada. Se desconoce si es excretada con la leche materna, aunque sí se excreta en leche materna de perros en concentraciones mucho más elevadas que en el plasma. No se han descrito problemas en humanos.
FLUOXETINA	B	Compatible. Precaución: valorar sustituir por otro antidepresivo con menor excreción a leche materna o administrar dosis mínima eficaz.
FROVATRIPTÁN	C	Compatible. Precaución: se desconoce si se excreta en leche materna. No recomendada la administración a mujeres durante la lactancia, a menos que sea estrictamente necesario.
FUROSEMIDA	C	No recomendado: se excreta a la leche materna, aunque no se han observado efectos adversos en lactantes. Puede inhibir la lactancia durante el primer mes.
GABAPENTINA	C	No recomendada: se excreta a la leche materna; no obstante, es probable la excreción a causa de su bajo peso molecular. Posibles efectos adversos graves en el lactante.
IBUPROFENO	B D (3.º trimestre)	Compatible.
INDOMETACINA	B D (3.º trimestre)	Compatible. Precaución: se excreta a la leche materna hasta una proporción máxima leche/plasma de 0,37. Hay un caso registrado de un recién nacido lactante con convulsiones cuya madre tomaba altas dosis.
KETOPROFENO	B D (3.º trimestre)	Compatible. Precaución: se desconoce si se excreta en leche materna. Se recomienda vigilancia del recién nacido.



Utilización de fármacos en situaciones especiales: embarazo y lactancia

PRINCIPIO ACTIVO	CATEGORÍA FDA	USO EN LA LACTANCIA
KETOROLACO	C D (3.º trimestre)	No recomendada: se excreta a la leche materna en una proporción leche/plasma de 0,037. A causa de los posibles efectos en el sistema cardiovascular del recién nacido, no se recomienda su uso en madres lactantes.
LAMOTRIGINA	C	Compatible. Precaución: se excreta con la leche materna, aunque no se han descrito efectos adversos en humanos. La experiencia es limitada, por lo que se deberá monitorizar cuidadosamente al recién nacido respecto a los efectos adversos. El fabricante no recomienda su uso durante la lactancia materna.
LITIO, CARBONATO	D	Contraindicada: se desconocen los efectos a largo plazo derivados de la exposición. Posible toxicidad por litio en lactantes.
MAPROTILINA	B	Uso aceptado. Precaución: se excreta a la leche materna en una proporción leche/plasma de 1,3-1,5. Vigilar efectos adversos en lactantes (especialmente del SNC en tratamientos largos). Utilizar solo si se administran dosis moderadas.
METAMIZOL (DIPIRONA MAGNÉSICA)	ND	No recomendada: los metabolitos activos son excretados a la leche materna, alcanzando concentraciones mayores que en el plasma materno. Se desconocen las posibles consecuencias en el lactante. Se recomienda suspender la lactancia materna o evitar la administración de este medicamento.
METILPREDNISOLONA	C	Compatible. Precaución: alteración de la función adrenal en lactantes en tratamientos prolongados a dosis elevadas > 8 mg. Recomendable utilizar prednisona o prednisolona como alternativa terapéutica.
METOCLOPRAMIDA	B	Compatible. Precaución: utilizado como estimulante de lactancia sin observarse efectos adversos en lactantes. Atraviesa la BHE.

BHE: barrera hematoencefálica; ND: no disponible; SNC: sistema nervioso central.

Utilización de fármacos en situaciones especiales: embarazo y lactancia

PRINCIPIO ACTIVO	CATEGORÍA FDA	USO EN LA LACTANCIA
METOPROLOL	C	Compatible. Precaución: vigilar signos de bloqueo beta-adrenérgico en el lactante.
MIANSERINA	ND	No recomendada: se excreta a la leche materna en pequeñas cantidades. Se desconocen los posibles efectos en el lactante. Se recomienda suspender la lactancia materna o interrumpir la administración.
MIRTAZAPINA	C	No recomendada: se desconoce si se excreta a la leche materna. Se desconocen los efectos adversos en el recién nacido. Se recomienda suspender la lactancia materna o interrumpir la administración de este medicamento.
NADOLOL	C	Compatible. Precaución: vigilar signos de bloqueo beta-adrenérgico en el lactante.
NAPROXENO	B D (3. ^{er} trimestre)	Compatible. Precaución: se excreta a la leche materna en una proporción leche/plasma de 0,01. Se desconocen los posibles efectos adversos en el recién nacido.
NARATRIPTÁN	C	Precaución: se desconoce si se excreta con la leche humana. Se aconseja evitar la lactancia natural las 24 horas siguientes a la administración del fármaco.
OXCARBAZEPINA	C	No recomendada: se excretan a la leche materna en una proporción leche/plasma de 0,5. Los efectos en el niño expuesto son desconocidos, por lo que no debe ser utilizada durante la lactancia.
PARACETAMOL	B	Compatible: analgésico de elección en la lactancia.
PIMOZIDA	C	No recomendada: se desconoce si se excreta con la leche materna. Posibles efectos adversos graves (tumores de la glándula mamaria materna y efectos cardiovasculares desconocidos en el lactante): se recomienda suspender la lactancia materna o evitar la administración del fármaco.

ND: no disponible; SNC: sistema nervioso central.



Utilización de fármacos en situaciones especiales: embarazo y lactancia

PRINCIPIO ACTIVO	CATEGORÍA FDA	USO EN LA LACTANCIA
PIROXICAM	B D (3. ^{er} trimestre)	Compatible. Precaución: se desconoce si se excreta con la leche materna. Se recomienda vigilancia especial y precaución en el uso en madres lactantes a causa de los posibles efectos adversos en el recién nacido.
PREDNISONA	B	Uso aceptado: se excreta en escasa cuantía a la leche materna.
PREGABALINA	C	No recomendada: se desconoce si se excreta a la leche materna humana.
PROPRANOLOL	C	Compatible. Precaución: vigilar signos de bloqueo beta-adrenérgico en el lactante.
RIZATRIPTÁN	C	Compatible. Precaución: escasa información en humanos. La exposición del lactante debe reducirse al mínimo, evitando la lactancia durante las 24 horas siguientes al tratamiento.
SERTRALINA	B	No recomendada: se excreta con la leche materna. Se desconocen los efectos sobre el comportamiento y el desarrollo neuronal a largo plazo, aunque no se han observado efectos adversos hasta el momento. Se recomienda suspender la lactancia o evitar la administración de este fármaco.
SUMATRIPTÁN	C	Compatible. Precaución: se excreta con la leche materna. Se desconocen las posibles consecuencias en el lactante. Se recomienda descartar la leche durante las 8 horas siguientes a la administración de una dosis.
TIAPRIDA	ND	No recomendada: se desconoce si se excreta a la leche materna. Se desconoce si podría afectar al recién nacido. Se recomienda suspender la lactancia materna o evitar la administración de este fármaco.

ND: no disponible.

Utilización de fármacos en situaciones especiales: embarazo y lactancia

PRINCIPIO ACTIVO	CATEGORÍA FDA	USO EN LA LACTANCIA
TOPIRAMATO	C	No recomendada: se desconoce si se excreta a la leche materna. Se desconocen las posibles consecuencias en el lactante. Se recomienda suspender la lactancia materna o evitar la administración de este fármaco.
VALPROICO, ÁCIDO	D	Compatible. Precaución: se excreta a la leche materna a concentraciones de un 1-10% las plasmáticas maternas. No se han registrado efectos adversos en lactantes. Se recomienda control clínico.
VERAPAMILO	C	Compatible.
ZOLMITRIPTÁN	C	No recomendada: se desconoce si se excreta a la leche materna. Se desconocen las posibles consecuencias en el lactante. Se aconseja evitar la lactancia natural las 24 horas siguientes a la administración del fármaco o suspender la administración de este fármaco.

Significado de las categorías de la Food and Drug Administration

Categoría A	Estudios controlados llevados a cabo en mujeres gestantes no han demostrado riesgo para el feto. Fármacos considerados "seguros".
Categoría B	Estudios en animales, utilizando dosis varias veces superiores a las humanas, no han encontrado efectos embriotóxicos o teratógenos en ninguna de las diversas especies animales estudiadas. No se han realizado ensayos clínicos específicos en mujeres embarazadas.
Categoría C	Estudios en animales han detectado un efecto teratógeno, pero aún no se ha ensayado en mujeres embarazadas, o bien no se han efectuado estudios ni en animales ni en mujeres embarazadas.
Categoría D	Existen evidencias positivas de riesgo para el feto humano (casos aislados sin sistematizar). El beneficio terapéutico de este fármaco puede ser, eventualmente, superior al riesgo potencial teratógeno, pudiendo estar justificado su uso en embarazadas, siempre bajo un riguroso control clínico.
Categoría X	Existen pruebas positivas de riesgo para el feto humano. El riesgo potencial teratógeno supera claramente al teórico beneficio terapéutico. Por ello, su uso está rigurosamente contraindicado en mujeres embarazadas.

ANEXOS



Anexo I

BLOQUEOS ANESTÉSICOS. INFILTRACIÓN CON ONABOTULINUMTOXINA

María Luz Cuadrado Pérez

Servicio de Neurología. Hospital Clínico San Carlos
Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. Madrid

Alba López Bravo

Servicio de Neurología. Hospital Reina Sofía. Tudela. Navarra

Javier Casas Limón

Servicio de Neurología. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Alcorcón. Madrid

Jaime Rodríguez Vico

Servicio de Neurología. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid

Natàlia Mas Sala

Servicio de Neurología. Fundación Althaia, Red Asistencial Universitaria de Manresa
Manresa. Barcelona

BLOQUEOS ANESTÉSICOS

Los bloqueos anestésicos de nervios pericraneales constituyen un procedimiento habitual para el tratamiento de pacientes con cefalea y dolor craneofacial¹⁻⁷. Los anestésicos locales inhiben de forma reversible la despolarización de las fibras nerviosas mediante el bloqueo de los canales de sodio dependientes de voltaje, actuando sobre la sensibilización periférica e, indirectamente, sobre la sensibilización central^{5,6}. De este modo, proporcionan un alivio inmediato del dolor y generalmente su efecto analgésico se mantiene durante varias semanas o, incluso, meses.

Fármacos empleados en los bloqueos

Los bloqueos anestésicos se llevan a cabo mediante la inyección de una solución anestésica. Habitualmente se utilizan los anestésicos que contienen un grupo amida (aminoamidas)³⁻⁶ lidocaína, mepivacaína, bupivacaína, prilocaína y ropivacaína. No se han realizado estudios comparativos entre los distintos anestésicos, por lo que la elección de uno u otro es arbitraria. No obstante, en el embarazo se recomienda usar lidocaína (clase B).



En pacientes con cefalea en racimos, cefalea cervicogénica y en aquellas cefaleas que no hayan respondido a la infiltración con anestésico, se pueden asociar corticoides⁴⁻⁶; los más empleados son triamcinolona (10-20 mg), betametasona (2-6 mg), dexametasona (4 mg) y metilprednisolona (20-160 mg). La infiltración con corticoides tiene riesgo de producir trastornos tróficos locales, por lo que deben evitarse en los bloqueos de ramas trigeminales.

En la **Tabla I** se detallan las principales características de los anestésicos y corticoides empleados habitualmente en los bloqueos.

Tabla I. Fármacos anestésicos y corticoides utilizados en los bloqueos de nervios pericraneales

Anestésicos locales			
Anestésicos	Concentración	Latencia efecto anestésico (min)	Duración efecto anestésico (h)
Lidocaína	0,5-2% (5-20 mg/ml)	3	1-2
Mepivacaína	0,5-2% (5-20 mg/ml)	4	2-3
Bupivacaína	0,25-0,5% (2,5-5 mg/ml)	5	6-8
Prilocaina	0,5-3% (5-30 mg/ml)	2	1-3
Ropivacaína	0,5-1% (5-10 mg/ml)	4	4-6
Corticoides			
Corticoide	Equivalencia con triamcinolona 1 mg (mg)	Vida media plasmática (min)	Vida media biológica (h)
Triamcinolona	1	300	12-36
Metilprednisolona	1	180	12-36
Dexametasona	0,19	100-300	36-72
Betametasona	0,15	100-300	36-72

Adaptada de Belvis et al.⁶.

Bloqueos de nervios occipitales (mayor, menor y tercero)

El tipo de bloqueo anestésico que más se utiliza en el tratamiento de las cefaleas es el bloqueo del nervio occipital mayor (NOM). El bloqueo de los nervios occipitales no solo reduce los impulsos nociceptivos vehiculizados por estos nervios hacia el núcleo caudal del trigémino, sino que también modula las aferencias de dolor que llegan al mismo núcleo a través del nervio trigémino⁸.

Indicaciones

La **Tabla II** muestra las indicaciones del bloqueo del NOM en diferentes cefaleas y neuralgias, junto con sus niveles de evidencia y grados de recomendación.

En los últimos años, varios ensayos clínicos controlados con placebo han demostrado que el bloqueo anestésico del NOM es una opción terapéutica eficaz en la **prevención de la migraña crónica** a corto y/o medio plazo⁹⁻¹² (**nivel de evidencia I, grado de recomendación A**). En los ensayos con seguimientos más largos, los pacientes fueron tratados con bloqueos repetidos en las primeras semanas. Dado que el inicio de su acción es inmediato, el bloqueo del NOM podría ser útil como terapia de transición en los pacientes con migraña crónica, cubriendo el período de latencia de otros tratamientos preventivos de efecto más retardado. No se ha demostrado que añadir corticoides sea útil en el manejo de estos pacientes¹³, y tampoco se ha demostrado que la hipersensibilidad del NOM a la palpación sirva como factor predictor de la respuesta a los bloqueos¹¹.

Tabla II. Indicaciones del bloqueo anestésico del nervio occipital mayor

Indicación		Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Migraña	Tratamiento sintomático	I	A
	Prevención de ME	III	C
	Prevención de MC	I	A
Cefalea en racimos	Prevención a corto plazo	I	A
Otras cefaleas trigémino-autonómicas		IV	GECSSEN
Neuralgia occipital*		IV	GECSSEN
Cefalea cervicogénica*		I	A
Cefalea pospunción dural		II	B
Cefalea por uso excesivo de medicación		III	C
Cefalea postraumática		IV	GECSSEN

*Según la Clasificación Internacional de las Cefaleas, 3.ª edición, la respuesta —al menos temporal— al bloqueo del nervio occipital mayor es un criterio diagnóstico necesario para la neuralgia occipital y uno de los posibles criterios diagnósticos de confirmación para la cefalea cervicogénica. No obstante, en la neuralgia occipital no se han realizado estudios terapéuticos controlados.

GECSSEN: recomendación del Grupo de Estudio de Cefaleas de la Sociedad Española de Neurología para estudios con nivel de evidencia IV; MC: migraña crónica; ME: migraña episódica.



Aunque algunos trabajos sugieren que el bloqueo del NOM podría ser también eficaz en la **prevención de la migraña episódica**^{14,15}, el grado de evidencia es menor (**nivel de evidencia III, grado de recomendación C**).

El bloqueo del NOM es eficaz como **tratamiento sintomático agudo del ataque de migraña**, ya que produce un alivio inmediato del dolor y de otros síntomas acompañantes¹⁶⁻¹⁸ (**nivel de evidencia I, grado de recomendación A**). Un estudio controlado y aleatorizado ha demostrado que el bloqueo del NOM es tan eficaz como la medicación intravenosa con dexketoprofeno y metoclopramida, y superior al placebo, en el manejo de los episodios de migraña en urgencias¹⁸. A partir de series cortas y de casos aislados, se ha propuesto que el bloqueo del NOM también podría ser efectivo en la supresión de las **auras prolongadas o persistentes** con semiología visual o sensitiva¹⁹, así como de las crisis de migraña hemipléjica o del tronco del encéfalo²⁰⁻²² (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación del Grupo de Estudio de Cefaleas de la Sociedad Española de Neurología [GECSEN]**).

En dos ensayos clínicos controlados^{23,24}, el bloqueo del NOM ha mostrado eficacia como terapia preventiva de transición en pacientes con **cefalea en racimos**, constituyendo una alternativa al uso de corticoides sistémicos (**nivel de evidencia I, grado de recomendación A**). En los ensayos el bloqueo se llevó a cabo únicamente en el lado del dolor, con una mezcla de corticoide y anestésico local. La duración del efecto y la tasa de respuesta parecen ser superiores en los pacientes con cefalea en racimos episódica que en la forma crónica. Para **otras cefaleas trigémino-autonómicas** el grado de evidencia que avala el uso de los bloqueos es mucho menor (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación GECSEN**). En algunas series se han registrado respuestas parciales o completas a los bloqueos del NOM en la hemicránea continua^{25,26}, pero también se han comunicado respuestas negativas²⁷. En cuanto a la hemicránea paroxística y el SUNCT, se han publicado casos aislados con respuesta a los bloqueos^{25,28}, así como algunos casos en los que los bloqueos no han sido efectivos^{27,29}.

En la **neuralgia occipital**, el bloqueo anestésico del nervio o de los nervios occipitales afectados (mayor, menor y/o tercero) es el tratamiento de elección³⁰ (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación GECSEN**). En estos casos, el bloqueo sirve además para confirmar el diagnóstico: según los criterios de la tercera edición de la Clasificación Internacional de las Cefaleas (CIC-3)³¹, la neuralgia occipital debe responder a los bloqueos anestésicos del nervio o de los nervios afectados, al menos de forma temporal. Sin embargo, hasta la fecha no se han realizado estudios controlados. Recientemente se ha publicado un estudio prospectivo³² en el que más del 95% de los pacientes obtuvieron respuesta

satisfactoria a un único bloqueo de los nervios occipitales con anestésicos locales y corticoides, con reducción de la intensidad del dolor y del uso de medicación durante un período de seguimiento de 6 meses.

El bloqueo anestésico de los nervios occipitales es una técnica eficaz en el manejo de la **cefalea cervicogénica (nivel de evidencia I, grado de recomendación A)**. El alivio de la cefalea se hace ya patente en los primeros minutos, lo que según la CIC-3 es un criterio que apoya el diagnóstico de cefalea cervicogénica³¹. En los estudios publicados se han realizado bloqueos del NOM, y en ocasiones del nervio occipital menor, con anestésicos locales asociados o no a corticoides. En un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, se demostró que el bloqueo de los nervios occipitales mayor y menor con una solución anestésica producía una reducción de la intensidad del dolor y del consumo de fármacos en las 2 semanas siguientes al procedimiento³³. En un estudio abierto, más del 95% de los pacientes obtuvieron períodos de remisión prolongados, de al menos 6 meses de duración, con bloqueos anestésicos de los nervios occipitales, únicos o repetidos³⁴. También se ha comprobado que el efecto terapéutico del bloqueo del NOM en la cefalea cervicogénica es similar al que se logra bloqueando directamente los nervios C2-C3³⁵.

El bloqueo de los nervios occipitales puede ser un tratamiento efectivo en la **cefalea pospunción dural (nivel de evidencia II, grado de recomendación B)**. En un estudio aleatorizado y simple ciego, los bloqueos se mostraron superiores al tratamiento convencional en pacientes con cefalea pospunción causada por anestesia espinal³⁶. En este estudio, los pacientes del grupo tratado con bloqueos recibieron inyecciones de anestésicos sin corticoides sobre el NOM y el nervio occipital menor diariamente, hasta la desaparición del dolor. La infiltración con corticoides podría hacer que el efecto fuese más duradero. En un estudio prospectivo en el que se practicó un único bloqueo del NOM con lidocaína y dexametasona en pacientes con cefalea pospunción en los que había fracasado el tratamiento conservador, se logró la desaparición definitiva del dolor en el 66% de los pacientes³⁷.

Los bloqueos del NOM pueden ser una terapia efectiva en la **cefalea por uso excesivo de medicación (nivel de evidencia III, grado de recomendación C)**. En un estudio comparativo se comprobó que el tratamiento adyuvante con bloqueos repetidos del NOM mejoraba la evolución clínica en la deshabituación del uso excesivo de triptanes³⁸.

Algunos trabajos sugieren que los bloqueos occipitales pueden ser efectivos en **otras cefaleas primarias y secundarias**. Así, los bloqueos del NOM se han



asociado a reducción del dolor en algunas series de cefalea postraumática^{39,40}. También se han comunicado respuestas en casos aislados de cefalea hipónica⁴¹, cefalea relacionada con la actividad sexual⁴² y cefalea por hipopresión espontánea del líquido cefalorraquídeo⁴³.

Recuerdo anatómico

El complejo occipital, cuya función es recoger la sensibilidad de la región occipital, está constituido por el NOM, el nervio occipital menor y el tercer nervio occipital (**Figura 1**). El **nervio occipital mayor** (NOM, nervio de Arnold) es el ramo posterior del segundo nervio cervical (C2)^{44,45}. Sale del conducto raquídeo entre el atlas y el axis, y asciende atravesando distintos planos musculares hasta emerger a la superficie a través de la inserción aponeurótica del músculo trapecio en el denominado punto de Arnold, con recorrido medial a la arteria occipital; el punto de Arnold se sitúa aproximadamente entre el tercio medial y el tercio medio de la línea imaginaria que une la protuberancia occipital externa con la apófisis mastoideas⁷. El **nervio occipital menor** procede del plexo cervical, del asa formada por los ramos anteriores de los nervios C2 y C3^{44,45}. Asciende sobre el borde posterior del músculo esternocleidomastoideo y se dirige hacia la región occipital y mastoidea, donde cruza la unión entre el tercio medio y el tercio lateral de la misma línea imaginaria en la que se sitúa el punto de Arnold⁷. Finalmente, el **tercer nervio occipital** es la rama cutánea del ramo posterior del tercer nervio cervical (C3). Tras un breve trayecto ascendente, perfora el músculo trapecio por debajo de la protuberancia occipital externa y acaba en la región de la nuca próxima a la línea media^{44,45}.

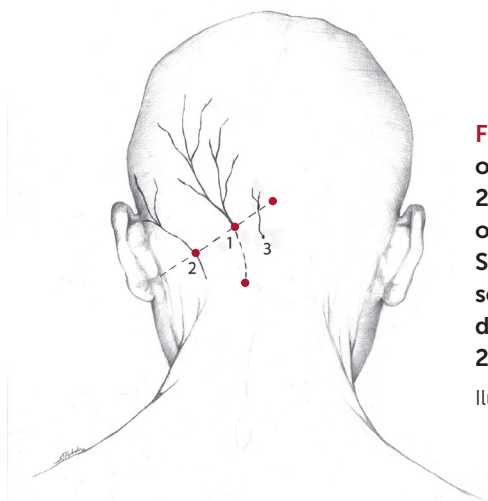


Figura 1. Representación de los nervios occipitales: 1, nervio occipital mayor; 2, nervio occipital menor; 3, tercer nervio occipital. Modificado con permiso de Santos Lasaosa et al., Guía consenso sobre técnicas de infiltración anestésica de nervios pericraneales. Neurología. 2017;32:316-30.

Ilustración de Esperanza González Perlado.

Técnicas de bloqueo

El procedimiento más utilizado es el **bloqueo del NOM**. Con relación al punto de inyección, se reconocen dos localizaciones principales³⁻⁶ (**Figuras 2A y 2B**):

- ▶ Distal: en el punto de Arnold, entre el tercio medial y los dos tercios laterales de la línea imaginaria nombrada con anterioridad, justamente por dentro del pulso de la arteria occipital; en este punto ya no hay tejido muscular.
- ▶ Proximal: unos 3 cm por debajo y 1,5 cm lateral a la protuberancia occipital externa; en este punto se infiltran los músculos de la región suboccipital, por lo que una parte del efecto podría deberse a la acción sobre el tejido muscular.

Para llevar a cabo el bloqueo, el paciente debe estar sentado y el médico se sitúa a su espalda. Se utilizará una jeringa de 3-5 ml (sobre cada nervio se inyectan entre 2 y 2,5 ml de solución anestésica) y una aguja de 25-30 Gauge (G). Antes de la inyección, debe desinfectarse la piel con un antiséptico local. También se recomienda localizar el pulso de la arteria occipital, con objeto de evitar su punción y localizar mejor el nervio. Posteriormente se inserta la aguja lentamente, en sentido craneal, hasta una profundidad de unos 3-4 mm. Antes de la inyección del anestésico se debe aspirar traccionando el émbolo de la jeringa para comprobar que la aguja no se ha introducido dentro de un vaso sanguíneo.

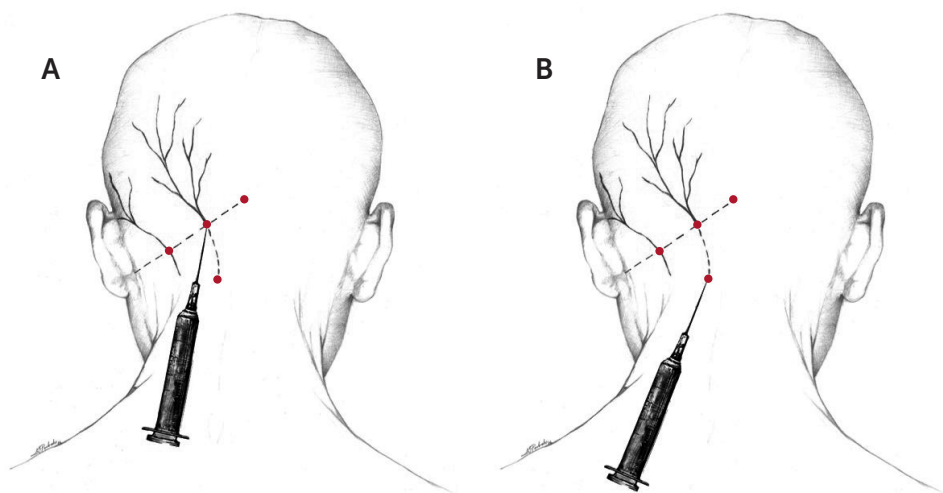


Figura 2. Puntos de inyección para el bloqueo del nervio occipital mayor: abordaje en el punto de Arnold (A); abordaje proximal (B). Reproducido con permiso de Santos Lasaosa *et al.*, Guía consenso sobre técnicas de infiltración anestésica. *Neurología*. 2017;32:316-30.

Ilustraciones de Esperanza González Perlado.



Además, durante la inyección se debe estabilizar el eje de la aguja de modo que se eviten desplazamientos. Opcionalmente, se puede inyectar un tercio de la cantidad total con la aguja insertada en vertical, y posteriormente, tras salir a la zona subcutánea, cambiar la orientación unos 30° a cada lado, aspirando nuevamente e inyectando un tercio del volumen restante en cada una de esas localizaciones. Una vez finalizado el procedimiento es aconsejable ejercer una presión en el punto de inyección durante unos segundos, para evitar hematomas, y dejar al paciente en observación 15-30 minutos.

En ocasiones se realizan **bloqueos del nervio occipital menor o del tercer nervio occipital**, particularmente en las neuralgias occipitales con hipersensibilidad de estos nervios. Para el bloqueo del nervio occipital menor, el punto de inyección se localiza sobre la unión del tercio medio con el tercio lateral de la línea que une la protuberancia occipital externa y la mastoides³⁻⁶. El bloqueo del tercer nervio occipital se realiza insertando la aguja en su punto de emergencia⁶, unos 4 cm por debajo y 1 cm por fuera de la protuberancia occipital externa.

Bloqueos de ramas terminales del trigémino

La realización de estos bloqueos está indicada cuando se sospecha la presencia de una neuralgia o neuropatía dolorosa de una de las ramas terminales del nervio trigémino, ante un cuadro de dolor paroxístico o continuo, limitado al territorio correspondiente. El bloqueo anestésico del nervio permite confirmar el diagnóstico si el dolor se alivia después del procedimiento, bien de forma transitoria o mantenida^{3-6,46}. Además, cuando el efecto es duradero, el bloqueo nervioso puede ser una técnica terapéutica efectiva (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación GECSEN**). El bloqueo del nervio supraorbitario también se aplica en el tratamiento de algunos pacientes con migraña u otras cefaleas^{26,47,48}, generalmente en combinación con bloqueos del NOM (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación GECSEN**).

Los bloqueos de ramas terminales del trigémino que se realizan en las consultas y unidades de cefaleas son procedimientos relativamente sencillos, pero requieren unos conocimientos anatómicos mínimos que permitan localizar de modo preciso el punto de inyección. En la **Tabla III** se resumen los principales aspectos técnicos de estos bloqueos. Hay una serie de **reglas que son comunes** a todos: 1) palpar y localizar bien las referencias anatómicas; 2) una vez introducida la aguja, estabilizar la jeringa y la aguja con la mano no dominante para evitar su desplazamiento; 3) aspirar antes de inyectar el fármaco, con el fin de asegurar la posición extraarterial de la aguja; 4) presionar durante unos segundos tras la extracción de la aguja para facilitar la hemostasia, y 5) no utilizar corticoides en estos territorios por el riesgo de cambios tróficos.

Tabla III. Aspectos técnicos de los bloqueos de ramas terminales del trigémino*

Nervio	Jeringa (ml)	Aguja	Volumen (ml)	Posición del paciente	Punto de inyección
Supraorbitario	1	30 G	0,5-1	Supino, cabeza en posición neutra	Escotadura supraorbitaria (bajo la ceja), o bien por encima de la escotadura
SupratrocLEAR	1	30 G	0,5	Supino, cabeza en posición neutra	Unión de la raíz nasal y el reborde supraorbitario
Lagrimal	1	30 G	0,5	Supino, cabeza en posición neutra	Extremo lateral de la ceja
InfratrocLEAR	1	30 G	0,5	Supino, cabeza en posición neutra	Región medial de la órbita encima de la carúncula
Nasal externo	1	30 G	0,5	Supino, cabeza en posición neutra	Entre el hueso nasal y el cartilago lateral superior
Infraorbitario	1-2	25-30 G	0,5-1	Supino, cabeza en posición neutra	Orificio infraorbitario del hueso maxilar
Cigomaticofacial	1	30 G	0,5-1	Supino, cabeza en posición neutra	Orificio cigomaticofacial del hueso cigomático
Auriculotemporal	1-2	25-30 G	0,5-1,5	Supino, cabeza girada en sentido contrario	Delante del trago y detrás de la arteria temporal, o bien por delante de la arteria temporal
Mentoniano	1-2	25-30 G	0,5-2,5	Supino, cabeza levemente girada en sentido contrario	Orificio mentoniano de la mandíbula, con abordaje percutáneo o intraoral (surco gingivolabial)

*Para más detalles, consúltase el texto.



Bloqueo del nervio supraorbitario

- **Anatomía.** El nervio supraorbitario es una de las dos ramas en las que se divide el nervio frontal (rama, a su vez, del nervio oftálmico o V1) en su trayecto por el interior de la órbita, antes de alcanzar el borde supraorbitario. Emerge a través de la escotadura supraorbitaria, se flexiona y se dirige hacia arriba^{44,45}, abarcando un área sensitiva que ocupa la casi totalidad de la frente y la región anterior del cuero cabelludo.
- **Técnica.** El paciente debe colocarse en decúbito supino, con la cabeza en posición neutra. Se utiliza jeringa de 1 ml y aguja fina, preferentemente de 30 G, y se inyecta un volumen de 0,5-1 ml de la solución anestésica. Hay dos puntos de inyección posibles³⁻⁶; en el primer caso, se introduce la aguja en el tejido subcutáneo a nivel de la escotadura supraorbitaria y en sentido craneal, con dirección paralela al hueso frontal, siendo recomendable desplazar antes la ceja del paciente hacia arriba (**Figura 3A**); en el segundo, la aguja se inserta 0,5 cm por encima de la escotadura supraorbitaria, en la línea media pupilar, y se dirige en un ángulo de 45° con orientación craneal y lateral, retirando la ceja del paciente hacia abajo.

Bloqueo del nervio supratroclear

- **Anatomía.** El nervio supratroclear es también rama del nervio frontal, de calibre algo menor que el nervio supraorbitario. Sale de la órbita con trayecto medial a la escotadura supraorbitaria^{44,45} para recoger la sensibilidad de la zona inferior y medial de la frente y, en ocasiones, la parte medial de la ceja y el ángulo interno de la órbita.
- **Técnica.** Se recomienda emplear una jeringa de 1 ml y aguja de 30 G. La aguja se introduce en el tejido subcutáneo, sobre la unión de la raíz nasal con el reborde supraorbitario, con un ángulo de 45° en dirección craneal y medial^{5,6,49}. Se inyectan 0,5 ml del anestésico local.

Bloqueo del nervio lagrimal

- **Anatomía.** El nervio lagrimal es una de las tres ramas en las que se divide V1. En la órbita sigue un trayecto lateral, por encima del músculo recto externo. Emerge por el ángulo superoexterno de la órbita^{44,45} para inervar la parte lateral del párpado superior, el extremo lateral de la ceja y el área adyacente de la sien.
- **Técnica.** El paciente debe colocarse en posición de decúbito supino. Se emplea una jeringa de 1 ml con aguja fina de 30 G. La aguja se inserta a través del extremo lateral de la ceja y se dirige en sentido superior y lateral hacia la sien^{5,6,50} (**Figura 3B**). A continuación, se inyectan 0,5 ml de la solución anestésica.

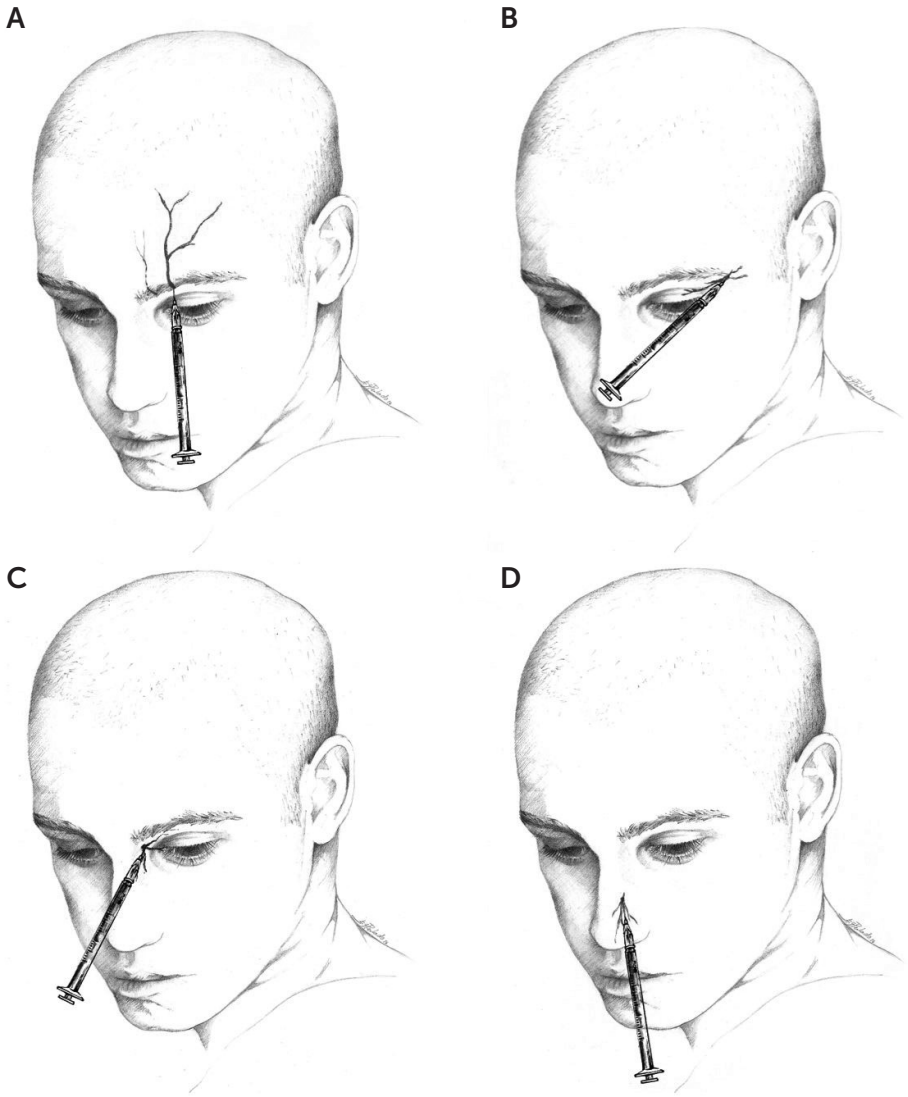


Figura 3. Puntos de inyección para los bloqueos de los nervios supraorbitario (A), lagrimal (B), infratroclear (C) y nasal externo (D). Reproducido con permiso de Santos Lasasa et al., Guía consenso sobre técnicas de infiltración anestésica. Neurología. 2017;32:316-30.

Ilustraciones de Esperanza González Perlado.



Bloqueo del nervio infratroclear

- **Anatomía.** El nervio infratroclear es una de las dos ramas en las que se divide el nervio nasociliar (rama, a su vez, de V1), y continúa su trayecto intraorbitario para emerger a través del ángulo superointerno de la órbita, justamente por debajo de la tróclea^{44,45}. Finalmente se divide en tres ramas que inervan la parte medial del párpado superior y el ángulo superointerno orbitario, la mitad ipsilateral del puente nasal y la carúncula lagrimal.
- **Técnica.** Se utiliza una jeringa de 1 ml con aguja de 30 G. El paciente permanecerá en decúbito supino, y el médico se situará en el lado contralateral al área de dolor. La aguja se introduce en la región medial de la órbita por encima de la carúncula lagrimal^{5,6,51} y a una profundidad de escasos milímetros, y se inyectan 0,5 ml de la solución anestésica (**Figura 3C**). Es aconsejable enfriar previamente la zona con hielo para reducir el riesgo de sangrado.

Bloqueo del nervio nasal externo

- **Anatomía.** Además del nervio infratroclear, del nervio nasociliar deriva el nervio etmoidal anterior, que penetra en la cavidad nasal y se divide en dos ramas: nervio nasal interno, que va hacia el tabique nasal, y nervio nasal externo, que discurre por la cara posterior del hueso nasal. El nervio nasal externo sale al tejido subcutáneo entre el borde inferior de este hueso y el cartílago lateral superior, y se dirige hacia el vértice de la nariz^{44,45} para recoger la sensibilidad de la región distal del dorso de la nariz, el vértice nasal y la porción medial del ala de la nariz.
- **Técnica.** El nervio nasal externo es fácilmente accesible en su punto de emergencia. Para el bloqueo se utilizan una jeringa de 1 ml y aguja de 30 G. Con el paciente en decúbito supino, el punto de inyección se localiza entre el hueso nasal y el cartílago lateral superior, a unos 7 mm de la línea media. La aguja se inserta a través del tejido subcutáneo y se dirige en sentido craneal, por delante del hueso nasal^{5,6,52} (**Figura 3D**). Seguidamente se inyecta un volumen de 0,5 ml de la solución anestésica. También es posible bloquear el nervio etmoidal anterior y sus ramas mediante la instilación intranasal de un anestésico local. No obstante, el efecto de la instilación intranasal puede ser más breve que el de la inyección anestésica.

Bloqueo del nervio infraorbitario

- **Anatomía.** El nervio infraorbitario es una rama terminal del nervio maxilar (V2). Abandona la órbita por el conducto infraorbitario, a través del hueso maxilar, y sale a la piel por el orificio infraorbitario^{44,45} para inervar la parte medial del párpado inferior, la mejilla, la parte más lateral del ala nasal y el labio superior.

- **Técnica.** Se recomienda utilizar jeringas de 1-2 ml y agujas de 25-30 G. La aguja debe introducirse a nivel del orificio infraorbitario, a unos 25 mm de la línea media y unos 6 mm por debajo del margen infraorbitario, dirigiéndose en sentido medial y craneal con una inclinación de 45°^{5,6} (**Figura 4A**). Posteriormente se introducen 0,5-1 ml del fármaco.

Bloqueo del nervio cigomaticofacial

- **Anatomía.** El nervio cigomaticofacial es una de las dos ramas en las que se divide el nervio cigomático (rama de V2) dentro de la órbita. Emerge a la superficie a través del orificio cigomaticofacial del hueso cigomático^{44,45}, y proporciona inervación sensitiva a la zona más prominente de la mejilla y la parte más lateral del párpado inferior.
- **Técnica.** El único caso descrito de neuralgia cigomaticofacial⁵³ respondió a un bloqueo del nervio realizado con aguja de 30 G y 1 ml de anestésico, y posiblemente un volumen de 0,5 ml pueda ser suficiente en otros casos. El punto de inyección se localizó sobre el orificio cigomaticofacial, unos 20 mm por fuera y 20 mm por debajo del canto lateral del ojo, y la aguja se insertó en sentido craneal.

Bloqueo del nervio auriculotemporal

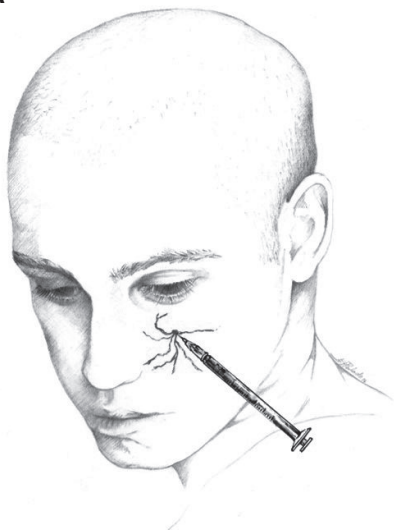
- **Anatomía.** El nervio auriculotemporal es la rama posterior del nervio mandibular (V3). Emerge al tejido subcutáneo facial por detrás de la articulación temporomandibular y asciende por delante del trago y por detrás de la arteria temporal superficial^{44,45} para inervar la región preauricular, parte anterior del pabellón auricular, conducto auditivo externo y región temporal.
- **Técnica.** Se recomienda emplear jeringas de 1-2 ml, agujas de 25-30 G y volúmenes anestésicos de entre 0,5 y 1,5 ml. Se han descrito distintos abordajes. Lo más sencillo es introducir la aguja con orientación craneal justamente por delante del trago y por detrás de la arteria temporal, o bien introducirla por delante de la arteria temporal y con orientación anterior, hacia el arco cigomático³⁻⁶ (**Figura 4B**). En ambos casos es importante localizar bien la arteria por palpación para evitar una punción accidental. Es posible combinar los dos abordajes, repartiendo entre ambos la solución anestésica.

Bloqueo del nervio mentoniano

- **Anatomía.** El nervio mentoniano es una rama terminal del nervio alveolar inferior, que procede a su vez de V3. Sale a la superficie a través del agujero mentoniano del hueso mandibular, situado a 10-15 mm por encima del



A



B

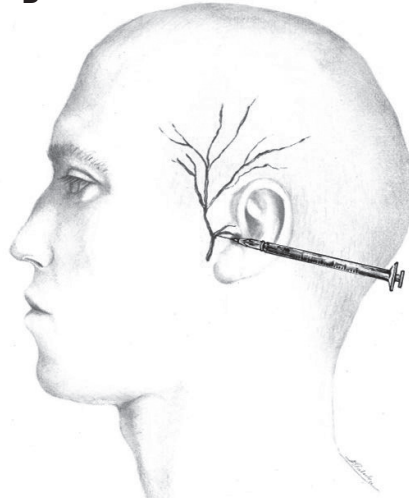


Figura 4. Puntos de inyección para los bloqueos de los nervios infraorbitario (A) y auriculotemporal (B). Reproducido con permiso de Santos Lasaosa *et al.*, Guía consenso sobre técnicas de infiltración anestésica. *Neurología*. 2017;32:316-30.

Ilustraciones de Esperanza González Perlado.

borde inferior de la mandíbula, cerca de los ápices de los premolares^{44,45}. Proporciona inervación a los tejidos blandos bucales anteriores al orificio y a la piel del labio inferior y del mentón.

- **Técnica.** Se han descrito un abordaje intraoral y un abordaje percutáneo^{6,54}, que se pueden emplear de forma aislada o en combinación. La técnica intraoral se lleva a cabo retrayendo el labio del paciente y girándole la cabeza ligeramente hacia el lado contrario; la aguja se introduce unos 5 mm en el surco gingivolabial y a la altura del orificio mentoniano, en línea con el segundo premolar o entre el primer y segundo premolar. La técnica percutánea requiere localizar el orificio mentoniano por palpación en superficie, a unos 10-15 mm por encima del borde inferior de la mandíbula; la aguja se inserta sobre este punto y se dirige hacia delante, en dirección hacia el mentón. Habitualmente se utilizan agujas de 25-27 G (aunque es posible utilizar agujas de 30 G) y se inyectan entre 0,5 y 2,5 ml de solución anestésica.

Seguridad de los bloqueos

Contraindicaciones y precauciones

El uso de los bloqueos anestésicos está contraindicado en pacientes con antecedente de reacción alérgica a anestésicos locales, o si existe un defecto óseo por antecedente traumático o quirúrgico (la penetración del agente anestésico podría ocasionar una disminución del nivel de consciencia)⁴⁻⁶.

Los tratamientos antiagregantes o anticoagulantes no suponen una contraindicación, aunque sí se debe asegurar una buena hemostasia, si es necesario con medidas físicas (compresión mecánica o frío local). Los pacientes que previamente hayan sufrido síncope no deben acudir en ayunas y deben situarse en las proximidades de una camilla cuando la técnica no se realiza en decúbito, como ocurre con el bloqueo del NOM⁴⁻⁶.

Reacciones adversas

Los bloqueos anestésicos son procedimientos relativamente seguros, de modo que las reacciones adversas suelen ser leves, predecibles y transitorias⁴⁻⁶ (**Tabla IV**). Las más comunes son los síncope o presíncope por reacción vagal, que se suelen resolver con unos minutos de reposo en la camilla de la consulta, y el dolor local durante unos días en el punto de inyección, sobre todo cuando se emplean las agujas de mayor grosor. El uso de corticoides puede provocar la aparición de cambios tróficos en la zona, como alopecia, atrofia cutánea o hipocromía.

INFILTRACIONES DE TOXINA BOTULÍNICA

La infiltración de onabotulinumtoxinA (OnabotA) es uno de los recursos terapéuticos más utilizados en las unidades de cefaleas y en las consultas monográficas. Actualmente se considera uno de los tratamientos con mayor grado de evidencia para la migraña crónica, y su aplicación se ha extendido a otras cefaleas y a otros cuadros de dolor craneofacial.

Mecanismo de acción de onabotulinumtoxinA

OnabotA es una molécula formada por dos cadenas polipeptídicas, y es una de las formas de toxina botulínica tipo A (perteneciente a la familia de neurotoxinas sintetizadas por la bacteria *Clostridium botulinum*). En las terminaciones



Tabla IV. Principales reacciones adversas de los bloqueos anestésicos

Reacción adversa	Medidas de prevención/Actitud
Síncope o presíncope	Evitar la realización del bloqueo en ayunas Practicar en decúbito siempre que sea posible Evitar lidocaína a dosis altas (5%) Si cuadro vasovagal, adoptar decúbito o Trendelenburg y, si no hay respuesta, considerar atropina y fluidoterapia
Dolor en el punto de inyección	Utilizar aguja de calibre fino Realizar movimientos lentos y evitar movimientos laterales Compresión y frío local
Hematoma	Atención con tratamientos antiagregantes/anticoagulantes Localizar por palpación estructuras arteriales Compresión y frío local
Infección local	Asegurar medidas de asepsia
Cambios tróficos	Precaución con el uso de corticoides Evitar corticoides en territorio trigeminal
Reacciones alérgicas	Contraindicación de bloqueo con anestésicos si antecedentes de alergia (se puede usar solo corticoide). Si anafilaxia, adrenalina 0,3-0,5 mg, medidas de soporte y traslado
Infiltración intradural con pérdida de consciencia	Contraindicación de bloqueos en caso de defecto óseo por antecedentes traumáticos o quirúrgicos

Adaptada de Santos Lasaosa *et al.*⁵.

nerviosas OnabotA escinde la proteína SNAP-25, necesaria para la fusión de las vesículas sinápticas con la membrana plasmática. En las fibras C, OnabotA bloquea la liberación periférica de péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), sustancia P y glutamato, además de la traslocación de los receptores de membrana TRPV1 y P2X3 hacia la superficie. OnabotA podría ejercer su efecto antinociceptivo a través de estos mecanismos, reduciendo la sensibilización periférica e, indirectamente, la sensibilización central⁵⁵.

Presentación, conservación y preparación

OnabotA se comercializa con el nombre de Botox® en viales al vacío, donde se encuentra en forma de polvo fino de color blanco grisáceo formando una circunferencia visible en el fondo. Existen viales de 50, 100 y 200 unidades (U). Para asegurar la estabilidad de la molécula, los viales se deben conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C) o en congelador (entre -5 °C y -20 °C)⁵⁶.

Tabla V. Tabla de dilución para viales de Botox® de 50, 100 y 200 unidades (U)

Viales	Volumen de diluyente*	Concentración resultante
50 U	1 ml	5 U/0,1 ml
100 U	2 ml	5 U/0,1 ml
200 U	4 ml	5 U/0,1 ml

*Suero fisiológico (cloruro sódico 0,9%).

Antes de la inyección, el producto debe disolverse en suero fisiológico (solución salina al 0,9%). Hay que calcular la cantidad apropiada de suero para que la solución final contenga 5 U de OnabotA por cada 0,1 ml (Tabla V). Con una jeringa de capacidad adecuada y una aguja de carga (18-20 G), se introduce el volumen necesario en el interior del vial, retirando antes la cubierta de seguridad que cubre el vial e insertando la aguja a través del tapón de caucho. Dado que el vial cerrado viene sellado al vacío, una vez insertada la aguja la solución salina es aspirada de forma inmediata. Para mezclar las moléculas de OnabotA con la solución salina, se deben hacer ligeros movimientos de rotación, sujetando el vial con la mano y girando la muñeca suavemente en círculos durante unos segundos. Es importante no agitar el vial de forma enérgica para no desnaturalizar la proteína. A continuación, se desconecta la jeringa de la aguja de carga y se sustituye por la jeringa de inyección, con la que se recoge la solución resultante, o bien se extraen tanto la jeringa como la aguja para un uso posterior de la solución. Una vez reconstituida, la solución debe inyectarse inmediatamente o bien conservarse refrigerada a una temperatura de 2-8 °C en el vial original, durante un tiempo máximo de 24 horas. Si se va a conservar, debe anotarse en la etiqueta la fecha de reconstitución, así como el volumen de suero fisiológico empleado en la dilución.

Para la inyección se emplearán jeringas de 1 ml. Con estas jeringas se extrae la solución reconstituida del vial, conectándolas a la aguja de carga insertada en el tapón. Para extraer bien el líquido conviene dejar el vial boca abajo, y puede ser de ayuda colocar la aguja de carga sobre una de las dos ranuras interiores del tapón de caucho. Una vez extraído el volumen necesario, la jeringa se desconecta y se cambia la aguja por una más fina de 30 G y de 0,5 pulgadas (1,27 cm), que será la que se utilice para pinchar al paciente.



Onabotulinumtoxina en la migraña crónica

Indicaciones

Actualmente Botox® tiene indicación como tratamiento preventivo de la migraña crónica en pacientes adultos que no hayan respondido adecuadamente a los fármacos preventivos orales de la migraña o que no los toleren⁵⁵ (**nivel de evidencia I, grado de recomendación A**). La eficacia de OnabotA en la migraña crónica quedó demostrada con la publicación de los dos ensayos clínicos fase III del programa PREEMPT en el año 2010^{57,58}. El tratamiento activo con OnabotA produjo mejorías en distintos parámetros clínicos de la cefalea (como el número de días al mes de cefalea, el número de días de dolor moderado o intenso, el número de días de migraña y las horas acumuladas de cefalea), y sus beneficios se extendieron a las medidas de discapacidad y de calidad de vida. El inicio del efecto puede tener un período de latencia de varios días, si bien muchos pacientes experimentan una reducción de la frecuencia de cefaleas desde la primera semana⁵⁹. En algunas series, el mayor tiempo de evolución de la migraña o de la situación de cronicidad se ha asociado con peores tasas de respuesta⁶⁰⁻⁶², lo que hace aconsejable que el tratamiento con OnabotA se inicie de manera precoz.

De forma genérica, el GECSEN recomienda iniciar el tratamiento con OnabotA en todos aquellos pacientes con migraña crónica que presenten intolerancia o falta de respuesta a un mínimo de dos tratamientos preventivos. No obstante, cada caso debe considerarse de forma individual, teniendo en cuenta el tiempo de evolución, la comorbilidad con otras enfermedades y el uso habitual de otros tratamientos.

Técnica

La técnica de infiltración se basa en el paradigma PREEMPT⁶³. En este paradigma se han definido unos **puntos fijos**, independientes de la localización del dolor. En total son 31 puntos, que se sitúan en músculos específicos de la cabeza y el cuello (**Tabla VI; Figuras 5 y 6**). Aunque las referencias anatómicas son musculares, en realidad este protocolo tiene como objetivo la desensibilización de las terminaciones nerviosas pericraneales (nervios supraorbitario y supratroclear, auriculotemporal, occipitales y cervicales). En cada punto se infiltran 5 U de Botox® (0,1 ml), de modo que la dosis mínima que se administra es de 155 U. Con la excepción del músculo prócer, que se inyecta en un único punto sobre la línea media, se deben inyectar todos los músculos en ambos lados, realizando la mitad de las inyecciones en el lado derecho y la otra mitad en el izquierdo.

Tabla VI. Paradigma de inyección PREEMPT: dosis y puntos fijos

Orden	Músculo	Posición del paciente	Número de puntos	Número de unidades (U)*
A	Corrugador	Supino, cabeza en posición neutra	2 (1 a cada lado)	10 (5 por lado)
B	Prócer	Supino, cabeza en posición neutra	1	5
C	Frontal	Supino, cabeza en posición neutra	4 (2 a cada lado)	20 (10 por lado)
D	Temporal	Supino, cabeza girada en sentido contrario	8 (4 a cada lado)	40 (20 por lado)
E	Occipital	Sedestación	6 (3 a cada lado)	30 (15 por lado)
F	Cervicales paraespinales	Sedestación	4 (2 a cada lado)	20 (10 por lado)
G	Trapezio	Sedestación	6 (3 a cada lado)	30 (15 por lado)
			Total: 31 puntos	Total: 155

*En cada punto se inyectan 5 U (0,1 ml).

Después de limpiar la piel con un antiséptico, en cada punto la aguja se inserta en el músculo correspondiente, con cuidado de no tocar el periostio para no provocar dolor. Tras asegurar que la aguja no se ha introducido en un vaso sanguíneo, se inyectan 0,1 ml de la dilución. Si al extraer la aguja se produce algo de sangrado, se aplica una presión suave con una gasa durante unos segundos.

Los músculos corrugador, prócer, frontal y temporal se inyectan con el paciente tumbado, mientras que el occipital, los cervicales y el trapecio se inyectan con el paciente sentado. A continuación se describe la técnica de infiltración de estos músculos. Las referencias que se dan son orientativas: se debe tener en cuenta la variabilidad anatómica individual, así como los resultados de infiltraciones previas.

- **Corrugador.** El músculo corrugador de cada lado se infiltra en su porción medial, que está situada sobre la vertiente medial del arco supraorbitario, justo por encima de la salida del nervio supratroclear. Para confirmar su localización, se pide al paciente que frunza el ceño y se pellizca el músculo entre los dedos pulgar e índice de la mano no dominante. La aguja debe introducirse en el vientre muscular, para lo cual se recomienda que lleve una orientación perpendicular a la superficie, sin llegar a alcanzar el periostio, y con el bisel hacia arriba (**Figura 5**); no obstante, algunos inyectoros la insertan con un

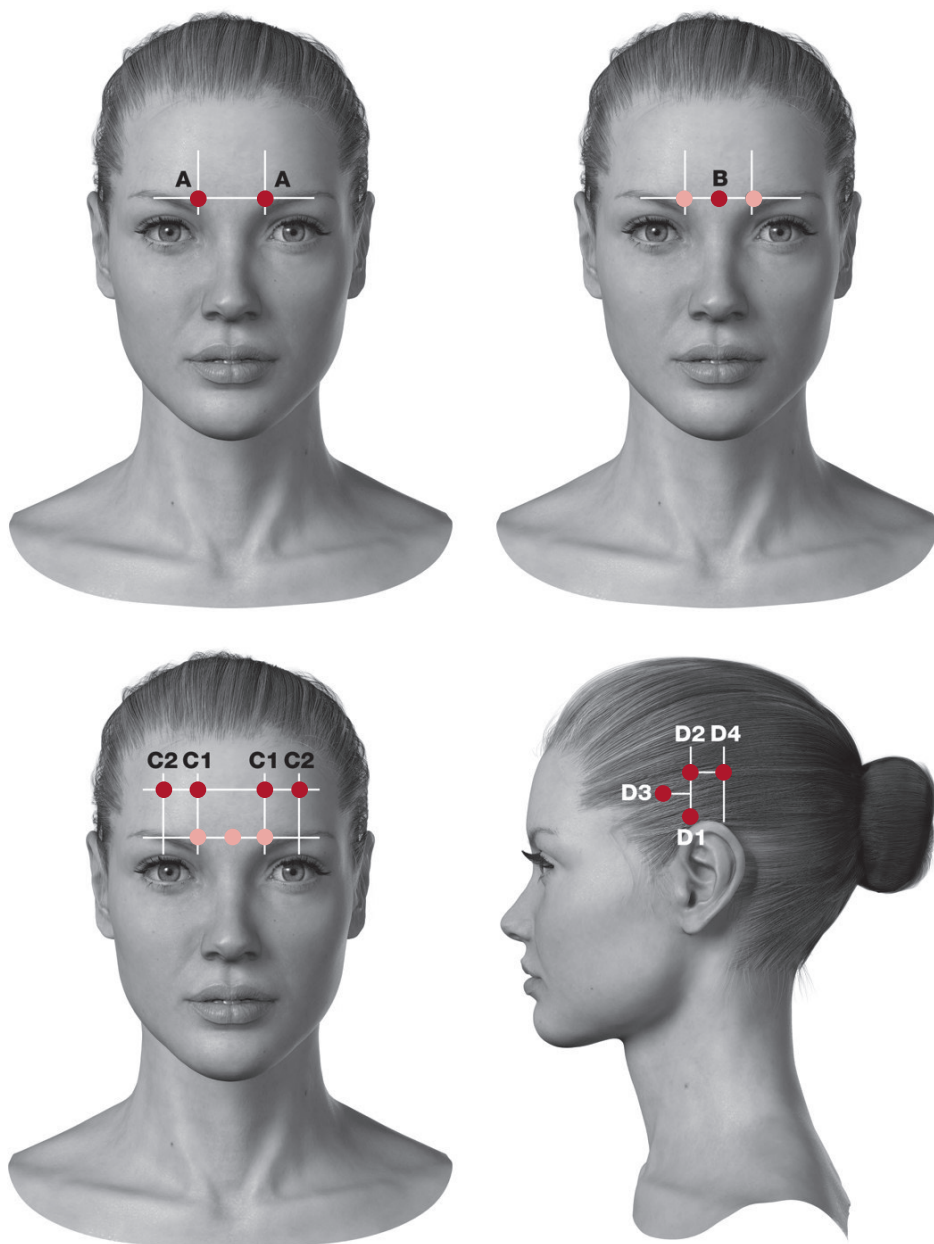


Figura 5. Puntos fijos de inyección de onabotulinumtoxinA según el protocolo PREEMPT con el paciente en posición supina: A, corrugadores; B, prócer; C, frontal; D, temporal. Imágenes cedidas por Allergan PLC. Todos los derechos reservados.

ángulo de inclinación en dirección craneal. Si la infiltración se lleva a cabo de forma correcta, se debilita la acción depresora del músculo corrugador. Con este efecto se consigue compensar la pérdida de función del músculo frontal y se evita la caída de la ceja.

- ▶ **Prócer.** Este músculo se sitúa sobre la línea media, en el entrecejo, y se activa conjuntamente con los músculos corrugadores cuando el paciente frunce el ceño. Para inyectarlo la aguja se introduce en un punto equidistante entre los puntos de inyección de los corrugadores. Se recomienda que la aguja lleve orientación perpendicular a la superficie, si bien algunos inyectores la insertan con un ángulo de inclinación en dirección craneal. En todo caso, hay que procurar no sobrepasar el músculo prócer para evitar la inyección excesiva en el músculo frontal (**Figura 5**).
- ▶ **Frontal.** Este músculo se infiltra en el tercio superior de la frente, con dos inyecciones a cada lado. El punto medial se sitúa por encima del punto de inyección del músculo corrugador, a una distancia mínima de 1-2 traveses de dedo (1,5-3 cm). El punto lateral se sitúa por fuera del punto medial, a una distancia aproximada de un través de dedo, quedando más o menos en línea con el borde lateral de la córnea (**Figura 5**). Para pinchar estos puntos la aguja se orienta en dirección craneal formando un ángulo de unos 45° con la superficie. Si las inyecciones del músculo frontal se realizan en localizaciones excesivamente bajas se favorece la aparición de ptosis palpebral o pseudoptosis y la caída de las cejas; cuando la debilidad del frontal hace que caiga la porción medial de la ceja, puede producirse una contracción compensadora de la porción lateral del músculo frontal, con elevación del extremo lateral de la ceja. Para evitar estos efectos debe asegurarse que se infiltra correctamente el músculo corrugador; además, puede ser útil desplazar hacia fuera el punto de inyección lateral del músculo frontal.
- ▶ **Temporal.** Cada músculo temporal recibe cuatro inyecciones. Dos puntos de inyección se sitúan sobre una línea vertical imaginaria que atraviesa el trago: el primero se localiza dos traveses de dedo por encima del trago y el segundo 1-2 traveses de dedo por encima. El tercer punto de inyección se sitúa un través de dedo por delante, a media altura entre los dos anteriores y por detrás de la línea de inserción del pelo. El último punto se encuentra a la misma altura que el segundo, y un través de dedo por detrás, en línea con la porción superior del pabellón auditivo (**Figura 5**). Estas inyecciones se deben realizar con la aguja formando un ángulo de 45° con la superficie y en dirección hacia la región occipital. Si las infiltraciones repetidas causan atrofia del músculo temporal, las inyecciones deben desplazarse hacia atrás y separarse de la línea de inserción del pelo.
- ▶ **Occipital.** En la región occipital se inyectan tres puntos a cada lado, por encima de la línea imaginaria que une la protuberancia occipital externa con la

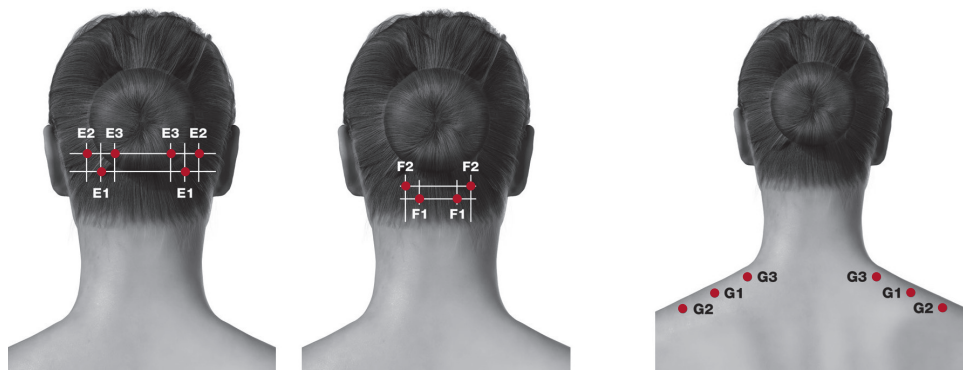


Figura 6. Puntos fijos de inyección de onabotulinumtoxinA según el protocolo PREEMPT con el paciente en sedestación: E, occipitales; F, cervicales paraespinales; G, trapecio. Imágenes cedidas por Allergan PLC. Todos los derechos reservados.

apófisis mastoides. El primer punto se sitúa sobre el punto medio de dicha línea. Los otros dos puntos se sitúan más altos que el anterior, a una distancia de un través de dedo y en diagonal, en las posiciones de las 2 y las 10 de las agujas del reloj (**Figura 6**). Para estas inyecciones la aguja se inserta con un ángulo de unos 45° y en dirección craneal. Si los puntos de inyección se sitúan demasiado bajos, los pacientes pueden experimentar dolor o debilidad cervical.

- **Cervicales paraespinales.** En la región cervical hay dos puntos de inyección a cada lado, que deben ser altos y próximos a la escama occipital. La primera inyección se sitúa 1 cm por fuera de la línea media y unos 3 cm (dos traveses de dedo) por debajo de la protuberancia occipital. La segunda se separa de la primera un través de dedo, en diagonal hacia arriba y hacia afuera (**Figura 6**). En esta localización las inyecciones deben seguir un trayecto superficial, con un ángulo de 45° y con orientación craneal. Las inyecciones demasiado bajas o demasiado profundas podrían provocar debilidad muscular y dolor en el cuello.
- **Trapecio.** En el trapecio, se inyectan tres puntos a cada lado. El primer punto se identifica dividiendo visualmente la parte superior del músculo trapecio desde el punto de inflexión del cuello (línea del collar) hasta el acromion (articulación acromioclavicular); el punto medio de este segmento es donde debe realizarse la primera inyección. La segunda inyección se sitúa en el punto medio entre el primer punto de inyección y el acromion. La tercera inyección debe realizarse en el punto medio entre el primer punto de inyección y la línea del collar (**Figura 6**). Las inyecciones del trapecio deben ser superficiales, con la aguja horizontal. Las inyecciones demasiado altas o demasiado profundas pueden causar debilidad de los músculos del cuello y dolor cervical.

Además de los puntos fijos se contempla la infiltración en **puntos adicionales**, lo que permite optimizar el tratamiento en algunos pacientes.

Según la ficha técnica pueden inyectarse hasta 40 U adicionales, de modo que la dosis máxima sería de 195 U en un total de 39 puntos. En principio, estos puntos adicionales deberían seguir la estrategia *follow-the-pain* de los ensayos PREEMPT-1 y PREEMPT-2, situándose en áreas de dolor localizadas en uno o ambos lados sobre los músculos temporales (hasta 2 puntos), occipitales (hasta 2 puntos) o trapecios (hasta 4 puntos)^{57,58}. En la práctica se ha visto que la administración de dosis altas de OnabotA en el músculo trapecio se asocia a la aparición de debilidad o dolor del cuello, por lo que últimamente se recomienda que los puntos adicionales se distribuyan por los músculos temporales y/o los músculos occipitales⁶³. Aunque no se incluye como parte del protocolo PREEMPT, en pacientes con bruxismo se pueden infiltrar también los músculos maseteros⁶⁴⁻⁶⁶, con dosis de entre 15 y 30 U a cada lado (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación GECSEN**).

La dosis de 195 U puede ser más efectiva que la de 155 U. En un estudio prospectivo y abierto en el que se administraron dosis de 195 U desde el primer ciclo y a lo largo de 2 años, se registraron mejores respuestas clínicas que en una cohorte histórica que había sido tratada con dosis de 155 U⁶⁷.

Evaluación de la respuesta y manejo a largo plazo

Para valorar la respuesta de los pacientes con migraña crónica al tratamiento con OnabotA de forma objetiva hay que recurrir a calendarios de cefaleas. La variable más empleada es el número de días de dolor de cabeza al mes, si bien deben tenerse en cuenta otros factores como la intensidad del dolor, la discapacidad causada por la cefalea, la respuesta a los tratamientos sintomáticos y las preferencias del paciente. Tradicionalmente se ha considerado que los pacientes respondedores son aquellos en los que la frecuencia de cefaleas se reduce al menos un 50%⁶⁸, aunque existen propuestas que reducen ese porcentaje al 30%⁶⁹.

En el primer año las infiltraciones deben repetirse con intervalos de 3 meses. Aun cuando no se obtenga una respuesta satisfactoria tras la primera infiltración, se aconseja completar al menos tres ciclos de tratamiento⁵⁵, puesto que los porcentajes de respondedores ascienden con el segundo y el tercer ciclo⁶⁸ (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación GECSEN**). Por otro lado, se recomienda utilizar dosis de 195 U tras una primera infiltración, o tras infiltraciones sucesivas, cuando no ha habido respuesta a las dosis más bajas o cuando la respuesta ha sido subóptima o insuficiente en el tiempo^{55,70} (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación GECSEN**).



Después de un año de tratamiento, en torno al 70-80% de los pacientes muestran una reducción en el número de días de cefalea y de migraña de más del 50% con respecto a su situación basal^{62,71,72}. En los ciclos posteriores la eficacia del tratamiento puede seguir aumentando, pero el incremento del beneficio es menor⁷³⁻⁷⁵. En seguimientos a largo plazo se ha observado que la mitad de los pacientes necesitan continuar con infiltraciones trimestrales después del primer año, mientras que un 40% pueden separarlas 4 meses y un 10% pueden suspender el tratamiento⁷².

Seguridad

La seguridad y tolerabilidad del tratamiento con OnabotA mediante el protocolo PREEMPT quedó demostrada en los ensayos clínicos de fase III que dieron lugar a esta indicación, con una tasa de abandono por reacciones adversas del 3,3%. Solamente un 29,4% de los pacientes comunicaron efectos adversos relacionados con el tratamiento, que en todos los casos fueron transitorios, y en su mayor parte fueron leves o moderados. Los que se registraron con mayor frecuencia fueron dolor cervical (6,7%), debilidad muscular (5,5%), ptosis palpebral (3,2%), dolor en el punto de inyección (3,2%) y cefalea en los días posteriores a la infiltración (2,9%)^{57,58}. Los estudios de práctica clínica real han confirmado la baja incidencia de eventos adversos⁷²⁻⁷⁵. En seguimientos a largo plazo, esta incidencia desciende con los ciclos sucesivos⁷⁶. Se han comunicado dos casos de atrofia del músculo temporal después de más de 5 años de tratamiento⁷⁵.

Onabotulinumtoxina en otras cefaleas y neuralgias

En los últimos años se ha extendido el uso compasivo de OnabotA para el tratamiento de otras cefaleas primarias distintas de la migraña crónica, así como en la neuralgia del trigémino y en otros cuadros de dolor craneofacial^{77,78}. En estas circunstancias, el fármaco se utiliza con una indicación diferente a las establecidas en su ficha técnica, por lo que el médico responsable debe justificar su uso en la historia clínica, informar adecuadamente al paciente y obtener su consentimiento. En la **Tabla VII** se resumen estas indicaciones de uso compasivo y sus protocolos de infiltración.

Migraña episódica de alta frecuencia

En un estudio prospectivo se evaluó la efectividad de OnabotA administrada según el protocolo PREEMPT en pacientes con migraña episódica de más de 10 días de dolor al mes y con falta de respuesta o mala tolerancia a los preventivos orales, comparándola con la respuesta obtenida en pacientes con migraña crónica.

Tabla VII. Indicaciones y protocolo para el uso compasivo de toxina botulínica tipo A en algunas cefaleas primarias distintas de la migraña crónica y en la neuralgia del trigémino*

Entidad	Protocolo	Dosis total recomendada	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Migraña episódica de alta frecuencia	PREEMPT	155-195 U	IV	GECSSEN
Cefalea en racimos	PREEMPT	155-195 U	IV	GECSSEN
	Ipsilateral al dolor (bilateral en la región frontal)	50 U		
	Ganglio esfenopalatino	25-50 U		
Hemicránea continua	PREEMPT	155-195 U	IV	GECSSEN
SUNCT	Región orbitaria (± hemifacies ipsilateral)	40-70 U	IV	GECSSEN
Cefalea numular	4 puntos periféricos + 1 punto central ¹	25 U†	IV	GECSSEN
Neuralgia del trigémino	Dermatomas afectados (± cavidad oral)	25-75 U	I	A

*Indicación en situaciones de refractariedad y/o mala tolerancia al tratamiento convencional. En cefalea numular podría usarse como tratamiento de primera línea, como alternativa a los fármacos orales.

¹En la cefalea numular, el número de puntos y las dosis podrían modificarse según el tamaño del área sintomática.

Los pacientes con migraña episódica experimentaron una mejoría significativa en la frecuencia de cefaleas a los 6 meses, logrando las mismas tasas de mejoría que los pacientes con migraña crónica a los 12 meses⁷⁹.

Se recomienda utilizar OnabotA en los pacientes con migraña episódica de alta frecuencia que no respondan a otros tratamientos preventivos descritos para la migraña o que no los toleren. El patrón de infiltración seguirá el protocolo PREEMPT, con dosis entre 155 y 195 U (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación GECSSEN**).

Cefalea en racimos

Son pocos los trabajos publicados en relación con el uso de OnabotA en cefalea en racimos, y no existen ensayos clínicos controlados con placebo. Se trata de



casos aislados o pequeñas series de pacientes con cefalea en racimos episódica o crónica, en los que se han utilizado diferentes protocolos (PREEMPT o no PREEMPT) y diferentes dosis⁷⁷. Varios pacientes han experimentado mejorías, que en algunos casos podrían deberse a la propia remisión de la enfermedad o a un efecto placebo. La serie más larga incluyó 17 pacientes con cefalea en racimos refractaria, que se trataron según el protocolo PREEMPT; en 10 de ellos se redujeron los minutos de dolor más de un 50%⁸⁰. En algunos de los casos publicados se han empleado dosis más bajas (50 U o menos), distribuidas preferentemente en el lado ipsilateral al dolor^{81,82}. En un ensayo prospectivo no controlado que incluyó siete pacientes con cefalea en racimos crónica refractaria, se inyectaron 25 o 50 U de OnabotA directamente sobre el ganglio esfenopalatino mediante un dispositivo de navegación quirúrgica, en uno o en varios ciclos; en cinco pacientes se redujo la frecuencia de los episodios de cefalea en más de un 50%⁸³.

La OnabotA podría utilizarse como tratamiento adyuvante en la cefalea en racimos con respuesta insuficiente o mala tolerancia al tratamiento convencional, especialmente en la cefalea en racimos crónica (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación GECSEN**). Las dosis y los puntos de infiltración no están claramente establecidos, pero parece razonable realizar las infiltraciones según el protocolo PREEMPT.

Otras cefaleas trigémino-autonómicas

Aparte de algunas observaciones aisladas, existe una serie abierta de nueve pacientes con hemicránea continua y mala tolerancia a la indometacina que fueron tratados con OnabotA mediante el protocolo PREEMPT; cinco pacientes mostraron una respuesta satisfactoria, con una reducción de más del 50% del número de días de dolor moderado o intenso⁸⁴. Respecto a la hemicránea paroxística, se ha comunicado un único caso con respuesta a la infiltración de 30 U de toxina botulínica en la región temporal ipsilateral⁸⁵. Por otra parte, se han publicado dos casos de SUNCT con respuesta a toxina botulínica tipo A; en uno de ellos se inyectaron 40 U alrededor de la órbita ipsilateral⁸⁶ y el otro recibió 70 U distribuidas en el lado del dolor entre el área periorbitaria, la región temporal, la región malar y la encía superior⁸⁷.

Aunque la evidencia es escasa, se puede considerar la utilización de OnabotA en pacientes con hemicránea continua o hemicránea paroxística que presenten intolerancia a la indometacina o respuesta insuficiente a las dosis habituales de este fármaco; para la hemicránea continua se recomienda utilizar el protocolo PREEMPT (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación GECSEN**). En los pacientes con SUNCT refractario a los tratamientos habituales, también se puede

plantear la administración de OnabotA; estos casos podrían responder a dosis bajas (en torno a 40-70 U) inyectadas en puntos de la región periorbitaria y/o la hemifacies ipsilateral (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación GECSEN**).

Cefalea numular

En la cefalea numular la OnabotA es uno de los tratamientos preventivos más prometedores, si bien hasta la fecha no se han realizado ensayos clínicos controlados. En la literatura médica hay varias descripciones de pacientes tratados con infiltraciones de toxina botulínica tipo A con buena respuesta^{77,88}. La serie más larga la ha publicado recientemente un grupo español, que incluyó 53 pacientes de cefalea numular con más de 10 días de dolor al mes, la mayoría de ellos con fracasos previos de uno o de varios preventivos orales. Los pacientes recibieron 25 U de OnabotA, que se distribuyeron entre un punto central y cuatro puntos periféricos sobre el área de dolor. Tras la infiltración disminuyeron los valores medios de los días de dolor, los días de dolor intenso y los días de medicación sintomática; además, en las tres cuartas partes de los pacientes la reducción de los días de dolor fue superior al 50% y en la mitad fue de, al menos, un 75%. Una minoría de pacientes tuvo efectos adversos leves (como dolor en los puntos de inyección, dolor muscular o sangrado local), pero en general la tolerancia fue excelente⁸⁹.

Las infiltraciones de OnabotA constituyen una opción terapéutica en los pacientes con cefalea numular. Se debe plantear el tratamiento con OnabotA cuando exista una falta de respuesta o de tolerancia a los preventivos orales; también puede plantearse como primera opción, dado que ningún otro tratamiento está avalado por ensayos clínicos controlados (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación GECSEN**). De forma genérica, se propone inyectar en cinco puntos, a razón de 2,5-5 U por punto, cuatro en el perímetro de la zona dolorosa y uno en el centro (**Figura 7**). No obstante, el número de puntos y la dosis de OnabotA se podrían ajustar dependiendo del tamaño y de la localización del área sintomática.

Neuralgia del trigémino y otros cuadros de dolor craneofacial

En la literatura especializada pueden encontrarse casos clínicos y series de casos, estudios abiertos y ensayos clínicos aleatorizados que avalan el uso de la toxina botulínica tipo A en la neuralgia del trigémino refractaria a los fármacos orales^{77,90}. Las infiltraciones de toxina botulínica han demostrado eficacia tanto en la reducción de la intensidad del dolor como en la disminución de la frecuencia de los ataques. En los últimos años se han publicado cuatro ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, en los que se han administrado dosis de toxina botulínica entre 25 y 75 U a pacientes con

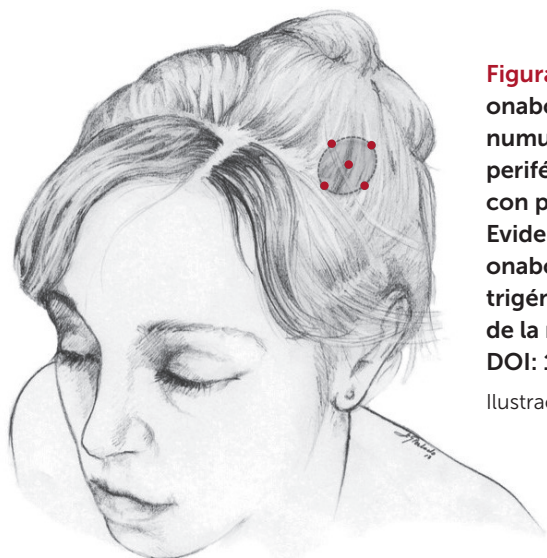


Figura 7. Esquema de infiltración de onabotulinumtoxinA en la cefalea numular en cinco puntos (cuatro periféricos y uno central). Reproducido con permiso de Santos Lasaosa *et al.*, Evidencia y experiencia del uso de onabotulinumtoxinA en neuralgia del trigémino y cefaleas primarias distintas de la migraña crónica. *Neurología*. 2017. DOI: 10.1016/j.nrl.2017.09.003.

Ilustración de Esperanza González Perlado.

neuralgia del trigémino clásica o idiopática como terapia adyuvante⁹¹⁻⁹⁴. Las dosis se han inyectado por vía subcutánea o intradérmica, distribuidas en varios puntos del área afectada; además, en uno de los ensayos se añadieron puntos de infiltración submucosos dentro de la cavidad oral⁹⁴. En el ensayo de mayores dimensiones se aleatorizaron 84 pacientes en tres brazos para recibir placebo, dosis de 25 U o dosis de 75 U. No se encontraron diferencias significativas en relación con las dosis; la proporción de pacientes que experimentaron una reducción mayor del 50% en la escala de dolor fue del 70% para el grupo tratado con 25 U y del 86% para el grupo tratado con 75 U⁹⁴. Las reacciones adversas generalmente han sido leves y transitorias, y fundamentalmente han consistido en asimetría facial y en edema o hematoma en los puntos de inyección.

Se recomienda utilizar infiltraciones de toxina botulínica tipo A en pacientes con neuralgia del trigémino clásica o idiopática que no respondan adecuadamente al tratamiento farmacológico convencional (**nivel de evidencia I, grado de recomendación A**). La dosis recomendada es de 25-75 U, que se debe distribuir sobre el dermatoma o los dermatomas afectados en varios puntos, separados entre sí unos 15 mm, y con inyecciones de 2,5-5 U por punto (**Figura 8**). Se puede ampliar el mapa de infiltración a puntos gatillo de la cavidad oral. Se propone, además, la infiltración de algunos puntos de la hemifacies contralateral para reducir el riesgo de asimetría facial (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación GECSEN**).

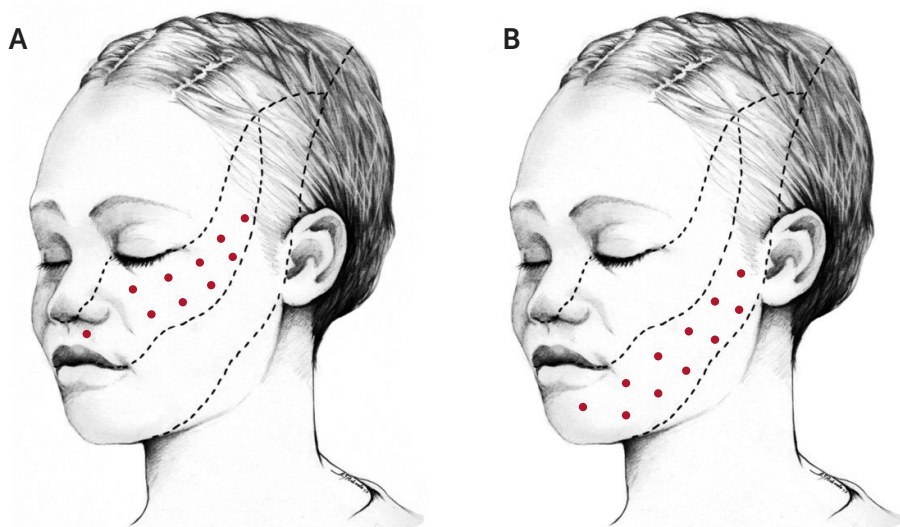


Figura 8. Esquema de infiltración de onabotulinumtoxinA en la neuralgia del trigémino: dermatoma V2 (A); dermatoma V3 (B). Reproducido con permiso de Santos Lasaosa *et al.*, Evidencia y experiencia del uso de onabotulinumtoxinA en neuralgia del trigémino y cefaleas primarias distintas de la migraña crónica. *Neurología*. 2017. DOI: 10.1016/j.nrl.2017.09.003.

Ilustraciones de Esperanza González Perlado.

Existen algunas evidencias de que las infiltraciones de toxina botulínica tipo A podrían ser asimismo efectivas en la neuralgia trigeminal postherpética⁹⁵, la odontalgia atípica⁹⁶ y la neuralgia occipital⁹⁷, pero hasta la fecha solamente se han descrito casos aislados o series cortas.

Bibliografía

1. Blumenfeld A, Ashkenazi A, Grosberg B, Napchan U, Narouze S, Nett B, et al. Patterns of use of peripheral nerve blocks and trigger point injections among headache practitioners in the USA: Results of the American Headache Society Interventional Procedure Survey (AHS-IPS). *Headache*. 2010;50:937-42.
2. Ashkenazi A, Blumenfeld A, Napchan U, Narouze S, Grosberg B, Nett R, et al. Peripheral nerve blocks and trigger point injections in headache management-a systematic review and suggestions for future research. *Headache*. 2010;50:943-52.
3. Levin M. Nerve blocks in the treatment of headache. *Neurotherapeutics*. 2010;7:197-203.
4. Blumenfeld A, Ashkenazi A, Napchan U, Bender SD, Klein BC, Berliner R, et al. Expert consensus recommendations for the performance of peripheral nerve blocks for headaches-a narrative review. *Headache*. 2013;53:437-46.
5. Santos Lasaosa S, Cuadrado Pérez ML, Guerrero Peral AL, Huerta Villanueva M, Porta-Etessam J, Pozo-Rosich P, et al. Guía consenso sobre técnicas de infiltración anestésica de nervios pericraneales. *Neurología*. 2017;32:316-30.



6. Belvis Nieto R, Cuadrado Pérez ML, González García N. Bloqueos anestésicos. En: Belvis R, ed. Manual práctico de procedimientos invasivos y quirúrgicos en cefaleas y neuralgias. Madrid: IMC; 2018; p. 23-40.
7. Santos-Lasaosa S, Gago Veiga A, Guerrero Peral AL, Viguera Romero J, Pozo-Rosich P. Patrones de bloqueo anestésico de nervios pericraneales en el paciente con cefalea. *Neurología*. 2018;33:160-4.
8. Busch V, Jakob W, Juergens T, Schulte-Mattler W, Kaube H, May A. Functional connectivity between trigeminal and occipital nerves revealed by occipital nerve blockade and nociceptive blink reflexes. *Cephalalgia*. 2006;26:50-5.
9. Inan LE, Inan N, Karadas Ö, Gül HL, Erdemoğlu AK, Türkel Y, et al. Greater occipital nerve blockade for the treatment of chronic migraine: A randomized, multicenter, double-blind, and placebo-controlled study. *Acta Neurol Scand*. 2015;132:270-7.
10. Palamar D, Uluduz D, Saip S, Erden G, Unalan H, Akarirmak U. Ultrasound-guided greater occipital nerve block: an efficient technique in chronic refractory migraine without aura? *Pain Physician*. 2015;18:153-62.
11. Cuadrado ML, Aledo-Serrano Á, Navarro P, López-Ruiz P, Fernández-de-Las-Peñas C, González-Suárez I, et al. Short-term effects of greater occipital nerve blocks in chronic migraine: A double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Cephalalgia*. 2017;37:864-72.
12. Gul HL, Ozon AO, Karadas O, Koc G, Inan LE. The efficacy of greater occipital nerve blockade in chronic migraine: A placebo-controlled study. *Acta Neurol Scand*. 2017; 136:138-44.
13. Ashkenazi A, Matro R, Shaw JW, Abbas MA, Silberstein SD. Greater occipital nerve block using local anaesthetics alone or with triamcinolone for transformed migraine: A randomised comparative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:415-7.
14. Piovesan EJ, Werneck LC, Kowacs PA, Tatsui CE, Lange MC, Vincent M. Bloqueio anestésico do nervo occipital maior na profilaxia da migrânea. *Arq Neuropsiquiatr*. 2001;59:545-51.
15. Kashipazha D, Nakhostin-Mortazavi A, Mohammadianinejad SE, Bahadoram M, Zandifar S, Tarahomi S. Preventive effect of greater occipital nerve block on severity and frequency of migraine headache. *Glob J Health Sci*. 2014;6:209-13.
16. Young WB, Cook B, Malik S, Shaw J, Oshinsky M. The first 5 minutes after greater occipital nerve block. *Headache*. 2008;48:1126-39.
17. Allen SM, Mookadam F, Cha SS, Freeman JA, Starling AJ, Mookadam M. Greater occipital nerve block for acute treatment of migraine headache: A large retrospective cohort study. *J Am Board Fam Med*. 2018;31:211-8.
18. Korucu O, Dagar S, Çorbacıoğlu K, Emektar E, Cevik Y. The effectiveness of greater occipital nerve blockade in treating acute migraine related headaches in emergency departments. *Acta Neurol Scand*. 2018;138:212-8.
19. Cuadrado ML, Aledo-Serrano Á, López-Ruiz P, Gutiérrez-Viedma Á, Fernández C, Orviz A, et al. Greater occipital nerve block for the acute treatment of prolonged or persistent migraine aura. *Cephalalgia*. 2017;37:812-8.
20. Rozen T. Cessation of hemiplegic migraine auras with greater occipital nerve blockade. *Headache*. 2007;47:917-9.
21. Baron EP, Tepper SJ, Mays M, Cherian N. Acute treatment of basilar-type migraine with greater occipital nerve blockade. *Headache*. 2010;50:1057-9.
22. Casas-Limón J, Aledo-Serrano Á, Abarrategui B, Cuadrado ML. Greater occipital nerve blockade: A safe and effective option for the acute treatment of hemiplegic aura. *Headache*. 2015;55:1000-3.
23. Ambrosini A, Vandenheede M, Rossi P, Aloj F, Sauli E, Pierelli F, et al. Suboccipital injection with a mixture of rapid- and longacting steroids in cluster headache: A double-blind placebo-controlled study. *Pain*. 2005;118:92-6.

24. Leroux E, Valade D, Taifas I, Vicaut E, Chagnon M, Roos C, et al. Suboccipital steroid injections for transitional treatment of patients with more than two cluster headache attacks per day: A randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol.* 2011;10:891-7.
25. Afridi SK, Shields KG, Bhola R, Goadsby PJ. Greater occipital nerve injection in primary headache syndromes - prolonged effects from a single injection. *Pain.* 2006;122:126-9.
26. Guerrero AL, Herrero-Velázquez S, Peñas ML, Mulero P, Pedraza MI, Cortijo E, et al. Peripheral nerve blocks: A therapeutic alternative for hemicrania continua. *Cephalalgia.* 2012;32:505-8.
27. Antonaci F, Pareja JA, Caminero AB, Sjaastad O. Chronic paroxysmal hemicrania and hemicrania continua: Anaesthetic blockades of pericranial nerves. *Funct Neurol.* 1997;12:11-5.
28. Porta-Etessam J, Cuadrado ML, Galán L, Sampedro A, Valencia C. Temporal response to bupivacaine bilateral great occipital nerve block in a patient with SUNCT syndrome. *J Headache Pain.* 2010;11:179.
29. Pareja JA, Kruszewski P, Sjaastad O. SUNCT syndrome: Trials of drugs and anesthetic blockades. *Headache.* 1995;35:138-42.
30. Tobin J, Flitman S. Occipital nerve blocks: When and what to inject? *Headache.* 2009;49:1521-33.
31. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia.* 2018;38:1-211.
32. Juškys R, Šustickas G. Effectiveness of treatment of occipital neuralgia using the nerve block technique: a prospective analysis of 44 patients. *Acta Med Lit.* 2018;25:53-60.
33. Naja ZM, El-Rajab M, Al-Tannir MA, Ziade FM, Tawfik OM. Occipital nerve blockade for cervicogenic headache: A double-blind randomized controlled clinical trial. *Pain Pract.* 2006;6:89-95.
34. Naja ZM, El-Rajab M, Al-Tannir MA, Ziade FM, Tawfik OM. Repetitive occipital nerve blockade for cervicogenic headache: Expanded case report of 47 adults. *Pain Pract.* 2006;6:278-84.
35. Inan N, Ceyhan A, Inan L, Kavaklioglu O, Alptekin A, Unal N. C2/C3 nerve blocks and greater occipital nerve block in cervicogenic headache treatment. *Funct Neurol.* 2001;16:239-43.
36. Naja Z, al-Tannir M, el-Rajab M, Ziade F, Baraka A. Nerve stimulator-guided occipital nerve blockade for postdural puncture headache. *Pain Pract.* 2009;9:51-8.
37. Niraj G, Kelkar A, Gitrova V. Greater occipital nerve block for postdural puncture headache (PDPH): A prospective audit of a modified guide-line for the management of PDPH and review of the literature. *J Clin Anesth.* 2014;26:539-44.
38. Karadaş Ö, Özön AO, Özçelik F, Özge A. Greater occipital nerve block in the treatment of triptan overuse headache: a randomized comparative study. *Acta Neurol Scand.* 2017;135(4):426-33.
39. Hecht JS. Occipital nerve blocks in postconcussive headaches: A retrospective review and report of ten patients. *J Head Trauma Rehabil.* 2004;19:58-71.
40. Seeger TA, Orr S, Bodell L, Lockyer L, Rajapakse T, Barlow KM. Occipital nerve blocks for pediatric posttraumatic headache: a case series. *J Child Neurol.* 2015;30:1142-6.
41. Rehmann R, Tegenthoff M, Zimmer C, Stude P. Case report of an alleviation of pain symptoms in hypnic headache via greater occipital nerve block. *Cephalalgia.* 2017;37:998-1000.
42. Selekler M, Kutlu A, Dundar G. Orgasmic headache responsive to greater occipital nerve blockade. *Headache.* 2009;49:130-1.
43. Niraj G, Critchley P, Kodivalasa M, Dorgham M. Greater occipital nerve treatment in the management of spontaneous intracranial hypotension headache: A case report. *Headache.* 2017;57:952-5.



44. Rouvière H, Delmas A. Anatomie humaine: Descriptive, topographique et fonctionnelle. 15.^a ed. Paris: Elsevier Masson; 2002.
45. Standring S. Gray's anatomy. The anatomical basis of clinical practice. 41.^a ed. London: Elsevier; 2015.
46. Gutiérrez Viedma Á, Cuadrado Pérez ML. Opciones terapéuticas en las neuralgias. En: Pozo-Rosich P, ed. Actualización en las opciones terapéuticas en cefalea 2018, vol. 5. Madrid: Luzán 5; 2018; p. 3-16.
47. Caputi CA, Firetto V. Therapeutic blockade of greater occipital and supraorbital nerves in migraine patients. *Headache*. 1997;37:174-9.
48. Ruiz Piñero M, Mulero Carrillo P, Pedraza Hueso MI, de la Cruz Rodríguez C, López Mesonero L, Guerrero Peral AL. Bloqueo anestésico de nervios pericraneales como tratamiento preventivo de migraña: experiencia en una serie de 60 pacientes. *Neurología*. 2016;31:445-51.
49. Pareja JA, López-Ruiz P, Mayo D, Villar-Quiles RN, Cárcamo A, Gutiérrez-Viedma Á, et al. Supratrochlear neuralgia: A prospective case series of 15 patients. *Headache*. 2017;57:1433-42.
50. Cuadrado ML, Gutiérrez-Viedma Á, Silva-Hernández L, Orviz A, García-Moreno H. Lacrimal nerve blocks for three new cases of lacrimal neuralgia. *Headache*. 2017; 57:460-6.
51. Villar-Quiles RN, García-Moreno H, Mayo D, Gutiérrez-Viedma Á, Ramos MI, Casas-Limón J, et al. Infratrochlear neuralgia: A prospective series of seven patients treated with infratrochlear nerve blocks. *Cephalalgia*. 2018;38:585-91.
52. García-Moreno H, Aledo-Serrano Á, Gimeno-Hernández J, Cuadrado ML. External nasal neuralgia: A neuropathic pain within the territory of the external nasal nerve. *Headache*. 2015;55:1259-62.
53. Gómez-Mayordomo V, Gutiérrez-Viedma Á, Porta-Etessam J, Rubio-Rodríguez C, Cuadrado ML. Zygomaticofacial neuralgia: A new cause of facial pain. *Headache*. 2018;58:455-7.
54. Syverud SA, Jenkins JM, Schwab RA, Lynch MT, Knoop K, Trott A. A comparative study of the percutaneous versus intraoral technique for mental nerve block. *Acad Emerg Med*. 1994;1:509-13.
55. Gago-Veiga AB, Santos-Lasaosa S, Cuadrado ML, Guerrero ÁL, Irímia P, Láinez JM, et al. Evidencia y experiencia de bótox en migraña crónica: Recomendaciones para la práctica clínica diaria. *Neurología*. 2019;34:408-17.
56. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/63194/FichaTecnica_63194.html.pdf
57. Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Silberstein SD, Lipton RB, et al. OnabotulinumtoxinA for the treatment of chronic migraine: Results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia*. 2010;30:793-803.
58. Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, Turkel CC, DeGryse RE, Lipton RB, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia*. 2010; 30: 804-14.
59. Dodick DW, Silberstein SD, Lipton RB, DeGryse RE, Adams AM, Diener HC. Early onset effect of onabotulinumtoxinA for chronic migraine treatment: Analysis of PREEMPT data. *Cephalalgia*. 2019;39:945-56.
60. Eross EJ, Gladstone JP, Lewis S, Rogers R, Dodick DW. Duration of migraine is a predictor for response to botulinum toxin type A. *Headache*. 2005;45:308-14.
61. Lee MJ, Lee C, Choi H, Chung CS. Factors associated with favorable outcome in botulinum toxin A treatment for chronic migraine: A clinic-based prospective study. *J Neurol Sci*. 2016;363:51-4.

62. Domínguez C, Pozo-Rosich P, Torres-Ferrús M, Hernández-Beltrán N, Jurado-Cobo C, González-Oria C, et al. OnabotulinumtoxinA in chronic migraine: predictors of response. A prospective multicentre descriptive study. *Eur J Neurol*. 2018;25:411-6.
63. Blumenfeld AM, Silberstein SD, Dodick DW, Aurora SK, Brin MF, Binder WJ. Insights into the functional anatomy behind the preempt injection paradigm: Guidance on achieving optimal outcomes. *Headache*. 2017;57:766-77.
64. Guarda-Nardini L, Manfredini D, Salamone M, Salmaso L, Tonello S, Ferronato G. Efficacy of botulinum toxin in treating myofascial pain in bruxers: A controlled placebo pilot study. *Cranio*. 2008;26:126-35.
65. Al-Wayli H. Treatment of chronic pain associated with nocturnal bruxism with botulinum toxin. A prospective and randomized clinical study. *J Clin Exp Dent*. 2017;9:e112-7.
66. Ondo WG, Simmons JH, Shahid MH, Hashem V, Hunter C, Jankovic J. Onabotulinum toxin-A injections for sleep bruxism: A double-blind, placebo-controlled study. *Neurology*. 2018;90:e559-64.
67. Negro A, Curto M, Lionetto L, Martelletti P. A two years open-label prospective study of OnabotulinumtoxinA 195 U in medication overuse headache: A real-world experience. *J Headache Pain*. 2015;17:1.
68. Silberstein SD, Dodick DW, Aurora SK, Diener HC, DeGryse RE, Lipton RB, et al. Percent of patients with chronic migraine who responded per onabotulinumtoxinA treatment cycle: PREEMPT. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86:996-1001.
69. Bendtsen L, Sacco S, Ashina M, Mitsikostas D, Ahmed F, Pozo-Rosich P, et al. Guideline on the use of onabotulinumtoxinA in chronic migraine: A consensus statement from the European Headache Federation. *J Headache Pain*. 2018;19:91.
70. Quintas S, García-Azorín D, Heredia P, Talavera B, Gago-Veiga AB, Guerrero ÁL. Wearing off response to OnabotulinumtoxinA in chronic migraine: Analysis in a series of 193 patients. *Pain Med*. 2019;20(9):1815-21.
71. Aurora SK, Winner P, Freeman MC, Spierings EL, Heiring JO, DeGryse RE, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled analyses of the 56-week PREEMPT clinical program. *Headache*. 2011;51:1358-73.
72. Cernuda-Morollón E, Ramón C, Larrosa D, Álvarez R, Riesco N, Pascual J. Long-term experience with onabotulinumtoxinA in the treatment of chronic migraine: What happens after one year? *Cephalalgia*. 2015;35:864-8.
73. Blumenfeld AM, Stark RJ, Freeman MC, Orejudos A, Manack Adams A. Long-term study of the efficacy and safety of onabotulinumtoxinA for the prevention of chronic migraine: COMPEL study. *J Headache Pain*. 2018;19:13.
74. Vikelis M, Argyriou AA, Dermitzakis EV, Spingos KC, Makris N, Kararizou E. Sustained onabotulinumtoxinA therapeutic benefits in patients with chronic migraine over 3 years of treatment. *J Headache Pain*. 2018;19:87.
75. Ahmed F, Gaul C, García-Moncó JC, Sommer K, Martelletti P; REPOSE Principal Investigators. An open-label prospective study of the real-life use of onabotulinumtoxinA for the treatment of chronic migraine: the REPOSE study. *J Headache Pain*. 2019;20:26.
76. Winner PK, Blumenfeld AM, Eross EJ, Orejudos AC, Mirjah DL, Adams AM, et al. Long-term safety and tolerability of onabotulinumtoxinA treatment in patients with chronic migraine: Results of the COMPEL study. *Drug Saf*. 2019;42:1013-24.
77. Santos-Lasaosa S, Cuadrado ML, Gago-Veiga A, Guerrero-Peral AL, Irimia P, Láinez JM, et al. Evidencia y experiencia del uso de onabotulinumtoxinA en neuralgia del trigémino y cefaleas primarias distintas de la migraña crónica. *Neurología*. 2017;S0213-4853(17)30319-5.
78. Lenaerts ME, Green TH. OnabotulinumtoxinA in migraine and other headaches: Review and update. *Curr Treat Options Neurol*. 2019;21:21.



79. Alpuente A, Gallardo VJ, Torres-Ferrús M, Alvarez-Sabin J, Pozo-Rosich P. Early efficacy and late gain in chronic and high-frequency episodic migraine with onabotulinumtoxinA. *Eur J Neurol*. 2019;26(12):1464-70.
80. Lampl C, Rudolph M, Bräutigam E. OnabotulinumtoxinA in the treatment of refractory chronic cluster headache. *J Headache Pain*. 2018;19:45.
81. Robbins L. Botulinum toxin A (Botox) for cluster headache: 6 cases. *Cephalalgia*. 2001;21:499-500.
82. Sostak P, Krause P, Forderreuther S, Reinisch V, Straube A. Botulinum toxin type-A therapy in cluster headache: An open study. *J Headache Pain*. 2007;8:236-41.
83. Aschehoug I, Bratbak DF, Tronvik EA. Long-term outcome of patients with intractable chronic cluster headache treated with injection of onabotulinum toxin A toward the sphenopalatine ganglion - An observational study. *Headache*. 2018;58:1519-29.
84. Miller S, Correlá F, Lagrata S, Matharu MS. OnabotulinumtoxinA for hemicrania continua: Open label experience in 9 patients. *J Headache Pain*. 2015;16:19-25.
85. Göbel H, Heinzel A, Heinzel-Khun K. Botulinum toxin A in the treatment of chronic paroxysmal hemicranias. A case report. *Cephalalgia*. 2001;21:506.
86. Zabalza RJ. Sustained response to botulinum toxin in SUNCT syndrome. *Cephalalgia*. 2012;32:869-72.
87. Zhang Y, Zhang H, Lian YJ, Ma YQ, Xie NC, Cheng X, et al. Botulinum toxin A for the treatment of a child with SUNCT syndrome. *Pain Res Manag*. 2016;2016:8016065.
88. Cuadrado ML, López-Ruiz P, Guerrero AL. Nummular headache: an update and future prospects. *Expert Rev Neurother*. 2018;18:9-19.
89. García-Azorín D, Trigo-López J, Sierra A, Blanco-García L, Martínez-Pías E, Martínez B, et al. Observational, open-label, non-randomized study on the efficacy of onabotulinumtoxinA in the treatment of nummular headache: The pre-numabot study. *Cephalalgia*. 2019;39(14):1818-26.
90. Castillo-Álvarez F, Hernando de la Bárcena I, Marzo-Sola ME. Toxina botulínica en la neuralgia del trigémino. *Med Clin (Barc)*. 2017;148:28-32.
91. Wu CJ, Lian YJ, Zheng YK, Zhang HF, Chen Y, Xie NC, et al. Botulinum toxin typeA for the treatment of trigeminal neuralgia: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Cephalalgia*. 2012;32:443-50.
92. Shehata HS, El-Tamawy MS, Shalaby NM, Ramzy G. Botulinum toxin-type A: Could it be an effective treatment option in intractable trigeminal neuralgia? *J Headache Pain*. 2013;14:92.
93. Zúñiga C, Piedimonte F, Díaz S, Micheli F. Acute treatment of trigeminal neuralgia with onabotulinum toxin A. *Clin Neuropharmacol*. 2013;36:146-50.
94. Zhang H, Lian Y, Ma Y, Chen Y, He C, Xie N, et al. Two doses of botulinum toxin type A for the treatment of trigeminal neuralgia: Observation of therapeutic effect from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Headache Pain*. 2014;15:65.
95. Li D, Xiao L. Combining botulinum toxin (A) injection with peripheral nerve stimulation in a patient for intractable ophthalmic postherpetic neuralgia. *Neuromodulation*. 2015;18:769-71.
96. García-Sáez R, Gutiérrez-Viedma Á, González-García N, Gómez-Mayordomo V, Porta-Etessam J, Cuadrado ML. OnabotulinumtoxinA injections for atypical odontalgia: an open-label study on nine patients. *J Pain Res*. 2018;11:1583-8.
97. Taylor M, Silva S, Cottrell C. Botulinum toxin type-A (BOTOX) in the treatment of occipital neuralgia: a pilot study. *Headache*. 2008;48:1476-81.

Anexo II

VADEMÉCUM

Eugenio Gómez Ontañón

Médico Especialista en Neurología. Médico Especialista en Farmacología Clínica.
Servicio de Neurología. Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria. Tenerife.

¹Los principios activos recogidos en este Vademécum son aquellos que aparecen referenciados a lo largo de los diferentes capítulos de los que consta la presente Guía. Para algunos principios activos, el gran número de especialidades farmacéuticas disponibles actualmente en el mercado hace materialmente imposible recoger todas y cada una de ellas. Por ello, se han seleccionado aquellas especialidades farmacéuticas de uso más popular y/o aquellas especialidades farmacéuticas más baratas, señalándose con el término EFG® la existencia de especialidades farmacéuticas genéricas. Por otra parte, se ha dado preferencia a las financiadas por el Sistema Nacional de Salud sobre las especialidades farmacéuticas denominadas "Publicitarias".

²Las pautas de dosificación que aparecen señaladas son orientativas, correspondiendo en ocasiones a esquemas de dosificación establecidos en la ficha técnica del producto para indicaciones diferentes de las que aparecen en los diversos capítulos de esta Guía. En cualquier caso, se recomienda consultar el capítulo correspondiente donde figuran de forma más específica las dosis recomendadas para el tratamiento de cada tipo de cefalea.

³Se han seleccionado aquellas que figuran en la ficha técnica del producto, considerando su mayor importancia y/o relevancia clínica.

El presente Vademécum se ha elaborado sobre la base del Catálogo de Especialidades Farmacéuticas, perteneciente al Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España. La información que figura no pretende suplantar la información oficial tal y como aparece recogida en la ficha técnica de las diferentes especialidades farmacéuticas.



PRINCIPIO ACTIVO Y PRESENTACIONES FARMACÉUTICAS ¹	POSOLÓGIA ²	CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES ³
ACETAZOLAMIDA Orales Edemox® 250 mg 20 comprimidos	Vía oral: Adultos: 250-1.000 mg/día repartidos en varias tomas. Niños: 125-750 mg/día repartidos en varias tomas. <u>IR</u> : ajustar dosis. <u>IH</u> : ajustar dosis.	CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad al fármaco; Trastornos psiquiátricos (depresión); Trastornos metabólicos (acidosis metabólica hiperciorémica). PRECAUCIONES: Trastornos metabólicos (diabetes mellitus, hiperuricemia, gota); Trastornos genitourinarios (nefrolitiasis, IR); Trastornos digestivos (IH).
ACETILSALICÍLICO, ÁCIDO ACETILSALICÍLICO, ÁCIDO (LISINA SAL) Orales Acido acetilsalicílico 500 mg comprimidos y comprimidos efervescentes	Vía oral: Adultos y niños >16 años: DI = 500 mg/4-6 h; Dmáx = 4 g/24 h.	CONTRAINDICACIONES: Alergia a salicilatos; Trastornos respiratorios (broncoespasmo y poliposis nasal asociada a asma bronquial inducida o exacerbada por AAS u otros AINE); Trastornos digestivos (ulcus péptico, hemorragia digestiva, IH grave); Trastornos hematológicos (coagulopatías, hipoprotrombinemia, hemofilia, tratamiento con anticoagulantes orales); Trastornos renales (IR grave); Niños < 16 años afectos de procesos febriles, gripe o varicela (riesgo de síndrome Reye). PRECAUCIONES: Trastornos respiratorios (asma bronquial crónico); Trastornos hematológicos (déficit glucosa-6-fosfato deshidrogenasa); Trastornos endocrino-metabólicos (diabetes mellitus, gota); Trastornos cardiovasculares (HTA, ICC); Trastornos digestivos (IH); Trastornos renales (IR).
ALMOTRIPTÁN Orales Almogran® 12,5 mg 4 y 6 comprimidos recubiertos Amignul® 12,5 mg 4 y 6 comprimidos cubierta película Almotriptán EFG® 12,5 mg comprimidos recubiertos	Vía oral: Migraña: Adultos: DI = 12,5 mg; administrar una 2.ª dosis si los síntomas persisten o reaparecen dentro de las siguientes 24 h, siempre que exista un intervalo mínimo de 2 h entre ambas tomas. Si la respuesta es inadecuada, se puede aumentar la dosis a 25 mg en ataques sucesivos; Dmáx = 50 mg/24 h. <u>IR</u> severa: Dmáx = 12,5 mg/24 h. <u>IH</u> : no recomendado.	CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad al fármaco; Trastornos cardiovasculares (cardiopatía isquémica, HTA no controlada); Tratamiento concomitante con litio y/u otros agonistas 5-HT1B/1D en las 12 h siguientes a su administración (riesgo de síndrome serotoninérgico); Trastornos neurológicos (migraña basilar, migraña hemipléjica). PRECAUCIONES: Trastornos neurológicos (excluir otros trastornos potencialmente graves); Trastornos cardiovasculares (insuficiencia coronaria no diagnosticada); No superar la dosis máxima recomendada.

AMITRIPTILINA Orales Deprelol® 25 mg 30 cápsulas Tryptizol® 10 mg 24 comprimidos recubiertos Tryptizol® 25 mg 24 y 60 comprimidos Tryptizol® 50 mg 30 comprimidos Tryptizol® 75 mg 30 comprimidos	Vía oral: Adultos: DI = 25-50 mg en una única toma al acostarse; DM = según tolerancia o remisión de síntomas; Dmáx = 150 mg/día.	CONTRAINDICACIONES: Alergia a amitriptilina u otros antidepresivos tricíclicos (posible reacción cruzada con clomipramina, imipramina, nortriptilina, etc.); <i>Trastornos psiquiátricos</i> (trastorno bipolar, manía); <i>Trastornos cardiovasculares</i> (post-IAM, bloqueo cardíaco). PRECAUCIONES: <i>Trastornos cardiovasculares</i> (angina, arritmias, HTA, ICC); <i>Trastornos neuropsiquiátricos</i> (epilepsia, esquizofrenia, psicosis); <i>Trastornos oculares</i> (glaucoma); <i>Trastornos genitourinarios</i> (hipertrofia prostática, IR); <i>Trastornos endocrinos</i> (hipertirodismo); <i>Trastornos digestivos</i> (IH); Exposición prolongada al sol (fotosensibilidad); <i>Uso prolongado y/o tratamiento con antipsicóticos</i> (riesgo de síndrome neuroléptico maligno).
ATENOLOL Orales Atenolol EFG® 50 mg y 100 mg 30 y 60 comprimidos Blokium® 50 mg 30 y 60 comprimidos Tenormin® 50 mg 30 y 60 comprimidos Blokium® 50 mg y 100 mg comprimidos Tenormin® 50 mg 30 comprimidos	Vía oral: DI = 50 mg/24 h; DM = 50-100 mg/24 h. <u>IR:</u> ajustar dosis según grado de IR; <u>ClCr</u> 35-15 ml/min = 50 mg/día o 100 mg/48 h; <u>ClCr</u> <15 ml/min = 50 mg/48 h o 100 mg/96 h.	CONTRAINDICACIONES: <i>Hipersensibilidad al fármaco</i>; <i>Trastornos cardiovasculares</i> (síndrome del seno, bloqueo seno-auricular, bloqueo cardíaco 2.º o 3.º tercer grado, bradicardia < 50 latidos/min, hipotensión, <i>shock</i> cardiogénico, ICC no controlada y/o grave, trastornos circulatorios periféricos graves); <i>Feocromocitoma no tratado</i>; <i>Trastornos metabólicos</i> (acidosis metabólica); <i>Trastornos respiratorios</i> (asma bronquial grave, EPOC grave). PRECAUCIONES: Cirugía; <i>Trastornos respiratorios</i> (asma bronquial); <i>Trastornos cardiovasculares</i> (cardiopatía isquémica y supresión brusca, angina de Prinzmetal, ICC, enfermedad de Raynaud, claudicación intermitente y otras enfermedades vasculares periféricas); <i>Trastornos neuropsiquiátricos</i> (depresión, miastenia grave); <i>Trastornos endocrino-metabólicos</i> (diabetes mellitus, hipertirodismo); <i>Feocromocitoma tratado</i>; <i>Trastornos renales</i> (IR); <i>Trastornos cutáneos</i> (psoriasis); <i>Historia de reacciones de hipersensibilidad graves y pacientes sometidos a terapias de desensibilización.</i>
BACLOFENO Orales Lioresal® 10 mg 30 comprimidos Lioresal® 25 mg 30 comprimidos	Vía oral: Adultos: DI = 200-400 mg/día; incrementos progresivos hasta instaurar la analgesia; DM = usualmente 200 mg/6-8 h; posterior reducción gradual hasta alcanzar dosis mínima eficaz. <u>Ancianos o pacientes hipersensibles:</u> DI = 100 mg/12 h; DM = 400-800 mg/día.	CONTRAINDICACIONES: <i>Hipersensibilidad al fármaco</i>; <i>Trastornos neurológicos</i> (epilepsia). PRECAUCIONES: <i>Trastornos digestivos</i> (ulcus péptico); <i>Trastornos metabólicos</i> (diabetes mellitus); <i>Trastornos genitourinarios</i> (IR, hipertrofia prostática); <i>Trastornos respiratorios</i> (insuficiencia respiratoria); <i>Trastornos neuropsiquiátricos</i> (enfermedad cerebrovascular, enfermedad de Parkinson, depresión, psicosis); <i>Suspensión brusca de tratamientos crónicos</i> (riesgo de síndrome de abstinencia).



PRINCIPIO ACTIVO Y PRESENTACIONES FARMACÉUTICAS ¹	POSOLÓGIA ²	CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES ³
BOTULÍNICA A, TOXINA Injectable Botox 50 UI polvo para solución inyectable Botox 100 UI polvo para solución inyectable	Vía subcutánea: las unidades de toxina botulínica son específicas y no intercambiables con otros preparados de toxina botulínica tipo A. Consultar posología y forma de administración detallada para cada indicación en ficha técnica autorizada.	CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad; Miastenia grave; síndrome de Eaton-Lambert; ELA; Infección en los puntos a inyectar. PRECAUCIONES: Trastornos de la transmisión neuromuscular y otras enfermedades neuromusculares (ELA, neuropatía motora); Problemas en la deglución, al hablar o al respirar, o con excesiva debilidad o atrofia en el músculo a inyectar. No se recomienda si hay antecedentes de disfagia y aspiración. Precaución si trastornos hemorrágicos o tratamiento anticoagulante o inflamación en el lugar de la inyección. No sobrepasar dosis ni frecuencia de administración recomendadas (dosis individualizadas). A dosis elevadas, se incrementa el riesgo de anticuerpos contra la toxina botulínica.
CARBAMAZEPINA Orales Carbamazepina Normon® 200 mg y 400 mg comprimidos Tegretol® 200 mg y 400 mg comprimidos	Vía oral: Adultos: DI = 200-400 mg/día; DM = 400-800 mg/día. Ancianos o pacientes hipersensibles: DI = 100 mg/12 h. <u>IH</u> : ajustar dosis. <u>IR</u> : ajustar dosis.	CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad al fármaco y/o a antiepilépticos tríclicos; Trastornos hematológicos (historia de insuficiencia medular); Trastornos cardiovascular (bloqueo cardíaco); Trastornos metabólicos (porfiria). PRECAUCIONES: Trastornos oculares (glaucoma); Trastornos hematológicos (historia de discrasias sanguíneas por fármacos); Trastornos cardiovasculares (ICC); Trastornos digestivos (IH); Trastornos renales (IR).
CITALOPRAM Orales Cipralext 5 mg, 15 mg y 20 mg comprimidos Cipralext 20 mg/ml gotas orales solución Citalopram EFG® 10 mg, 20 mg, 30 mg y 40 mg comprimidos	Vía oral: Adultos: DI = 10-20 mg/día; DM = según respuesta y tolerancia (dosis media = 40 mg/día); Dmáx = 60 mg/día. Ancianos: DI = 10-20 mg/día; DM = según respuesta y tolerancia (dosis media = 40 mg/día); Dmáx = 40 mg/día. <u>IH</u> : ajustar dosis; <u>IR</u> : ajustar dosis.	CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad al fármaco; Administración concomitante de IMAO no selectivos e IMAO selectivos tipo B (riesgo de síndrome serotoninérgico); Trastornos renales (IR grave). PRECAUCIONES: Administración concomitante de IMAO tipo A selectivos; Trastornos neuropsiquiátricos (tendencias suicidas, angustia, insomnio, nerviosismo, epilepsia); Trastornos digestivos (IH); Trastornos renales (IR).

CLOMIPRAMINA Orales Anafranil® 10 mg 50 grageas Anafranil® 25 mg 40 grageas Anafranil® 75 mg 28 comprimidos	Vía oral: Adultos: 10- 37,5 mg/12 h; aumento gradual tras 10 días hasta alcanzar 100-150 mg/día. Tras 2 semanas, se puede aumentar la dosis diaria 25-37,5 mg cada 2-3 días, según respuesta y tolerancia, o bien hasta alcanzar la Dmáx = 250 mg/día. Tras obtener mejoría, reducir hasta DM = 50-100 mg/24 h. Ancianos: DI = 10 mg/día; DM = aumento gradual tras 10 días hasta 30-50 mg/día. Niños: DI = 10 mg/día; DM (5-7 años) = 20 mg/día; DM (8-14 años) = 20-50 mg/día; DM (> 14 años): 50 mg/día. <u>II</u> : ajustar dosis. <u>IR</u> : ajustar dosis.	CONTRAINDICACIONES: Alergia al fármaco y/o antidepresivos tricíclicos; <i>Trastornos psiquiátricos</i> (trastorno bipolar, manía); <i>Trastornos cardiovasculares</i> (post-IAM y riesgo de bloqueo cardíaco). PRECAUCIONES: <i>Trastornos cardiovasculares</i> (angina, insuficiencia coronaria, arritmias cardíacas, HTA, ICC); <i>Trastornos neuropsiquiátricos</i> (esquizofrenia, psicosis, epilepsia); <i>Trastornos oculares</i> (glaucoma); <i>Trastornos genitourinarios</i> (hipertrofia prostática, IR); <i>Trastornos endocrinos</i> (hipertiroidismo); <i>Trastornos digestivos</i> (IH); <i>Exposición prolongada al sol (fotosensibilidad)</i> ; <i>Uso prolongado y/o tratamiento con antipsicóticos</i> (riesgo de síndrome neuroléptico maligno).
CLONAZEPAM Orales Rivotril® 0,5 mg 60 comprimidos Rivotril® 2 mg 60 comprimidos Rivotril® 2,5 mg/ml gotas orales en solución frasco de 10 ml	Vía oral: Adultos: DI = 0,5 mg/8 h; aumentar la dosis diaria en 0,5-1 mg cada 3 días; DM = 0,005-0,020 mg/kg/día. Niños: ($\leq$ 10 años): DI = 0,005-0,015 mg/kg/12 h; aumentar la dosis diaria en 0,25-0,5 mg cada 3 días; DM = 0,1-0,2 mg/kg/día. <u>II</u> : ajustar dosis. <u>IR</u> : ajustar dosis.	CONTRAINDICACIONES: Alergia a benzodiazepinas; <i>Trastornos neurológicos</i> (miastenia grave, coma); <i>Sincope</i> ; <i>Intoxicación etílica aguda</i> . PRECAUCIONES: <i>Trastornos oculares</i> (glaucoma); <i>Trastornos psiquiátricos</i> (histórica drogodependencia); <i>Trastornos digestivos</i> (IH); <i>Trastornos renales</i> (IR); <i>Trastornos respiratorios</i> (insuficiencia respiratoria grave y EPOC grave); <i>Trastornos metabólicos</i> (porfiria).
DEXKETOPROFENO TROMETAMOL Orales Dexketoprofeno EFG® 12,5 mg y 25 mg comprimidos recubiertos, polvo para solución oral Enantyum® 12,5 mg, Kettesse® 12,5 mg, Pysal® 12,5 mg, Quiralam® 12,5 mg 20 y 40 comprimidos recubiertos, granulado para solución oral y solución oral Adolquir 25 mg comprimidos recubiertos y granulado para solución oral. Enantyum® 25 mg, Kettesse® 25 mg, Quiralam® 25 mg 20 comprimidos recubiertos, sobres granulados y solución oral Parenterales Enantyum® 50 mg, Kettesse® 50 mg, Pysal® 50 mg, Quiralam® 50 mg ampollas 2 ml Dexketoprofeno EFG® 50 mg/2 ml solución inyectable o concentrado para solución para perfusión	Vía oral: Adultos: DI = 12,5 mg/4-6 h o 25 mg/8 h. Dmáx = 75 mg/día. Ancianos: DI = 50 mg/día. <u>IH leve-moderada</u> e <u>IR leve</u> : DI = 50 mg/día. Vía parenteral (i.m., i.v.): Adultos: DI = 50 mg/8-12 h, pudiendo repetir la administración transcurridas 6 h; Dmáx = 150 mg/día. Ancianos: reducir dosis si <u>IR leve</u> : Dmáx = 50 mg/día. <u>IH leve a moderada</u> (Child-Pugh = 5-9): Dmáx = 50 mg/día. <u>IR leve</u> : Dmáx = 50 mg/día.	CONTRAINDICACIONES: Alergia a AINE y/o salicilatos; <i>Trastornos digestivos</i> (ulcus péptico, hemorragia digestiva, enfermedad inflamatoria intestinal, <u>IH grave</u> -Child-Pugh 10-15); <i>Trastornos respiratorios</i> (asma bronquial); <i>Trastornos cardiovasculares</i> (ICC); <i>Trastornos hematológicos</i> (diátesis hemorrágicas); <i>Trastornos renales</i> (IR moderada-grave). PRECAUCIONES: <i>Trastornos digestivos</i> (síntomas digestivos, historia de enfermedad gastrointestinal, <u>IH</u>); <i>Infecciones bacterianas</i> ; <i>Trastornos renales</i> (IR); <i>Trastornos cardiovasculares</i> (ICC); <i>Trastornos reumatológicos</i> (lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta del tejido conjuntivo); <i>Trastornos hematológicos</i> .



PRINCIPIO ACTIVO Y PRESENTACIONES FARMACÉUTICAS ¹	POSOLÓGIA ²	CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES ³
DICLOFENACO Orales Diclofenaco EFG® 50 mg comprimidos, comprimidos recubiertos y comprimidos entéricos Diclofenaco 100 mg comprimidos liberación retardada Supositorios Diclofenaco EFG® 100 mg supositorios Parenterales Diclofenaco EFG® 75 mg solución inyectable	Vía oral: Dolor: Adultos: DI = 100 mg seguido de 50 mg/8 h; Dmáx = 200 mg/día. Vía rectal: 100 mg. Vía i.m.: DI = 75 mg seguido de 75 mg a los 30 minutos si fuera necesario. Dmáx = 150 mg/día.	CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad al fármaco y/o alergia a salicilatos; Trastornos metabólicos (porfiria); Trastornos digestivos (enfermedad inflamatoria intestinal, úlcus péptico, hemorragia digestiva); Trastornos hematológicos (coagulopatías). PRECAUCIONES: Trastornos respiratorios (asma bronquial); Trastornos renales (IR); Trastornos digestivos (IH); Trastornos cardiovasculares (ICC, HTA).
DIHIDROERGOTAMINA (en combinación) Orales Tonopan® 20 grageas (DHE 0.5 mg + propifenazona 175 mg + cafeína 40 mg)	Vía oral: Adultos: 1-2 grageas 2-3 veces al día.	CONTRAINDICACIONES: Alergia a DHE y/o alcaloides del cornezuelo de centeno; Trastornos cardiovasculares (cardiopatía isquémica, enfermedad de Raynaud u otras enfermedades vasculares periféricas oclusivas); Trastornos endocrinos (hipertiroidismo); Trastornos digestivos (IH grave); Trastornos renales (IR severa); Trastornos metabólicos (porfiria); Sepsis y/u otras infecciones graves; Trastornos hematológicos (agranulocitosis); Embarazo y lactancia. PRECAUCIONES: Trastornos cardiovasculares (insuficiencia coronaria); Trastornos hematológicos (historia de alteraciones hematológicas); Trastornos digestivos (IH); Trastornos renales (IR).
DOMPERIDONA Orales Domperidona EFG® 10 mg cápsulas y comprimidos Motilium 10 mg comprimidos Domperidona EFG® 5 mg/5 ml suspensión 200 ml Motilium 1 mg/ml suspensión oral Domperidona Gamir 1 mg/ml suspensión oral	Vía oral: Adultos y niños > 12 años y/o > 35 kg: 10-20 mg/6-8 h; Dmáx = 80 mg/día. Lactantes y niños < 12 años y/o < 35 kg: 0,25-0,50 mg/kg/6-8 h; Dmáx = 2,4 mg/kg. IR grave (ClCr < 30 ml/min): una sola dosis diaria. IH: ajustar dosis. Vía rectal: Adultos: 60 mg/8 h. Niños: 30 mg/12 h.	CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad al fármaco; Trastornos digestivos (hemorragia digestiva, obstrucción intestinal mecánica, perforación intestinal, IH grave); Trastornos endocrinos (prolactinoma). PRECAUCIONES: Trastornos renales (IR grave); Trastornos digestivos (IH grave, apendicitis); Cuadros de intoxicación.

ELETRIPTÁN Orales Relpax® y Relert® 20 mg comprimidos Relpax® y Relert® 40 mg comprimidos	Vía oral. Migraña: Adultos: DI = 40 mg. Si hay respuesta inicial pero la cefalea reaparece en menos de 24 h siguientes administrar otros 40 mg, dejando un intervalo entre dosis de al menos 2 h. Si no se obtiene respuesta inicial en 2 h con la 1.ª dosis, no se deberá tomar una 2.ª dosis para el mismo ataque. Dmáx = 80 mg/día. IH leve-moderada: no precisa ajuste. IH grave: no recomendado. IR leve-moderada: DI = 20 mg/día; Dmáx = 40 mg/día. IR grave: no recomendado.	CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad al fármaco; Trastornos digestivos (IH grave); Trastornos renales (IR grave); Trastornos cardiovasculares (HTA grave, HTA moderadamente grave, HTA leve no tratada, enfermedad coronaria confirmada, arritmias cardíacas, ICC, enfermedad vascular periférica, enfermedad cerebrovascular); Trastornos neurológicos (migraña hemipléjica, migraña oftalmopléjica, migraña basilar, cefaleas "atípicas"; cefaleas posiblemente relacionadas con patología potencialmente grave en las que la vasoconstricción cerebrovascular puede ser perjudicial). PRECAUCIONES: Trastornos cardiovasculares (enfermedad cardíaca no diagnosticada, presencia de factores de riesgo de enfermedad coronaria, HTA).
ERGOTAMINA (en combinación) Orales Cafergot® (ergotamina 1 mg + cafeína 100 mg) 10 comprimidos Hemicraneal® (ergotamina 1 mg + paracetamol 300 mg + cafeína 100 mg) 20 comprimidos Rectales Hemicraneal® (ergotamina 2 mg + paracetamol 400 mg + cafeína 100 mg) 10 supositorios	Vía oral: Adultos: DI = 2 comprimidos al aparecer los primeros síntomas. Si no hay mejoría tras 30 minutos, tomar otro comprimido, pudiendo repetir a intervalos de 30 minutos, según respuesta y tolerancia, o hasta alcanzar la dosis máxima; Dmáx = 6 comprimidos al día; 10 comprimidos a la semana. Niños ≥ 6 años: DI = 1 comprimido, seguida de dosis adicionales de 1 comprimido cada 30 minutos si no remite el ataque, según respuesta y tolerancia, o hasta alcanzar la dosis máxima; Dmáx = 3 comprimidos al día o 5 comprimidos a la semana. Vía rectal: Adultos: DI = 1 supositorio, que puede repetirse a intervalos de 1 h, según respuesta y tolerancia, o hasta alcanzar la dosis máxima; Dmáx = 3 supositorios al día o 5 supositorios a la semana.	CONTRAINDICACIONES: Alergia a ergotamina y/o alcaloides del cornezuelo de centeno y/o xantinas y/o propifenazona; Trastornos cardiovasculares (arteriopatía periférica obstructiva, cardiopatía isquémica, HTA grave, HTA no controlada); Trastornos digestivos (IH grave); Trastornos renales (IR grave); Sepsis; Embarazo y lactancia. PRECAUCIONES: Trastornos digestivos (IH); Trastornos renales (IR); Trastornos cardiovasculares (vigilar la aparición de hormigueos en dedos de manos o pies; ergotismo, vigilar la aparición de fibrosis endocárdica con afectación valvular).



PRINCIPIO ACTIVO Y PRESENTACIONES FARMACÉUTICAS ¹	POSOLOGÍA ²	CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES ³
FENITOÍNA Orales Epanutin® 100 mg 100 cápsulas Sinergina® 100 mg 30 comprimidos Fenitoína EFG® 50 mg/ml solución inyectable	Vía oral: Adultos y niños ≥ 6 años: DI = 100 mg/8 h; Dmáx = 600 mg/día. Niños 4-6 años: DI = 100 mg/12 h. Niños < 4 años y lactantes: DI = 50 mg/12 h.	CONTRAINDICACIONES: Alergia a fenitoína y/o hidantoínas; Trastornos cardiovasculares (bloqueo cardíaco 2.º o 3.º grado, bradicardia sinusal); Trastornos metabólicos (porfiria); Embarazo y lactancia. PRECAUCIONES: Trastornos cardiovasculares (hipotensión, ICC grave, insuficiencia coronaria, IAM); Trastornos metabólicos (diabetes mellitus, hipopotasemia); Trastornos hematológicos (historia de discrasias de células plasmáticas, anemia, leucopenia, neutropenia: realizar controles hematológicos periódicos); Trastornos digestivos (IH); Trastornos renales (IR); Ancianos.
FLUNARIZINA Orales Flerudin® 5 mg 30 y 60 comprimidos Flurpax® 5 mg 30 y 60 cápsulas Sibelium® 5 mg 30 y 60 comprimidos	Vía oral: Adultos: DI = 10 mg/día en dosis única nocturna; DM = 10 mg/día en dosis única nocturna en ciclos semanales de 5 días de tratamiento y 2 días de descanso. Ancianos: DI = 5 mg/día en dosis única nocturna. IH: ajustar dosis.	CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad al fármaco; Trastornos cardiovasculares (enfermedad cerebrovascular); Trastornos neuropsiquiátricos (depresión, enfermedad de Parkinson). PRECAUCIONES: Trastornos digestivos (IH); Trastornos oculares (glaucoma); Trastornos genitourinarios (hipertrofia prostática).
FLUOXETINA Orales Fluoxetina EFG® 20 mg 14, 28, 56 y 60 cápsulas, comprimidos dispersables y sobres Fluoxetina EFG® 20 mg/5 ml 70 y 140 ml solución	Vía oral: Adultos: DI = 20 mg/día por la mañana. Pasadas 3 semanas puede aumentarse, según respuesta clínica y tolerancia; DM = 20-60 mg/día; Dmáx = 80 mg/día. Ancianos: DI = 20 mg/día; DM = 20-40 mg/día; Dmáx = 60 mg/día. Niños y adolescentes: eficacia y seguridad no establecida. IR y/o IH graves (ClCr < 1.050 ml/min): ajustar dosis (20 mg/48 h).	CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad al fármaco; Administración concomitante de IMAO (deben transcurrir un mínimo de 5 semanas entre la suspensión y el inicio de un IMAO). PRECAUCIONES: Trastornos neuropsiquiátricos (trastorno bipolar, manía, tendencias suicidas, terapia electroconvulsiva, convulsiones, epilepsia); Trastornos metabólicos (hiponatremia, diabetes mellitus); Reacciones de hipersensibilidad; Trastornos hematológicos (hemorragias); Trastornos digestivos (IH grave); Trastornos renales (IR grave); Trastornos cardiovasculares (enfermedades cardíacas agudas); Síndrome serotoninérgico; Interrupción brusca del tratamiento (síndrome de retirada).
PROVATRIPTÁN Orales Forveo® 2,5 mg 4 comprimidos recubiertos	Vía oral: Adultos (18-65 años): DI = 2,5 mg. Si la migraña recurre tras un alivio inicial, se puede administrar una 2.ª dosis siempre que se deje un intervalo mínimo de 2 h entre ambas dosis. Dmáx (recomendada) = 5 mg/día. Niños y adolescentes (< 18 años): no recomendado (ausencia de datos). Ancianos (> 65 años): no recomendado (datos limitados). IR: no requiere ajuste. IH leve-moderada: no requiere ajuste. IH severa: contraindicado.	CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad al fármaco; Trastornos cardiovasculares (cardiopatía isquémica, vasoconstricción periférica, HTA severa, HTA moderada, HTA leve no controlada, enfermedad cerebrovascular); Trastornos digestivos (IH severa Child-Plugh C); Administración concomitante de ergotamina (las 24 h previas) o derivados (incluida metisergida) u otros agonistas del receptor 5-HT ₁ ; Trastornos neurológicos (migraña hemiplejica, migraña basilar, migraña oftalmoplejica). PRECAUCIONES: No exceder la dosis recomendada; Uso concomitante de preparados de hierba de San Juan (Hypericum perforatum); Intolerancia a la lactosa.

FUROSEMIDA Orales Furosemida EFG® 40 mg 10 y 30 comprimidos Seguril® 40 mg 10 y 30 comprimidos	Vía oral: Adultos: DI = 20-80 mg/24 h; DM = 20-40 mg/24 h. <u>Lactantes y niños:</u> 2 mg/kg/día hasta un máximo de 40 mg/día.	CONTRAINDICACIONES: Alergia a sulfamidas y/o tiazidas. PRECAUCIONES: Trastornos renales (IR); Trastornos digestivos (IH); Trastornos metabólicos (diabetes mellitus, hipercalcemia, gota); Trastornos ORL (sordera); Trastornos cardiovasculares (ICC).
GABAPENTINA Orales Gabapentina EFG® 100 mg, 300 mg, 400 mg, 600 mg, 800 mg cápsulas; comprimidos y comprimidos recubiertos Gabatur® 300 mg, 400 mg, 600 mg y 800 mg cápsulas Neurontin® 300 mg, 400 mg, 600 mg y 800 mg cápsulas y comprimidos	Vía oral: Adultos y niños > 12 años: DI = 300 mg/8 h; Dmáx = 3.600 mg/día repartida en 3 dosis. <u>IR:</u> ajustar dosis.	CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad al fármaco. PRECAUCIONES: Trastornos renales (IR).
IBUPROFENO Orales: Ibuprofeno EFG® 200 mg, 400 mg y 600 mg comprimidos Ibuprofeno EFG® 100 mg/5 ml, 200 mg/5 ml suspensión oral Rectales: Ibuprofeno EFG® 125 y 500 mg supositorios	Vía oral: Adultos: 200-400 mg/4-6 h o 600 mg/6-8 h. Dmáx = 2.4 g/día. <u>Niños:</u> 1-12 años: 5-10 mg/kg/6-8 h hasta un máximo 40 mg/kg/día; 6 meses-2 años: 50 mg/6-8 h; Dmáx = 300 mg/día; 3-7 años: 100 mg/6-8 h; Dmáx = 400 mg/día; 8-12 años: 200 mg/6-8 h; Dmáx = 800 mg/día. Vía rectal: 500 mg/4-6 h. Dmáx = 2.4 g/día.	CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad al fármaco y/o historia previa de alergia a salicilatos y/o alergia a otros AINE; Trastornos respiratorios (historia de asma bronquial, rinitis, urticaria, pólipos nasales, angioedema); Trastornos digestivos (ulcus péptico activo, enfermedad inflamatoria intestinal, IH grave); Trastornos renales (IR severa). PRECAUCIONES: Trastornos digestivos (alteraciones digestivas por AINE, IH); Trastornos respiratorios (historia de espasmo bronquial); Trastornos cardiovasculares (ICC, HTA); Trastornos hematológicos (coagulopatías, administración de anticoagulantes); Tratamiento previo con corticoides y/o ingesta concomitante de otros AINE; Trastornos neurológicos (meningitis aséptica y LES); Consumo de alcohol; Trastornos oculares; Trastornos genitourinarios (IR, nefritis aguda intersticial con hematuria, disuria, síndrome nefrótico); Ancianos.



PRINCIPIO ACTIVO Y PRESENTACIONES FARMACÉUTICAS ¹	POSOLOGÍA ²	CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES ³
INDOMETACINA Orales Artinovo® 25 mg 30 y 100 cápsulas Flogoter® 25 mg 20 y 40 cápsulas Inacid® 25 mg 20 y 50 cápsulas Indolgina® 25 mg 20 y 50 cápsulas Indonilo® 50 mg 24 y 48 cápsulas Inacid Retard® 75 mg 20 cápsulas Flogoter Retard® 75 mg 20 cápsulas Rectales Artinovo Debil® 50 mg 12 y 100 supositorios Inacid® 50 mg 12 supositorios Artinovo® 100 mg 12 supositorios	Vía oral: <u>Adultos:</u> 50-200 mg/día en 2-4 tomas (Retard: 75 mg/12-24 h); Dmáx = 200 mg/día. Vía rectal: <u>Adultos:</u> 100 mg/día por la noche al acostarse. Si fuera necesario, se puede administrar otro supositorio por la mañana.	CONTRAINDICACIONES: Alergia al fármaco, salicilatos y/u otros AINE; Trastornos respiratorios (historia de asma, angioedema, pólipos nasales, urticaria o rinitis precipitados por AINE); Trastornos digestivos (ulcus péptico, enfermedad inflamatoria intestinal, hemorragia digestiva); Trastornos hematológicos (coagulopatías). PRECAUCIONES: Trastornos cardiovasculares (ICC, HTA); Trastornos endocrinos (hipertiroidismo, hipotiroidismo); Trastornos neuropsiquiátricos (depresión, parkinsonismo, epilepsia); Trastornos respiratorios (asma bronquial); Trastornos oculares (glaucoma); Trastornos renales (IR); Trastornos digestivos (IH); Conducción de vehículos y manejo de maquinaria peligrosa o de precisión.
KETOPROFENO Orales Orudis® 50 mg 40 cápsulas Orudis® 100 mg 30 comprimidos Rectales Orudis® 100 mg 12 supositorios Parenterales Orudis® 100 mg ampollas 2 ml	Vía oral: <u>Adultos:</u> 50 mg/6-12 h; pauta general recomendada 50 mg/8 h, aumentando o disminuyendo la dosis según respuesta y tolerancia. Vía rectal: 100 mg/12-24 h. Vía i.m.: 100 mg/12-24 h.	CONTRAINDICACIONES: Alergia al fármaco y/o salicilatos; Trastornos digestivos (ulcus péptico, enfermedad inflamatoria intestinal); Trastornos hematológicos (alteraciones de la coagulación, hemorragias). PRECAUCIONES: Trastornos cardiovasculares (ICC, HTA); Trastornos endocrinos (hipertiroidismo, hipotiroidismo); Trastornos respiratorios (asma bronquial); Trastornos renales (IR); Trastornos digestivos (IH).
KETOROLACO Orales Droal® 10 mg comprimidos, Tonum® 10 mg comprimidos, Torado® 10 mg comprimidos Parenterales Algikay® 10 mg ampollas Algikay® 30 mg ampollas, Droal® 30 mg ampollas, Torrado® 30 mg ampollas	Vía oral: 10 mg/4-6 h; Dmáx = 40 mg/día. Vía parenteral: <u>Adultos:</u> DI = 10-30 mg seguido de 10-30 mg/4-6 h; Dmáx = 90 mg/día; <u>Ancianos:</u> DI = 10-30 mg seguido de 10-30 mg/6 h; Dmáx = 60 mg/día.	CONTRAINDICACIONES: Alergia al fármaco y/u otros AINE; Trastornos digestivos (ulcus péptico activo). PRECAUCIONES: Trastornos digestivos (IH); Trastornos hematológicos (hemofilia, trombopenia); Trastornos cardiovasculares (ICC, HTA); Trastornos renales (IR); Trastornos digestivos respiratorios (asma bronquial); Conducción de vehículos y manejo de maquinaria peligrosa o de precisión.

LAMOTRIGINA Orales Lamotrigina EFG®, Crisomet®, Labileno® y Lamictal® 5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg y 200 mg comprimidos y comprimidos dispersables	Vía oral: Monoterapia: Adultos y niños > 12 años: DI = 25 mg/día durante las 2 primeras semanas; 50 mg/día durante las 2 semanas siguientes; aumentar 50-100 mg cada 1-2 semanas según respuesta y tolerancia: DM = 100-200 mg en 1-2 tomas. Ancianos: no requiere ajuste. <u>IH</u> moderada-grave: reducir DI, titulación lenta y reducir DM en 50% y 75%, respectivamente. <u>IR</u> moderada-severa: ajustar dosis.	CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad al fármaco. PRECAUCIONES: Trastornos digestivos (IH); Trastornos renales (IR).
LITIO, CARBONATO Orales Plenur® 400 mg 100 comprimidos recubiertos	Vía oral: Adultos: DI = 200-600 mg/8 h; aumentar 200 mg cada 2 días, según respuesta y tolerancia, hasta alcanzar niveles séricos de litio dentro del rango terapéutico (0,75-1,5 mEq/l). <u>IR</u> : ajustar dosis.	CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad al fármaco; Trastornos hematológicos (leucemia). PRECAUCIONES: Trastornos neurológicos (epilepsia, parkinsonismo, miastenia grave); Trastornos endocrino-metabólicos (deshidratación, dietas restrictivas en sal, diabetes mellitus, enfermedad de Addison); Trastornos cardiovasculares (ICC); Trastornos renales (IR).
MAPROTILINA Orales Ludiomil® 10 mg 30 comprimidos Ludiomil® 25 mg 30 comprimidos Ludiomil® 75 mg 28 comprimidos	Vía oral: Adultos: 25 mg 1-3 veces/día o 25-75 mg/24 h; Dmax = 150 mg/día. Niños, adolescentes y ancianos: DI = 10 mg/8 h o 25 mg/24 h; aumento gradual, según respuesta y tolerancia: DM = 25 mg/8 h o 75 mg/24 h. <u>IH</u> : ajustar dosis. <u>IR</u> : ajustar dosis.	CONTRAINDICACIONES: Alergia al fármaco y/o a antidepresivos tricíclicos; Trastornos psiquiátricos (trastorno bipolar, manía); Trastornos cardiovasculares (post-IAM y riesgo de bloqueo cardíaco). PRECAUCIONES: Trastornos cardiovasculares (angina, insuficiencia coronaria, arritmias cardíacas, HTA, ICC); Trastornos neuropsiquiátricos (epilepsia, esquizofrenia, psicosis); Trastornos oculares (glaucoma); Trastornos genitourinarios (hipertrofia prostática, IR); Trastornos endocrinos (hipertiroidismo); Trastornos digestivos (IH); <i>Exposición prolongada al sol</i> (fotosensibilidad); <i>Uso prolongado y/o tratamiento concomitante con antipsicóticos</i> (riesgo de síndrome neuroléptico maligno); <i>Suspensión brusca del tratamiento</i> (síndrome de retirada).



PRINCIPIO ACTIVO Y PRESENTACIONES FARMACÉUTICAS ¹	POSOLÓGIA ²	CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES ³
METAMIZOL (dipirona, dipirona magnésica) Orales Algi Mabo® 500 mg 12 y 20 cápsulas; Dolemicin® 500 mg 20 sobres granulados, Metamizol EFG® 500 mg 20 sobres, Neo Melubrina® 500 mg 20 comprimidos Lasain® 575 mg 12 cápsulas, Metamizol EFG® 575 mg 10 y 20 cápsulas, Nolotil® 575 mg 10 y 20 cápsulas Dolemicin® 1 g 10 sobre granulados, Metamizol EFG® 1 g 10 sobres Parenterales Algimabo® 2 g ampollas 5 ml, Lasain® 2 g ampollas 5 ml, Metamizol EFG® 2 g ampollas 5 ml Neo Melubrina® 2.5 g ampollas 5 ml	Vía oral: Adultos y niños > 12 años: 500–575 mg/6–12 h. Vía parenteral (i.m. profunda, i.v. directa lenta, infusión intermitente o continua): Adultos y niños > 12 años: 2 g i.m. profunda o i.v. lenta (3 ml)/8 h o bien 2 g/12–24 h. Adultos y niños > 15 años: 1–2,5 g (2–5 ml)/12–24 h. Niños 1–2 años: hasta 0,4 ml/6 h. Niños 3–4 años: hasta 0,6 ml/6 h. Niños 5–7 años: hasta 0,8 ml/ 6 h. Niños 8–11 años: hasta 1 ml/6 h. Niños 12–14 años: hasta 1,6 ml/6 h. La inyección i.v. debe realizarse lentamente (≤ 1 ml/min) en decubito y controlando presión arterial, frecuencia cardíaca y respiración. <u>IR</u>: ajustar dosis. <u>IR</u>: ajustar dosis.	CONTRAINDICACIONES: Alergia a pirazolonas y/u otros AINE (sensibilidad cruzada en pacientes con asma, rinitis o urticaria tras tomar AAS u otros AINE); <i>Trastornos hematológicos</i> (historia de agranulocitosis y/o anemia aplásica por fármacos, déficit glucosa 6-fosfato deshidrogenasa); <i>Trastornos metabólicos</i> (porfiria). PRECAUCIONES: <i>Trastornos respiratorios</i> (asma bronquial); <i>Trastornos cardiovasculares</i> (HTA, IAM, hipotensión, shock); <i>Trastornos renales</i> (IR); <i>Trastornos digestivos</i> (ulcus péptico, hemorragia digestiva, IH); <i>Trastornos hematológicos</i> (discrasias sanguíneas).
METILPREDNISOLONA Orales Urbason® 4 mg 10 y 30 comprimidos Urbason® 16 mg 30 comprimidos Urbason® 40 mg 20 comprimidos Parenterales Urbason Soluble® 8 mg ampollas Metilprednisolona Arsalud® 20 mg inyectables, Urbason Soluble® 20 mg ampollas Metilprednisolona Arsalud® 40 mg inyectables, Solu Moderin® 40 mg viales, Urbason Soluble® 40 mg ampollas Solu Moderin® 125 mg viales Urbason Soluble® 250 mg ampollas Solu Moderin® 500 mg viales Solu Moderin® 1 g viales	Vía oral: Adultos: DI = 12–80 mg/día; DM = 4–16 mg/día. Niños: DI = 0,8–1,5 mg/ kg/día; DM = 2–8 mg/día. Dmáx = 80 mg diarios. Vía parenteral: Adultos: 20–40 mg/día. Niños: 8–16 mg una o más veces.	CONTRAINDICACIONES: Alergia a corticoides; Infecciones por hongos; Administración de vacunas víricas vivas o vivas atenuadas. PRECAUCIONES: <i>Trastornos endocrino-metabólicos</i> (enfermedad de Addison, diabetes mellitus, hipotiroidismo, desequilibrios hidroelectrolíticos, hipocalcemia, osteoporosis); <i>Inmunodeficiencias</i>; <i>Infecciones</i> (infecciones no controladas, TBC, amebiasis intestinal, herpes simple oftálmico); <i>Cirugía</i>, estrés o traumatismos; <i>Trastornos neuropsiquiátricos</i> (epilepsia, convulsiones, neuritis óptica, miastenia grave, psicosis); <i>Trastornos cardiovasculares</i> (IAM, HTA, ICC, enfermedad tromboembólica); <i>Trastornos digestivos</i> (ulcus péptico, esofagitis, cirrosis hepática y hepatitis activa, diverticulitis); <i>Trastornos renales</i> (IR); <i>Suspensión brusca de tratamientos prolongados</i>; Niños (inhibición del crecimiento).

METOCLOPRAMIDA Orales Primperan® 10 mg 30 y 60 comprimidos Primperan® 5 mg/5 ml solución 250 ml Primperan® 2,6 mg/ml gotas pediátricas 60 ml Parenterales Primperan® 10 mg ampollas 2 ml Primperan® 100 mg ampollas 5 ml	Vía oral: Adultos: 15-60 mg/24 h en 2-4 dosis. <u>Niños</u>: 0,30-0,5 mg/kg/24 h en 2-4 dosis. Vía parenteral: Adultos: 15-60 mg/24 h en 2-4 dosis. <u>Niños</u>: 0,30-0,5 mg/kg/24 h en 2-4 dosis. <u>IR grave</u> (ClCr < 40 ml/min): DI = 50% de dosis del adulto; DM = ajustar según respuesta y tolerancia.	CONTRAINDICACIONES: Alergia a ortopramidas; <i>Trastornos digestivos</i> (hemorragia digestiva, obstrucción intestinal mecánica, perforación intestinal); <i>Trastornos neurológicos</i> (historia de discinesia tardía); <i>Trastornos metabólicos</i> (porfiria); <i>Feocromocitoma</i>. PRECAUCIONES: <i>Trastornos renales</i> (IR ClCr < 40 ml/min); <i>Trastornos neurológicos</i> (enfermedad de Parkinson, tratamiento con fármacos parkinsonizantes, aparición de síntomas de parkinsonismo, discinesia tardía, epilepsia); <i>Trastornos psiquiátricos</i> (depresión, ideas suicidas); <i>Síndrome neuroléptico maligno</i>; <i>Trastornos digestivos</i> (apendicitis, IH); <i>Cuadros de intoxicación</i>; <i>Trastornos hematológicos</i> (metahemoglobinemia por deficiencia de NADH citocromo b5 reductasa).
METOPROLOL (cardioselectivo) Orales Lopresor® 100 mg 40 comprimidos, Beloken® 100 mg y 200 mg 30 comprimidos liberación gradual	Vía oral: Adultos: 100-200 mg en 1-2 tomas (mañana y noche); Retardada: 100-200 mg/24 h. Dmáx = 400 mg. <u>IH</u>: ajustar dosis.	CONTRAINDICACIONES: <i>Hipersensibilidad al fármaco</i>; <i>Trastornos cardiovasculares</i> (síndrome del seno y bloqueo seno-auricular, bloqueo cardíaco 2.º o 3.º grado, bradicardia < 50 latidos/min, hipotensión, shock cardiogénico, ICC descompensada, trastornos circulatorios periféricos graves); <i>Feocromocitoma no tratado</i>; <i>Trastornos metabólicos</i> (acidosis metabólica); <i>Trastornos respiratorios</i> (asma bronquial grave, EPOC grave). PRECAUCIONES: <i>Cirugía</i>; <i>Trastornos respiratorios</i> (asma bronquial, otras enfermedades broncoespásticas); <i>Trastornos cardiovasculares</i> (cardiopatía isquémica y suspensión brusca, angina de Prinzmetal, ICC, enfermedad de Raynaud, claudicación intermitente y otras enfermedades vasculares periféricas); <i>Feocromocitoma tratado</i>; <i>Trastornos neuropsiquiátricos</i> (depresión, miastenia grave); <i>Trastornos endocrino-metabólicos</i> (diabetes mellitus, hipertiroidismo); <i>Trastornos cutáneos</i> (psoriasis); <i>Trastornos digestivos</i> (IH); <i>Historia de reacciones de hipersensibilidad graves y pacientes sometidos a terapias de desensibilización</i>.
MIANSERINA Orales Lantanon® 10 mg 50 comprimidos Lantanon® 30 mg 30 comprimidos	Vía oral: Adultos: DI = 30 mg/24 h; incrementar la dosis diaria cada 3-4 días, según respuesta y tolerancia, hasta alcanzar una Dmáx = 200 mg/día; DM = 60-90 mg/día. <u>Ancianos y pacientes debilitados</u>: DI = 30 mg/24 h; incrementar la dosis diaria lentamente, según respuesta y tolerancia. <u>IH</u>: ajustar dosis. <u>IR</u>: ajustar dosis.	CONTRAINDICACIONES: Alergia al fármaco y/o a antidepresivos tricíclicos; <i>Trastornos psiquiátricos</i> (trastornos bipolares, manía); <i>Trastornos cardiovasculares</i> (post-IAM y riesgo de bloqueo cardíaco). PRECAUCIONES: <i>Trastornos cardiovasculares</i> (angina, insuficiencia coronaria, arritmias cardíacas, HTA, ICC); <i>Trastornos neuropsiquiátricos</i> (epilepsia, esquizofrenia, psicosis); <i>Trastornos genitourinarios</i> (hipertrofia prostática, IR); <i>Trastornos digestivos</i> (IH); <i>Trastornos endocrinos</i> (hipertiroidismo); <i>Trastornos oculares</i> (glaucoma).



PRINCIPIO ACTIVO Y PRESENTACIONES FARMACÉUTICAS ¹	POSOLÓGIA ²	CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES ³
MIRTAZAPINA Orales Mirtazapina EFG® 15 mg 30 y 60 comprimidos Rexer® 15 mg/ml gotas solución 66 ml Vastat® 15 mg/ml gotas solución 66 ml Mirtazapina EFG® 30 mg 30 comprimidos Mirtazapina Sandoz® 45 mg 30 comprimidos	Vía oral: Adultos y ancianos: DI = 15-30 mg/día (la dosis mayor se tomará por la noche antes de acostarse); DM = 15-45 mg/24 h. <u>II</u> : ajustar dosis. <u>IR</u> : ajustar dosis.	CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad al fármaco; Trastornos cardiovasculares (post-IAM y riesgo de bloqueo cardíaco). PRECAUCIONES: Trastornos hematológicos (agranulocitosis); Trastornos cardiovasculares (angina, insuficiencia coronaria, arritmias cardíacas, hipotensión, ICC); Trastornos neuropsiquiátricos (epilepsia, esquizofrenia, psicosis, manía, trastornos bipolares); Trastornos oculares (glaucoma); Trastornos genitourinarios (hipertrofia prostática, IR); Trastornos digestivos (IH); Trastornos metabólicos (diabetes mellitus).
NAPROXENO, NAPROXENO SÓDICO Orales Momen® 200 mg 12 sobres granulados, Momen® 200 mg 12 comprimidos Aliviomas® 250 mg 30 cápsulas, Denaxpren® 250 mg 30 cápsulas, Lundiran® 250 mg 30 cápsulas, Naproval® 250 mg 30 cápsulas, Tacron® 250 mg 30 comprimidos Alevé® 275 mg 30 comprimidos recubiertos Naproxyn® 500 mg 40 comprimidos, Naproxyn® 500 mg 40 sobres, Tacron® 500 mg 40 comprimidos Antalgín® 550 mg 10 comprimidos, Antalgín® 550 mg 40 comprimidos, Naproxeno EFG® 550 mg 10 y 40 comprimidos	Vía oral: Adultos: Ataques agudos de migraña: DI = 750 mg al primer síntoma, seguida de 250 mg transcurridos 30 minutos; Otras cefaleas: 500 mg/8 h, seguida de 250 mg/6-8 h (la dosis puede aumentarse a 1,5 g/día en pacientes sin antecedentes de enfermedades digestivas). <u>NI</u> ños: DI = 10 mg/kg seguido de 2,5-5 mg/kg/8 h; Dmáx = 15 mg/kg/día. <u>IR</u> : ajustar dosis.	CONTRAINDICACIONES: Alergia al fármaco, salicilatos y/u otros AINE; Trastornos respiratorios (historia de asma, angioedema, pólipos nasales, urticaria o rinitis precipitados por AINE); Trastornos digestivos (ulcus péptico, enfermedad inflamatoria intestinal); Trastornos hematológicos (coagulopatías, hemorragias); Trastornos renales (IR ClCr < 20 ml/min). PRECAUCIONES: Trastornos renales (IR); Trastornos metabólicos (deshidratación); Trastornos digestivos (pacientes de riesgo o con historia de alteraciones digestivas por AINE, cirrosis hepática, IH); Trastornos metabólicos (dieta asódica); Trastornos cardiovasculares (ICC, HTA); Trastornos renales (nefropatía crónica, IR); Trastornos respiratorios (asma bronquial e hipersensibilidad a AAS); Trastornos hematológicos (coagulopatías); Exposición prolongada al sol (fotosensibilidad); Ancianos.
NARATRIPTÁN Orales Naramig® 2,5 mg 6 comprimidos	Vía oral: Migraña: Adultos: DI = 2,5 mg. Si tras una respuesta inicial hay recurrencia del ataque en el plazo de 24 h puede administrarse una 2.ª dosis transcurridas 4 h; Dmáx = 5 mg/24 h. <u>NI</u> ños: uso no recomendado. Ancianos: uso no recomendado. <u>IH</u> leve-moderada: DI = 2,5 mg/día; Dmáx = 2,5 mg/día. <u>IR</u> leve-moderada: DI = 2,5 mg/día; Dmáx = 2,5 mg/día.	CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad al fármaco; Trastornos neurológicos (migraña hemipléjica, migraña basilar, migraña oftalmopléjica); Trastornos cardiovasculares (cardiopatía isquémica, IAM, angina de Prinzmetal, arritmias cardíacas, HTA moderada, HTA severa, HTA leve no controlada, enfermedad cerebrovascular, enfermedad de Raynaud); Administración concomitante de ergotamina o derivados, sumatriptán y/u otros agonistas 5-HT ₁ . PRECAUCIONES: Alergia a sulfamidas (reacción cruzada); Trastornos digestivos (IH); Trastornos renales (IH); Trastornos cardiovasculares (evaluar la función cardíaca en varones > 40 años, tabaquismo severo, postmenopáusicas y pacientes con riesgo de cardiopatía isquémica).

OXCARBACEPINA Orales Tryleptal® 300 mg 100 comprimidos Tryleptal® 600 mg 100 comprimidos Tryleptal® 300 mg/5 ml suspensión 250 ml	Vía oral: Adultos: DI = 300 mg/12 h (8-10 mg/kg/día en 2 tomas); aumentar máximo 600 mg/día a intervalos semanales; DM = 600-1.200 mg/día. Niños: DI = 8-10 mg/kg/día en 2 tomas; DM = 30 mg/kg/día; Dmáx = 46 mg/kg/día. Ancianos: ajustar dosis si función renal alterada. <u>IH</u>: leve-moderada; no precisa ajustar dosis. <u>IH</u> grave: no datos. <u>IR</u> (ClCr < 30 ml/min): DI = 300 mg/24 h; aumentar a intervalos semanales hasta la respuesta clínica.	CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad al fármaco. PRECAUCIONES: Reacciones de hipersensibilidad a carbamazepina (reacciones cruzadas 25-30%); Trastornos metabólicos (hiponatremia: control de sodio en pacientes con IR preexistente asociado con niveles bajos de sodio, tratamiento concomitante con fármacos perdedores de sodio y/o AINE); Trastornos cardiovasculares (ICC, trastornos de la conducción); Trastornos digestivos (IH, hepatopatías).
PARACETAMOL Orales Apiretal® 100 mg/ml gotas, Gelocatil Infantil® 100 mg/ml solución oral Termalgin® 120 mg/ml suspensión Efferalgan® 150 mg/5 ml solución Apiretal® 160 mg comprimidos Paracetamol EFG® 500 mg comprimidos, Dolgesic® 500 mg comprimidos, Efferalgan® 500 mg comprimidos efervescentes, cápsulas, Efferalgan Odis® 500 mg comprimidos dispersables, Talgo® 500 mg cápsulas, Termalgin® 500 mg comprimidos Paracetamol EFG® 650 mg comprimidos, Dolostop® 650 mg comprimidos, Febrectal® 650 mg comprimidos, Gelocatil® 650 mg comprimidos, Termalgin® 650 mg comprimidos Bolidol® 1 g sobres efervescentes, Dafalgan® 1 g comprimidos efervescentes, Efferalgan® 1 g comprimidos efervescentes, Gelocatil® 1 g comprimidos y sobres	Vía oral: Adultos: 325-650 mg/4-6 h o 1 g /6-8 h, hasta un máximo de 4 g/día. Niños: < 3 meses: 10 mg/kg por toma, pudiendo repetir cada 4-6 h hasta máximo 4 tomas/día; 3 meses-1 año: 60-120 mg; 1-5 años: 120-250 mg; 6-12 años: 250-500 mg. En caso necesario, estas dosis pueden repetirse cada 4-6 h hasta un máximo de 4 tomas/día. Esquema de dosificación: 10 mg/kg por toma a intervalos mínimo de 4 h, o bien 15 mg/kg por toma cada 6 h. <u>IR</u> grave (ClCr < 10 ml/min): intervalo mínimo de administraciones entre 2 tomas de 8 horas.	CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad al fármaco; Trastornos digestivos (aumento del riesgo de hepatotoxicidad: hepatopatía con/sin IH, hepatitis viral). PRECAUCIONES: Alergia a salicilatos; Trastornos psiquiátricos (alcoholismo crónico); Trastornos hematológicos (anemia, anemia por déficit de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa); Trastornos cardíacos crónicos; Trastornos pulmonares (reacciones broncoespásticas en algunos pacientes asmáticos hipersensibles a AAS y/u otros AINE); Trastornos renales (IR severa).



PRINCIPIO ACTIVO Y PRESENTACIONES FARMACÉUTICAS ¹	POSOLÓGIA ²	CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES ³
PIMOZIDA Orales Orap® 1 mg 30 y 75 comprimidos Orap Fuerte® 4 mg 20 comprimidos	Vía oral: Adultos: DI = 1-12 mg/24 h; aumento de dosis diaria a intervalos de 2 días, según respuesta y tolerancia; Dmáx = 0,4 mg/kg/día (20 mg/día). Niños: 0,05 mg/kg/24 h; aumento de dosis diaria a intervalos de 2 días, según respuesta y tolerancia; Dmáx = 0,2 mg/kg/día (10 mg/día). Tratamientos crónicos: recomendable administrar la mayor parte de la dosis a la hora de acostarse e ingerir conjuntamente con las comidas. IR: ajustar dosis. IH: ajustar dosis.	CONTRAINDICACIONES: Alergia al fármaco y/o fenotiazinas; Trastornos neuropsiquiátricos (depresión, coma); Trastornos hematológicos (depresión medular); Feocromocitoma; Trastornos cardiovasculares (arritmias cardíacas, síndrome QT largo). PRECAUCIONES: Trastornos cardiovasculares (ICC, insuficiencia coronaria); Trastornos metabólicos (diabetes mellitus); Trastornos respiratorios (asma bronquial, EPOC); Trastornos neuropsiquiátricos (epilepsia, parkinsonismo); Trastornos oculares (glaucoma); Trastornos genitourinarios (hipertrofia prostática, retención urinaria, IR); Trastornos digestivos (IH); Exposición a temperaturas extremas (calor o frío intenso): riesgo de golpe de calor o hipotermia; exposición prolongada al sol (fotosensibilidad); Síndrome neuroléptico maligno; Síndrome de Reye (riesgo de hepatotoxicidad en niños y adolescentes); Consumo de bebidas alcohólicas.
PIROXICAM Orales Doblexan® 10 mg cápsulas, Feldene® 10 mg cápsulas, Improntal® 10 mg cápsulas, Piroxicam EFG® 10 mg cápsulas, Vitaxcam® 10 mg cápsulas Doblexan® 20 mg cápsulas, Feldene® 20 mg cápsulas, Feldene® 20 mg comprimidos dispersables, Flas® 20 mg litotabs, Improntal® 20 mg cápsulas y comprimidos dispersables, Piroxicam EFG® 20 mg cápsulas y comprimidos dispersables, Salvacam® 20 mg cápsulas, Sasuten® 20 mg cápsulas y comprimidos dispersables, Vitaxcam® cápsulas	Vía oral: Adultos: 20-40 mg/día.	CONTRAINDICACIONES: Alergia al fármaco y/u otras oxicams, salicilatos u otros AINE; Trastornos digestivos (ulcus péptico, hemorragia digestiva, enfermedad inflamatoria intestinal); Trastornos hematológicos (coagulopatías). PRECAUCIONES: Trastornos renales (IR); Trastornos cardiovasculares (ICC, HTA); Trastornos endocrinos (enfermedades tiroideas); Trastornos digestivos (IF); Trastornos respiratorios (asma bronquial); Trastornos oculares; Exposición prolongada al sol (fotosensibilidad).

PREDNISONA Orales Dacortin® 2,5 mg comprimidos Dacortin® 5 mg comprimidos, Prednisona Alonga® 5 mg comprimidos Prednisona Alonga® 10 mg comprimidos Dacortin® 30 mg comprimidos Prednisona Alonga® 50 mg comprimidos	Vía oral: Adultos y adolescentes: DI = 20-60 mg/día; DM = 5-10 mg/día.	CONTRAINDICACIONES: Alergia a corticoides; Infecciones por hongos; Administración de vacunas víricas vivas o vivas atenuadas. PRECAUCIONES: Trastornos endocrino-metabólicos (enfermedad de Addison, diabetes mellitus, hipotiroidismo, desequilibrios hídroelectrolíticos, hipocalcemia, osteoporosis); Inmunodeficiencias; Infecciones (infecciones no controladas, TBC, amebiasis intestinal, herpes simple oftálmico); Cirugía, estrés o traumatismos; Trastornos neuropsiquiátricos (epilepsia, convulsiones, neuritis óptica, miastenia grave, psicosis); Trastornos cardiovasculares (IAM, HTA, ICC, enfermedad tromboembólica); Trastornos digestivos (ulcus péptico, esofagitis, cirrosis hepática y hepatitis activa, diverticulitis); Trastornos renales (IR); Suspensión brusca de tratamientos prolongados; Niños (inhibición del crecimiento).
PREGABALINA Orales Lyrica® 25 mg 56 y 100 cápsulas Lyrica® 75 mg 14, 56 y 100 cápsulas Lyrica® 150 mg 56 y 100 cápsulas Lyrica® 300 mg 56 y 100 cápsulas	Vía oral: Adultos: DI = 150 mg/día en 2-3 tomas; aumentar a 300 mg/día a intervalos de 3-7 días; Dmáx = 600 mg/día, tras un intervalo adicional de 7 días.	CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad al fármaco. PRECAUCIONES: Trastornos metabólicos (diabetes mellitus).
PROPRANOLOL (no cardiosselectivo) Orales Sumial® 10 mg 50 comprimidos Sumial® 40 mg 50 comprimidos Sumial Retard® 160 mg 20 cápsulas	Vía oral: Profilaxis de la migraña: Adultos: DI = 40 mg/8-12 h; DM = 80-160 mg/día; Dmáx = 240 mg/día. Niños < 12 años: 20 mg/8-12 h. Niños > 12 años: igual a adultos. IR: ajustar dosis.	CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad al fármaco; Trastornos cardiovasculares (bloqueo cardíaco 2.º o 3.º grado, bradicardia < 50 latidos/min, síndrome del seno y bloqueo seno-auricular, hipotensión, shock cardiogénico, ICC no controlada, trastornos circulatorios periféricos graves); Feocromocitoma no tratado; Trastornos metabólicos (acidosis metabólica); Trastornos respiratorios (asma bronquial grave, EPOC grave). PRECAUCIONES: Cirugía; Trastornos cardiovasculares (cardiopatía isquémica y supresión brusca, angina de Prinzmetal, enfermedad de Raynaud, ICC, claudicación intermitente y otras enfermedades vasculares periféricas); Trastornos neuropsiquiátricos (depresión, miastenia grave); Trastornos metabólicos (diabetes mellitus); Feocromocitoma; Trastornos endocrinos (hipertiroidismo); Trastornos renales (IR); Trastornos cutáneos (psoriasis); Historia de reacciones de hipersensibilidad graves y pacientes sometidos a terapias de desensibilización.



PRINCIPIO ACTIVO Y PRESENTACIONES FARMACÉUTICAS ¹	POSOLÓGIA ²	CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES ³
RIZATRIPTÁN Orales Maxalt® 10 mg 2 y 6 comprimidos Maxalt Max® 10 mg 2 y 6 comprimidos Iiofilizados orales Rizatriptán EFG® 10 mg comprimidos bucodispersables Rizatriptán Flas EFG® 20 mg comprimidos	Vía oral: Migraña: Adultos > 18 años: DI = 10 mg. Si la cefalea reaparece tras el alivio de la crisis inicial, se puede administrar una 2.ª dosis. No administrar más de 2 dosis en 24 h (separar las dosis al menos 2 h). Pacientes en tratamiento con propranolol: separar 2 h la administración de ambos fármacos. <u>IR</u> y/o <u>IH</u> leve-moderadas: DI = 5 mg; no administrar > 2 dosis en 24 h, separando las dosis al menos 2 h.	CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad al fármaco; Trastornos cardiovasculares (enfermedad cerebrovascular, cardiopatía isquémica, enfermedad vascular periférica, HTA moderadamente grave, HTA grave; HTA leve no tratada); Administración concomitante de IMAO o utilización dentro de las 2 semanas siguientes a la suspensión del IMAO; Administración concomitante de ergotamina o derivados (incluida metisergida) u otros agonistas 5HT-1B/1D. PRECAUCIONES: Trastornos cardiovasculares (enfermedad cardíaca no identificada, pacientes con riesgo de insuficiencia coronaria); Trastornos digestivos (IH); Trastornos renales (IR); Administración concomitante de ergotamina, dihidroergotamina o metisergida (antes de administrar dichos fármacos, se debe esperar ≥ 6 h tras el uso de rizatriptán; tras administrar ergóticos, esperar ≥ 24 h antes de administrarse rizatriptán).
SERTRALINA Orales Aremis® 20 mg/ml gotas 60 ml, Besitrán® 20 mg/ml gotas 60 ml Aremis® 50 mg 30 comprimidos, Besitrán® 50 mg 30 comprimidos, Despert® 50 mg 30 comprimidos, Sertralina EFG® 50 mg 30 comprimidos Aremis® 100 mg 30 comprimidos, Besitrán® 100 mg 30 comprimidos, Despert® 100 mg 30 comprimidos, Sertralina EFG® 100 mg 30 comprimidos	Vía oral: Adultos: DI: 25-50 mg/día (dosis única matutina o nocturna); aumentar de 50 en 50 mg, según respuesta y tolerancia, a lo largo de un periodo de varias semanas en intervalos mínimos de 1 semana; Dmáx = 200 mg/día. DM = mínima eficaz. Niños y adolescentes: 6-12 años: DI = 25 mg/día; aumentar a 50 mg/día tras 1 semana; Dmáx = 200 mg/día. Ancianos: no precisa ajuste de dosis. <u>IH</u> : ajustar dosis. <u>IR</u> : ajustar dosis.	CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad al fármaco; Trastornos psiquiátricos (trastornos bipolares, manía); Trastornos digestivos (IH grave); Trastornos renales (IR grave). PRECAUCIONES: Trastornos neurológicos (epilepsia); Trastornos digestivos (IH); Trastornos renales (IR).

SUMATRIPTÁN Orales Sumatriptán EFG® 50 mg y 100 mg comprimidos Imigran Neo® 50 mg 4 comprimidos recubiertos Inyectables Imigran® 6 mg 2 jeringas autoinyectable 0,5 ml Sumatriptán Sun® 6 mg/0,5 ml solución inyectable Intranasales Imigran® 10 mg solución para pulverización nasal 2 pulverizaciones Imigran® 20 mg solución para pulverización nasal 2 pulverizaciones	Vía oral: <i>Migraña:</i> Adultos: 50-100 mg. En caso de recurrencia de los síntomas, se pueden administrar otras dosis adicionales dentro de las 24 h siguientes hasta un máximo diario de 300 mg. Si el paciente no responde a la 1.ª dosis, no debe administrarse una 2.ª dosis para el mismo ataque. Vía subcutánea: <i>Migraña:</i> Adultos: 6 mg. En caso de recurrencia de los síntomas, se podrá administrar otra dosis de 6 mg dentro de las 24 h siguientes y siempre que haya transcurrido 1 h desde la primera dosis. Dmáx = 24 mg/día. <i>Cefalea acumulada:</i> Adultos: 6 mg para cada ataque. Dmáx = 12 mg/24 h con intervalo mínimo de 1 h entre las dos dosis. Vía intranasal: <i>Migraña:</i> Adultos: 10-20 mg en una fosa nasal. No administrar > 1 dosis para el mismo ataque. Si hay respuesta pero los síntomas recurrentes, administrar una 2.ª dosis en las siguientes 24 h con un intervalo mínimo de 2 h entre las dos dosis. Dmáx = 40 mg/24 h.	CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad al fármaco; Trastornos cardiovasculares (enfermedad cerebrovascular, cardiopatía isquémica, arritmias cardíacas, enfermedad de Raynaud, HTA moderada-severa, HTA leve no controlada); Trastornos neurológicos (enfermedad cerebrovascular, hemorragia subaracnoidea, epilepsia, estados convulsivos). PRECAUCIONES: Trastornos renales (IR); Trastornos digestivos (IH).
TIAPRIDA Orales Tiaprizal® 100 mg 24 comprimidos Tiaprizal® 12 mg/ml gotas 60 ml	Vía oral: Adultos: DI = 50-100 mg/8 h; incrementar, según respuesta y tolerancia, hasta una Dmáx = 200 mg/6 h (800 mg/día). Ancianos y pacientes debilitados: 100 mg/8 h; reducir según respuesta y tolerancia, hasta una DM = 50-100 mg/12 h. Niños: 0,75-1,25 mg/kg/6-8 h. <u>II</u>: ajustar dosis. <u>IR</u>: ajustar dosis.	CONTRAINDICACIONES: Alergia al fármaco y/o benzamidas; Feocromocitoma. PRECAUCIONES: Trastornos neurológicos (epilepsia, enfermedad de Parkinson); Trastornos digestivos (IH); Trastornos renales (IR); Síndrome neuroléptico maligno; Evitar el consumo de bebidas alcohólicas.
TOPIRAMATO Orales Topiramato EFG® 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg comprimidos Topamax Dispersable® 15 mg cápsulas duras	Vía oral: Adultos: DI = 25 mg/día (nocturna) durante la 1.ª semana; aumentar 25 mg a intervalos semanales; DM = 50 mg/12 h. <u>IR</u>: ajustar dosis.	CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad al fármaco. PRECAUCIONES: Trastornos genitourinarios (cálculos urinarios, antecedentes familiares de urolitiasis, hipercalcemia, IR); Trastornos neuropsiquiátricos (depresión, alteraciones conductuales, alteraciones cognitivas).



PRINCIPIO ACTIVO Y PRESENTACIONES FARMACÉUTICAS ¹	POSOLÓGIA ²	CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES ³
VALPROICO, ÁCIDO Orales Milzone® 150 mg 100 cápsulas liberación retardada Depakine® 200 mg 40 y 100 comprimidos, Depakine® 200 mg/ml solución 60 ml Depakine Crono® 300 mg 100 comprimidos recubiertos, Milzone® 300 mg 100 cápsulas liberación retardada Depakine® 500 mg 20 y 100 comprimidos, Depakine Crono® 500 mg 100 comprimidos, Milzone® 500 mg 100 sobres granulados Milzone® 1.000 mg 100 sobres granulados	Vía oral: Adultos y adolescentes: dosis diaria (media) 20–30 mg/kg/día en 1–2 tomas. Niños: 30 mg/kg/día en 1–2 tomas. Ancianos: 15–20 mg/kg en 1–2 tomas. <u>IR</u> : ajustar dosis.	CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad al fármaco; Trastornos digestivos (IH o historia familiar hepatopatías graves). PRECAUCIONES: Trastornos renales (IR); Lupus eritematoso sistémico; Trastornos metabólicos (porfiria); Trastornos digestivos (dolor abdominal-pancreatitis).
VERAPAMILLO Orales Manidon® 80 mg 30 y 60 comprimidos Manidon Retard® 120 mg 60 comprimidos Manidon Retard® 180 mg 60 comprimidos Manidon HTA® 240 mg 30 comprimidos	Vía oral: Adultos: 240–480 mg/día. Niños: Dmáx = 10 mg/kg/día en varias tomas. <u>HI</u> : ajustar dosis. <u>IR</u> : ajustar dosis.	CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad al fármaco; Trastornos cardiovasculares (bloqueo cardíaco 2.º o 3.º grado, arritmia sinusal, flutter auricular o fibrilación auricular en el contexto de síndromes de preexcitación tipo W-P-W o Lown-Ganong-Levine, hipotensión, shock cardiogénico, ICC descompensada). PRECAUCIONES: Trastornos neuromusculares (distrrofias musculares, miastenia grave); Trastornos neurológicos (tumores supratentoriales); Trastornos cardiovasculares (estenosis aórtica grave, IAM, ICC, taquicardia ventricular de complejo ancho); Trastornos digestivos (IH); Trastornos renales (IR); Trastornos metabólicos (porfiria); Conducción de vehículos y manejo de maquinaria peligrosa o de precisión.

ZOLMITRIPTÁN Orales Zomig® 2,5 mg 3 y 6 comprimidos Zomig Flas® 2,5 mg 6 comprimidos bucodispersables Zomig Flas® 5 mg 6 comprimidos bucodispersables Zolmitriptán EFG® 2,5 mg y 5 mg comprimidos Zolmitriptán Flas EFG® 2,5 mg y 5 mg comprimidos bucodispersables Intranasales Zomig® 5 mg/dosis solución para pulverización nasal	Vía oral: Migraña: Adultos: DI = 2,5 mg. Si tras una respuesta inicial hay recurrencia del ataque en el plazo de 24 h, puede administrarse una 2.ª dosis transcurridas 2 h de la primera dosis. En pacientes que no responden a 2,5 mg, considerar la dosis de 5 mg en nuevos ataques; Dmáx = 10 mg/día. Vía nasal: Migraña: Adultos: DI = 2,5-5 mg. Si no se obtiene un efecto satisfactorio con 2,5 mg, una dosis de 5 mg puede ser eficaz en crisis posteriores. Si los síntomas de la migraña recurrieran durante las 24 h que siguen a una respuesta inicial, se puede administrar una 2.ª dosis; administrada 2 h después de la inicial. Niños y adolescentes hasta 17 años: no recomendado (falta de experiencia clínica). Ancianos (> 65 años): no recomendado (falta de experiencia clínica). IH leve-moderada: no precisa ajuste de dosis. IH grave: Dmáx 5 mg/24 h. IR: no precisa ajuste de dosis si ClCr > 15 ml/min. Tratamiento IMAO-A: Dmáx = 5 mg/24 h. Tratamiento cimetidina: Dmáx = 5 mg/24 h. Tratamiento inhibidores CYP1A2: Dmáx = 5 mg/24 h.	CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad al fármaco; Trastornos neurológicos (epilepsia, convulsiones); Trastornos cardiovasculares (cardiopatía isquémica, arritmias cardíacas, HTA grave, HTA moderada, HTA leve, HTA no controlada, enfermedad cerebrovascular, enfermedad de Raynaud); Tratamiento concomitante con ergotamina y derivados (incluida metisergida) y/u otros agonistas 5-HT1B/1D; Trastornos renales (IR grave-ClCr < 15 ml/min). PRECAUCIONES: Trastornos renales (IR); Trastornos hepáticos (IH); Trastornos cardiovasculares (presencia de factores de riesgo de cardiopatía isquémica: evaluación cardiovascular previa al inicio del tratamiento).
ZONISAMIDA Orales Zonegran 25 mg, 50 mg y 100 mg cápsulas duras	Vía oral: semanas 1 y 2: 100 mg/día; semanas 3 y 4: 200 mg/día; semanas 5 y 6: 300 mg/día. Dmáx = 500 mg/día. IH: contraindicado en IH grave. Precaución en IH leve-moderada: ajustar dosis de forma más lenta. IR: contraindicado en IR aguda. Precaución en IR leve-moderada: ajustar dosis de forma más lenta.	CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad a zonisamida o sulfonamidas. PRECAUCIONES: Acidosis metabólica, cálculos renales, historia familiar de nefrolitiasis e hipercalcemia, pancreatitis, rabdomiólisis, exantema (que no se deba a otras causas), pérdida de peso, control del peso corporal sobre todo en niños, pensamientos suicidas, IR, IH, ancianos. Precaución en pacientes tratados concomitantemente con inhibidores de la anhidrasa carbónica (como topiramato). Mantener hidratación adecuada, principalmente en niños. Anticoncepción en mujeres durante el tratamiento y 1 mes después.

AAS: ácido acetilsalicílico; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ClCr: aclaramiento de creatinina; DI: dosis inicial; DM: dosis de mantenimiento; Dmáx: dosis máxima recomendada; ELA: esclerosis lateral amiotrófica; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HTA: hipertensión arterial; IAM: infarto agudo de miocardio; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; IH: insuficiencia hepática; IMAO: inhibidores de la monoaminooxidasa; i.m.: intramuscular; IR: insuficiencia renal; LES: lupus eritematoso sistémico; ORL: otorrinolaringológico; TBC: tuberculosis.

