

Manual de práctica clínica en
Cefaleas

RECOMENDACIONES

diagnóstico-terapéuticas de la

SEN2026



Manual de práctica clínica en
Cefaleas

RECOMENDACIONES

diagnóstico-terapéuticas de la

SEN2026

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

EDITORES

Robert Belvís Nieto

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona
Coordinador del GECSN 2024-2026

Pablo Irimia Sieira

Clínica Universidad de Navarra. Pamplona
Coordinador del GECSN 2020-2024

COMITÉ EDITORIAL

Jéssica García Ull

Hospital Clínic Universitari de València.
València
Vocal del GECSN 2021-2023

Vicente González Quintanilla

Hospital Universitario Marqués
de Valdecilla. Santander
Vocal del GECSN 2024-2026

Nuria González García

Hospital Clínico San Carlos.
Madrid
Secretaria del GECSN 2021-2023

Ángel Guerrero Peral

Hospital Clínico Universitario de Valladolid.
Valladolid
Secretario del GECSN 2024-2026

Alba López Bravo

Hospital Reina Sofía. Tudela
Universidad Pública de Navarra
Vocal del GECSN 2024-2026

Contenido dirigido exclusivamente a profesionales sanitarios.

Esta obra cuenta con el patrocinio para su elaboración de las compañías Organon, Pfizer y Teva, y con la colaboración para su impresión y distribución de las compañías AbbVie y Lundbeck.

Advertencias

La medicina es un área en constante evolución. Se recomienda a los lectores que contrasten la información y analicen los últimos datos aportados por la industria fabricante de cada fármaco para comprobar sus indicaciones, dosis recomendadas, efectos secundarios y contraindicaciones. Los autores y editores no pueden asumir la completa responsabilidad por actos médicos que pudieran estar relacionados con los contenidos de esta obra.

Editorial UFV
Universidad Francisco de Vitoria
Crta. Pozuelo-Majadahonda, km 1,800
28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid)
Tel.: (+34) 91 351 03 03
editorial@ufv.es
Imprime: Punto verde artes gráficas S.A.

Título original: Manual de Práctica Clínica en Cefaleas.
Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la SEN 2026.
ISBN papel: 979-13-87731-63-2. ISBN digital: 979-13-87731-64-9
Depósito Legal: M-593-2026



© 2026, Sociedad Española de Neurología

Los contenidos expresados en cada uno de los capítulos reflejan la opinión de los autores de cada uno de ellos. En ningún caso, los miembros del comité de redacción, la editorial o los patrocinadores de la obra han de compartir necesariamente el contenido de cada uno de los capítulos, debiéndose remitir el lector a la bibliografía original o a los autores de cada supuesto en caso de precisar información adicional sobre lo publicado.

El titular del copyright se opone 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).

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida ni transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias o las grabaciones en cualquier sistema de recuperación de almacenamiento de información, sin el permiso escrito de los titulares del copyright.

COORDINADORES DE ÁREA

Capítulo 1

José Miguel Láinez Andrés

Hospital Universitario Casa de Salud.
Universidad Católica de Valencia

Javier Viguera Romero

Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

Capítulo 2

Vicente Medrano Martínez

Hospital General Universitario Virgen de la
Salud. Elda, Alicante

Margarita Sánchez del Río González

Clínica Universidad de Navarra. Madrid

Capítulo 3

Rogelio Leira Muiño

Hospital Clínico Universitario de Santiago.
Santiago de Compostela

Julio Pascual Gómez

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.
Santander
Universidad de Cantabria

Capítulo 4

Pablo Irimia Sieira

Clínica Universidad de Navarra. Pamplona

Patricia Pozo Rosich

Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

Capítulo 5

Ana Beatriz Gago Veiga

Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

Marta Torres Ferrús

Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

Capítulo 6

Samuel Díaz Insa

Hospital Universitari i Politècnic La Fe. València

David Ezpeleta Echávarri

Instituto de Neurociencias Vithas Madrid.
Madrid
Hospital San Juan de Dios. Pamplona

Capítulo 7

David García Azorín

Hospital Universitario del Río Hortega.
Valladolid

Sonia Santos Lasasa

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.
Zaragoza

Capítulo 8

Vicente González Quintanilla

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.
Santander

Ángel Luis Guerrero Peral

Hospital Clínico Universitario de Valladolid.
Valladolid

Capítulo 9

Jesús Porta Etessam

Hospital Fundación Jiménez-Díaz. Madrid

Noemí Morollón Sánchez-Mateos

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

Capítulo 10

Germán Latorre González

Hospital Universitario de Fuenlabrada. Madrid

Capítulo 11

Carmen González Oria

Hospital Universitario Virgen del Rocío.
Instituto de Investigación IBIS Sevilla.
Universidad de Loyola

Mariano Huerta Villanueva

Hospital de Viladecans. IDIBELL. Viladecans,
Barcelona

Capítulo 12

María Luz Cuadrado Pérez

Hospital Clínico San Carlos. Madrid
Universidad Complutense de Madrid

Capítulo 13

Ángel Gómez Camello

Hospital Universitario San Cecilio. Granada

Capítulo 14

Javier Camiña Muñiz

Clínica Rotger Quirónsalud. Palma de Mallorca
Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

Nuria González García

Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Robert Belvís Nieto

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

Javier Díaz de Terán

Hospital Universitario La Paz. Instituto
de Investigación Sanitaria del Hospital
Universitario La Paz, IdiPAZ. Madrid

Capítulo 15

Isabel Beltrán Blasco

Hospital General Universitario Dr. Balmis,
ISABIAL. Alicante

Capítulo 1

Jésica García Ull

Hospital Clínic Universitari. València

Susana Mederer Hengstl

Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra. Pontevedra

María José Monzón Monguilod

Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Capítulo 2

Almudena Layos Romero

Hospital General Universitario de Albacete. Albacete

Sonia Quintas Gutiérrez

Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

Carmen María Jurado Cobo

Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

Capítulo 3

Edoardo Caronna

Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

Alicia González Martínez

Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

Sebastián Martín Balbuena

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

Capítulo 4

Clara Domínguez Vivero

Hospital Clínico Universitario de Santiago. Santiago de Compostela

Juan Carlos García-Moncó Carra

Hospital Universitario Basurto. Bilbao

Lucía de Flores García Trujillo

Hospital Regional Universitario. Málaga

Capítulo 5

David Moreno Ajona

Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience. King's College London. Londres

Víctor Obach Baurier

Hospital Clínic. Barcelona

Nuria Pilar Riesco Pérez

Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

Capítulo 6

Jordi González Menacho

Hospital Universitari Sant Joan de Reus. Tarragona

Jordi Sanahuja Montesinos

Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida

Fernando Velasco Juanes

Hospital Universitario Cruces. Barakaldo

Capítulo 7

Andrea Gómez García

Hospital Fundación Jiménez Díaz. Madrid

Alberto Lozano Ros

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Jaime Rodríguez Vico

Hospital General Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid

Capítulo 8

María Martín Bujanda

Hospital Universitario de Navarra. Pamplona

Francisco José Molina Martínez

Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca

María Luz Peñas Martínez

Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Valladolid

Capítulo 9

Carlos Calle de Miguel

Hospital Universitario de Fuenlabrada. Madrid

Cristian Morales Hernández

Hospital Universitario de Canarias. Santa Cruz de Tenerife

Antonio Sánchez Soblechero

Hospital General Universitario Gregorio
Marañón. Madrid

Capítulo 10

María Obdulia Lozano Caballero

Hospital Clínico Universitario Virgen de la
Arrixaca. Murcia

Albert Muñoz Vendrell

Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet
de Llobregat

Marta Ruibal Salgado

Hospital Universitario Donostia. Donostia

Capítulo 11

Ane Mínguez-Olaondo

Hospital Universitario Donostia, Instituto
de Investigación Sanitaria Biogipuzkoa,
Donostia-San Sebastián. Universidad de
Deusto

Candela Nieves Castellanos

Hospital General Universitario de Cuenca.
Cuenca

Capítulo 12

Alicia Alpuente Ruiz

Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

Neus Fabregat Fabra

Hospital Clínic. Barcelona

Laura Dorado Bouix

Hospital Universitario Germans Trias i Pujol.
Badalona

Capítulo 13

Federico Castillo Álvarez

Hospital Universitario San Pedro. Logroño

Fernando Iglesias Díez

Hospital Universitario de Burgos. Burgos

Elena Riva Amarante

Hospital Ruber Internacional. Madrid

Capítulo 14

M. Rocío Álvarez Escudero

Hospital Universitario Central de Asturias.
Oviedo

Ignacio Hernando de la Bárcena

Hospital San Pedro. Logroño

Anexo I

Javier Casas Limón

Hospital Universitario Fundación Alcorcón.
Madrid

Alex Jaimes

Hospital Universitario Fundación Jiménez
Díaz. Madrid

Alba López Bravo

Hospital Reina Sofía. Tudela
Universidad Pública de Navarra

PRÓLOGO

Es un honor prologar esta nueva edición del *Manual de Práctica Clínica en Cefaleas* de 2026, coordinado por los Dres. Pablo Irimia y Robert Belvis.

Entre los objetivos fundamentales de la Sociedad Española de Neurología (SEN) se encuentra la promoción, actualización y difusión del conocimiento científico. La elaboración de guías y manuales constituye una herramienta esencial para alcanzar estos fines, ofreciendo una visión integral, rigurosa y actualizada de las principales patologías neurológicas.

Con la publicación de esta edición del *Manual de Cefaleas* –precedida por las ediciones de 2006, 2011, 2015 y 2020– el Grupo de Estudio de Cefaleas de la SEN (GECSN) renueva su compromiso con la excelencia y la actualización continua de la práctica clínica. Las cefaleas siguen siendo uno de los motivos de consulta neurológica más frecuentes, y representan un importante reto asistencial y social, con un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes. Este manual es fruto de un trabajo colaborativo ejemplar, en el que han participado numerosos especialistas de todo el país, tanto neurólogos con amplia experiencia como una nueva generación de jóvenes clínicos e investigadores. Esta integración intergeneracional refleja el dinamismo y la renovación que caracterizan actualmente a la SEN.

La presente edición se consolida como una obra de referencia para el abordaje diagnóstico y terapéutico de las cefaleas, con recomendaciones basadas en la mejor evidencia científica disponible. Se actualizan en profundidad los capítulos dedicados a los tratamientos preventivos y sintomáticos, incorporando los avances más recientes en terapias biológicas, anticuerpos monoclonales y moduladores del CGRP, así como nuevas estrategias no farmacológicas y herramientas digitales aplicadas al seguimiento y manejo de los pacientes. No solo mantiene el espíritu científico y la búsqueda de la excelencia de las ediciones previas, sino que hace propuestas terapéuticas basadas en el conocimiento actual y buscando mejorar la atención a los pacientes con cefalea y, por lo tanto, su calidad de vida. Está totalmente alineado con los conocimientos actuales y refuerza su vertiente más práctica. También se amplía el contenido relativo a las técnicas intervencionistas, incluyendo los bloqueos y otras alternativas terapéuticas en cefaleas y algias faciales, reforzando el papel activo del neurólogo en estos procedimientos.

La Junta Directiva de la SEN desea felicitar sinceramente a todos los profesionales que han contribuido a la elaboración de este *Manual de Práctica Clínica en*

Cefaleas de 2026 y agradecer su dedicación, rigor y esfuerzo. Gracias a su trabajo, disponemos de un manual actual, práctico y de alta calidad, que sin duda será de gran utilidad para todos los neurólogos y contribuirá a mejorar la atención a los pacientes con cefalea en nuestro país.

Jesús Porta

Presidente de la SEN

Mar Mendibe

Vicepresidenta científica de la SEN

INTRODUCCIÓN

Presentamos la quinta edición del *Manual de Práctica Clínica en Cefaleas* de la Sociedad Española de Neurología (SEN), sin olvidar que no solo tratamos a personas con cefaleas, sino también a personas con neuralgias craneofaciales. Las cefaleas constituyen un 93 % de nuestra asistencia y las neuralgias craneofaciales únicamente un 7 %, pero somos sus responsables, y aunque el nombre de este manual y de nuestro grupo serían excesivamente largos si las incorporásemos, no debemos olvidarlas.

Actualizar periódicamente –cada 5 años parece un tiempo razonable– el conocimiento científico sobre las enfermedades en forma de recomendaciones diagnóstico-terapéuticas es absolutamente imprescindible. Y es menester redactarlas con claridad y prudencia, aplicando estrictamente los criterios de la medicina basada en la evidencia. No es una obra dogmática, sino un manual de recomendaciones para ayudar al clínico en su tarea diaria.

Una de las entidades que muestra más novedades terapéuticas en esta edición es la migraña. El advenimiento de anticuerpos monoclonales contra el CGRP, ditanes y gepantes está revolucionando el tratamiento de la migraña y, progresivamente, están dándose a conocer en todos los ámbitos de la medicina, aunque lamentablemente con lentitud, inequidad geográfica y restricciones en su indicación por criterios de financiación en el Sistema Nacional de Salud.

En el presente manual incorporamos un nuevo capítulo dedicado a las técnicas quirúrgicas en el tratamiento de las cefaleas y las neuralgias craneofaciales, y, por otra parte, hemos desestimado el capítulo final de vademécum pues los tratamientos ya se explican, cada uno, en su capítulo correspondiente.

Cabe decir que este manual pretende incorporar como autores al máximo de miembros del Grupo de Estudio de Cefaleas de la SEN (GECSEN) e intenta hacerlo de forma ecuaníme desde el punto de vista etario, de género y territorial. Afortunadamente, somos un grupo amplio de profesionales dedicados al diagnóstico y tratamiento de pacientes con cefalea y neuralgias, pero lamentablemente no hay espacio suficiente para todos. Gracias a los y las participantes.

En cuanto a los destinatarios de este manual, está dirigido a todos los profesionales implicados en la atención de personas con cefaleas y neuralgias craneofaciales.

No se trata, por tanto, de un manual exclusivamente para neurólogos, sino de una herramienta pensada también para especialistas en pediatría, medicina de familia, urgencias, enfermería, farmacia o neurocirugía. A todos ellos deseamos que este manual les resulte útil en su práctica clínica.

Asimismo, queremos expresar nuestro agradecimiento al Departamento de Postgrado de la Facultad de Medicina y al equipo editorial de la Universidad Francisco de Vitoria, que, en nuestra opinión, ha realizado un trabajo extraordinario, y a todos los patrocinadores, comprometidos con el objetivo común de fomentar la formación de los profesionales y la mejora de la atención a las personas con cefalea y neuralgia craneofacial.

Los coordinadores no podemos desperdiciar esta ocasión, a pesar de que este manual se centra en la *Asistencia*, para animar a todos los lectores a realizar *Investigación, Docencia y Divulgación* en el campo de las cefaleas y las neuralgias craneofaciales.

Finalmente, este manual aborda los diagnósticos y tratamientos desde una base científica rigurosa, pero no se debe olvidar la dimensión humana que guía toda práctica médica y constituye una parte esencial en la atención de los pacientes con cefaleas y neuralgias. Como recordaba el médico canadiense William Osler: “El buen médico trata la enfermedad; el gran médico trata al paciente que tiene la enfermedad”.

Pablo Irimia

Coordinador del GECSN 2020-2024

Robert Belvís

Coordinador del GECSN 2024-2026

METODOLOGÍA

Comité Editorial

La elaboración de esta edición del *Manual de Práctica Clínica en Cefaleas* ha contado con la participación de expertos miembros del Grupo de Estudio de Cefaleas de la Sociedad Española de Neurología (GECSN). El equipo de trabajo encargado de la realización de este manual se ha organizado en tres grupos: coordinadores generales del manual, coordinadores de capítulos y autores de capítulos o de diferentes apartados de capítulos. De esta forma, la revisión y supervisión del contenido se ha estructurado en tres niveles, con objeto de garantizar su unidad, continuidad y rigor científico.

La elaboración del manual ha seguido las etapas establecidas en el proceso de la medicina basada en la evidencia (MBE), que establece cuatro pasos para la generación de los contenidos en una guía de práctica clínica¹:

1. Los autores plantean una o más preguntas clínicas que deben responderse para desarrollar el tema que están abordando.
2. Los autores identifican y evalúan toda la evidencia pertinente correspondiente al tema, realizando una búsqueda bibliográfica exhaustiva. La evidencia encontrada se evalúa en función del contenido y la calidad de los estudios.
3. Los autores sacan conclusiones a partir de la evidencia seleccionada para responder a las preguntas planteadas.
4. Los autores transforman las conclusiones extraídas de la evidencia en recomendaciones de práctica clínica. Las recomendaciones están redactadas y graduadas en función de la calidad de los datos que las respaldan y en otros factores adicionales, como la evaluación de los riesgos y beneficios esperados.

El texto del manual recoge la evidencia seleccionada, con mención expresa de su nivel de evidencia, las conclusiones de los autores y coordinadores, y las recomendaciones propuestas, haciendo constar su grado de recomendación.

Revisión bibliográfica

Partiendo de la edición previa del *Manual de Práctica Clínica en Cefaleas*, editado en 2020², y teniendo en cuenta las recomendaciones para la *Actualización de Guías de Práctica Clínica* del Sistema Nacional de Salud³, el grupo de autores encargado de la redacción de contenidos realizó una búsqueda sistemática, con evaluación

y selección de las publicaciones aparecidas desde 2020 hasta 2024, así como de aquellas que, sin restricción de fecha, dan soporte a los nuevos capítulos que no figuraban en la edición anterior. Para la búsqueda bibliográfica se han utilizado las principales bases de datos electrónicas de estudios originales (MEDLINE, CENTRAL y EMBASE). Asimismo, se han revisado las referencias de las principales guías de práctica clínica internacionales sobre cefaleas, identificando las principales revisiones sistemáticas y ensayos clínicos incluidos en ellas. Esta literatura seleccionada ha complementado o sustituido a la que figuraba en la bibliografía del manual de 2020.

Evaluación de la evidencia

Para la evaluación de la calidad de la evidencia se utilizó la clasificación numérica romana que evalúa la calidad de la información en cuatro niveles (I, II, III y IV) según el grado de confianza que ofrece la metodología empleada en los estudios. Esta clasificación es consistente con los niveles de confianza en la evidencia propuestos por el sistema GRADE, que establece cuatro niveles de calidad de la evidencia: alta, moderada, baja y muy baja⁴. Esta clasificación ha sido adoptada por la European Federation of Neurological Societies (EFNS) en la actualización de 2012 de las recomendaciones de preparación de guías de práctica clínica⁵. No obstante, como orientación para la evaluación inicial de los estudios recopilados se han conservado los criterios de clasificación de estudios clínicos propuestos por la EFNS en 2004⁶, por ser más explícitos que otras propuestas posteriores y dar continuidad a la metodología empleada en la anterior edición del manual. De esta forma, el nivel I corresponde a tipos de estudios que ofrecen un alto grado de confianza, como los ensayos clínicos controlados y aleatorizados o las revisiones sistemáticas, y el nivel IV a los estudios o publicaciones con un bajo nivel de confianza, como las revisiones narrativas, las series de casos o los consensos. En la **tabla 1** se resumen los tipos de estudios o publicaciones que, según las recomendaciones de la EFNS, pueden incluirse en cada uno de los cuatro niveles propuestos.

Considerando los criterios GRADE adoptados por la EFNS en 2012, a la hora de establecer los niveles de evidencia se han tenido en cuenta ciertos factores que pueden modificar el nivel determinado por el diseño de los estudios. De esta forma, algunos factores pueden bajar el nivel de evidencia base, como el riesgo de sesgos en el diseño o ejecución, la inconsistencia entre los resultados de diferentes estudios, la disponibilidad de evidencia indirecta, la imprecisión de los estimadores del efecto o la sospecha de sesgo de publicación. De igual forma, otros

Tabla 1. Niveles de evidencia

Niveles de evidencia	Tipo de evidencia científica
NE-I	Estudios sobre actuaciones terapéuticas: • Ensayos clínicos controlados, prospectivos, con evaluación ciega y muestra representativa • Revisiones sistemáticas o metaanálisis de ensayos clínicos controlados en población representativa En ambos casos se requiere: a) Muestreo aleatorizado b) Objetivos claramente definidos c) Criterios de exclusión/inclusión claramente definidos d) Adecuado control de seguimiento e) Las características basales de los pacientes son explícitas y equivalentes entre los grupos o las diferencias han sido ajustadas estadísticamente Estudios sobre diagnóstico: Estudios prospectivos que incluyan una muestra amplia de pacientes y aplicación de pruebas con evaluación ciega y cuya evaluación de resultados se ha realizado con instrumentos precisos de medida
NE-II	Estudios sobre actuaciones terapéuticas: • Estudios de cohortes prospectivos en una muestra representativa con evolución ciega que reúne los criterios a-e • Ensayos clínicos controlados, prospectivos, con evaluación ciega y muestra representativa que no cumple alguno de los criterios a-e Estudios sobre diagnóstico: • Estudios prospectivos que incluyan una muestra reducida de pacientes y aplicación de pruebas con evaluación ciega y evaluación de resultados con instrumentos precisos de medida • Estudios retrospectivos que incluyan una muestra amplia de pacientes y un amplio grupo control, en los que se han aplicado pruebas con evaluación ciega y cuya evaluación de resultados se ha realizado con instrumentos precisos de medida
NE-III	Estudios sobre actuaciones terapéuticas: Todos los demás estudios controlados con muestra representativa con evaluación independiente de resultados o medición objetiva de los mismos Estudios sobre diagnóstico: Estudios retrospectivos en los que las muestras y controles son reducidos y las pruebas se han aplicado de manera ciega

Niveles de evidencia	Tipo de evidencia científica
NE-IV	Estudios sobre actuaciones terapéuticas: Estudios no controlados, series de casos, casos aislados, consensos, revisiones narrativas u opiniones de expertos Estudios sobre diagnóstico: Estudios en los que las pruebas no son aplicadas de manera ciega Opiniones de expertos o series descriptivas de casos sin controles

factores pueden incrementar el nivel de evidencia de partida, como un objetivo de largo alcance, un evidente gradiente dosis-respuesta o la consideración del impacto de las variables de confusión^{4,5}.

Los niveles de evidencia de los estudios se presentan en el texto en forma abreviada, a continuación del número de referencia y entre paréntesis, con las iniciales NE seguidas del número romano correspondiente al nivel determinado. Por ejemplo, para una revisión sistemática con metaanálisis de calidad, la notación sería (NE-I), y para un consenso basado en la opinión de expertos la notación sería (NE-IV). En los casos en los que una misma conclusión o afirmación del texto se basa en varios estudios con diferentes niveles de evidencia, se hace constar el correspondiente al estudio de mayor nivel, considerando que es el que aporta resultados con mayor grado de confianza.

Grados de recomendación

La elaboración de recomendaciones para la práctica clínica se basa en la evaluación de la evidencia previamente realizada, así como en las conclusiones derivadas del análisis de dicha evidencia. Tal como establece el sistema GRADE, las recomendaciones pueden ser clasificadas por su dirección y su fuerza. La dirección de una recomendación la posiciona a favor o en contra de una intervención, mientras que la fuerza establece su grado de recomendación⁴. En este sentido, los grados de recomendación se relacionan de forma directa con los niveles de evidencia que han determinado la confianza de los estudios que sustentan las recomendaciones.

En consonancia con los criterios de evaluación de la evidencia anteriormente expuestos, se establecen cuatro grados de recomendación que se identifican alfabéticamente: A, B, C y D. Estos grados identifican la fuerza de la recomenda-

ción en función del resultado probable de su aplicación en la práctica clínica. En la **tabla 2** se recogen las definiciones de los diferentes grados de recomendación¹.

Con objeto de establecer el grado de una recomendación, se ha considerado el nivel de evidencia de los estudios que la sustentan. Los criterios para la determinación de los grados de recomendación a partir de los niveles de evidencia están basados en los propuestos por la EFNS⁶ en 2004, para no perder su alineación con los niveles de evidencia orientativos, y se exponen en la **tabla 3**.

Tabla 2. Grados de recomendación

Grado de recomendación	Significado del grado de recomendación
A	Recomendación muy robusta. Intervención claramente efectiva, útil o altamente predictiva en las condiciones especificadas y para una población determinada
B	Recomendación robusta. Intervención probablemente efectiva, útil o predictiva en las condiciones especificadas y para una población determinada
C	Recomendación débil. Intervención posiblemente efectiva, útil o predictiva en las condiciones especificadas y para una población determinada
D	Recomendación muy débil. Dado el escaso nivel de evidencia, la eficacia, utilidad o carácter predictivo de la intervención no están establecidos

Tabla 3. Relación entre grado de recomendación y nivel de evidencia

Grado de recomendación	Nivel de la evidencia que sustenta la recomendación
A	Al menos un estudio concluyente de nivel I o dos estudios convincentes de nivel II
B	Al menos un estudio concluyente de nivel II o más de dos estudios de nivel III
C	Al menos dos estudios concluyentes de nivel III.
D	No reúne los requisitos mínimos para grado C, pero es una recomendación de consenso por parte de los autores y coordinadores del manual

Bibliografía

1. Gronseth GS, Cox J, Gloss D, et al.; on behalf of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. 2017. Clinical Practice Guideline Process Manual, 2017 ed. Minneapolis: The American Academy of Neurology; 2107.
2. Santos Lasaosa S, Pozo Rosich P, editores. Manual de Práctica Clínica en Cefaleas. Recomendaciones Diagnóstico-Terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2020. Madrid: Luzán 5; 2020.
3. Grupo de trabajo para la actualización del Manual de Elaboración de GPC. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Actualización del Manual Metodológico. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; Zaragoza: Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS); 2016.
4. Schünemann H, Brozek J, Guyatt G, Oxman A, editores. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations [Internet]. The GRADE Working Group, 2013 [actualizado 10/2013]. Disponible en: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>.
5. Leone MA, Brainin M, Boon P, Pugliatti M, Keindl M, Bassetti CL. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces - revised recommendations 2012. Eur J Neurol. 2013;20(3):410-9.
6. Brainin M, Barnes M, Baron JC, et al.; Guideline Standards Subcommittee of the EFNS Scientific Committee. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces--revised recommendations 2004. Eur J Neurol. 2004;11(9):577-81.

ÍNDICE

PRÓLOGO.....	7
INTRODUCCIÓN	9
METODOLOGÍA.....	11
CAPÍTULO 1	19
Epidemiología, impacto socioeconómico y clasificación de las cefaleas	
CAPÍTULO 2.....	53
Migraña: fisiopatología, criterios diagnósticos, tipos de migraña y criterios de hospitalización	
CAPÍTULO 3.....	77
Tratamiento sintomático de la migraña y el estatus migrañoso	
CAPÍTULO 4.....	107
Tratamiento preventivo de la migraña	
CAPÍTULO 5.....	137
Otros aspectos en el manejo de la migraña	
CAPÍTULO 6.....	167
Cefalea de tipo tensión	
CAPÍTULO 7.....	209
Cefaleas trigémino-autonómicas	
CAPÍTULO 8.....	243
Otras cefaleas primarias	
CAPÍTULO 9.....	291
Cefaleas por alteración de la presión intracraneal	
CAPÍTULO 10.....	323
Neuralgia del trigémino	
CAPÍTULO 11	359
Otras cefaleas secundarias	
CAPÍTULO 12.....	455
Otras lesiones dolorosas de los nervios craneales y otros dolores faciales	

CAPÍTULO 13	487
Otras cefaleas y apéndice de la Clasificación Internacional de Cefaleas	
CAPÍTULO 14	511
Cefalea en situaciones especiales	
CAPÍTULO 15	543
Cirugía de las cefaleas y neuralgias craneofaciales refractarias	
ANEXO I	575
Bloqueos anestésicos. Infiltración con onabotulinumtoxinA	

EPIDEMIOLOGÍA, IMPACTO SOCIOECONÓMICO Y CLASIFICACIÓN DE LAS CEFALÉAS

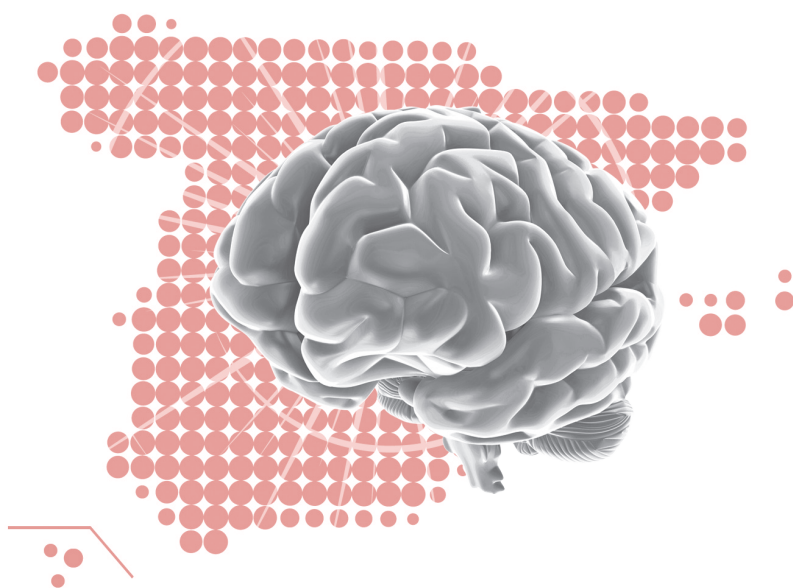
1

Coordinadores

J. M. Láinez Andrés y J. Viguera Romero

Autores

J. García Ull, S. Mederer Hengstl
y M. J. Monzón Monguilod



1. EPIDEMIOLOGÍA DE LAS CEFALEAS

1.1. Introducción

La realización de estudios epidemiológicos en cefaleas ha planteado considerables problemas metodológicos, especialmente en las cefaleas primarias¹, ya que, hasta el momento, no existen marcadores biológicos o de neuroimagen que permitan diferenciar las distintas entidades, y el diagnóstico es puramente clínico, con excepción de la migraña hemipléjica familiar.

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 periodo 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 International 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 una sensibilidad y una especificidad limitadas cuando se utilizan en cuestionarios realizados por entrevistadores o por los pacientes tanto en entrevistas directas como en cuestionarios a través de la web.

En 2004 se publicó la segunda edición de la clasificación de la IHS, 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 migraña³. 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 IHS (Clasificación Internacional de Cefaleas, 3ª edición o CIC-3) 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.



1.2. 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 occidentales llegan al 73-89 % en la población masculina y al 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 hombres y del 79 % para las mujeres⁶. En una 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 (con dolor en 15 días o más al mes)⁷.

No obstante, lo que resulta más importante para el profesional 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 a la cefalea de tipo tensión (CTT)⁸. 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 primaria o la cefalea por criostímulo 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 sufrir 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**⁹.

Desafortunadamente, no se ha vuelto a realizar un estudio similar desde entonces. En una revisión exhaustiva de los estudios sobre la prevalencia de las cefaleas en Europa se observaron los siguientes datos respecto a los distintos tipos de cefaleas primarias: la CTT fue la más común, con una prevalencia del 60 %; le siguió la migraña, con un 15 %; la cefalea en racimos presentó una prevalencia mucho menor, entre el 0,2 % y el 0,3 %; y las cefaleas crónicas alcanzaron un 4 %. Además, se estimó que la cefalea por uso excesivo de medicación afectaba al 1-2 % de la población¹⁰. En un estudio posterior realizado en 8.271 participantes de nueve paí-

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

Cefaleas primarias	
Migraña sin aura	9 %
Migraña con aura	6 %
Cefalea de tipo tensión episódica	63 %
Cefalea de tipo tensión crónica	3 %
Cefalea punzante primaria	2 %
Cefalea por compresión externa	4 %
Cefalea por crioestímulo	15 %
Cefalea benigna de la tos	1 %
Cefalea por ejercicio físico	1 %
Cefalea asociada con actividad sexual	1 %
Cefaleas secundarias	
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 a alteraciones de los oídos	0,5 %
Neuralgias craneales	0,5 %



ses europeos mediante un cuestionario estructurado, se obtuvo una prevalencia en el año anterior de cefalea en general del 78,6 %, de migraña del 35,3 %, de CTT del 38,2 %, de cefalea durante más de 15 días al mes del 7,2 % y de probable cefalea por abuso de medicación del 3,1%¹¹. En un trabajo más reciente que valora la prevalencia de la cefalea a nivel global incluyendo datos de 357 publicaciones, la gran mayoría de países desarrollados, la prevalencia mundial estimada de cefalea activa es del 52,0 %, de migraña del 14,0 %, de CTT del 26,0 % y de cefalea durante más de 15 días al mes del 4,6 %¹². Estas estimaciones fueron comparables con las de la migraña y la CTT en el *Global Burden of Disease Study 2019* (GBD 2019)¹³, pero más altas para el dolor de cabeza en general. Cada día, el 15,8 % de la población mundial tiene dolor de cabeza.

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, oscilando 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 periodo de tiempo incluido^{14,15}. Todos los trabajos señalan una mayor prevalencia de migraña en mujeres, que viene a ser más del doble de la que existe en hombres.

En nuestro medio se han realizado dos estudios de base poblacional abarcando toda la población española. En el primero se obtuvieron unas cifras de prevalencia de migraña del 7 % para los hombres y del 16 % para las mujeres⁶. Un estudio posterior, también poblacional, confirmó cifras muy similares: 17,2 % en mujeres y 8 % en hombres¹⁶. La distribución de la migraña en nuestra población es muy similar a la de la mayoría de los países de nuestro entorno, con un incremento progresivo desde la adolescencia para alcanzar la mayor prevalencia en las décadas de los 30 y 40 y declinar posteriormente. En la práctica clínica, en las últimas décadas estamos asistiendo a la persistencia de la migraña en edades más avanzadas, si bien todavía no hay estudios epidemiológicos que corroboren estos datos.

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 al 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 migraña episódica (ME) evolucionan anualmente hacia MC^{17,18}. En un estudio de 2023 realizado en varios países occidentales la prevalencia de la MC varió entre un 5,4 % y un 9,5 %¹⁹.

1.3. 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, y algunos posteriores comprendiendo periodos más amplios.

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 periodo de 10 años (1990 a 1999), en los que se ha observado que no ha habido variaciones sustanciales en la prevalencia global de la migraña²⁰. En nuestro país, las cifras de prevalencia no han cambiado en un periodo de 20 años^{6,16}. En los estudios realizados en Dinamarca, con 12 años de diferencia, tampoco variaron significativamente²¹. Este estudio danés tiene el interés añadido de valorar la incidencia de migraña y CTT en el periodo de seguimiento de la cohorte. La tasa de incidencia para migraña fue de 8,1/1.000 (relación hombre/mujer 1:6) y para CTT frecuente de 14,2/1.000 (relación hombre/mujer 1:3). 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 migraña²². En un estudio realizado para valorar a nivel global las consecuencias de la migraña y la CTT, que utilizó datos de 195 países y que comparó la evolución entre 1990 y 2016, no se encontraron variaciones significativas en las tasas de prevalencia de estas cefaleas²³. Las publicaciones del GBD 2021 muestran un incremento de la migraña especialmente en algunas subpoblaciones como los adultos jóvenes o las mujeres en edad fértil²⁴⁻²⁶. Sin embargo, hay que ser precavido a la hora de interpretar estos datos globales provenientes de estudios realizados en múltiples países y todos los continentes con metodologías diferentes. Por otro lado, no es sorprendente que, según mejora la calidad de los estudios en países menos desarrollados, se detecte un mayor número de casos de migraña.

En este sentido, es muy interesante la revisión sistemática de 11 estudios poblacionales (26 publicaciones) llevados a cabo en Estados Unidos durante los últimos 30 años y en los que se observa que la prevalencia de la migraña en la población americana se ha mantenido relativamente constante: oscilando entre el 11,7 % y el 14,7 % en general, entre el 17,1 % y el 19,2 % en las mujeres y entre el 5,6 % y el 7,2 % en los hombres²⁷. La prevalencia de MC es del 0,91 % (1,3 % en las mujeres y 0,5 % en los hombres) en adultos y del 0,8 % en los adolescentes.



1.4. Historia natural de las cefaleas 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. Junto con la CTT crónica, la cefalea diaria persistente de reciente comienzo y la hemicránea continua, la MC es uno de los tipos de cefaleas crónicas que incluía el término previo de *cefalea crónica diaria*²⁸. Como se ha señalado anteriormente, en torno a un 3 % de los pacientes con ME evoluciona 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 periodo de 4 años presentan MC, con una proporción de mujeres de 5/1^{17,18,29-32}.

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 y modificables¹⁷. 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^{17,33-37}. 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, el tratamiento ineficaz de los ataques, el abuso de medicación, la obesidad, la presencia de alodinia, los trastornos afectivos, otras enfermedades simultáneas con dolor, el síndrome de apnea obstructiva del sueño y el insomnio^{17,38-40}.

La influencia del uso excesivo de medicación en el desarrollo de la MC ha sido un tema controvertido. El uso excesivo de medicación 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, y no necesariamente revierte tras la retirada de los fármacos^{34,37,41}. Cuando se suspenden los fármacos sintomáticos, solo un 45 % de los pacientes vuelve a una forma episódica de migraña. La migraña es el tipo de cefalea que con más frecuencia deviene en abuso de medicación, y los opiáceos, los 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 %, porcen-

taje mayor en mujeres que se hallan en la 4ª-5ª década de la vida^{17,33}. En la MC con uso excesivo de medicación puede haber, como en otras situaciones de abuso de fármacos, ciertas alteraciones neurobiológicas, incluyendo las vías de modulación de la recompensa, hasta el punto de cumplir criterios de dependencia. Otro matiz fisiopatológico es que la MC con abuso de medicación presenta mayor sensibilización central y, por tanto, mayor frecuencia de alodinia que la ME^{17,37,42}. 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 las personas con obesidad el riesgo de cronificación es cinco veces mayor^{38,39,43,44}. 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^{17,38,39}.

2. REPERCUSIÓN DE LA CEFALÉA

El método clásico de la epidemiología mide las consecuencias de una enfermedad en términos de morbilidad y mortalidad. Sin embargo, existen enfermedades que, pese a no aumentar la mortalidad ni provocar secuelas físicas graves, generan un impacto sustancial en la calidad de vida en la mayoría de las personas que las sufren debido a su recurrencia y efectos discapacitantes. 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 sociedad⁴⁵. En las crisis de cefalea, especialmente la migraña, el dolor se asocia a otros síntomas como náuseas, vómitos y sensibilidad extrema a estímulos sensoriales (luz, olores o sonidos, entre otros), que limitan la capacidad funcional del paciente en más del 50 % de las ocasiones, requiriendo reposo en cama hasta en el 20-30 % de los casos⁴⁵. Este nivel de discapacidad afecta a las esferas física, emocional y social del individuo, incluyendo su desempeño laboral, relaciones familiares y vida social. El estudio CaMEO (*Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes*) ha profundizado en cómo la migraña influye en estos aspectos⁴⁶⁻⁴⁸, destacando, entre otros factores, el papel que juega el miedo anticipatorio a nuevas crisis en el desarrollo de mayores niveles de ansiedad-depresión y en el agravamiento de la enferme-



dad⁴⁶. Además, suele manifestarse desde edades tempranas, como la infancia o la adolescencia, impactando negativamente en el desarrollo educativo y profesional de los afectados. La variabilidad interindividual en las cefaleas primarias es amplia, con casos que van desde episodios ocasionales y poco discapacitantes hasta crisis muy frecuentes de gran intensidad.

Por todo ello, es necesario utilizar otro tipo de medidas adicionales a la prevalencia para evaluar su impacto (**Tabla II**). 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 de la persona y el coste asociado que determina tanto en el paciente como en la sociedad.

La cuantificación de los costes y el impacto personal asociado a las cefaleas ha mejorado significativamente en los últimos años^{49,50}. En el caso de la migraña, un estudio español ha demostrado que su frecuencia, intensidad y comorbilidades asociadas determinan tanto la calidad de vida como el coste socioeconómico para el paciente y la sociedad⁵¹.

Toda esta información es muy importante para planificar los recursos sanitarios entre los diferentes procesos. También cabe señalar que se han descrito algunos

Tabla II. Repercusión de la migraña a nivel individual y costes económicos para la sociedad	
Impacto individual	
A corto plazo	Crisis en el estado de bienestar y el funcionamiento general
	Rendimiento escolar
	Éxito y productividad en el trabajo
A largo plazo	Bienestar mental
	Relaciones familiares
	Relaciones sociales
Impacto económico	
Costes directos	
Costes indirectos	

posibles beneficios en los pacientes con migraña: parece que la enfermedad puede afectarlos de forma positiva mejorando su resiliencia y capacidad para afrontar dificultades⁴³.

2.1. Repercusión económica

Las cefaleas primarias, y en especial la migraña, representan una carga económica notable que hay que analizar para optimizar la asignación de recursos de forma racional, establecer estrategias preventivas apropiadas y seleccionar los pacientes susceptibles de los diferentes tratamientos de forma eficiente.

La migraña es la sexta patología más prevalente en el mundo y la segunda causa de discapacidad²⁴. Es especialmente relevante en mujeres jóvenes y de mediana edad²⁵, y no se limita a países o grupos de elevada capacidad económica. En España la padecen más de cinco millones de personas, con una prevalencia del 12 %, de la que el 80 % son mujeres³⁷; de estos cinco millones, un millón sufren la forma crónica y más de tres millones la episódica.

Existen tres técnicas principales para cuantificar el coste de una enfermedad y expresarlo en términos monetarios (análisis coste-beneficio): a) el método del capital humano, b) las preferencias reveladas y c) la disposición a pagar (*willingness to pay*), que refleja cuánto estaríamos dispuestos a pagar para evitar la enfermedad.

El método del capital humano (el más utilizado en la práctica) mide los costes en función del impacto sobre el flujo de bienes y servicios. Permite estimar tanto los costes directos –como son, por ejemplo, el valor de los recursos destinados a diagnóstico, tratamiento, medicación y rehabilitación– como los costes indirectos, que se calculan en términos de pérdida de productividad atribuida a la morbilidad y mortalidad asociadas a la enfermedad.

Desde el punto de vista de la economía normativa⁵², 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, tera-



pías emocionales, entrenamientos físicos específicos, etc. En un estudio nacional se han estimado estos costes en unas cifras nada desdeñables⁴⁵: 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 la MC, mientras que en la ME la cantidad más elevada corresponde al uso de los servicios de urgencia: 296,17 euros. 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 MC y 878,04 euros en la ME; en ambos tipos de migraña, el coste de los tratamientos preventivos, asumidos por el paciente, significa la partida más onerosa: 515,64 euros por paciente/año en la MC y 282,48 euros en la 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. Es posible que la introducción de los nuevos fármacos anti-CGPR (péptido relacionado con el gen de la calcitonina) podría modificar estas cifras al reducir el uso de otros recursos de la asistencia sanitaria (ingresos, asistencia en urgencias) o el empleo de medicación sintomática⁵³.

- Por otro lado, hay que analizar los *costes indirectos*, la “pérdida de *output*”, de los que la disminución de la productividad sería el más importante, como ya se ha comentado. En estos costes hay que tener en cuenta el absentismo laboral y el hecho de que los pacientes con migraña acuden a trabajar con frecuencia estando enfermos (“presentismo laboral”), lo que condiciona una productividad por debajo del 50 % de la habitual^{54,55}. En el estudio nacional mencionado previamente, esta pérdida de productividad se estimó en 7.464,83 euros por paciente/año en la MC, mientras que para la ME episódica el valor sería de 3.199,15 euros, estimados en el año 2017⁴⁵. El capítulo más importante corresponde a la pérdida de productividad por presentismo, que implica pérdidas de 5.878,37 euros por paciente/año en la MC y 2.856,67 euros en la ME. Hay que recordar que casi el 64 % de los pacientes con MC reconocen que la enfermedad había afectado a su eficiencia laboral²³, siendo este coste superior a los derivados de bajas laborales.
- Otro estudio español más reciente analiza los costes de la migraña en España utilizando los datos de la encuesta europea de salud de 2020 y comparando a los pacientes con migraña con un grupo control sin diferenciar entre ME y MC⁵⁶. Las cifras son inferiores al estudio anterior, aunque el coste anual por persona con migraña duplicó al observado en personas sin migraña (5.862 euros versus 2.981 euros). El exceso de coste (1.928 euros por persona con migraña anuales, un 66,9 % del exceso de coste total) se explica por un número adicional de

días de absentismo^{22,35} y presentismo^{31,39} en personas con migraña comparado con controles. Un 29,0 % del exceso de coste (836 euros) se debería a costes directos por uso de recursos sanitarios financiados por el Sistema Nacional de Salud. El impacto económico atribuible a la migraña como resultado de proyectar el exceso de coste a su prevalencia en España podría oscilar entre los 10.394 y 14.230 millones de euros anuales.

- Los anticuerpos monoclonales anti-CGRP han demostrado un impacto positivo en la productividad laboral reduciendo significativamente el absentismo y el presentismo. En España, este beneficio compensó los gastos derivados de su uso ya a los 3 meses y se mantiene a más largo plazo; incluso en pacientes que son solo respondedores parciales, por lo que sería de interés la ampliación de estudios coste-beneficio similares en otros países⁵⁷.
- Algunos autores incluyen las prestaciones de la Seguridad Social dentro de los costes indirectos; sin embargo, desde una perspectiva normativa, estas partidas tienen suficiente relevancia como para ser consideradas en un apartado independiente. En este contexto, se analizan principalmente los gastos derivados de la incapacidad temporal asociada a la enfermedad. En el estudio español comentado previamente⁴⁵, 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.
- Dentro del análisis económico de una enfermedad, algunos autores introducen el concepto de *valor añadido*, que hace referencia a los efectos económicos positivos que, de forma indirecta, pueden derivarse de su existencia. Este enfoque resulta controvertido por las implicaciones éticas que conlleva considerar posibles beneficios aquellos asociados a un problema de salud. En el caso de la cefalea, desde una perspectiva estrictamente económica, podría valorarse su contribución a la generación de empleo en ámbitos como la atención sanitaria, la industria farmacéutica o la investigación biomédica.
- Los *costes intangibles* hacen referencia al impacto de la enfermedad que no se traduce fácilmente en términos monetarios, pero que afecta significativamente a la calidad de vida del paciente y su entorno. Su evaluación resulta compleja, ya que incluye aspectos como la pérdida de productividad entre los compañeros de trabajo, los gastos adicionales en el ámbito familiar o las consecuencias emocionales, como el dolor, la ansiedad y el malestar generalizado. Aunque no se dispone de estimaciones precisas, es razonable suponer que su peso económico no es despreciable.



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 del Atlas de Migraña⁴⁵, los costes totales en España, en 2017, por paciente/año serían 12.970,08 euros para la MC y 5.041,38 para la ME. Pero estas cifras podrán estar sobrevalorando los costes si las comparamos con el estudio posterior, que tiene una base más poblacional⁵⁶.

Si se analizan cifras procedentes de estudios de 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 2019 se llega a conclusiones similares, aunque los costes son más elevados, probablemente por el mayor nivel de vida de los países escandinavos⁵⁵. 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. En los países bálticos los costes absolutos son muy inferiores, entre 700 y 800 euros por paciente (no distinguen de manera clara entre MC y ME, lo cual dificulta la extrapolación a otros estudios), probablemente por el inferior nivel de vida, comparado con España, pero representan una mayor proporción del producto interior bruto (PIB): 0,35 % en Lituania y 0,42 % en Letonia⁵⁸.

En Estados Unidos, en una encuesta de 2016 se estimó 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)⁵⁹. 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 la MC (80 % del gasto) y 1.196 de media en la ME (79 %). Los resultados obtenidos en otro trabajo norteamericano permiten establecer una relación lineal entre el número de días de migraña mensuales y el número de días de absentismo o presentismo⁶⁰. De tal forma que, para 8 días de migraña mensuales, los trabajadores presentan 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 padecen 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 estudios de casos, como los comentados previamente, disponemos de estudios comparados que muestran resultados congruentes con los anteriores y que tienen la ventaja de ser metodológicamente homogéneos, de modo que permiten comparar datos de países sin sesgos inasumibles. En Europa, 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). Dentro de los costes directos también 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 Francia⁶¹.

Por otra parte, en Europa, a diferencia de Estados Unidos, los costes indirectos suelen superar a los directos⁶²; 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 aún dependen relativamente del género¹¹. En Europa se acepta que, debido a la migraña, se pierde 1 día de trabajo por cada mes, tanto en mujeres como en hombres. Sin embargo, en cuanto a las actividades domésticas no remuneradas, se pierden 2 días por mes en mujeres, y 1 mensual en hombres. En análisis recientes se observa un claro incremento en la carga por migraña en las mujeres en edad fértil, de edad comprendida entre los 45 y 49 años y de nivel socioeconómico medio²⁵.

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 este manual 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 los países de nuestro entorno^{63,64}, aunque ya hemos visto que hay países con mucha mayor repercusión macro⁵⁷. Sin embargo, si volcamos los datos de costes individuales comentados al inicio de este apartado⁴⁵ sobre el total de la población de pacientes con migraña en España, estimada en al menos cinco millones de personas (uno de MC y cuatro 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^{65,66} que han sido corroborados en estudios más recientes^{45,56,61}, y todos ellos confirman que el coste económico de la cefalea es importante, especialmente en el caso de la MC. Sigue siendo necesario realizar estudios que demuestren que la intervención terapéutica puede modificar esta situación⁶⁷, aunque cada vez disponemos de más datos que demuestran su eficacia^{53,57}. Por ello, resulta fundamental que los distintos países, junto con los responsables políticos, proveedores sanitarios y profesionales de la salud, coordinen sus esfuerzos para optimizar la atención integral de esta patología. Esta mejora no solo redundaría en un mayor bienestar para los pacientes, sino también en una reducción de los costes asociados, cuya repercusión económica, como se ha expuesto en este apartado, es considerable.

Por el contrario, los individuos que padecen cefalea muestran una importante resiliencia y una elevada capacidad de convivir con su patología⁵³. 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.

2.2. Repercusión en la calidad de vida

El impacto de la cefalea en la calidad de vida ha sido uno de los aspectos más profundamente estudiados en las últimas décadas en relación con las cefaleas primarias, por sus implicaciones en el óptimo manejo de los pacientes que las sufren, y ha llevado a la incorporación progresiva de las medidas de calidad de vida a la práctica clínica y la investigación. Es importante subrayar que, a partir de 4 días de cefalea al mes, se observa un claro incremento en la discapacidad y una reducción de la calidad de vida del paciente, lo que sugiere la necesidad de instaurar en estos casos un tratamiento efectivo⁶⁸.

Los estudios de calidad de vida constituyen un método útil para valorar la repercusión que tiene la enfermedad en la vida cotidiana del que la padece. Se han utili-

zado para comparar al paciente con migraña con individuos sin migraña u observar los cambios que aparecen en pacientes con ME y MC^{69,70}. Por otra parte, pueden emplearse como medida de resultados en los ensayos clínicos o en la práctica habitual⁷¹⁻⁷⁵. La utilización de los instrumentos de medida de calidad de vida en los pacientes con cefalea ha pasado 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 vida⁷⁶, aunque esto no se confirma en algunos estudios más recientes⁷⁷.

Para valorar la calidad de vida se utilizan dos tipos fundamentales de instrumentos: los genéricos y los específicos de una determinada enfermedad. Los *instrumentos 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 se esté valorando⁷⁸.

2.2.1. Valoración de la calidad de vida con cuestionarios generales

Existen muchos cuestionarios 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 primarias⁷⁸.

El instrumento más utilizado en los pacientes con cefalea ha sido, sin duda, el SF-36^{79,80}. 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 las personas con o sin migraña, tanto en estudios de base poblacional o poblacional restringida como en las series clínicas⁷⁹. 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 significativas⁸⁰, lo que confirma que la migraña *per se* es una condición suficiente para reducir la calidad de vida del paciente. Abu 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, y mostraron resultados superponibles⁸¹. 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 migraña al compararlos con pacientes afectados de hipertensión, diabetes, cardiopatía isquémica, osteoartritis o asma^{80,82}, si bien la puntuación fue superior frente a la obtenida en pacientes con dolor musculoesquelético crónico o en adolescentes con fibromialgia^{82,83}.

En nuestro medio, por iniciativa del Grupo de Estudio de Cefaleas de la Sociedad Española de Neurología (SEN), en 1997 se realizó un estudio multicéntrico para

determinar la calidad de vida de los pacientes con migraña remitidos a las unidades de cefaleas⁷⁹. El estudio se llevó a cabo en siete hospitales españoles con unidades especializadas de cefaleas. Se incluyó a un total de 305 pacientes con migraña, que se compararon con un grupo de 105 controles y 108 pacientes con diabetes, 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 pacientes con migraña también el MSQoL. En nuestra experiencia, tanto los pacientes con diabetes como aquellos con migraña obtuvieron menores puntuaciones que los controles sanos en todos los dominios medidos por el cuestionario (**Figura 1**)⁷⁹. Al comparar ambos grupos de pacientes se observó cómo los pacientes con migraña ven reducida de un modo significativo su calidad de vida respecto a los pacientes con diabetes 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 pacientes con diabetes 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 general⁷⁹.

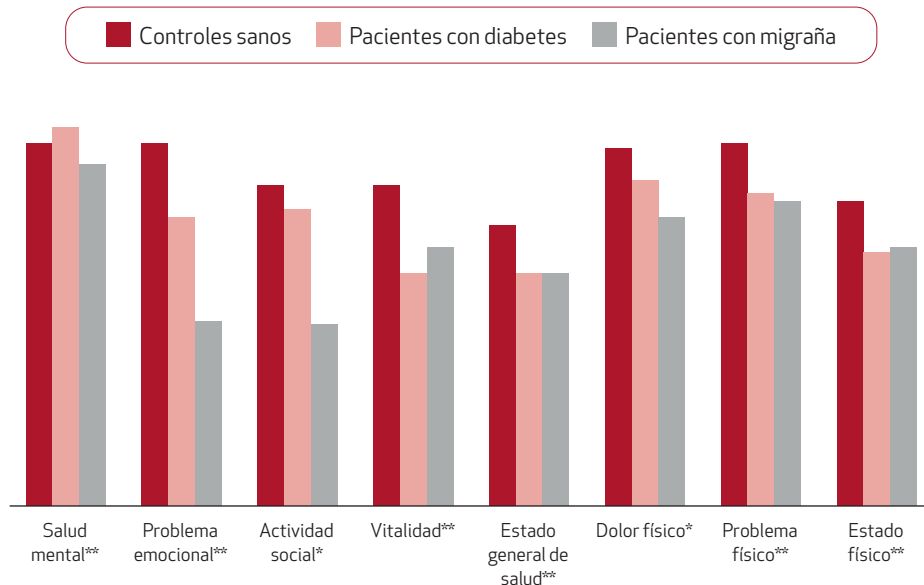


Figura 1. Puntuaciones en el SF-36 en un grupo de pacientes con migraña españoles comparados con un grupo control de individuos sanos y un grupo de pacientes con diabetes⁷⁹.

*Diferencias significativas entre pacientes con migraña y sanos. **Diferencias significativas entre pacientes con migraña y diabetes.



En relación con otras cefaleas primarias, Abu Bakar *et al.* también encuentran una reducción significativa en la puntuación global del SF-36 en pacientes con CTT, cefalea en racimos y cefalea crónica diaria. 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 comorbilidades⁸¹. Según 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 con migraña⁸⁴.

En otra revisión sistemática de los principales estudios que miden la calidad de vida en pacientes con cefalea, Lanteri-Minet *et al.*⁸⁵ determinan que los pacientes con cefalea crónica diaria y abuso de medicación obtienen siempre 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 la 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 la MC con abuso de medicación, y su impacto negativo en la productividad laboral en comparación con otras formas más episódicas de dolor de cabeza⁸⁵. 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 determinados síntomas de migraña, en particular las náuseas, y la comorbilidad con otras condiciones de dolor crónico o con la depresión^{81,86}.

2.2.2. Valoración de la calidad de vida con cuestionarios específicos

Los instrumentos específicos se han diseñado originalmente para su uso en migraña, por lo que pueden 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 son el MIDAS (*Migraine Disability Assessment*), el HIT-6 (*Headache Impact Test questionnaire*), que 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 con migraña o cefalea crónica diaria⁸⁷. 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 CTT episódica y crónica⁸⁸.

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 vida⁸⁹. Las personas con MC presentan unas mayores necesidades provocadas por la enfermedad que aquellas que sufren ME⁴⁵. Según diferentes estudios, la frecuencia de las crisis es uno de los principales determinantes de la calidad de vida de los pacientes con migraña^{90,91}.

En el Atlas de Migraña en España, más del 50 % de las personas con migraña presentaban 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 MC⁴⁵. En Estados Unidos el grado de discapacidad en migraña, medida con la escala MIDAS, ha ido aumentando a lo largo del tiempo, con una proporción de MIDAS de grado III-IV (discapacidad de moderada a grave) que ha ido subiendo del 22,0 % en 2005 al 39,0 % en 2012, 43,2 % en 2016 y 42,4 % en 2018. Las puntuaciones de discapacidad son más altas en las mujeres que en los hombres²⁷.

2.2.3. Valoración de la discapacidad mediante años de vida ajustados por discapacidad y años de vida vividos con discapacidad

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 ajustados de vida con discapacidad (AVAD o DALY en inglés) y los años de vida vividos con discapacidad (AVD o YLD en inglés)⁹². Los datos de la OMS publicados en el 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 discapacitantes⁹³. En una revisión posterior, en el GBD 2013, se observa un aumento significativo de los YLD en relación con la cefalea por abuso de medicación⁹⁴.



En los datos del GBD 2016 se equipararon YLD y DALY (ya que las cefaleas primarias no producen mortalidad) y se incluyó la cefalea con abuso de analgésicos como una complicación de la migraña y de la CTT, y no como entidad independiente²³. En dicho estudio se estimó que en el año 2016 casi 3.000 millones de personas sufrían migraña o CTT: 1.890 millones CTT 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 CTT 7,2 millones.

Según el análisis del GBD 2021, el impacto global de la migraña en los jóvenes y adultos jóvenes (de 15 a 39 años) aumentó considerablemente entre 1990 y 2021, con variaciones notables entre regiones, países, grupos de edad y sexos²⁴. Esta creciente carga requiere intervenciones específicas e iniciativas de salud pública, especialmente en áreas y poblaciones desproporcionadamente afectadas por la migraña²⁵.

A nivel mundial, las enfermedades neurológicas fueron la causa principal de DALY y la segunda causa principal de muerte^{25,95,96}. Cuando se valora la carga de la migraña en el contexto de todas las enfermedades neurológicas, se observa que en todas las regiones del mundo ocupa, 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 CTT, ocuparía el primer lugar^{25,95}. Dentro del global de enfermedades, las cefaleas constituyen la segunda causa de discapacidad entre las 235 dolencias analizadas en el periodo 1990-2017 en 195 países^{96,97}.

3. CLASIFICACIÓN DE LAS CEFALEAS

Clasificar adecuadamente las enfermedades es 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 e intensidad, esbozando las bases de todas las clasificacio-

nes posteriores, incluso la de la IHS. La primera clasificación de utilización generalizada fue la del comité *ad hoc* 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 patogenética solo se pueden establecer conjeturas, y no hechos probados.

La clasificación del comité *ad hoc* del National Institute of Neurological Diseases and Blindness tenía importantes limitaciones, por lo que la IHS y el grupo de cefaleas de la World Federation of Neurology (WFN) plantearon elaborar una nueva clasificación, la cual 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 constituido 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 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 se estuviera utilizando. En el manejo de la clasificación, 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 padece. 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 edición de la clasificación³, con una filosofía general similar a la de la clasificación de las enfermedades psiquiá-



tricas (*Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*, 4ª edición o DSM-IV), 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 *migraña crónica*. 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^{28,98}.

En dicha versión se mejoró bastante la clasificación de las cefaleas secundarias⁹⁹, 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 enunciaban 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 fue la distinción entre primaria y secundaria en los casos frequentísimos 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 (p. ej., en el paciente que desarrolla una migraña después de un traumatismo se clasificaría como cefalea postraumática y recibiría 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 (p. ej., el paciente con migraña de baja frecuencia 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 de 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 MC dentro de las primarias²⁸; 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 modificación⁹⁹. En 2013 se publicó una versión beta de la CIC-3, 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 aquella 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 función de 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 de 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 migraña crónica se considera un subtipo de migraña. Además, su diagnóstico y el de cefalea por abuso de medicación no son excluyentes.
- **Cefaleas trigémino-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 SUNHA, con síntomas autonómicos craneales que presenta solo uno o ninguno de los síntomas de inyección conjuntival y lagrimeo.
 - La cefalea hemicránea 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), un criterio B (presencia del trastorno causal) y un 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 clasificación).

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 asociado 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 varios años. Es importante recordar que la clasificación es un instrumento dinámico y que debemos seguir profundizando, mediante estudios de campo, en la mejoría 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 ME. 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 cuanto a discapacidad muy similares^{100,101}. Así pues, la clasificación simplista de ME y MC no refleja completamente el impacto de esta enfermedad, y el poder contemplar los distintos subtipos contribuye a su conocimiento y un manejo óptimo de la enfermedad. Otro de los debates puede ser la inclusión, dentro de los criterios diagnósticos, de otros síntomas asociados a la crisis de migraña, como sensación de mareos, dificultades de concentración y vértigo, especialmente en niños y adolescentes que pueden no sufrir náuseas, vómitos,

fonofobia y fotofobia pero sí otros síntomas asociados a la migraña^{102,103}. Estos son 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.

En el año 2020 se publicó la primera clasificación del dolor orofacial¹⁰⁴. El dolor facial ha sido incluido dentro de la CIC-3, pero se excluyen muchas alteraciones dentales y faciales, además de no contemplar la localización del dolor de algunas enfermedades primarias como puede ser la migraña¹⁰⁵. La publicación de esta clasificación nos permitirá utilizar las dos clasificaciones de forma equitativa y estandarizar la comunicación entre los distintos profesionales, científicos y clínicos, que intervienen en el diagnóstico y tratamiento del dolor orofacial.

Bibliografía

1. Bruyn GW. Prevalence and incidence of migraine. En: Carroll JD, Pfaffenrath V, Sjaastad O, editores. *Migraine and beta-blockers*. Uddevalla: A.B. Hassle; 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. *Cephalalgia*. 1988;8(Suppl 7):1-96.
3. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 2nd edition. *Cephalalgia*. 2004;(Suppl 1):1-160.
4. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *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*. New York: Raven Press; 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. Stovner LJ, Hagen K, Linde M, Steiner TJ. The global prevalence of headache: an update, with analysis of the influences of methodological factors on prevalence estimates. *J Headache Pain*. 2022;23(1):34.
13. Steiner TJ, Stovner LJ, Jensen R, Uluduz D, Katsarava. Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019. *J Headache Pain*. 2020;21:137.
14. 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.
15. 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.
16. Matías-Guiu 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.
17. Carod-Artal FJ, Irimia P, Ezpeleta D. Migraña crónica: definición, epidemiología, factores de riesgo y tratamiento. *Rev Neurol*. 2012;54(10):629-37.
18. Pozo-Rosich P. Migraña crónica: epidemiología e impacto. *Rev Neurol*. 2012;54(Supl 2):S3-11.
19. Adams AM, Buse DC, Leroux E, Lanteri-Minet M, Sakai F, Matharu MS, et al. Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes - International (CaMEO-I) Study: Methods and multi-country baseline findings for diagnosis rates and care. *Cephalalgia*. 2023 Jun;43(6):3331024231180611.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. GBD 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.
24. GBD 2021 Nervous System Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of disorders affecting the nervous system, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Neurol*. 2024;23(4):344-81.

25. Cen J, Wang Q, Cheng L, Gao Q, Wang H, Sun F. Global, regional, and national burden and trends of migraine among women of childbearing age from 1990 to 2021: insights from the Global Burden of Disease Study 2021. *J Headache Pain*. 2024;25(1):96.
26. Chen ZF, Kong XM, Yang CH, Li XY, Guo H, Wang ZW. Global, regional, and national burden and trends of migraine among youths and young adults aged 15-39 years from 1990 to 2021: findings from the Global Burden of Disease Study 2021. *J Headache Pain*. 2024;25(1):131.
27. Cohen F, Brooks CV, Sun D, Buse DC, Reed ML, Fanning KM, et al. Prevalence and burden of migraine in the United States: A systematic review. *Headache*. 2024;64:516-32.
28. Olesen J, Bousser MG, Diener HC, Dodick D, First M, Goadsby PJ, et al.; Headache Classification Committee. New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. *Cephalalgia*. 2006;26:742-6.
29. 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.
30. Pascual J, Colás R, Castillo J. Epidemiology of chronic daily headache. *Pain Headache Rep*. 2001;5:529-36.
31. 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.
32. 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.
33. Evers S, Marziniak M. Clinical features, pathophysiology, and treatment of medication overuse headache. *Lancet Neurol*. 2010;9:391-401.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. Guerrero-Peral AL. Migraña crónica: tratamiento. *Rev Neurol*. 2012;54(Supl 2):S21-9.
38. 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*. 2020;40(5):503-16.
39. Buse DC, Greisman JD, Baigi K, Lipton RB. Migraine progression: A systematic review. *Headache*. 2019;59:306-38.
40. Belvís R, Irimia P, González N, García-Ull J, Pozo-Rosich P, López-Bravo A, et al. Migraine treatment consensus document of the Spanish Society of Neurology



- (SEN), Spanish Society of Family and Community Medicine (SEMFYC), Society of Primary Care Medicine (SEMergen) and Spanish Association of Migraine and Headache (AEMICE) on migraine treatment. *Med Clin (Barc)*. 2024;163(4):208.e1-208.e10.
41. Bigal ME, Lipton RB. Excessive acute migraine medication use and migraine progression. *Neurology*. 2008;71:1821-8.
 42. Bigal ME, Lipton RB. What predicts the change from episodic to chronic migraine? *Curr Opin Neurol*. 2009;22:269-76.
 43. 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.
 44. Steiner TJ. Lifting the burden: the global campaign against headache. *Lancet Neurol*. 2004;3:204-5.
 45. 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.
 46. 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.
 47. 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.
 48. Katsarava Z, Buse DC, Leroux E, Lanteri-Minet M, Sakai F, Matharu MS, et al. Disability in migraine: Multicountry results from the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes – International (CaMEO-I) Study. *Cephalalgia*. 2024; 44(8):3331024241274343.
 49. 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.
 50. 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.
 51. García-Azorín D, Moya-Alarcón C, Armada B, Sánchez Del Río M. Societal and economic burden of migraine in Spain: results from the 2020 National Health and Wellness Survey. *J Headache Pain*. 2024;25(1):38.
 52. Gimeno JA, Rubio S, Tamayo P. *Economía de la Salud: Fundamentos*. Madrid: Díaz de Santos; 2005.
 53. Varnado OJ, Vu M, Buysman E, Kim G, Allenback G, Hoyt M, et al. Health care resource utilization and direct costs incurred over 24 months after initiating galcanezumab or standard-of-care preventive migraine treatments in the United States. *J Manag Care Spec Pharm*. 2024;30(8):792-804.

54. 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.
55. 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.
56. Fernández-Ferro J, Ordás-Bandera C, Rejas-Gutiérrez J, Ferro-Rey JB, Gómez-Lus S, Láinez Andrés JM. La carga económica de la migraña: un enfoque nacional del coste de la enfermedad desde la Encuesta Europea de Salud en España en el año 2020. *Neurología.* 2024;40(6):533-47.
57. Lázaro-Hernández C, Caronna E, Rosell-Mirmi J, Gallardo VJ, Alpuente A, Torres-Ferrus M, et al. Early and annual projected savings from anti-CGRP monoclonal antibodies in migraine prevention: a cost-benefit analysis in the working-age population. *J Headache Pain.* 2024;25(1):21.
58. Lubláy A. Economic burden of migraine in Latvia and Lithuania: direct and indirect costs. *BMC Public Health.* 2019;19:1242.
59. 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.
60. 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.
61. Agosti R. Migraine burden of disease: From the patient's experience to a socio-economic view. *Headache.* 2018;58:17-32.
62. Stovner LJ, Andrée 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.
63. Goldberg LD. The cost of migraine and its treatment. *Am J Manag Care.* 2005;11 (2 Suppl):S62-7.
64. Mennini FS, Gitto L, Martelletti P. Improving care through health economics analyses: cost of illness and headache. *J Headache Pain.* 2008;9:199-206.
65. Láinez JM. Prevalencia de la migraña en el medio laboral y su repercusión económica. *Rev Esp Med Trab.* 1995(Supl 1):3-9.
66. 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.
67. Reuter U. GBD 2016: still no improvement in the burden of migraine. *Lancet Neurol.* 2018;17:929-30.
68. Buse DC, Pozo-Rosich P, Dupont-Benjamin L, Balkaran BL, Lee L, Jauregui A, et al. Impact of headache frequency and preventive medication failure on quality of life, functioning, and costs among individuals with migraine across several European countries: need for effective preventive treatment. *J Headache Pain.* 2023;24(1):115.



69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. Smolen L, Gandhi SK, Klein T, Thompson S, Cohen JM. 10-year cost-effectiveness analyses of fremanezumab as preventive treatment in chronic and episodic migraine. *Value in Health*. 2019;22 Suppl 2:S273.
74. Khanal S, Underwood M, Naghdi S, Brown A, Duncan C, Matharu M, et al. A systematic review of economic evaluations of pharmacological treatments for adults with chronic migraine. *J Headache Pain*. 2022;23(1):122.
75. Irimia P, Santos-Lasaosa S, García Bujalance L, Ramos Pinazo L, Rubio-Rodríguez D, Rubio-Terrés C. Cost of fremanezumab, erenumab, galcanezumab and onabotulinumtoxinA associated adverse events, for migraine prophylaxis in Spain. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2021;21(2):285-97.
76. Smith TR, Nicholson RA, Banks JW. Migraine education improves quality of life in a primary care setting. *Headache*. 2010;50(4):600-12.
77. Underwood M, Achana F, Carnes D, Eldridge S, Ellard DR, Griffiths F, et al. Supportive self-management program for people with chronic headaches and migraine: a randomized controlled trial and economic evaluation. *Neurology*. 2023;100(13):e1339-e1352.
78. Láinez JM. Migraña y calidad de vida. *Neurología*. 1998;13(Supl 2):1-8.
79. 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.
80. Osterhaus JT, Trowsend RJ, Gandeck B, Ware JE. Measuring functional status and wellbeing of patients with migraine headache. *Headache*. 1994;34:337-43.
81. Abu Bakar N, Tanprawate S, Lambu G, Torkamani M, Jahanshahi M, Matharu M. Quality of life in primary headache disorders: A review. *Cephalalgia*. 2016;36(1):67-91.
82. 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.
83. 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.

84. Malone ChD, Bhowmick A, Wachholtz AB. Migraine: treatments, comorbidities, and quality of life, in the USA. *J Pain Res.* 2015;8:537-47.
85. 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.
86. 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.
87. 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.
88. 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.
89. Cramer JA, Silberstein SD, Winner P. Development and validation of the headache needs assessment (HANA) survey. *Headache.* 2001;41:402-9.
90. 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.
91. 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.
92. 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.
93. 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.
94. 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.
95. 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.
96. 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.



97. Burch RC, Buse DC, Lipton RB. Migraine: epidemiology, burden, and comorbidity. *Neurol Clin.* 2019;37(4):631-49.
98. 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.
99. 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.
100. 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.
101. Cammarota F, De Icco R, Vaghi G, Corrado M, Bighiani F, Martinelli D, et al. High-frequency episodic migraine: Time for its recognition as a migraine subtype? *Cephalalgia.* 2024;44(10):3331024241291578.
102. Patterson Gentile C, Hershey AD, Szperka CL. A critical appraisal of the International Classification of Headache Disorders migraine diagnostic criteria based on a retrospective multicenter cross-sectional headache registry study in youth. *Headache.* 2024;64:1217-29.
103. Patterson Gentile C, Szperka CL, Hershey AD. Cluster analysis of migraine-associated symptoms (CAMS) in youth: A retrospective cross-sectional multicenter study. *Headache.* 2024;64:1230-43.
104. International Classification of Orofacial Pain, 1st edition (ICOP). *Cephalalgia.* 2020;40:129-221.
105. Benoliel R, May A. Orofacial migraine. A narrative review. *J Clin Med.* 2024;26:5745.

MIGRAÑA: FISIOPATOLOGÍA, CRITERIOS DIAGNÓSTICOS, TIPOS DE MIGRAÑA Y CRITERIOS DE HOSPITALIZACIÓN

2

Coordinadores

M. Sánchez del Río González y V. Medrano Martínez

Autoras

S. Quintas Gutiérrez, A. Layos Romero
y C. M. Jurado Cobo



1. FISIOPATOLOGÍA

El conocimiento de la fisiopatología de la migraña está en continuo crecimiento y evolución. Por este motivo, para una mejor comprensión, se han dividido las bases patogénicas en diferentes secciones.

1.1. Genética

La migraña tiene un importante componente genético que incluye formas monogénicas y poligénicas. Se estima que del 30 al 60 % de los pacientes con migraña tienen antecedentes familiares¹. El riesgo de sufrir migraña aumenta hasta cuatro veces en familiares de primer grado de pacientes con migraña con aura y en aquellos con síntomas más graves^{2,3}.

Existen enfermedades monogénicas que incluyen la migraña como síntoma principal y, aunque tienen una prevalencia baja, han permitido comprender aspectos relevantes de la fisiopatología de la migraña. Variaciones en genes que codifican diferentes canales son capaces de modificar la excitabilidad neuronal, aumentando el riesgo de depresión cortical propagada, un mecanismo crucial para el inicio y la progresión del aura de la migraña⁴.

Dentro de las formas monogénicas, se distinguen dos grupos principales:

- **Migraña hemipléjica familiar (MHF).** Su prevalencia es del 0,01 %. Se han descrito tres mutaciones principales que producen el fenotipo de MHF (**Tabla I**), aunque el 30 % de los pacientes padecen formas esporádicas (mutaciones *de novo* o de baja penetrancia). Algunos autores proponen un cuarto grupo (MHF-4), correspondiente a mutaciones en el gen *PRRT2*, asociado a migraña, migraña hemipléjica, epilepsia, discinesia paroxística cinesigénica y algunas formas de ataxia². El gen *PRRT2* está relacionado con el receptor AMPA de glutamato y la proteína SNAP 25, implicada en el anclaje de vesículas sinápticas y la liberación de neurotransmisores excitadores⁵.
- **Enfermedades vasculares asociadas a la migraña.** Algunas enfermedades con síntomas vasculares cerebrales o sistémicos pueden incluir la migraña entre sus manifestaciones. Son ejemplos el CADASIL (arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía) por una mutación en el gen *NOTCH-3*, y mutaciones en los genes *COL4A1*, *COL4A2*, *TREX1*, *GLA* y *CTSA* que producen síndromes con síntomas solapados (como el síndrome MELAS, entre otros)^{2,3}.

**Tabla I. Mutaciones relacionadas con la migraña hemipléjica familiar**

MHF-1	MHF-2	MHF-3
Gen <i>CACNA1A</i>	Gen <i>ATP1A2</i>	Gen <i>SCN1A</i>
Cromosoma 19p13	Cromosoma 1q23	Cromosoma 2q24
Subunidad α -1A del canal de calcio P/Q	Subunidad α -2 de la ATPasa de Na^+ - K^+	Subunidad α -1 del canal de Na^+ voltaje-dependiente
Ganancia de función	Pérdida de función	Ganancia de función

Aumento del tono glutamatérgico
Mayor depresión cortical propagada

MHF: migraña hemipléjica familiar.

Se ha descrito también la migraña no hemipléjica familiar (MNHF). En la mayoría de los casos la migraña es poligénica, pero en algunas familias existe cierta agregación, posiblemente debido a variantes genéticas de elevada penetrancia¹, como las mutaciones que afectan al canal de potasio TRESK (gen *KCNK18*). Mutaciones en el gen *CSNK1D* se asocian a migraña con aura y al síndrome de fase avanzada de sueño familiar (FASPS), lo que disminuye el umbral para la depresión cortical propagada, aumenta la sensibilidad a desencadenantes y proporciona un modelo de conexión entre los ritmos circadianos y los mecanismos de la migraña⁴.

Los estudios de asociación del genoma (GWAS) permiten analizar los polimorfismos presentes en pacientes con migraña y compararlos con una población control. Algunas variantes genéticas asociadas con la susceptibilidad a la migraña son específicas de las mujeres¹. Actualmente se investigan polimorfismos relacionados con el riesgo de sufrir migraña o sus comorbilidades, con la presencia de síntomas como el aura o con la respuesta a tratamientos¹.

1.2. Aura y depresión cortical propagada

El fenómeno del aura consiste en síntomas neurológicos focales de inicio progresivo que desaparecen en 5-60 minutos, antes o durante la fase de dolor de la migraña⁶. Aparecen en un 30 % de los pacientes, en un 13 % acompañados de crisis de migraña sin aura. Los síntomas más frecuentes son los visuales (90 %), seguidos de los sensitivos y del lenguaje⁷. Otros pacientes desarrollan síntomas

de aura del tronco de encéfalo (1-2 %) con vértigo, acúfenos, hipoacusia, diplopia, ataxia o incluso deterioro del nivel de consciencia. Por último, una minoría sufre síntomas motores (migraña hemipléjica) de intensidad variable que pueden durar desde horas hasta 3 días.

Existe controversia sobre si la migraña con aura y la migraña sin aura comparten parte de su fisiopatología. El correlato fisiopatológico del aura es la depresión cortical propagada, una onda de despolarización lenta (2-6 mm/min) que recorre la corteza cerebral, seguida de una inhibición de la actividad cortical durante 30 minutos, coincidiendo con el inicio y propagación de los síntomas de aura⁸. Se acompaña de liberación de mediadores químicos que conllevan cambios en el metabolismo energético y en el tono vascular, con hiperemia, seguida de una fase de oligohemia más prolongada, que a veces es posible identificar por medio de técnicas de imagen como los estudios de perfusión por tomografía computarizada⁹. Las sustancias químicas liberadas por las neuronas, células de la glía y células del músculo liso vascular durante la depresión cortical propagada podrían activar la nocicepción trigeminal y, por tanto, los mecanismos de la fase de dolor.

1.3. Sistema trigémino-vascular

La migraña es un tipo de dolor visceral que se origina en los receptores sensitivos ubicados en las terminaciones del nervio trigémino y en las arterias piales, aracnoides y duramadre. El sistema trigémino-vascular está compuesto por los vasos sanguíneos piales, aracnoideos y dures y por las fibras sensitivas nociceptivas aferentes primarias ligeramente mielinizadas A δ y no mielinizadas C que provienen principalmente de la división oftálmica del nervio trigémino (aunque también hay cierta inervación a través de las divisiones maxilar y mandibular) y que rodean estos vasos¹⁰.

La activación del sistema trigémino-vascular produce dos efectos principales:

- **Conducción ortodrómica.** Lleva información de dolor hacia el núcleo espinal del trigémino en la médula caudal y el cuerno espinal de la médula espinal cervical superior (C1-C2) (neurona de segundo orden en el complejo trigémino-cervical), el cual transmite señales al tálamo (neurona de tercer orden) y, posteriormente, a varias regiones corticales como la corteza somatosensorial, la ínsula, la amígdala y las regiones límbicas (neurona de cuarto orden), generando la percepción de dolor y modulando otras dimensiones del dolor como es la respuesta emocional y la memoria de dolor. La conexión entre el trigémino y el núcleo



facial (VII) a través del núcleo salivar superior (sistema parasimpático) constituye el reflejo trigémino-autonómico. Esto a su vez facilita la liberación de péptidos que también contribuyen a la inflamación meníngea (**Tabla II**).

- **Conducción antidrómica.** Desencadena la liberación de neuropéptidos vasoactivos, como el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), el péptido activador de la adenilato-ciclasa hipofisaria (PACAP), la sustancia P, el péptido intestinal vasoactivo (VIP) y la neurocinina A (**Tabla II**), que conllevan la extravasación de proteínas plasmáticas, produciendo una inflamación meníngea estéril¹¹.

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
	NPY	Vasodilatación
	Ach	Vasodilatación, degranulación de 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: trifosfato de adenosina; CGRP: péptido relacionado con el gen de la calcitonina; NK-A: neurocinina A; NOS: óxido nítrico sintasa; NPY: neuropéptido Y; PACAP: péptido activador de la adenilato-ciclasa hipofisaria; SP: sustancia P; VIP: péptido intestinal vasoactivo.

1.4. Sensibilización

En el contexto de la migraña se identifican dos tipos de sensibilización¹²:

- **Sensibilización periférica.** Este término se usa para referirse a la hipersensibilidad de las neuronas sensoriales de primer orden (ubicadas en los receptores meníngeos) como resultado de la activación repetida del sistema trigeminal. Se considera que la inflamación meníngea estéril es uno de los mecanismos clave que subyacen a la activación sostenida y la sensibilización de los aferentes perivasculares meníngeos durante los ataques de migraña¹². El proceso se iniciaría con la activación de los nociceptores trigeminales gracias a la liberación local de marcadores inflamatorios (CGRP, glutamato, sustancia P y neurocinina A), y esto facilitaría la sensibilización a los estímulos duros, con una reducción en el umbral de despolarización necesario para iniciar un potencial de acción y un aumento en la magnitud de respuesta^{8,13}. La liberación de estos péptidos proinflamatorios vasoactivos provoca la vasodilatación de los vasos sanguíneos meníngeos (principalmente debido al CGRP), la extravasación de plasma y la activación local de mastocitos duros, con la consecuente liberación de citocinas y otros mediadores inflamatorios¹². La existencia de un fenómeno de sensibilización periférica permitiría explicar tanto el aumento del dolor que experimentan los pacientes durante los movimientos cefálicos y su exacerbación por determinados cambios posturales o al toser, como la percepción de la pulsatilidad de los vasos epicraneales como una sensación dolorosa.
- **Sensibilización central.** La sensibilización de las neuronas trigémino-vasculares centrales tiene lugar en dos niveles: por un lado, en el complejo trigémino-cervical a través de aferencias meníngeas y de la piel facial, y por otro, en los núcleos talámicos que procesan información sensorial convergente de las meninges craneales y la piel extracraneal. La sensibilización talámica tiene lugar después de la sensibilización periférica, aproximadamente a las 2-4 horas del inicio del dolor, y es responsable de la alodinia presente en territorios no trigeminales^{8,13}. De esta forma se produce un aumento de la actividad neuronal espontánea con una mayor respuesta a estímulos inocuos cefálicos y extracefálicos, respectivamente^{8,12}. Clínicamente, esta sensibilización se manifiesta como hiperalgesia (respuesta exagerada al dolor frente a un estímulo doloroso), hiperpatía (reacción anormalmente dolorosa ante estímulos repetitivos, ya sean dolorosos o no, junto con un aumento en el umbral de dolor) y alodinia (dolor causado por un estímulo que normalmente no sería doloroso). La propagación gradual espacial y temporal de la alodinia y su expresión son coherentes con la idea de que el inicio de la sensibilización central depende de la entrada aferente de los nociceptores meníngeos sensibilizados¹². Se considera que la sensibilización central contribuye a la cronificación de la migraña.



1.5. Sistema de modulación del dolor

Existen muchos mecanismos endógenos involucrados en la modulación del tráfico nociceptivo a nivel cefálico que impactan en la percepción de la cefalea. Esta modulación surge a varios niveles, principalmente, regiones del tronco encefálico como la sustancia gris periacueductal, puente, núcleos del rafe y núcleos reticulares. Otras áreas involucradas en la modulación del dolor son el hipotálamo, el tálamo y las regiones corticales. La región cortical más relevante es la corteza somatosensorial primaria, pero también se ha demostrado que las cortezas visual e insular pueden modular la actividad neuronal del complejo trigémino-cervical¹¹.

En concreto, a la *sustancia gris periacueductal* se le ha otorgado clásicamente un papel antinociceptivo importante. Esta área cerebral presenta conexiones recíprocas con estructuras de orden superior (corticales, talámicas e hipotalámicas), del tronco encefálico (cuerno dorsal medular y médula rostral ventromedial) y con los complejos trigémino-cervicales¹¹. Se ha demostrado mediante neuroimagen un mayor depósito de hierro en la sustancia gris periacueductal de pacientes con migraña crónica en comparación con otros con migraña episódica o controles sanos¹⁴. Además, los pacientes con mayor frecuencia de ataques de migraña muestran una mayor conectividad de la sustancia gris periacueductal con estructuras corticales involucradas en la expectativa de dolor, y una menor conectividad con estructuras implicadas en la modulación descendente del dolor¹⁵. Estos hallazgos apuntan a la existencia de un sistema de modulación de dolor deficiente, lo que contribuiría a la cronificación de la migraña.

Por su parte, la *médula rostral ventromedial* recibe proyecciones recíprocas de la sustancia gris periacueductal y está idealmente posicionada para modular de manera bidireccional el procesamiento nociceptivo trigeminal. Las células “on” y “off” en la médula rostral ventromedial proporcionan modulación descendente de la nocicepción trigeminal¹¹.

Otra región con potencial modulador es la sustancia gris del *hipotálamo posterior*. Se ha demostrado una conectividad alterada entre el hipotálamo y el tronco encefálico (núcleos trigeminales espinales y el puente rostral dorsal) durante la fase premonitoria de la migraña y también durante la fase de dolor, modulando, por tanto, la señal nociceptiva y autonómica en la migraña¹⁶. Sin embargo, el mecanismo por el que el hipotálamo puede volverse “hiperactivo” en la migraña, llevando a la sensibilización de los nociceptores trigeminales, sigue sin estar claro. Las neuronas orexinérgicas en el hipotálamo posterior pueden tener efectos tanto pron-

ciceptivos como antinociceptivos, y se activan cuando los aferentes nociceptivos trigémino-vasculares son estimulados. La activación de la orexina A del receptor OX1 puede tanto modular las respuestas vasculares dures a la activación aferente trigeminal como inhibir las neuronas trigémino-vasculares de segundo orden en el complejo trigémino-cervical¹¹.

El *tálamo* desempeña un papel fundamental en el procesamiento sensorial. La sincronización talamocortical está influida por una red de neurotransmisores y neuropéptidos en el tronco encefálico (glutamato, serotonina y noradrenalina), regiones reticulares del tálamo (ácido γ -aminobutírico o GABA) y núcleos hipotalámicos (dopamina, histamina, orexina y hormona melanocortina). El equilibrio de estos neurotransmisores regula la actividad de las neuronas de relevo trigémino-vasculares: si predomina el tono excitador, puede cambiar la actividad de las neuronas trigémino-vasculares talámicas del modo de ráfaga al modo tónico; si el neurotransmisor es inhibitorio, el cambio es del modo tónico al de ráfaga. Las entradas convergentes de neuronas hipotalámicas y del tronco encefálico pueden modificar la carga alostática en los pacientes con migraña para determinar si las señales nociceptivas se transmiten a la corteza¹⁷.

Se ha evidenciado que tanto los pacientes con migraña episódica como aquellos que sufren migraña crónica presentan una mayor activación de las vías somatosensoriales trigeminales ascendentes y una menor activación de los circuitos moduladores descendentes. Estos hallazgos hablan a favor de una disfunción interictal del sistema modulador del dolor descendente y una amplificación del procesamiento nociceptivo mediadas por el tálamo¹⁸.

El papel de la *corteza cerebral* en la migraña se vinculó inicialmente con el fenómeno de depresión cortical propagada, siendo capaz de activar el sistema trigémino-vascular¹⁶. Independientemente de esto, la corteza ha sido cada vez más implicada en la génesis de la migraña, con cambios descritos tanto en la estructura como en la función de distintas áreas corticales claves asociadas con el procesamiento del dolor en pacientes, tanto en el periodo ictal como en el interictal.

2. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

2.1. Proceso diagnóstico de la migraña

Los criterios de la Clasificación Internacional de Cefaleas de la International Headache Society (IHS) en su 3ª edición (CIC-3) establecen las características



clínicas que componen el diagnóstico de migraña, sus tipos y subtipos⁶. Estos criterios priorizan la especificidad sobre la sensibilidad, por lo que se proporciona un conjunto adicional de criterios para un diagnóstico de migraña probable, que se define como “ataques similares a migraña que carecen de una de las características requeridas para cumplir con todos los criterios para un tipo o subtipo de migraña”. La migraña probable es un diagnóstico pendiente de confirmación durante el seguimiento inicial.

Una buena historia clínica y una exploración física minuciosa constituyen la base del diagnóstico de migraña, sin que sea necesario la realización de estudios complementarios. Una historia clínica completa debería permitir la aplicación sistemática de los criterios establecidos en la CIC-3⁶. Además de la historia clínica, nos podemos ayudar de una variedad de herramientas diagnósticas como son los diarios y los calendarios de cefaleas y el uso de escalas validadas. El examen físico neurológico suele ser normal en pacientes con migraña. Su principal utilidad es descartar signos de alarma o hallazgos sugestivos de otras causas secundarias de cefalea, y, en ocasiones, se requieren investigaciones adicionales (p. ej., neuroimagen, análisis de sangre o punción lumbar) para confirmar o rechazar sospechas de causas secundarias de la cefalea (**Tabla III**)¹⁹.

Tabla III. Proceso diagnóstico de la migraña

Cuándo sospechar migraña	Diagnóstico de migraña	Centrarse en el paciente y la educación
• Cefalea recurrente de intensidad moderada o fuerte • Aura visual • Antecedentes familiares de migraña • Inicio de los síntomas en la pubertad o cerca de ella	• Registrar el diagnóstico médico • Aplicar criterios diagnósticos • Considerar diagnósticos diferenciales • Examinar al paciente para excluir otras causas • Utilizar la neuroimagen solo cuando se sospeche una cefalea secundaria	• Proporcionar la tranquilidad adecuada • Acordar objetivos realistas • Identificar factores predisponentes o desencadenantes • Seguir la estrategia para individualizar la terapia según los síntomas y necesidades

A continuación describimos algunas de estas herramientas diagnósticas:

- **Diarios de cefaleas.** Son útiles como ayuda en el diagnóstico. También pueden ser utilizados cuando sea necesario reevaluar el diagnóstico. Los diarios no deben confundirse con los calendarios de cefaleas. El diario de cefaleas proporciona información más detallada. Los diarios permiten registrar no solo la fecha y hora, sino también la intensidad, características específicas del dolor, posibles desencadenantes y respuestas a tratamientos.
- **Calendarios de cefaleas.** Suelen ser más sencillos e incluyen menos información que los diarios, pero son útiles en la evaluación del seguimiento de los pacientes. Los calendarios de cefaleas se usan para registrar, como mínimo, la frecuencia de la migraña, la intensidad de las crisis y otros eventos relacionados con las cefaleas como la menstruación¹⁹.
- **Escalas validadas.** El diagnóstico de la migraña también puede facilitarse mediante el uso de instrumentos de detección que evalúan si las características clínicas del paciente sugieren migraña. Unas de las escalas validadas para la detección de pacientes con migraña son el cuestionario *ID-Migraine* y el Cuestionario de Detección de Migraña (*Migraine Screen Questionnaire* o MS-Q). El cuestionario autoadministrado *ID-Migraine* identifica a individuos que probablemente tengan migraña según sus respuestas a tres preguntas sobre náuseas asociadas al dolor de cabeza, fotofobia y discapacidad²⁰. El MS-Q incluye cinco preguntas sobre frecuencia, intensidad y duración del dolor de cabeza, náuseas asociadas al dolor de cabeza, fotofobia y fonofobia, y discapacidad²¹. En España, las escalas validadas más utilizadas en la primera visita en atención primaria son *ID-Migraine* (57,7 %) e *ID-Chronic Migraine* (38,5 %), mientras que en el seguimiento la más empleada es la escala *Headache Under Response to Treatment* (HURT) (46,2 %) ²².

El diagnóstico diferencial de la migraña incluye otros trastornos de cefaleas primarias y algunos de cefaleas secundarias. La distinción con otros trastornos de cefaleas primarias (como la cefalea de tipo tensión y la cefalea en racimos) es un requisito previo para un tratamiento exitoso, mientras que la distinción con las cefaleas secundarias es crucial porque algunas de estas enfermedades son graves y potencialmente mortales¹⁹.

La cefalea por uso excesivo de analgésicos es una cefalea secundaria que constituye un diagnóstico diferencial importante para la migraña crónica. Se desarrolla comúnmente por el uso excesivo de medicación aguda para tratar las crisis de migraña, por lo que los dos trastornos a menudo se confunden^{19,23}. Algunas otras cefaleas secun-



darias pueden presentarse con características que sugieren migraña, pero hay señales de alerta específicas que deben despertar sospechas (**Tabla IV**). La sospecha diagnóstica marcará la necesidad de realizar pruebas complementarias.

Tabla IV. Criterios de alarma asociadas a cefaleas secundarias

	Cuándo buscar una bandera roja	Indicación
Historia del paciente	Cefalea en trueno	Hemorragia subaracnoidea
	Aura atípica	Accidente isquémico transitorio Accidente cerebrovascular Epilepsia Malformaciones arteriovenosas
	Traumatismo craneal	Hematoma subdural
	Cefaleas progresivas	Lesión ocupante de espacio intracraneal
	Cefalea agravada por posturas o maniobras que modifican la presión intracraneal	Hipertensión o hipotensión intracraneal
	Dolor de cabeza provocado por estornudar, toser o hacer ejercicio	Lesión ocupante de espacio intracraneal
	Cefalea asociada con pérdida de peso o cambio en la memoria o personalidad	Sugiere dolor de cabeza secundario
	Cefalea que comienza a los 50 años de edad o más	Sugiere cefalea secundaria; considerar arteritis temporal
Examen físico	Fiebre inexplicable	Meningitis
	Rigidez de cuello	Meningitis Hemorragia subaracnoidea
	Síntomas neurológicos focales	Sugiere cefalea secundaria
	Pérdida de peso	Sugiere cefalea secundaria
	Deterioro de la memoria o alteración de la consciencia o personalidad	Sugiere dolor de cabeza secundario

Algunos de los motivos que hacen necesaria la realización de estas pruebas complementarias son^{19,24,25}:

- Presencia de signos y síntomas de alarma (cefalea en trueno, aura atípica, traumatismo craneal previo, fiebre inexplicable, deterioro de la memoria y síntomas neurológicos focales).
- Cefaleas que no cumplen los criterios diagnósticos de cefaleas primarias de la CIC-3.
- Cefaleas primarias que se diagnostican por exclusión, como ocurre con la mayoría de las cefaleas incluidas en el grupo 4 de la CIC-3.
- Cefaleas trigémino-autonómicas.
- Otros:
 - Limitaciones para obtener una buena historia clínica por barreras lingüísticas/culturales.
 - Temor a padecer una enfermedad grave con un fin terapéutico.

2.2. Estudios complementarios

2.2.1. Análisis de sangre

La ayuda de un análisis de sangre puede apoyar un diagnóstico o descartar cefaleas secundarias. Se realizarán las determinaciones según la sospecha diagnóstica (**Tabla V**)²⁵.

2.2.2. Punción lumbar

En la **tabla VI** se resumen las indicaciones de la punción lumbar. Siempre se ha de medir la presión de apertura de líquido cefalorraquídeo. Para su correcta medición, 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 anticoagulante²⁵.

2.2.3. Neuroimagen

Las pruebas de neuroimagen son las de mayor rentabilidad en el estudio de pacientes con cefalea. Su función es la de confirmar o excluir causas de cefalea secundaria que se sospechen según las señales de alerta en la historia clínica y el examen físico. Por el contrario, la neuroimagen en el estudio diagnóstico de la

**Tabla V. Determinación de pruebas de análisis sanguíneo según la sospecha diagnóstica**

Sospecha diagnóstica	Prueba
Arteritis de la temporal	VSG, PCR
Vasculitis, lupus eritematoso sistémico	VSG, PCR, FR y ANA
Origen infeccioso	Hemograma, PCR, transaminasas, cultivos, 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: hierro, 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; FR: factor reumatoide; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; PCR: proteína C reactiva; VEB: virus de Epstein-Barr; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VSG: velocidad de sedimentación globular.

Tabla VI. Indicaciones para la realización de la punción lumbar

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

migraña solo rara vez es necesaria, sino que puede ser perjudicial, ya que puede implicar la exposición a radiación ionizante²⁶.

La elección entre tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética (RM) dependerá fundamentalmente de la sospecha diagnóstica²⁵⁻²⁷. En cefaleas no agudas en las que esté indicada la neuroimagen, se recomienda la realización de RM y no de TC, ya que aquella ofrece una resolución más alta y no implica exposición a radiación ionizante²⁸. La solicitud sistemática de neuroimagen en pacientes con migraña o cefalea crónica sin criterios de alarma no está indicada, ya que la RM puede revelar anomalías clínicamente poco significativas (p. ej., lesiones de la sustancia blanca, quistes aracnoideos y meningiomas) que pueden alarmar al paciente y dar lugar a más pruebas innecesarias^{26,28,29}.

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 V**.
- Ciertas 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).



2.2.3.1. Efectividad relativa de las pruebas de neuroimagen

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^{25,26,28}.

2.2.3.2. 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^{26,28}.

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^{26,28}. En la **tabla VII** se resumen las causas de cefalea secundaria en las que la TC puede ser normal.

2.2.3.3. Resonancia magnética

Se recomienda realizar RM en pacientes con cefalea ante las siguientes sospechas diagnósticas²⁶:

- 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

Tabla VII. 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 cervicomedulares	• Malformación de Chiari
Infecciones	• Sinusitis paranasal • Meningoencefalitis • Cerebritis y absceso cerebral
Otras	• Síndrome de hipotensión intracraneal

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^{26,28,29}.

2.2.3.4. Angiografía cerebral

Su papel diagnóstico es indudable ante la sospecha de aneurismas o malformaciones vasculares, disecciones arteriales, trombosis venosa, vasculitis, vasoespasmo 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 satisfactorios²⁶.

2.2.3.5. 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 líquido cefalorraquídeo en pacientes con cefalea por hipotensión liguoral que no responden a medidas conservadoras²⁶.

2.2.4. Pruebas de exploración clínicas

La palpación manual con una presión de palpación estandarizada es la prueba más sensible y específica para la evaluación de la hipersensibilidad en la musculatura pericraneal en pacientes con cefalea de tipo tensión. 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 secundaria³⁰.

2.2.5. Pruebas de escasa utilidad diagnóstica

En general, otras pruebas diagnósticas como el electroencefalograma, los potenciales evocados, la polisomnografía, la ecografía Doppler transcraneal, la radiografía simple o las pruebas de medicina nuclear o tomografía por emisión de positrones, no están indicadas en la evaluación habitual de un paciente con migraña y solamente se utilizarán en casos muy excepcionales y siguiendo unas indicaciones específicas²⁵.

3. TIPOS DE MIGRAÑA

Siguiendo la CIC-3 de la IHS⁶, la migraña se clasifica en tres tipos principales: migraña episódica sin aura, migraña episódica con aura y migraña crónica. Las características clínicas de cada tipo deben ser consideradas para asegurar un diagnóstico preciso. Dentro de la migraña episódica, se diferencia entre la migraña episódica de baja frecuencia (menos de 8 días al mes) y la migraña episódica de alta frecuencia (entre 8 y 14 días al mes).

- **Migraña sin aura.** Se caracteriza por ataques de cefalea recurrentes que duran entre 4 y 72 horas. Las características típicas de un ataque incluyen una localización unilateral, cualidad pulsátil, intensidad de dolor moderada o fuerte y agravamiento por la actividad física rutinaria. Sin embargo, el dolor bilateral no es infrecuente; los datos basados en la población indican que aproximadamente el 40 % de las personas con migraña refieren dolor bilateral durante los ataques. Los síntomas más comunes asociados a la cefalea son fotofobia, fonofobia, náuseas y vómitos. Antes del inicio del dolor, los síntomas prodrómicos pueden

incluir un estado de ánimo deprimido, bostezos, fatiga y antojos de alimentos específicos. Después de la resolución de la cefalea, los síntomas posdrómicos pueden durar hasta 48 horas y a menudo incluyen cansancio, dificultades de concentración y rigidez de cuello.

- **Migraña con aura.** Aproximadamente un tercio de las personas con migraña experimentan aura. En más del 90 % de los individuos afectados, el aura se manifiesta visualmente, clásicamente como espectros de fortificación. Los síntomas sensoriales se presentan en aproximadamente el 31 % de los individuos afectados y generalmente se experimentan como parestesias predominantemente unilaterales (hormigueo y/o entumecimiento) que se propagan gradualmente en la cara o el brazo. Los síntomas de aura menos comunes incluyen alteración del habla afásica, síntomas del tronco encefálico (como disartria y vértigo), debilidad motora (en la migraña hemipléjica) y síntomas retinianos (p. ej., alteraciones visuales monoculares repetidas). Los síntomas de aura pueden ser similares a los de los ataques isquémicos transitorios, pero pueden diferenciarse por el hecho de que los síntomas del aura a menudo se propagan gradualmente (durante 5 minutos o más) y ocurren en sucesión, mientras que los síntomas de un ataque isquémico transitorio tienen un inicio repentino y simultáneo.
- **Migraña crónica.** La migraña crónica se define como la presencia de 15 días o más de dolor de cabeza al mes durante más de 3 meses, cumpliendo con los criterios de la CIC-3 para migraña en al menos 8 días al mes⁶. La migraña crónica no es una entidad estática, ya que puede haber fluctuaciones entre la migraña episódica y la crónica.

En la **tabla VIII** se muestran los criterios diagnósticos de la CIC-3 para la migraña.

4. CRITERIOS DE INGRESO HOSPITALARIO

La mayoría de los pacientes con migraña no precisan ingreso hospitalario, salvo por cambios clínicos que hagan sospechar una complicación de la migraña o una cefalea secundaria sobreañadida, o bien salvo que el ingreso tenga propósitos terapéuticos (**Tabla IX**)³¹.



Tabla VIII. Criterios diagnósticos de la Clasificación Internacional de Cefaleas 3ª edición para la migraña

Migraña episódica sin aura

- A. Al menos cinco ataques que cumplan con los criterios B-D
- B. Los ataques de dolor de cabeza duran de 4 a 72 horas cuando no se tratan o se tratan sin éxito
- C. El dolor de cabeza tiene al menos dos de las siguientes cuatro características:
 - 1. Localización unilateral
 - 2. Calidad pulsátil
 - 3. Intensidad de dolor moderada o grave
 - 4. Agravación por, o causando evitación de, la actividad física rutinaria (p. ej., caminar o subir escaleras)
- D. Al menos uno de los siguientes durante el dolor de cabeza:
 - 1. Náuseas y/o vómitos
 - 2. Fotofobia y fonofobia
- E. No se explica mejor por otro diagnóstico de la CIC-3

Migraña episódica con aura

- A. Al menos dos ataques que cumplan con los criterios B y C
- B. Uno o más de los siguientes síntomas de aura completamente reversibles:
 - 1. Visual
 - 2. Sensorial
 - 3. Del habla y/o lenguaje
 - 4. Motor
 - 5. Tronco encefálico
 - 6. Retiniana
- C. Al menos tres de las siguientes seis características:
 - 1. Al menos un síntoma de aura se expande gradualmente durante 5 minutos o más
 - 2. Dos o más síntomas de aura ocurren en sucesión
 - 3. Cada síntoma de aura individual dura de 5 a 60 minutos
 - 4. Al menos un síntoma de aura es unilateral
 - 5. Al menos un síntoma de aura es positivo
 - 6. El aura se acompaña o se sigue de cefalea dentro de los 60 minutos
- D. No se explica mejor por otro diagnóstico de la CIC-3

Migraña crónica

- A. Dolor de cabeza (similar a migraña o similar a tensión) en 15 días/mes o más durante más de 3 meses que cumpla con los criterios B y C
- B. Los ataques ocurren en un individuo que ha tenido al menos cinco ataques que cumplen con los criterios para migraña sin aura y/o para migraña con aura
- C. En 8 días o más al mes durante más de 3 meses se cumple cualquiera de los siguientes criterios:
 - 1. Criterios C y D para migraña sin aura
 - 2. Criterios B y C para migraña con aura
 - 3. En el momento de la aparición el paciente cree que es migraña y se alivia con un triptán o con un derivado ergótico
- D. No se explica mejor por otro diagnóstico de la CIC-3

CIC-3: Clasificación Internacional de Cefaleas, 3ª edición.

Tabla IX. Criterios de hospitalización de los pacientes con migraña

- Sospecha de cefalea secundaria
- Estatus migrañoso
- Migraña con aura prolongada
- Migraña hemipléjica
- Cefalea por uso excesivo de medicación analgésica con fracaso a terapia ambulatoria
- Trastorno médico o psiquiátrico asociado que dificulta el tratamiento ambulatorio

5. RECOMENDACIONES

Por último, cabe realizar una serie de recomendaciones en el manejo de la migraña:

- Una buena historia clínica y una exploración física minuciosa son la base del diagnóstico de migraña, incluyendo frecuencia, duración e intensidad de los ataques de dolor de cabeza²⁰.
- Es necesario recordar que la migraña no siempre es hemicraneal y que puede ser bilateral⁶.
- El aura de la migraña no debe ser confundida con una isquemia cerebral y se debe tranquilizar al paciente indicando su naturaleza benigna⁶.
- Utilizar un diario de migraña para registrar los episodios ayuda a identificar patrones clínicos y desencadenantes²⁰.
- En España las escalas clínicas más utilizadas en la primera visita son la *ID-Migraine*, la *ID-Chronic Migraine* y, en el seguimiento, la escala HURT²³.
- La neuroimagen en el estudio diagnóstico de la migraña rara vez es necesaria²⁹.
- En cefaleas no agudas, en las que esté indicada la neuroimagen, se recomienda la realización de RM cerebral y no TC²⁸.

Bibliografía

1. Sutherland HG, Jenkins B, Griffiths LR. Genetics of migraine: complexity, implications, and potential clinical applications. *Lancet Neurol*. 2024;23(4):429-46.
2. Zalaquett NG, Salameh E, Kim JM, Ghanbarian E, Tawk K, Abouzari M. The dawn and advancement of the knowledge of the genetics of migraine. *J Clin Med*. 2024;13(9):2701.
3. Harder AVE, Terwindt GM, Nyholt DR, van den Maagdenberg AMJM. Migraine genetics: Status and road forward. *Cephalalgia*. 2023;43(2):3331024221145962.



4. Gosalia H, Karsan N, Goadsby PJ. Genetic Mechanisms of Migraine: Insights from Monogenic Migraine Mutations. *Int J Mol Sci.* 2023;11;24(16):12697.
5. Villar-Martínez MD, Moreno-Ajona D, Goadsby PJ. Familial hemiplegic migraine. *Handb Clin Neurol.* 2024;203:135-44.
6. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia.* 2018;38(1):1-211.
7. Sánchez del Río M, Cutrer FM. Pathophysiology of migraine aura. *Handb Clin Neurol.* 2023;198:71-83.
8. Dodick DW. A Phase-by-phase review of migraine pathophysiology. *Headache.* 2018;58 Suppl 1:4-16.
9. Strambo D, Nannoni S, Rebordão L, Dunet V, Michel P. Computed tomographic perfusion abnormalities in acute migraine with aura: Characteristics and comparison with transient ischemic attack. *Eur Stroke J.* 2022;7(4):431-8.
10. Akerman S, Romero-Reyes M, Holland PR. Current and novel insights into the neurophysiology of migraine and its implications for therapeutics. *Pharmacol Ther.* 2017;172:151-70.
11. Goadsby PJ, Holland PR. An update: pathophysiology of migraine. *Neurol Clin.* 2019;37(4):651-71.
12. Pietrobon D, Moskowitz MA. Pathophysiology of migraine. *Annu Rev Physiol.* 2013;75(1):365-91.
13. Min S, Shengyuan Yh. Chronic migraine: A process of dysmodulation and sensitization. *Mol Pain.* 2018;14:1744806918767697.
14. 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.
15. Solstrand Dahlberg L, Linnman CN, Lee D, Burstein R, Becerra L, Borsook D. Responsivity of periaqueductal gray connectivity is related to headache frequency in episodic migraine. *Front Neurol.* 2018;9:61.
16. Puledda F, Silva EM, Suwanlaong K, Goadsby PJ. Migraine: from pathophysiology to treatment. *J Neurol.* 2023;270(7):3654-66.
17. Nosedar, Burstein R. Migraine pathophysiology: Anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading depression, sensitization, and modulation of pain. *Pain.* 2013;154(Suppl 1):S44-53.
18. Lim M, Jassar H, Kim DJ, Nascimento TD, DaSilva AF. Differential alteration of fMRI signal variability in the ascending trigeminal somatosensory and pain modulatory pathways in migraine. *J Headache Pain.* 2021;22(1):4.
19. Eigenbrodt AK, Ashina H, Khan S, Diener HC, Mitsikostas DD, Sinclair AJ, et al. Diagnosis and management of migraine in ten steps. *Nat Rev Neurol.* 2021;17(8):501-14.

20. Lipton RB, Dodick D, Sadovsky R, Kolodner K, Endicott J, Hettiarachchi J, et al. A self-administered screener for migraine in primary care: the ID Migraine validation study. *Neurology*. 2003;61:375-82.
21. Láinez, M. J. A, Domínguez M, Rejas J, Palacios G, Arriaza E, García-García M, et al. Development and validation of the Migraine Screen Questionnaire (MS-Q). *Headache*. 2005;45:1328-38.
22. Díaz-Insa S, Navarro-Zornoza M, Sánchez de la Rosa R, Guerrero AL. Characterisation of the management of patients with migraine in the primary care setting in Spain. Analysis of the results of the European My-LIFE anamnesis Project. *Neurología (Engl Ed)*. 2023;S2173-5808(23):00029-9.
23. Diener HC, Dodick D, Evers S, Holle D, Jensen RH, Lipton RB, et al. Pathophysiology, prevention, and treatment of medication overuse headache. *Lancet Neurol*. 2019;18:891-902.
24. Do TP, Remmers A, Schytz HW, Schankin C, Nelson SE, Obermann M, et al. Red and orange flags for secondary headaches in clinical practice. *Neurology*. 2019;92:134-44.
25. Sánchez del Río M, Medrano Martínez V, Pozo Rosich P, Ruiz Álvarez L, Torres Ferrús M. Fisiopatología. Métodos diagnósticos, criterios de derivación y criterios de hospitalización. En: Santos Lasaosa S, Pozo-Rosich P, editores. *Manual de práctica clínica en cefaleas de la Sociedad Española de Neurología*. Madrid: Luzán S; 2020. p. 45-71.
26. Mitsikostas DD, Ashina M, Craven A, Diener HC, Goadsby PJ, Ferrari M, et al. European Headache Federation consensus on technical investigation for primary headache disorders. *J Headache Pain*. 2015;17:5.
27. Steiner TJ, Jensen RH, 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(1):57.
28. Evans RW, Burch RC, Frishberg BM, Marmura MJ, Mechtler LL, Silberstein SD, et al. Neuroimaging for migraine: the American Headache Society systematic review and evidence-based guideline. *Headache*. 2019;60(2):318-36.
29. Schramm SH, Tenhagen I, Jokisch M, Gronewold J, Moebus S, Caspers, et al. Migraine or any headaches and white matter hyperintensities and their progression in women and men. *J Headache Pain*. 2024;25(1):78.
30. Gaigo-Veiga AB, Camiña-Muñiz J, García-Azorín D, González-Quintanilla V, Ordás CM, Torres-Ferrus M, et al. ¿Qué preguntar, cómo explorar y qué escalas usar en el paciente con cefalea? Recomendaciones del Grupo de Estudio de Cefalea de la Sociedad Española de Neurología. *Neurología*. 2019;S0213-4853(19):30024-6.
31. Gago-Veiga AB, Díaz de Terán J, González-García N, González Oria C, González-Quintanilla V, Mínguez Olaondo A, et al. Cómo y cuándo derivar un paciente con cefalea secundaria y otros tipos de dolores craneofaciales desde Urgencias y Atención Primaria: recomendaciones del Grupo de Estudio de Cefaleas de la Sociedad Española de Neurología. *Neurología*. 2020;35(5):323-31.

TRATAMIENTO SINTOMÁTICO DE LA MIGRAÑA Y EL ESTATUS MIGRAÑOSO

3

Coordinadores

J. Pascual Gómez y R. Leira Muiño

Autores

E. Caronna, A. González Martínez
y S. Martín Balbuena



1. INTRODUCCIÓN

La migraña es el motivo neurológico de consulta más frecuente, tanto en atención primaria como en especializada^{1,2}. 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 con migraña^{3,4} 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 (OMS) a incluirla entre los trastornos más incapacitantes. Según su estudio de 2019 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 del ictus)⁵. 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 ya hace más de dos décadas en un mínimo de 1.000 millones de euros al año⁶. En España se pierden más de 13 millones de jornadas laborales al año por la migraña. Dos estudios calcularon 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^{7,8}.

A pesar de su elevada prevalencia y de su impacto en la vida diaria, la migraña es un trastorno insuficientemente reconocido y tratado. Desde 1988 la International Headache Society (IHS) ha elaborado sus criterios diagnósticos. Su tercera edición está disponible desde el año 2018⁹. Aun así, estudios muy recientes han puesto de manifiesto que: a) la mayoría de los pacientes con migraña –a diferencia de lo que ocurría tiempo atrás– consultan por esta enfermedad; b) que solo la mitad son correctamente diagnosticados; y 3) que menos de un tercio de los pacientes, en global, son tratados de acuerdo a las actuales recomendaciones^{10,11}.

2. ELABORACIÓN DEL MANUAL DE RECOMENDACIONES

El hecho de que existan guías de actuación en la migraña diferentes para diversos países indica que estas guías son localmente necesarias. Las diferencias en cuanto a sistema sanitario, tipo de profesional que atiende a estos pacientes y



recursos terapéuticos, en este caso para el tratamiento sintomático, son importantes, lo que hace muy recomendable elaborar guías de actuación que reflejen la práctica clínica local.

Tomando como punto de partida el trabajo de este manual en su edición de 2020, se efectuó una nueva búsqueda en Medline utilizando los términos *"migraine"*, *"migraine treatment"*, *"headache guidelines"*, *"migraine guidelines"*, *"acute migraine treatment"* y *"symptomatic migraine treatment"*, así como los nombres individuales de cada uno de los fármacos mencionados en este capítulo. 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.

3. TRATAMIENTO

3.1. 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 explicar 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 aclarar las diferencias entre el tratamiento del ataque agudo y el tratamiento preventivo.

El siguiente paso en el tratamiento de la migraña es la identificación de los posibles factores desencadenantes del ataque. 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 I**. Estos son muy variados y complejos, ya que son particulares de cada paciente y no siempre originan un ataque de migraña 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 las mujeres, los cambios hormonales¹². Además, muchos de estos posibles factores desencadenantes, como el periodo 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–

Tabla I. Principales factores desencadenantes del ataque de migraña

Psicológicos	Estrés, periodo tras estrés, 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

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 esencial¹³⁻¹⁵ (**NE-IV; GR-C**). 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 diseñados¹⁶ (**NE-I; GR-A**).

3.2. Tratamiento sintomático

El tratamiento del ataque, comúnmente conocido como *agudo* o *sintomático*, es obligatorio en todos los pacientes con migraña. El tratamiento sintomático recomendado es el que mejor se adapte a las características del paciente, de sus ataques y al grado de discapacidad. Encontrar una medicación efectiva para el ataque puede ser relativamente sencillo cuando la intensidad es leve o moderada, o se pueden precisar varios intentos antes de encontrar un tratamiento satisfactorio.

Las medicaciones para el tratamiento del ataque de migraña pueden dividirse en inespecíficas, específicas y adyuvantes. Las medicaciones *inespecíficas* incluyen los analgésicos y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Las *específicas*, o medicaciones cuya única indicación son el ataque de migraña, comprenden los ergóticos y los agonistas de los receptores 5-HT_{1B/1D}, comúnmente conocidos



como triptanes, ditanes (agonistas puros 5-HT_{1F}) y algunos antagonistas del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), conocidos como gepantes. Las medicaciones *adyuvantes* son fundamentalmente antieméticos/procinéticos (domperidona, metoclopramida, ondansetrón), 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 muy recomendable evitar los mórficos y las combinaciones de analgésicos con barbitúricos, codeína, tramadol o cafeína, por el riesgo de ocasionar cefalea crónica diaria por abuso de estos fármacos¹⁷⁻²¹ (**NE-II; GR-B**). Ninguna de las medicaciones sintomáticas es útil como tratamiento específico del aura.

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 ataque: 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 durante más de 14 días al mes, y el uso de triptanes, ergotamina, opioides, analgésicos o combinación más de 9 días al mes¹⁷⁻²¹ (**NE-II**).

En la **tabla II** se resumen algunas consideraciones para la elección del tratamiento sintomático y en la **figura 1** se muestra el tratamiento farmacológico sintomático de los ataques de migraña.

3.2.1. Ataques leves-moderados

Los pacientes con ataques de migraña leves o moderados pueden tratarse inicialmente con un AINE por vía oral, preferiblemente en combinación con metoclopramida o domperidona (**NE-I; GR-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 y el dexketoprofeno trometamol (**NE-I; GR-A**). 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

Tabla II. Diez puntos clave para la elección del tratamiento sintomático de la migraña

1. En la práctica, todos los pacientes necesitan el tratamiento
2. Hay que intentar optimizarlo antes de plantearse el tratamiento preventivo
3. Sin embargo, para evitar el abuso de la medicación sintomática en ningún caso debe autorizarse tratamiento sintomático como única opción si el paciente sufre 10 días o más de dolor al mes
4. El tratamiento sintomático ha de ser individualizado para cada paciente y para cada ataque: 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 paciente 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 (p. ej., vía oral en pacientes con vómitos) es otra gran causa de fallo en el tratamiento
10. Es altamente recomendable el tratamiento precoz de los episodios

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 se muestran en la **tabla III**. Los pacientes con ataques leves-moderados y falta de respuesta o intolerancia a los AINE deben recibir triptanes¹⁷⁻²³ (**NE-I; GR-A**).

3.2.2. Ataques moderados-graves

Los medicamentos específicos triptanes (almotriptán, eletriptán, frovatriptán, naratriptán, rizatriptán, sumatriptán, zolmitriptán y frovatriptán) y dihidroergotamina parenteral o en inhalador son eficaces en los ataques de migraña (**NE-I; GR-A**). El frovatriptán y la dihidroergotamina parenteral o en inhalador no están disponibles en España.

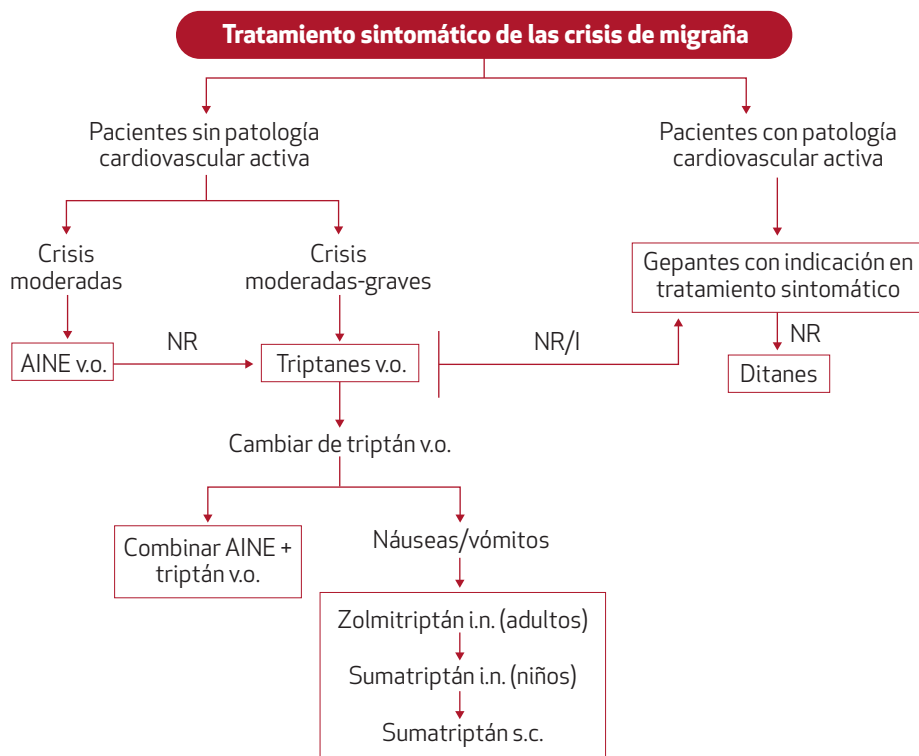


Figura 1. Tratamiento farmacológico sintomático de los ataques de migraña.

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; I: intolerancia; i.n.: vía intranasal; NR: no respuesta; s.c.: vía subcutánea; v.o.: vía oral.

Tabla III. Principales antiinflamatorios no esteroideos indicados en el tratamiento sintomático de los ataques 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

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 (**NE-II; GR-B**) entre los AINE y los triptanes, mientras la dihidroergotamina en nebulizador nasal inhalada es eficaz en el ataque de migraña²²⁻²⁴ (**NE-I; GR-A**). Los ergóticos comparten con los triptanes su acción agonista sobre los receptores 5-HT_{1B/1D}, responsables del control del dolor. 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 el ataque 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 presión 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 triptanes²⁴ (**NE-III; GR-C**). 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 ataques (no más de uno a la semana). Otra posible indicación de los ergóticos serían algunos pacientes con ataques de larga duración y elevada tasa de recurrencia del dolor, ya que su efecto es prolongado, si bien los triptanes son los fármacos de elección en este tipo de ataques, por su superior eficacia¹⁷⁻²⁴ (**NE-I; GR-A**).



Los *triptanes* son medicamentos específicos, generalmente muy seguros y bien tolerados, con eficacia demostrada en el tratamiento sintomático de los ataques de migraña^{17-19,21-23} (**NE-I; GR-A**), siendo el tratamiento de elección para ataques de migraña moderada-grave^{18,25} (**NE-I; GR-A**). 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 náuseas, parestesias y sensación de ardor o de presión en la cabeza, el cuello o el pecho; este último casi nunca relacionado con isquemia coronaria. Los efectos adversos cardiovasculares graves son muy raros^{26,27} (**NE-III**).

Los triptanes comercializados en nuestro país y sus indicaciones de elección se muestran en la **tabla IV**. 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 ataque²⁸⁻³⁰ (**NE-I**). A diferencia de los ergóticos, son agonistas selectivos de los receptores 5-HT_{1B/1D} y, en menor medida, 5-HT_{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 o con intolerancia/contraindicaciones al sumatriptán subcutáneo, se pueden utilizar o asociar AINE parenterales (en nuestro medio dexketoprofeno) o metoclopramida intravenosa¹⁷⁻²³ (**NE-II**).

El tratamiento con triptanes orales no proporciona alivio de la cefalea en aproximadamente un tercio de los pacientes²⁸⁻³⁰ (**NE-I**). 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 diferente^{18,31,32} (**NE-II**). La recurrencia del dolor dentro de las 24 horas después del éxito del tratamiento inicial se produce en aproximadamente un tercio de los ataques tratados con triptanes²⁸⁻³⁰ (**NE-I**). En caso de recurrencia de la cefalea, se puede tomar una segunda dosis de triptán. Las principales recomendaciones sobre el tratamiento de los ataques agudos de migraña con triptanes se recogen en la **tabla V**.

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

Tabla IV. Indicaciones posibles de los triptanes disponibles en España

Compuesto	Formulación	Indicación
Sumatriptán	Subcutánea 6 mg	Ataque con dolor intenso resistente a la vía oral y nasal
	Nasal 20 mg	Ataque resistente a la vía oral Pacientes con vómitos
	Nasal 10 mg	Niños y adolescentes
	Oral 50 mg	Paciente con migraña estándar Paciente en riesgo potencial de embarazo
Zolmitriptán	Oral 2,5 y 5 mg	Paciente con migraña estándar
	Nasal 5 mg	Ataque resistente a la vía oral Paciente con vómitos
Naratriptán	Oral 2,5 mg	Ataque leve-moderado de larga duración Efectos adversos con otros triptanes
Rizatriptán	Oral 10 mg	Paciente con migraña estándar Ataque con dolor intenso, instauración rápida y duración breve
Almotriptán	Oral 12,5 mg	Paciente con migraña estándar Efectos adversos con otros triptanes Niños y adolescentes
Eletriptán	Oral 20 y 40 mg	Paciente con migraña estándar Ataque con dolor intenso de larga duración

considerar el aumento de la dosis, probar con otro triptán, asociar un AINE u otra vía de administración¹⁸ (**NE-II**).

3.2.3. Nuevas opciones de tratamiento sintomático

3.2.3.1. Gepantes

Los gepantes son antagonistas del receptor del CGRP que modulan la transmisión del dolor en el sistema trigémino-vascular y evitan la sensibilización central. Constituyen una nueva opción terapéutica oral para el tratamiento agudo de la migraña³³⁻³⁹ (**NE-I**). Al igual que erenumab, con quien comparten mecanismo de acción, tienen también afinidad por el receptor de la amilina AMY1.



Tabla V. Consideraciones sobre el uso de triptanes

	Nivel de evidencia
La eficacia de los triptanes no es solo sobre la cefalea, sino también sobre los síntomas digestivos asociados, y también sobre la fonofobia y la 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 el primer ataque puede ser respondedor en otro, por lo que se recomienda utilizarlo al menos en tres ataques, 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

Los primeros estudios con gepantes fueron interrumpidos debido a su toxicidad hepática. Sin embargo, esta limitación ha sido superada con la llegada de los gepantes de segunda generación, los cuales han demostrado resultados positivos en términos de eficacia, tolerabilidad y seguridad. Además, a diferencia de los triptanes, no tienen efecto vasoconstrictor⁴⁰, lo que permite su uso en pacientes con factores de riesgo vascular o patologías vasculares estables con contraindicación para triptanes⁴¹⁻⁴³.

Los gepantes desarrollados para el tratamiento agudo de la migraña son rimegepant, ubrogepant y zavegepant^{23,39}, pero actualmente, en nuestro país, el único gepante disponible para el tratamiento agudo de los ataques de migraña es el rimegepant⁴⁴.

Rimegepant. Es un antagonista del receptor del CGRP. Actualmente, el rimegepant es el único gepante que ha demostrado eficacia tanto en el tratamiento agudo como preventivo de la migraña. Está financiado para el tratamiento sintomático del ataque de migraña con y sin aura en adultos con al menos dos ataques de migraña moderada/grave al mes que hayan utilizado al menos dos triptanes diferentes

previamente durante un tiempo y dosis suficiente y en los que se haya constatado falta de respuesta (**NE-I; GR-A**). Su uso es recomendable en pacientes con contraindicación del uso de triptanes por enfermedad vascular arterial ya sea cerebral, cardíaca o periférica⁴⁴. El rimegepant ha mostrado eficacia sobre placebo en todas las medidas de eficacia en tres ensayos clínicos controlados de fase III y en vida real⁴⁵ (**NE-I**). La dosis recomendada de rimegepant en adultos para el tratamiento agudo de la migraña es de 75 mg en una única dosis⁴⁴. Según han demostrado los ensayos clínicos controlados, sus extensiones abiertas hasta un año y la experiencia en vida real, el rimegepant es un fármaco bien tolerado y muy seguro. Los efectos secundarios han sido escasos (los más frecuentes en uso agudo son las náuseas) y leves. No se han descrito ni daño hepático, ni eventos vasculares, ni otros efectos secundarios serios. La dosis máxima es una administración al día. No requiere ajuste en pacientes mayores de 65 años, en insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh clase A y B, respectivamente) o en insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina > 15 ml/min). No está recomendado su uso en caso de insuficiencia hepática grave. Las reacciones de hipersensibilidad tardías, incluyendo disnea y *rash*, fueron excepcionales en los ensayos clínicos. Su uso es seguro en pacientes con factores de riesgo vascular o patologías vasculares estables, pero no ha sido ensayado en patología cardiovascular activa. Debido a los datos limitados en mujeres embarazadas y lactancia, actualmente no se recomienda su uso en ese contexto como tratamiento sintomático^{35,36,41,44} (**NE-I**).

Ubrogepant. Ha demostrado eficacia sobre placebo en el tratamiento sintomático de la migraña. Actualmente no está disponible en España, pero sí está comercializado en otros países. Los ensayos clínicos ACHIEVE I y II mostraron eficacia del tratamiento agudo en migraña frente a placebo utilizando 50 mg o 100 mg (con posibilidad de una segunda dosis, sin superar los 200 mg en 24 horas)^{38,46} (**NE-I**). El perfil de seguridad es superponible al del rimegepant⁴⁶ (**NE-I**).

Zavegepant. Es el primer gepante de formulación intranasal³⁷, actualmente aprobado en Estados Unidos y no disponible en Europa. El zavegepant 10 mg intranasal ha demostrado ser más eficaz que el placebo en conseguir alivio y ausencia de dolor a las 2 horas, si bien su tasa de eficacia no supera la de la formulación oral. Los efectos adversos más frecuentes fueron disgeusia, malestar nasal y náuseas³⁷ (**NE-I**).

En el momento de elaborar este capítulo se encuentra en fase avanzada de desarrollo para el tratamiento sintomático de la migraña el *atogepant*, un antagonista oral del receptor del CGRP ya aprobado para el tratamiento preventivo de



la migraña en nuestro país⁴⁵ y con un perfil farmacológico muy similar al del rimegepant, por lo que es esperable su incorporación como opción para el tratamiento agudo en un futuro próximo.

No disponemos de estudios comparativos directos entre los nuevos tratamientos sintomáticos versus los triptanes o los AINE. Se han realizado análisis indirectos de eficacia y seguridad de triptanes, ditanes y gepantes que señalan que la tasa de eficacia de los gepantes es ligeramente inferior a la de los triptanes, pero que los gepantes tienen un mejor perfil de tolerabilidad, ausencia de contraindicaciones cardiovasculares y un menor riesgo de abuso, lo que los convierte en la opción de elección en pacientes con intolerancia, no respuesta o contraindicaciones para el uso de triptanes o AINE y con intolerancia a lasmiditán (**Tabla VI**)^{25,47,48} (**NE-I; GR-A**).

3.2.3.2. Ditanes: lasmiditán

El lasmiditán es un agonista selectivo del receptor 5-HT_{1F} , es el único ditán comercializado. Impide la liberación del CGRP por las fibras C-amielínicas y A δ por parte del sistema trigémino-vascular⁴⁹. Al no afectar a los receptores 5-HT_{1B} no induce vasoconstricción y, por tanto, no comparte las contraindicaciones cardiovasculares de los triptanes. El lasmiditán está indicado para el tratamiento sintomático de la cefalea en los ataques de migraña con y sin aura en adultos (**NE-I; GR-A**), pero en nuestro país se restringe su uso financiado a pacientes adultos con al menos

Tabla VI. Resumen de las nuevas opciones para el tratamiento sintomático de la migraña

Compuesto	Formulación	Indicación
Rimegepant	Oral, 75 mg	Contraindicaciones a triptanes (patología cardiovascular) Pacientes sin respuesta a AINE y triptanes Intolerancia a triptanes Pacientes con intolerancia a lasmiditán Pacientes con abuso de tratamiento sintomático
Lasmiditán	Oral 50,100 mg	Contraindicaciones a triptanes (patología cardiovascular) Pacientes sin respuesta a AINE, triptanes y rimegepant

AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

tres ataques de migraña moderada/grave al mes que hayan utilizado al menos dos triptanes diferentes previamente durante un tiempo y dosis suficiente y se haya constatado falta de respuesta, o que los pacientes adultos tengan contraindicado el uso de triptanes por enfermedad vascular arterial⁵⁰.

La dosis inicial recomendada en adultos es de 100 mg. Puede aumentarse a 200 mg para una mayor eficacia o reducirse a 50 mg para una mayor tolerabilidad, pero no deben tomarse más de 200 mg en 24 horas. No requiere ajuste de dosis en pacientes mayores de 65 años ni en la insuficiencia hepática o renal. Es seguro en cuanto a los eventos isquémicos cardiovasculares, aunque se ha relacionado con una disminución de la frecuencia cardíaca, especialmente cuando se administra conjuntamente con otros fármacos (β -bloqueantes) y puede provocar efectos secundarios sobre el sistema nervioso central, por lo que se recomienda precaución si se combina con alcohol y otros depresores del sistema nervioso central. Debido a los datos limitados en mujeres embarazadas y lactancia, no se recomienda su uso en esta población⁵⁰ **(NE-I)**.

Los datos de eficacia extraídos de cuatro estudios pivotaes⁵¹⁻⁵⁶ **(NE-I)** mostraron que, con la dosis de 100 mg, el 60 % de los pacientes tenían respuesta a las 2 horas, y entre el 28,2 % y el 31,4 % estaban libres de dolor a las 2 horas (se elevaba al 32,3-38,8 % cuando se usaba la dosis de 200 mg). Un 15,2 % de los pacientes permanecían libres de dolor a las 48 horas de haber usado la dosis de 100 mg (18,4 % con la dosis de 200 mg). La respuesta previa a triptanes no es predictiva de respuesta al lasmiditán⁵⁷ **(NE-III)**.

En cuanto a los efectos adversos, si tenemos en cuenta los estudios SAMURAI y SPARTAN agrupados, se produjeron en el 13,8 % con placebo, en el 25,4 % con la dosis de 50 mg, en el 36,2 % con la dosis de 100 mg y en el 40,5 % con la dosis de 200 mg. Con la dosis de 100 mg, los más frecuentes fueron mareos (15,3 %), parestesias (5,8 %), somnolencia (5,1 %), fatiga (4,1 %), náuseas (3,2 %), debilidad muscular (1,3 %) e hipoestesia (1,3 %)^{58,59} **(NE-I)**. Estos efectos secundarios contraindican la conducción de vehículos durante las 8 horas posteriores a la toma de medicación⁶⁰ **(NE-I)**.

Según han demostrado metaanálisis recientes, la tasa de eficacia del lasmiditán es ligeramente inferior a la de los triptanes más eficaces^{25,47,48} **(NE-I; GR-A)**. Teniendo en cuenta, además, sus efectos adversos sobre el sistema nervioso central, el lasmiditán es un fármaco cuya indicación sería el tratamiento agudo de la migraña de aquellos pacientes con contraindicaciones cardiovasculares²³. Dada la superior tolerabilidad y la también indemnidad cardiovascular del rimegepant, parece preferible el uso de este gepante como tratamiento sintomático de los ataques de migraña antes que el lasmiditán **(NE-I; GR-IV)** (Tabla VI).



3.3. Tratamiento del estatus migrañoso y tratamiento del ataque de migraña en Urgencias

El estatus migrañoso se considera una complicación de la migraña, y se define como un ataque de migraña debilitante que se prolonga más allá de 72 horas⁹. Según un reciente estudio epidemiológico, la tasa de incidencia del estatus migrañoso, ajustada por edad y sexo, es de 26,6/100.000 habitantes (IC95 % 23,21-29,97), con un pico de incidencia entre los 40 y 49 años⁶¹. En un 15 % de los pacientes, además, hay una recurrencia de estado migrañoso al cabo de 2 meses, siendo un factor de riesgo el tener patrones de sueño aberrantes, aunque potencialmente modificables⁶¹.

El manejo del estatus migrañoso puede ser ambulatorio; sin embargo, no es infrecuente que los pacientes acudan a Urgencias por esta razón, al hacerse el ataque muy discapacitante y refractario al tratamiento sintomático habitual. Los principios generales del tratamiento del estatus migrañoso, independientemente del contexto en el que se trate, se ofrecen en la **tabla VII**⁶²⁻⁶⁴ (**NE-I**).

Tabla VII. Principios del tratamiento del estatus migrañoso

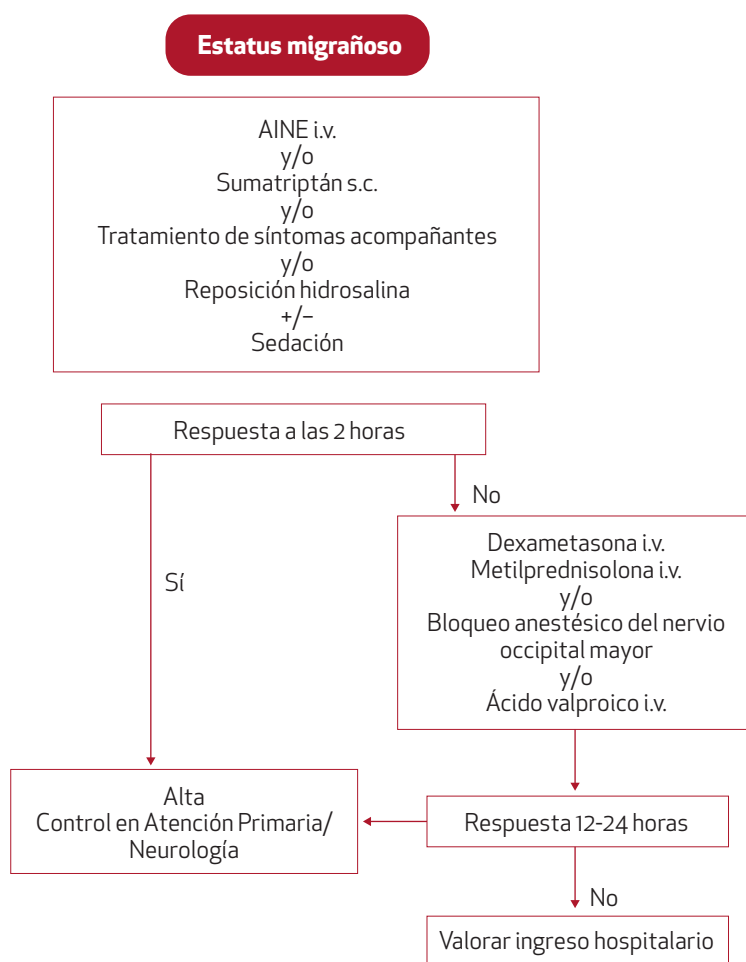
Generales

- Tratar el dolor y síntomas asociados
- Evitar repetir el tratamiento sintomático ya utilizado por el paciente
- Evitar el uso de opiáceos
- Favorecer el descanso nocturno
- Valorar inicio/ajuste de tratamiento preventivo de la migraña para evitar la recurrencia de estatus migrañoso
- Establecer unas correctas expectativas del tratamiento del paciente en función del tipo de migraña (p. ej., en una migraña crónica de larga evolución sin periodos libres de dolor será difícil conseguir ausencia de dolor)

En Urgencias

- Mantener al paciente en una camilla o en un sillón en un entorno tranquilo con pocos estímulos
- Ofrecer una adecuada hidratación con fluidos intravenosos si no existe contraindicación
- Utilizar tratamientos fundamentalmente parenterales
- Emplear combinaciones de fármacos
- No usar oxígeno (falta de evidencia)

A efectos prácticos, vamos a equiparar el estatus migrañoso con la atención del paciente con ataques de migraña en Urgencias. La **figura 2** representa el algoritmo de actuación en caso de estatus migrañoso en Urgencias.



Tratamiento de síntomas acompañantes con:

- Antieméticos: metoclopramida i.v.
- Sedación: diazepam v.o. o i.v. > clorpromazina i.v.

Figura 2. Tratamiento del estatus migrañoso.

AINES: antiinflamatorios no esteroideos; i.v.: vía intravenosa; v.o.: vía oral.



3.3.1. Tratamientos de primera elección

Triptanes. Existe evidencia consistente de la eficacia de sumatriptán subcutáneo en el tratamiento del ataque de migraña en Urgencias. Se recomienda el uso de sumatriptán 6 mg subcutáneo en los pacientes sin contraindicaciones para su uso que no han tomado triptanes ni ergóticos en las últimas 24 horas⁶⁵ (**NE-I; GR-A**).

Dihidroergotamina. La dihidroergotamina intravenosa o intranasal puede utilizarse también en ataques graves, pero no está disponible en nuestro país.

AINE. Los AINE parenterales son una opción recomendable, y relativamente segura, aunque la evidencia de su eficacia es solo moderada. Disponemos de ketorolaco trometamol 60 mg intramuscular y 30 mg intravenoso^{66,67} (**NE-II; GR-C**), diclofenaco 75 mg intramuscular⁶⁸ (**NE-II; GR-C**), dexketoprofeno trometamol 50 mg intravenoso⁶⁹ (**NE-II; GR-B**) y acetilsalicilato de lisina o ácido acetilsalicílico 1-1,8 g intravenoso⁷⁰ (**NE-II; GR-B**). 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 (úlceras, perforaciones o hemorragias, en ocasiones mortales, en particular en ancianos) en comparación con dosis equivalentes de otros AINE.

Antagonistas de los receptores de la dopamina. 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 10-20 mg intravenosa^{71,72} (**NE-II; GR-B**) y la clorpromacina 10-12,5 mg intravenosa o 25-50 mg intramuscular^{73,74} (**NE-II; GR-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 intravenoso de fluidos y la realización de un electrocardiograma previamente a su administración.

3.3.2. Tratamiento de segunda elección

Corticoides. Los estudios no han mostrado evidencia suficiente de la eficacia de los corticoides en el tratamiento agudo de la migraña; sin embargo, podrían ayudar a mantener al paciente libre de dolor de forma más sostenida y reducir el riesgo de recurrencia de la cefalea. Los corticoides parenterales pueden usarse en el

tratamiento del estado migrañoso en Urgencias. Pueden usarse dexametasona o metilprednisolona intravenosas, con o sin pautas posteriores orales rápidas de prednisona⁷⁵ (**NE-IV; GR-C**). Por otra parte, a nivel ambulatorio o en consultas externas, se pueden utilizar cursos cortos de dosis altas de corticoide vía oral (p. ej., 8 mg de dexametasona o 50-60 mg de prednisona) con reducción rápida de dosis en unos 5-10 días⁷⁶.

Valproato. El valproato intravenoso a dosis de 400-1.000 mg se ha evaluado en estudios abiertos y comparativos con otros fármacos, pero no frente a placebo, por lo que su uso debe reservarse para casos refractarios⁷⁷ (**NE-IV; GR-D**).

Bloqueo anestésico. En el caso de ataques refractarios, el bloqueo anestésico del nervio occipital puede ser una alternativa tanto en Urgencias como a nivel ambulatorio⁷⁸ (**NE-I; GR-A**).

3.3.3. Alternativas terapéuticas

Metamizol. El metamizol es una opción terapéutica intravenosa, pero supone un riesgo de hipotensión grave, reacciones alérgicas y agranulocitosis, por lo que parece razonable restringir su uso a aquellos casos en que están contraindicadas otras opciones^{79,80} (**NE-II; GR-B**).

Sulfato de magnesio. Aunque la evidencia científica es conflictiva, el sulfato de magnesio podría ser una opción terapéutica intravenosa y segura para el tratamiento del estado migrañoso en Urgencias. Las dosis recomendadas varían entre 500 mg y 1 g a pasar en 10-15 minutos (monitorizando la presión arterial, ya que puede causar hipotensión)⁸¹, pero en los estudios publicados se han usado dosis de hasta 2 g⁸² (**NE-II; GR-D**).

3.4. Neuromodulación no invasiva como tratamiento sintomático de la migraña

La neuromodulación aguda en la migraña, en este caso de manera no invasiva, busca el bloqueo o modificación controlada y reversible del sistema nociceptivo a través de la estimulación de los nervios periféricos o del nervio vago mediante la aplicación externa (dispositivos no invasivos y autoaplicables). Estas técnicas pueden ser especialmente beneficiosas para pacientes con problemas médicos complejos o refractarios, aquellos que prefieren opciones no farmacológicas y aquellos que han experimentado efectos adversos de los medicamentos^{83,84}.



Los dispositivos de neuromodulación no invasiva estudiados como tratamiento sintomático de los ataques de migraña son la estimulación trigeminal transcutánea del nervio supraorbitario, la estimulación magnética transcraneal de pulso simple, la estimulación no invasiva del nervio vago y la neuromodulación eléctrica remota.

3.4.1. Estimulación trigeminal transcutánea del nervio supraorbitario

Dos estudios de moderada y alta calidad han evaluado la estimulación supraorbital transcutánea. Ambos estudios resultaron positivos para su objetivo primario (escala EVA) y la mayoría de los secundarios, pero no demostraron eficacia en el parámetro requerido por la ISH de ausencia de dolor a las 2 horas. Uno de estos estudios tampoco ofrece la proporción suficiente de respondedores⁸⁵⁻⁸⁷ (**NE-II; GR-B**).

Este dispositivo se desaconseja en pacientes con implantes metálicos, estimuladores en la cabeza, marcapasos o desfibriladores y en personas que hayan sufrido un traumatismo craneoencefálico o facial reciente en los últimos 3 meses, en caso de abrasiones cutáneas en la frente o cerca de la zona donde se van a aplicar los electrodos y en pacientes con alergia al acrilato, y ha de utilizarse con precaución en caso de hipersensibilidad eléctrica⁸⁵⁻⁸⁷ (**NE-I**).

3.4.2. Estimulación magnética transcraneal de pulso simple

Su principal mecanismo de acción en la migraña sería la modulación de la actividad eléctrica cortical y talámica⁸⁸. En un único ensayo multicéntrico realizado en pacientes con migraña con aura controlado frente a placebo⁸⁹ (**NE-II; GR-B**) utilizando un sistema de estimulación magnética transcraneal portátil no invasivo, se aplicaron dos pulsos magnéticos con una diferencia de 30 segundos al inicio del aura (82 pacientes en el grupo activo y 82 con estimulación placebo), y se observó que el 39 % de los pacientes estaban libres de dolor a las 2 horas en el grupo activo y el 22 % en el grupo placebo.

Los estimuladores magnéticos transcraneales están contraindicados en pacientes portadores de cualquier instrumento implantable activo y en personas con epilepsia, y deben utilizarse con precaución en personas con antecedentes de enfermedades y trastornos cardíacos⁸⁵ (**NE-I**).

3.4.3. Estimulación no invasiva del nervio vago

El mecanismo de actuación de la estimulación vagal podría ser multifactorial: inhibiría la depresión cortical propagada⁹⁰ y las vías parasimpáticas⁹¹. En un estudio

abierto para el tratamiento sintomático de la cefalea de la migraña (27 pacientes)⁹² (NE-IV) se administraron dos estímulos de 90 segundos de duración separados por 15 minutos al inicio del ataque; el 22 % de los pacientes quedaron libres de dolor a las 2 horas y el 43 % mejoraron. El 46 % de los pacientes refirieron efectos adversos no graves. Más recientemente, en el ensayo clínico PRESTO⁹³, con 243 pacientes aleatorizados al uso de estimulación del nervio vago frente a placebo en los primeros 20 minutos del inicio del dolor (podían repetir la estimulación, si no había mejoría a los 15 minutos), se observó que la tasa de los pacientes libres de dolor fue mayor en el grupo tratado (12 %), comparado con el grupo placebo (4 %) a los 30 minutos, pero así no a los 60 minutos, ni a los 120 minutos, como requiere la IHS, por lo que su eficacia en el tratamiento agudo de la migraña dista de estar demostrada^{85,93} (NE-II). La estimulación fue bien tolerada.

Los estimuladores no invasivos del nervio vago están contraindicados para pacientes con implantes médicos activos como marcapasos, desfibriladores, implantes cocleares y cualquier otro dispositivo electrónico implantable cerca del lugar del tratamiento. Tampoco deben utilizarse en personas con antecedentes de aterosclerosis carotídea significativa y vagotomía cervical, y deben usarse con precaución adicional en caso de síncope vasovagal e irritación de la piel cerca del lugar del tratamiento⁸⁵ (NE-I).

3.4.4. Neuromodulación eléctrica remota

La neuromodulación eléctrica remota (Nervio®) no invasiva consiste en un neuromodulador de tipo TENS que estimula las fibras C y Aδ, lo que provocaría la activación a nivel del tronco del encéfalo de las fibras inhibitorias descendentes del dolor. Este neuromodulador permite 18 usos de 45 minutos. El paciente puede controlar de forma remota la intensidad y duración del estímulo mediante una aplicación electrónica. El estímulo se hace a nivel de la zona posterior del antebrazo, justo en el límite inferior al umbral del dolor. Dos ensayos clínicos controlados, provenientes del mismo grupo de trabajo, con 77 y 252 pacientes, encontraron beneficio significativo sobre placebo en las medidas de eficacia (alivio y ausencia de dolor a las 2 horas y ausencia sostenida de dolor durante 48 h)^{94,95} (NE-I; GR-A).

En dos estudios prospectivos y abiertos con 129 pacientes con migraña crónica^{96,97} (NE-IV) se observó que, a las 2 horas, el 57 % de los pacientes sentían alivio y el 23 % tenían ausencia de dolor. El alivio consistente del dolor (alivio en al menos un 50 % de los tratamientos) se lograba en el 62 % de los pacientes. En pacientes adolescentes (a partir de 12 años) se lograba, a las 2 horas, un 71 % de alivio del dolor y un 35 % de ausencia del dolor⁹⁸ (NE-IV).



Los efectos adversos más frecuentes son, durante el tratamiento, sensación temporal de calor, hormigueo local, entumecimiento o dolor en el brazo y enrojecimiento de la piel, que debería desaparecer después de finalizar el tratamiento⁹⁴⁻⁹⁸ (NE-II).

El dispositivo no debería usarse en personas con epilepsia no controlada ni en personas con un dispositivo medico implantado activo como marcapasos, implante auditivo o cualquier otro dispositivo electrónico implantado, dado que podría causar una descarga eléctrica, interferencias eléctricas o lesiones y afecciones médicas graves.

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. Rivera L, Fontanillas N, Cadelo L, Pascual J. Las cefaleas primarias como motivo de consulta en Atención Primaria: un estudio prospectivo. *Neurología*. 2025. Doi:10.1016/j.nrl.2023.07.002
3. Láinez 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.
4. Matías-Guiu 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.
5. GBD 2019 Disease and Injury Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;398:1204-2602.
6. Láinez JM, Monzón MJ; the Spanish Occupational Migraine Study Group. The socioeconomic impact of migraine in Spain. En: Olesen J, Steiner TJ, Lipton RB, editores. *Reducing the burden of headache*. Oxford: Oxford; 2003. p. 255-9.
7. 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.
8. ACEMIG. Impacto y situación de la migraña en España: Atlas 2018. Disponible en: www.dolordecabeza.net.
9. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). *The International Classification of Headache Disorders*, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38:1-211.

10. Evers S, Dell'Agnello G, Novick D, Gonderten HS, Panni T, Pascual J. Acute treatment patterns, migraine burden, and healthcare resource use in people with migraine: results from the OVERCOME (EU) observational study. *Pain Ther.* 2024;13:589-607.
11. Pozo-Rosich P, Carmo M, Muñiz A, Armada B, Moya-Alarcón C, Pascual J. Migraine treatment: quo vadis? Real-world data study (2015-2022) in Spain. *BMC Neurology.* 2024;24:107.
12. Kelman L. The triggers or precipitants of the acute migraine attack. *Cephalalgia.* 2007;27:394-402.
13. Mateos V, Pascual J, Pareja J, editores. *Tratado de cefaleas.* Madrid: Ergón; 2009.
14. Riesco N, García-Cabo C, Pascual J. Migraña. *Med Clin.* 2016;146:35-9.
15. Pascual J. Tratamiento de la migraña en el año 2020. *Med Clin.* 2019;152:226-8.
16. 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.
17. 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.
18. Puledda F, Sacco S, Diener HC, Ashina M, Al-Khazali HM, Ashina S, et al. International Headache Society global practice recommendations for the acute pharmacological treatment of migraine. *Cephalalgia.* 2024;44:1-45.
19. Eigenbrodt AK, Ashina H, Khan S, Diener HC, Mitiskostas DD, Sinclair A, et al. Diagnosis and management of migraine in ten steps. *Nat Rev Neurol.* 2021;17:501-14.
20. Martinelli D, Pocora MM, Tassorelli C. Nonspecific analgesics, combination analgesics, and antiemetics. *Handb Clin Neurol.* 2024;199:3-16.
21. Mitiskostas DD, Ward TN. Evidence-based symptomatic treatment of migraine. *Handb Clin Neurol.* 2024;199:203-18.
22. Whealy M, Becker WJ. The 5-HT(1B) and 5-HT(1D) agonists in acute migraine therapy: ergotamine, dihydroergotamine, and the triptans. *Handb Clin Neurol.* 2024;199:17-42.
23. Belvís R, Irimia P, González N, García-Ull J, Pozo-Rosich P, López-Bravo A, et al. Documento de consenso de la Sociedad Española de Neurología (SEN), Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SEMFYC), Sociedad de Medicina de Atención Primaria (SEMERGEN) y Asociación Española de Migraña y Cefalea (AEMICE) sobre el tratamiento de la migraña. *Med Clin.* 2024;163:e1-e10.
24. Tfelt-Hansen P, Saxena PR, Dahlof C, Pascual J, Laínez M, Henry P, et al. Ergotamine in the acute treatment of migraine: a review and European consensus. *Brain.* 2000;123:9-18.
25. Karlsson WK, Ostinelli EG, Zhuang Z, Kokotu L, Christensen RH, Al-Khazali, et al. Comparative effects of drug interventions for acute management of migraine episodes in adults: systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2024;386:e080107.



26. Wang Z, van der Plyum JH, Singh RBH, Alsibai RA, Roellinger DL, Firwana M, et al. Safety of triptans in patients who have or are at high risk for cardiovascular disease: a target trial emulation. *Mayo Clin Proc.* 2024;99:1722-31.
27. Roberto G, Raschi E, Piccini C, Conti V, Vignatelli L, D'Alessandro R, et al. Adverse cardiovascular events associated with triptans and ergotamines for treatment of migraine: systematic review of observational studies. *Cephalalgia.* 2015;35:118-31.
28. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PG. Oral triptans (serotonin 5HT_{1B/1D} agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet.* 2001;358:1688-75.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. Moreno-Ajona D, Villar-Martínez MD, Goadsby PJ. New generation gepants: migraine acute and preventive medications. *J Clin Med.* 2022;11:1656.
34. Moreno-Ajona D, Chan C, Villar-Martínez MD, Goadsby PJ. Targeting CGRP and 5-HT_{1F} receptors for the acute therapy of migraine: A literature review. *Headache.* 2019;59 (Suppl 2):3-19.
35. Lipton RB, Croop R, Stock EG, Stock DA, Morris BA, Frost M, et al. Rimegepant, an oral calcitonin gene-related peptide receptor antagonist, for migraine. *N Engl J Med.* 2019;381:142-9.
36. Lipton RB, Thiry A, Morri BA, Croop R. Efficacy and safety of rimegepant 75 mg oral tablet, a CGRP receptor antagonist, for the acute treatment of migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pain Res.* 2024;17:2431-41.
37. Lipton RB, Croop R, Sotick DA, Madonia J, Forshaw M, Lovegren M, et al. Safety, tolerability, and efficacy of zavegepant 10 mg nasal spray for the acute treatment of migraine in the USA: a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled multicentre trial. *Lancet Neurol.* 2023;22:209-17.
38. Dodick DW, Goadsby PJ, Schwedt TJ, Lipton RB, Liu C, Lu K, et al. Ubrogepant for the treatment of migraine attacks during the prodrome: a phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial in the USA. *Lancet.* 2023;402:2307-16.
39. Moreno-Ajona D, Pérez-Rodríguez A, Goadsby PJ. Gepants, calcitonin-gene-related peptide receptor antagonists: what could be their role in migraine treatment? *Curr Opin Neurol.* 2020;33:309-15.

40. Mínguez-Olaondo A, López-Bravo A, Quintas S, Nieves-Castellanos C, Layos-Romero A, Belvis R, et al. Nueva era terapéutica para el ataque de migraña con los recientemente aprobados anticuerpos monoclonales, ditanes y gepantes. *Rev Neurol*. 2024;78:47-57.
41. Pérez-Rodríguez A, Bandrés-Hernández P, Anciones C, Terrón-Cuadrado, Canuet-Delis L, Gilo-Arrojo F, et al. Seguridad cardiovascular de los nuevos fármacos para el tratamiento agudo y preventivo de la migraña: gepantes y ditanes. *Rev Neurol*. 2023;76:295-308.
42. Croop R, Berman G, Kudrow D, Mullin K, Thiry A, Lovegren M, et al. A multicenter, open-label long-term safety study of rimegepant for the acute treatment of migraine. *Cephalgia*. 2024;44:03331024241232944.
43. Edvinsson L. Rimegepant for the acute and preventive treatment of migraine: a narrative review of the evidence. *Expert Rev Neurother*. 2024;24:1141-55.
44. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de rimegepant (Vydura®) en el tratamiento agudo de la migraña y profilaxis de la migraña episódica. Ministerio de Sanidad; 2023.
45. Haghdoost F, Puleda F, García-Azorín D, Huessler EM, Messina R, Pozo-Rosich P. Evaluating the efficacy of CGRP mABs and gepants for the preventive treatment of migraine: A systematic review and network meta-analysis of phase 3 randomised controlled trials. *Cephalgia*. 2023;43:3331024231159366.
46. Lipton RB, Dodick DW, Aliani 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.
47. Yang CP, Liang CS, Chang CM, Yang CC, Shih PH, Yau YC, et al. Comparison of new pharmacological agents with triptans for treatment of migraine. A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2021;4:e2128544.
48. Polavieja P, Belger M, Venkata SK, Wilhelm S, Johansson E. Relative efficacy of lasmiditan versus rimegepant and ubrogepant as acute treatments for migraine: network meta-analysis findings. *J Headache Pain*. 2022;23:76.
49. Parikh S. Lasmiditan for acute treatment of migraine. *Drugs Today (Barc)*. 2021;57:89-100.
50. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de lasmiditán (Rayvow) en el tratamiento agudo de la migraña. Ministerio de Sanidad; 2023.
51. Clemow DB, Johnson KW, Hochstetler HM, Ossipov MH, Hake AM, Blumenfeld AM. Lasmiditan mechanism of action - Review of a selective 5-HT_{1F} agonist. *J Headache Pain*. 2020;21:71.
52. Kuca B, Silberstein SD, Wietecha L, Berg PH, Dozier G, Lipton RB, et al. Lasmiditan is an effective acute treatment for migraine: a phase 3 randomized study. *Neurology*. 2018;91:e2222-e32.



53. Goadsby PJ, Wietecha LA, Dennehy EB, Kuca B, Case MG, Aurora SK, et al. Phase 3 randomized, placebo-controlled, double-blind study of lasmiditan for acute treatment of migraine. *Brain*. 2019;142:1894-904.
54. Ashina M, Reuter U, Smith T, Krikke-Workel J, Klise SR, Bragg S, et al. Randomized, controlled trial of lasmiditan over four migraine attacks: findings from the CENTURION study. *Cephalalgia*. 2021;41:294-304.
55. Brandes JL, Klise S, Krege JH, Case M, Khanna R, Vasudeva R, Raskin J, et al. Interim results of a prospective, randomized, open-label, Phase 3 study of the long-term safety and efficacy of lasmiditan for acute treatment of migraine (the GLADIATOR study). *Cephalalgia*. 2019;39:1343-57.
56. Kuca B, Silberstein SD, Wietecha 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;91:e2222-e2232.
57. Knievel K, Buchanan AS, Lombard L, Baygani S, Raskin J, Krege JH, et al. Lasmiditan for the acute treatment of migraine: subgroup analyses by prior response to triptans. *Cephalalgia*. 2020;40:19-27.
58. Krege JH, Rizzoli PB, Liffick E, Doty EG, Dowsett SA, Wang J, et al. Safety findings from Phase 3 lasmiditan studies for acute treatment of migraine: Results from SAMURAI and SPARTAN. *Cephalalgia*. 2019;39:957-66.
59. Deng X, Zhou L, Liang C, Shang X, Hui X, Liu W, et al. Comparison of effectiveness and safety of lasmiditan and CGRP-antagonists for the acute treatment of migraine in adults: systematic review and network meta-analysis of randomized trials. *J Headache Pain*. 2024;25:16.
60. Pearlman EM, Wilbraham D, Dennehy EB, Berg PH, Tsai M, Doty EG, et al. Effects of lasmiditan on simulated driving performance: Results of two randomized, blinded, crossover studies with placebo and active controls. *Hum Psychopharmacol*. 2020;35:e2732.
61. Van der Pluym JH, Mangipudi K, Mbonde AA, Gritsch D, Caronna E, Halker Singh RB, et al. Incidence of Status Migrainosus in Olmsted County, Minnesota, United States: Characterization and Predictors of Recurrence. *Neurology*. 2023;100(3):e255-e263.
62. 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;35:271-84.
63. Rozen TD. Emergency department and inpatient management of status migrainosus and intractable headache. *Continuum (Minneapolis)*. 2015;21:1004-17.
64. Kamourieh S, Rozen T, Anderson JM. Status migrainosus. *Handb Clin Neurol*. 2024;199:413-39.
65. Derry CJ, Derry S, Moore RA. Sumatriptan (subcutaneous route of administration) for acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2:CD009665.

66. 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.
67. 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.
68. Bigal ME, Bordini CA, Speciali JG. Intramuscular diclofenac in the acute treatment of migraine: A double-blind placebo-controlled study. *Arq Neuropsiquiat*. 2002;60:410-5.
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. Cameron JD, Lane PL, Speechley M. Intravenous chlorpromazine vs intravenous metoclopramide in acute migraine headache. *Acad Emerg Med*. 1995;2:597-602.
75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. Santos Lasasosa 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;32:316-30.
79. 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.



80. 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.
81. Corbo J, Esses D, Bijur PE, Iannaccone R, Gallagher EJ. Randomized clinical trial of intravenous magnesium sulfate as an adjunctive medication for emergency department treatment of migraine headache. *Ann Emerg Med*. 2001;38:621-7.
82. Cete Y, Dora B, Ertan C, Ozdemir C, Oktay C. A randomized prospective placebo-controlled study of intravenous magnesium sulphate vs. metoclopramide in the management of acute migraine attacks in the Emergency Department. *Cephalalgia*. 2004;25:199-20.
83. Arca KN, Lambro G, Starling AJ. Neuromodulation in migraine. *Handb Clin Neurol*. 2024;199:179-200.
84. Belvis R, Irimia P, Seijo-Fernández F, Paz J, García-March G, Santos-Lasaosa S, Latorre G, et al. Neuromodulation in headache and craniofacial neuralgia: Guidelines from the Spanish Society of Neurology and the Spanish Society of Neurosurgery. *Neurologia (Engl Ed)*. 2021;36:61-79.
85. Moisset X, Pereira B, Ciampi de Andrade D, Fontaine D, Lantéri-Minet M, Mawet J. Neuromodulation techniques for acute and preventive migraine treatment: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Headache Pain*. 2020;21:142.
86. Hokenek NM, Erdogan MO, Hokenek UD, Algin A, Tekyol D, Seyhan AU. Treatment of migraine attacks by transcutaneous electrical nerve stimulation in emergency department; a randomized controlled trial. *Am J Emerg Med*. 2012;39:80-5.
87. Chou DE, Shnayderman Yugrakh M, Winegarner D, Rowe V, Kuruvilla D, Schoenen J. Acute migraine therapy with external trigeminal neurostimulation (ACME): a randomized controlled trial. *Cephalalgia*. 2019;39:3-14.
88. Andreou AP, Holland PR, Akerman S, Summ O, Fredrick J, Goadsby PJ. Transcranial magnetic stimulation and potential cortical and trigeminothalamic mechanisms in migraine. *Brain*. 2016;139:2002-14.
89. Lipton RB, Dodick DW, Silberstein SD, Saper JR, Aurora SK, Pearlman SH, et al. Single-pulse transcranial magnetic stimulation for acute treatment of migraine with aura: a randomised, double-blind, parallel-group, sham-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2010;9:373-80.
90. Chen SP, Ay I, de Moraes AL, Qin T, Zheng Y, Sadeghian H, et al. Vagus nerve stimulation inhibits cortical spreading depression. *Pain*. 2016;157:797-805.
91. Möller M, Schroeder CF, May A. Vagus nerve stimulation modulates the cranial trigeminal autonomic reflex. *Ann Neurol*. 2018;84:886-92.
92. Goadsby PJ, Grosberg BM, Mauskop A, Cady R, Simmons KA. Effect of noninvasive vagus nerve stimulation on acute migraine: an open-label pilot study. *Cephalalgia*. 2014;34:986-93.

93. Tassorelli C, Grazzi L, de Tommaso M, Pierangeli G, Martelletti P, Rainero I, et al. Noninvasive vagus nerve stimulation as acute therapy for migraine: the randomized PRESTO study. *Neurology*. 2018;91:e364-73.
94. Yarnitsky D, Volkh L, Ironi A, Weller A, Shor M, Shifrin A, et al. Nonpainful remote electrical stimulation alleviates episodic migraine pain. *Neurology*. 2017;88:1250-55.
95. Yarmitsky D, Dodick DW, Grosberg BM, Burstein R, Ironi A, Harris D, Lin T, Silberstein SD. Remote electrical neuromodulation (REN) relieves acute migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Headache*. 2019;59:1240-52.
96. Nierenburg H, Vieira JR, Lev N, Lin T, Harris D, Vivel M, et al. Remote electrical neuromodulation for the acute treatment of migraine in patients with chronic migraine: An open-label pilot study. *Pain Ther*. 2020;9:531-43.
97. Grosberg B, Rabany L, Lin T, Harris D, Vivel M, Ironi A, et al. Safety and efficacy of remote electrical neuromodulation for the acute treatment of chronic migraine: an open-label study. *Pain Rep*. 2021;14:e966.
98. Hershey AD, Lin T, Gruper Y, Harris D, Ironi A, Berk T, et al. Remote electrical neuromodulation for acute treatment of migraine in adolescents. *Headache*. 2021;61:310-7.

TRATAMIENTO PREVENTIVO DE LA MIGRAÑA

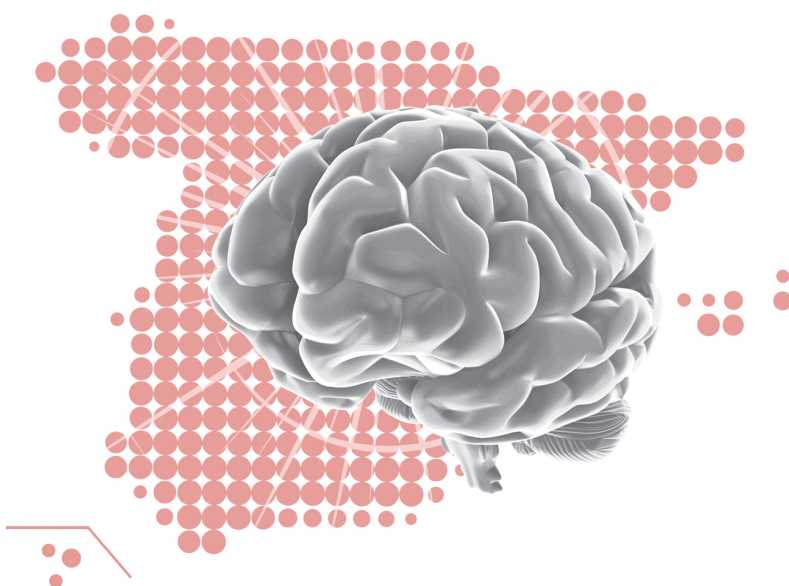
4

Coordinadores

P. Irimia Sieira y P. Pozo Rosich

Autores

C. Domínguez Vivero, J. C. García-Moncó Carra
y L. F. García Trujillo



1. INTRODUCCIÓN

El tratamiento preventivo es una de las estrategias terapéuticas clave en la migraña, especialmente en pacientes con ataques frecuentes¹. Se estima que al menos un 30 % de las personas que consultan por migraña al especialista de neurología necesitan tratamiento preventivo². Sin embargo, solo un tercio de los pacientes con indicación de tratamiento preventivo lo están recibiendo en España³. El tratamiento farmacológico preventivo de la migraña se divide en fármacos específicos e inespecíficos^{1,4-6}:

- **Fármacos específicos.** Hacen referencia a las terapias dirigidas contra el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) o su receptor, como los anticuerpos monoclonales (erenumab, eptinezumab, fremanezumab y galcanezumab) y los gepantes (atogepant y rimegepant). Las terapias anti-CGRP se consideran tratamientos específicos porque actúan bloqueando de manera selectiva las acciones del CGRP, un péptido clave en la fisiopatología de la migraña, lo que les confiere mayor eficacia y mejor tolerabilidad en comparación con los tratamientos preventivos tradicionales o inespecíficos^{1,4-7}.
- **Fármacos inespecíficos.** Se incluyen distintos preventivos orales (β -bloqueantes, topiramato, valproato, flunaricina, amitriptilina, venlafaxina, candesartán y lisinopril), así como infiltraciones con toxina botulínica tipo A, esta última indicada únicamente en pacientes con migraña crónica^{4,7}. Los preventivos inespecíficos no han sido desarrollados para el tratamiento de la migraña y, en muchos casos, presentan una eficacia limitada, efectos adversos frecuentes y contraindicaciones o interacciones que limitan su uso^{5,6}.

Además de las opciones farmacológicas, la neuromodulación no invasiva puede ser otra alternativa para la prevención de la migraña⁴ en algunos pacientes.

2. OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO PREVENTIVO

El objetivo del tratamiento preventivo es reducir la frecuencia, intensidad, duración y discapacidad de los ataques de migraña, además de mejorar la respuesta al tratamiento sintomático y reducir el consumo de analgésicos^{1,4-7}. En última instancia, se trata de mejorar la calidad de vida y reducir el impacto de la migraña en la funcionalidad del paciente^{1,4-7}. El tratamiento preventivo también tiene como objetivo disminuir el coste global de la migraña, ya que reduce el uso de recursos médicos y minimiza el impacto laboral de la enfermedad^{8,9}.



3. INDICACIONES DEL TRATAMIENTO PREVENTIVO

La indicación del tratamiento preventivo depende de varios factores, siendo los más relevantes la frecuencia de ataques de migraña, su gravedad y duración y la presencia de otros tipos de dolor de cabeza (p. ej., cefalea de tipo tensión). Además, existen otros factores que, aunque no dependen directamente de las características de los ataques, son fundamentales para la elección del tratamiento, como el impacto de la migraña en la vida personal, social y profesional del paciente, la eficacia del tratamiento agudo, la presencia de comorbilidades y las preferencias del paciente⁴⁻⁷. En algunos casos, las escalas que evalúan el impacto de la cefalea (*Headache Impact Test-6*, HIT-6), afectación en la calidad de vida (*Migraine-Specific Quality of Life questionnaire*, MSQ) o la discapacidad asociada en los últimos 3 meses (*Migraine Disability Assessment Scale*, MIDAS) pueden ayudar a comprender mejor cómo afecta la migraña al paciente, aunque su puntuación no debería influir en la indicación o elección del tratamiento⁴⁻⁷.

En los pacientes que tienen indicación de tratamiento preventivo, el fármaco debería iniciarse de manera temprana y no retrasarse, ya que la respuesta es mejor en las personas que presentan menos días de cefalea al mes y una menor evolución de la enfermedad¹⁰ (**NE-II; GR-B**).

Debe considerarse el uso de tratamiento preventivo en pacientes con migraña en cualquiera de las siguientes situaciones clínicas (**NE-IV; GR-GECSN**):

- El paciente tiene 4 días o más de cefalea al mes.
- El paciente tiene menos de 4 días de cefalea al mes, pero los ataques son intensos, incapacitantes y el tratamiento del ataque es ineficaz o mal tolerado.
- El paciente presenta auras frecuentes, prolongadas, auras con hemiparesia, afasia o síntomas de afectación troncoencefálica (diplopia, disminución del nivel de consciencia), ya que el aura no responde al tratamiento de los ataques.
- El paciente experimenta crisis epilépticas o un infarto cerebral en el contexto de un ataque de migraña.

4. CRITERIOS DE EFICACIA DEL TRATAMIENTO PREVENTIVO

En la práctica clínica se considera que el tratamiento preventivo es eficaz si el paciente experimenta una mejoría clínicamente significativa. Según las guías de la International Headache Society (IHS) sobre ensayos clínicos en prevención de

migraña, se considera que la mejoría con terapia preventiva es clínicamente significativa cuando se reduce el número de días de migraña en al menos un 50 % en pacientes con migraña episódica y un 30 % en aquellos con migraña crónica, según los registros del diario de cefalea, tras al menos 12 semanas de tratamiento^{11,12} (**NE-IV; GR-GECSN**). La *Patient Global Impression of Change* (PGIC) es una escala autoaplicada que mide la percepción subjetiva del paciente sobre su mejoría o empeoramiento con el tratamiento. Se completa de forma rápida y sencilla, y aporta la perspectiva del paciente sobre el impacto global del tratamiento en la calidad de vida, incluyendo la intensidad del dolor y la discapacidad percibida, aspectos que la valoración del diario podría no reflejar⁵ (**NE-IV; GR-GECSN**). Una mejoría clínicamente significativa en la PGIC se define como una puntuación de 5 puntos o más.

El cambio en las puntuaciones de los cuestionarios MIDAS y HIT-6 puede proporcionar información adicional sobre el impacto del fármaco preventivo en la discapacidad y la calidad de vida, pero no es imprescindible para valorar la eficacia del tratamiento. Aunque estas escalas no se utilizan habitualmente en la práctica clínica, si se decide emplearlas, se recomienda considerar una mejoría en la puntuación del MIDAS como una reducción de 5 puntos o más cuando la puntuación inicial es de 11-20, o una reducción del 30 % o superior si la puntuación inicial es 20 o mayor^{5,6}. En el caso de la escala HIT-6, se considera un cambio clínicamente significativo una reducción de 5 puntos o más.

El tratamiento preventivo se considera eficaz cuando:

- El paciente experimenta una mejoría clínicamente significativa, sin efectos secundarios significativos del tratamiento^{5,6}.
- La mejoría se considera clínicamente significativa cuando se logra una reducción de al menos un 50 % en el número de días de migraña en pacientes con migraña episódica y un 30% en migraña crónica, según los registros del diario de cefalea, tras al menos 12 semanas de tratamiento^{11,12}.
- La escala PGIC es una herramienta complementaria recomendada para evaluar la eficacia del tratamiento preventivo, ya que refleja la percepción subjetiva del paciente y su impacto en la calidad de vida. Se considera una mejoría clínicamente significativa cuando la puntuación es de 5 o más puntos^{5,6}.
- Las escalas MIDAS y HIT-6 no se recomiendan para evaluar la eficacia del tratamiento preventivo en la práctica clínica.



5. DURACIÓN DEL TRATAMIENTO PREVENTIVO

5.1. Duración del tratamiento preventivo para establecer su eficacia

La duración del tratamiento preventivo para establecer su eficacia depende del fármaco utilizado^{5,6} (**NE-IV; GR-GECSSEN**).

La eficacia de los fármacos preventivos no específicos orales debe evaluarse a los 3 meses^{5,6}, aunque es recomendable evaluar su tolerabilidad en las primeras semanas hasta los 3 meses^{5,6}. Si la tolerabilidad no es adecuada a lo largo de los 3 primeros meses o el tratamiento no es eficaz los 3 meses, se debe valorar una alternativa terapéutica.

En cambio, la evaluación de la eficacia de las terapias anti-CGRP y la toxina botulínica tipo A debe realizarse a los 6 meses (se requieren dos infiltraciones en el caso de la toxina botulínica tipo A), ya que una proporción significativa de pacientes responden de manera tardía^{13,14}, lo que se atribuye al mecanismo de acción periférico de estas terapias¹³⁻¹⁵ (**NE-IV; GR-GECSSEN**). En general, la tolerabilidad de las terapias anti-CGRP y de la toxina botulínica tipo A es superior a la de los fármacos preventivos orales, y la proporción de pacientes que abandona el tratamiento debido a efectos adversos es muy baja. Por este motivo, no es tan necesario evaluar problemas de tolerabilidad antes de los 3 meses^{1,4-7}. Si la tolerabilidad o la eficacia no son adecuadas a los 6 meses, se debe valorar una alternativa terapéutica.

5.2. Duración del tratamiento preventivo una vez establecida la eficacia

La duración del tratamiento preventivo, una vez establecida su eficacia y tolerabilidad, depende del tipo de migraña (episódica o crónica) (**NE-IV; GR-GECSSEN**). El tratamiento preventivo en pacientes con migraña episódica debe mantenerse un mínimo de 6 meses, aunque lo recomendable es continuarlo hasta completar 12 meses. Los estudios muestran que, aunque el efecto preventivo se mantiene en algunos pacientes tras suspender el fármaco preventivo a los 6 meses, el número de días de migraña tiende a aumentar, por lo que es aconsejable continuar el tratamiento durante al menos 12 meses^{16,17} (**NE-I; GR-A**). En el caso de pacientes con migraña crónica tratados durante 12 meses, la suspensión del fármaco se asocia a un empeoramiento de la cefalea en una elevada proporción de pacientes^{18,19}, por lo que es recomendable mantener el tratamiento preventivo al menos 18 meses¹⁸⁻²⁰ (**NE-III; GR-GECSSEN**).

La duración del tratamiento preventivo puede extenderse más de 12 meses en la migraña episódica o más de 18 meses en la migraña crónica, e incluso mantenerse

de forma indefinida en pacientes con mejoría significativa pero que siguen presentando 4 días o más de migraña al mes (**NE-III; GR-GECSSEN**).

5.3. Criterios para suspender o reiniciar el tratamiento preventivo

La mejoría sostenida en la frecuencia de la migraña es un factor clave para considerar la suspensión del tratamiento preventivo, ya que muchos pacientes podrían no necesitarlo a largo plazo. No obstante, la decisión de suspender el tratamiento preventivo debe considerar también la tolerabilidad del tratamiento y el grado de satisfacción del paciente con la reducción de los ataques^{5,6,20} (**NE-IV; GR-GECSSEN**). La suspensión del tratamiento, cuando está clínicamente justificada, permite evitar una exposición prolongada e innecesaria a fármacos y reducir los riesgos asociados a su uso.

Se recomienda retirar el tratamiento preventivo en pacientes que presenten menos de 4 días de migraña al mes durante 6 meses consecutivos.

Si transcurrido más de 1 mes desde la suspensión del tratamiento el paciente empeora y cumple criterios para prescribir un fármaco preventivo, se recomienda reiniciar el fármaco previamente eficaz y mantenerlo al menos 12 meses más^{5,6,20} (**NE-IV; GR-GECSSEN**).

6. MEDIDAS GENERALES DE TRATAMIENTO. EDUCACIÓN DEL PACIENTE

La información y la implicación del paciente en el tratamiento son fundamentales, ya que la migraña puede afectarle a lo largo de toda su vida. Es importante que la persona comprenda qué es la migraña y ofrecerle, de manera individualizada, los recursos necesarios para identificar y manejar los factores precipitantes de los ataques, así como aquellos factores de riesgo modificables que contribuyen a su cronificación⁴⁻⁷ (**NE-IV; GR-C**).

Es necesario establecer expectativas realistas sobre la eficacia del tratamiento preventivo. El paciente debe comprender que no es posible curar la migraña, pero que el tratamiento preventivo puede reducir la frecuencia, duración e intensidad de los ataques, permitiéndole continuar con su vida con el menor impacto posible⁴⁻⁷.

Además, se debe proporcionar información clara sobre la forma correcta de utilizar los tratamientos preventivos, sus posibles efectos adversos y la importancia de evitar el uso excesivo de medicación sintomática. También es importante reforzar la adherencia al tratamiento, explicando que su eficacia no es inmediata, ya que



los primeros efectos pueden notarse entre 6 y 8 semanas después del inicio, aunque su máximo beneficio puede tardar varios meses⁴⁻⁷.

Es esencial que el paciente cumplimente un diario de migraña para conocer los cambios en la frecuencia, intensidad y consumo de analgésicos que se producen mientras toma el tratamiento preventivo⁴⁻⁷.

7. ELECCIÓN DEL FÁRMACO PREVENTIVO

7.1. Consideraciones generales

En la elección del fármaco preventivo los factores clave que deben ser valorados incluyen la eficacia del fármaco, su tolerabilidad, la capacidad de adherencia al tratamiento y las preferencias del paciente (que en general dependen del deseo de evitar ciertos efectos adversos). Otros factores que deben ser considerados incluyen las comorbilidades, el deseo de fertilidad y las interacciones con otros fármacos^{1,4-7}. El objetivo es adaptar el tratamiento preventivo al perfil individual de cada persona^{1,4-7}. Las indicaciones, los principales efectos secundarios y las contraindicaciones de los fármacos preventivos se detallan en las **tablas I y II**.

Tabla I. Indicaciones y efectos adversos de los principales fármacos preventivos específicos

Compuesto	Indicaciones	Efectos adversos	
		Frecuentes	Poco frecuentes
Erenumab Eptinezumab Fremanezumab Galcanezumab	Migraña episódica Migraña crónica	Dolor local/eritema en el punto de inyección Estreñimiento	Nasofaringitis Rash cutáneo Reacción anafiláctica
Atogepant	Migraña episódica Migraña crónica	Náuseas Estreñimiento Fatiga Somnolencia Disminución de apetito Pérdida de peso	Aumento de enzimas hepáticas
Rimegepant	Migraña episódica	Náuseas	

CGRP: péptido relacionado con el gen de la calcitonina.

Tabla II. Indicaciones y efectos adversos de los principales fármacos preventivos inespecíficos

Compuesto	Indicaciones	Efectos adversos	
		Frecuentes	Poco frecuentes
Ácido valproico	Migraña con/sin aura Migraña crónica Migraña y epilepsia	Náuseas/vómitos Somnolencia Aumento de peso Temblor Alopecia Teratogenicidad	Hepatotoxicidad Pancreatitis Trombocitopenia
Amitriptilina	Migraña y cefalea de tipo tensión Migraña y depresión Migraña e insomnio	Somnolencia Estreñimiento Aumento de peso Sequedad de piel/mucosas Palpitaciones	Síntomas cognitivos Retención urinaria Glaucoma
β-bloqueantes	Migraña sin aura Migraña e hipertensión Migraña y taquicardia Migraña y temblor	Fatiga Mareo Náuseas Hipotensión Impotencia Friedad distal Bradicardia	Depresión Bradicardia Insuficiencia cardiaca Broncoconstricción Insomnio/pesadillas
Candesartán	Migraña con/sin aura Migraña e hipertensión Migraña y depresión	Fatiga Hipotensión Inestabilidad Teratogenicidad	Insuficiencia renal Hipercalemia
Flunaricina	Migraña con/sin aura en niños, adolescentes o adultos con normopeso y sin tendencia a la depresión	Somnolencia Aumento de peso	Depresión Parkinsonismo Galactorrea
Lisinopril	Migraña con/sin aura Migraña e hipertensión Migraña y depresión	Mareo Diarrea Tos seca persistente Vómitos Hipotensión Trastornos renales Teratogenicidad	Disgeusia Fatiga Náuseas
Onabotuli-numtoxinA	Migraña crónica	Dolor en los puntos de infiltración	Ptosis palpebral Diplopia Disfagia
Topiramato	Migraña con/sin aura Migraña crónica Migraña y sobrepeso Migraña y epilepsia	Parestesias distales Síntomas cognitivos Pérdida de peso Teratogenicidad	Glaucoma Litiasis renal Depresión



7.2. Monoterapia y politerapia: consideraciones clínicas

Como norma general, el tratamiento preventivo debe iniciarse con un solo fármaco^{4-7,21} (**NE-I; GR-A**). La politerapia –preferentemente con fármacos de distinto mecanismo de acción– se recomienda únicamente en aquellas personas que no obtienen suficiente beneficio con un solo preventivo^{4-6,22}, o si la combinación de dos fármacos representa una ventaja para el manejo de comorbilidades (**NE-IV; GR-GECSN**).

Diferentes estudios, la mayoría retrospectivos, sugieren que la combinación de fármacos preventivos inespecíficos^{22,23}, de preventivos inespecíficos con toxina botulínica o terapias anti-CGRP²²⁻²⁴ o el uso combinado de toxina botulínica y terapias anti-CGRP²⁵ podrían tener efectos aditivos y mejorar la respuesta en pacientes con beneficio parcial a la monoterapia. A la hora de prescribir tratamiento preventivo en politerapia es fundamental tener en cuenta las posibles interacciones entre los diversos fármacos preventivos y recordar que los anticuerpos monoclonales anti-CGRP y la toxina botulínica no presentan interacciones farmacológicas relevantes.

7.3. Fármacos específicos e inespecíficos: consideraciones clínicas

Como norma general, el tratamiento preventivo debe iniciarse preferentemente con fármacos específicos (**Fig. 1**), debido a su mayor eficacia, tolerabilidad y mejor perfil de adherencia^{26,27} (**NE-I; GR-A**). La adherencia a los preventivos orales inespecíficos es baja y la mitad de los pacientes abandona el tratamiento antes de 3 meses^{28,29}. Sin embargo, los tratamientos preventivos orales inespecíficos pueden ser la primera opción terapéutica en pacientes con migraña y determinadas comorbilidades, ya que permiten el control simultáneo de ambas enfermedades con un solo fármaco⁴⁻⁷ (**NE-IV; GR-GECSN**). La toxina botulínica es una opción terapéutica eficaz y bien tolerada en pacientes con migraña crónica (**NE-I; GR-A**), y por su excelente tolerabilidad debe considerarse un fármaco de primera línea (**Fig. 1**).

8. FÁRMACOS PREVENTIVOS INESPECÍFICOS

8.1. Consideraciones generales

Los fármacos preventivos inespecíficos con eficacia demostrada en el tratamiento preventivo de la migraña episódica (sin aura o con aura) son algunos β -bloqueantes, determinados neuromoduladores, flunaricina, amitriptilina, venlafaxina, candesartán y lisinopril^{1,4-7}. Los fármacos antiserotonina como metisergida o pizotifeno,

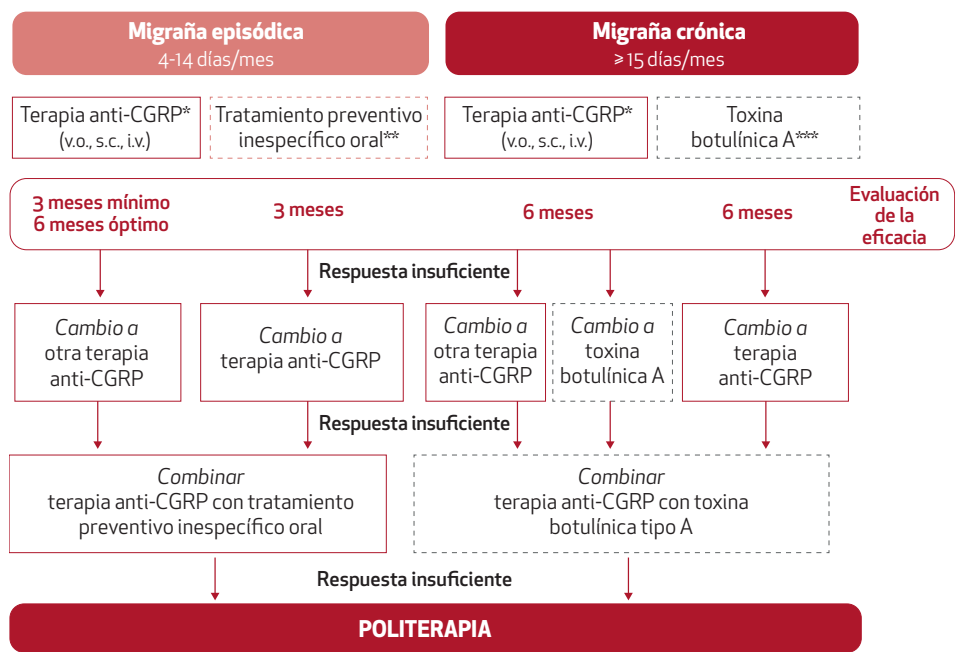


Figura 1. Tratamiento farmacológico preventivo de la migraña.

CGRP: péptido relacionado con el gen de la calcitonina; i.v.: vía intravenosa; s.c.: vía subcutánea; v.o.: vía oral.

*Siempre que sea posible. **Si no es posible administrar terapias anti-CGRP o el paciente tiene comorbilidades y el uso de un preventivo inespecífico oral permiten el control simultáneo de la migraña y la comorbilidad con un solo fármaco. ***En algunos pacientes, antes de usar toxina botulínica tipo A podría plantearse el uso de un preventivo inespecífico oral que permita el control simultáneo de la migraña y la comorbilidad con un solo fármaco.

utilizados en otros países, han sido retirados en España o prácticamente no se utilizan, por lo que no se comentarán aquí. El topiramato y la onabotulinumtoxinA han demostrado su eficacia en pacientes con migraña crónica^{1,4-7}.

8.2. Consideraciones clínicas

Los fármacos preventivos orales inespecíficos deben introducirse de forma gradual hasta alcanzar la máxima dosis tolerada, y el paciente debe saber que su efecto preventivo comienza a observarse transcurridas 4-8 semanas desde que se alcanza la dosis mínima terapéutica. Las dosis recomendadas de estos fármacos se recogen en la **tabla III**.

**Tabla III. Dosis diarias recomendadas de los principales tratamientos preventivos inespecíficos orales**

Compuestos	Dosis diarias		
	Mínima eficaz	Recomendada	Máxima
β-bloqueantes			
Propranolol	40 mg	60 mg	160 mg
Atenolol	50 mg	100 mg	200 mg
Metoprolol	50 mg	100 mg	200 mg
Nadolol	40mg	80mg	160mg
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			
Flunaricina	2,5mg	5 mg	10 mg
Antidepresivos			
Amitriptilina	10 mg	25mg	75mg
Venlafaxina	37,5 mg	75 mg	225 mg

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

8.3. β -bloqueantes

Los β -bloqueantes con eficacia demostrada en la prevención de la migraña son el propranolol y el metoprolol (**NE-I; GR-A**), el nadolol y el atenolol (**NE-II; GR-B**)^{1,4-7}. El propranolol es el fármaco preventivo con mayor nivel de evidencia³⁰, por lo que suele usarse como fármaco activo en estudios comparativos, mientras que el resto de β -bloqueantes tienen la ventaja de poderse administrar en una sola dosis diaria^{1,4-7}. Una opción, si se busca evitar el efecto secundario de disfunción eréctil en el varón, podría ser el nebivolol³¹. Los β -bloqueantes no deben utilizarse en pacientes con bradicardia, hipotensión, insuficiencia cardíaca, asma o fenómeno de Raynaud.

8.4. Neuromoduladores

Los neuromoduladores con eficacia demostrada en la migraña son el topiramato¹⁵⁻¹⁹ y el ácido valproico³²⁻³⁸ (**NE-I; GR-A**). Existe evidencia de alta calidad sobre la eficacia de ambos fármacos en la profilaxis de la migraña, especialmente con topiramato, tanto en migraña episódica como crónica³⁵.

A pesar de su eficacia demostrada, el uso de neuromoduladores está limitado por su mala tolerabilidad, los riesgos durante el embarazo y la recomendación de evitarlos en mujeres en edad fértil que no utilicen anticonceptivos altamente efectivos^{1,35,39}.

El topiramato se desaconseja en mujeres en edad fértil debido al alto riesgo de malformaciones congénitas, retraso del crecimiento intrauterino y trastornos del neurodesarrollo^{40,41}. Es obligatorio informar a las pacientes sobre estos riesgos y la necesidad de emplear anticonceptivos de alta eficacia durante el tratamiento y hasta 4 semanas después de suspenderlo. Además, se debe advertir de que el topiramato a dosis superiores a 100 mg puede reducir la efectividad de los anticonceptivos hormonales. El topiramato no debe utilizarse en pacientes con glaucoma, litiasis renal o depresión. Entre los efectos secundarios destacan pérdida de apetito (y de peso), parestesias, problemas cognitivos y litiasis renal.

El uso de valproato se desaconseja en pacientes con migraña por su teratogenia y la necesidad de realizar analíticas sanguíneas durante el tratamiento³⁹⁻⁴². El valproato no debe utilizarse en mujeres con capacidad para concebir, salvo que los demás tratamientos no sean eficaces o no se toleren, por su teratogenia demostrada (defectos del tubo neural, defectos cardiovasculares y genitourinarios y alteraciones de neurodesarrollo). Su uso en varones también se desaconseja. Recientemente se ha comunicado un mayor riesgo de trastornos del neurodesarrollo en hijos de varones tratados con valproato en los 3 meses previos a la concepción⁴². En los pacientes que van a recibir valproato es obligado informar sobre este riesgo, valorar con los pacientes varones la necesidad de usar medidas anticonceptivas, incluso para su pareja, mientras usan valproato y durante al menos 3 meses después de suspender el tratamiento, y evitar la donación de esperma durante el tratamiento y hasta 3 meses después de suspenderlo. Además, en pacientes tratados con valproato debe realizarse un seguimiento estrecho por el riesgo de plaquetopenia, pancreatitis o fallo hepático¹. Se debe realizar hemograma y pruebas de función hepática antes de empezar el tratamiento y, posteriormente, se recomiendan controles analíticos periódicos durante los 6 primeros meses.



En estudios abiertos la zonisamida ha mostrado cierta eficacia preventiva en la migraña (**NE-III; GR-C**) y la lamotrigina (50-200 mg/día) únicamente en la migraña con aura. Sin embargo, la evidencia es insuficiente para recomendar su uso.

8.5. Antagonistas del calcio

De todos los fármacos con propiedades antagonistas del calcio, la flunaricina es el único que ha demostrado su eficacia sobre el placebo en el tratamiento preventivo de la migraña y es el único recomendado^{1,4-7,44,45} (**NE-I; GR-A**). La flunaricina no debe utilizarse en pacientes con sintomatología depresiva o parkinsonismo. El uso de flunaricina se asocia al desarrollo de temblor, movimientos involuntarios de los músculos y rigidez muscular (parkinsonismo farmacológico), especialmente en pacientes de edad avanzada. No es recomendable utilizar flunaricina en pacientes con sobrepeso u obesidad porque con frecuencia produce aumento de apetito y ganancia de peso.

La evidencia sobre la eficacia del verapamilo, el nimodipino y el nicardipino es controvertida, por lo que estos fármacos no se recomiendan^{1,4-7,46}.

8.6. Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA-II)

El lisinopril⁴⁷ y el candesartán^{48,49} son tratamientos preventivos eficaces en pacientes con migraña (**NE-I; GR-B**). Ambos constituyen una alternativa terapéutica en pacientes con migraña e hipertensión y contraindicaciones o intolerancia a los β -bloqueantes. Ambos fármacos son potencialmente teratogénicos, especialmente cuando se utilizan en el segundo y tercer trimestre^{39,50}. Los IECA y los ARA-II deben evitarse en pacientes con hipotensión.

8.7. Antidepresivos

La amitriptilina es un fármaco de eficacia demostrada en la prevención de la migraña (**NE-I; GR-A**)^{51,52}. Está especialmente indicado en pacientes con migraña y trastornos de sueño o que combinan migraña y cefalea de tipo tensión. La amitriptilina no debe utilizarse en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho o dificultad para orinar, y a dosis altas pueden producirse trastornos del ritmo cardíaco e hipotensión ortostática.

La venlafaxina, un antidepresivo con acción dual (inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina), es eficaz en el tratamiento preventivo de la migraña

(NE-II; GR-B)⁵³ y podría ser una opción útil para personas con migraña y depresión o para personas con migraña y cefalea de tipo tensión que no toleran la amitriptilina.

La duloxetine, otro antidepresivo de acción dual, podría ser eficaz en la prevención de migraña⁵⁴.

No se ha demostrado que otros antidepresivos como la fluoxetina sean eficaces en la prevención de la migraña, con una acción independiente de su efecto sobre la depresión comórbida, que es muy frecuente en la migraña.

8.8. Nutracéuticos

Diversos estudios han evaluado la eficacia de tratamientos alternativos que podrían ofrecer mejor tolerancia en comparación con otros fármacos preventivos orales inespecíficos⁵⁵. Entre ellos destacan el magnesio (400-600 mg/día)⁵⁶, la vitamina B₂ o riboflavina (400 mg/día)⁵⁷ y la coenzima Q10 (100 mg cada 8 horas)⁵⁸, que han demostrado ser eficaces y bien tolerados (NE-II; GR-C). El magnesio no se recomienda durante el embarazo debido a la incertidumbre sobre su posible toxicidad⁵⁵.

Algunos productos medicinales derivados de plantas, como el extracto de matricaria (*Tanacetum parthenium*) y la petasita (*Petasites hybridus*) han mostrado eficacia en la migraña, pero, a pesar de tratarse de productos naturales, no se recomiendan durante el embarazo⁵⁵. La petasita se ha relacionado con casos de insuficiencia hepática, atribuida a la presencia de alcaloides hepatotóxicos, por lo que su uso como preventivo en la migraña no está recomendado⁵⁵.

8.9. Elección del fármaco preventivo oral inespecífico

En los ensayos comparativos llevados a cabo entre los diferentes fármacos preventivos orales inespecíficos no ha habido diferencias significativas, por lo que cualquiera de ellos podría recomendarse, priorizando los fármacos con mayor nivel de evidencia. En pacientes con migraña y comorbilidades, los tratamientos preventivos orales inespecíficos pueden ofrecer un doble beneficio, actuando tanto sobre la migraña como sobre la enfermedad coexistente. Por tanto, cuando los tratamientos preventivos específicos no están disponibles, se recomienda considerar las comorbilidades del paciente para seleccionar fármacos orales inespecíficos que permitan tratar simultáneamente la migraña y la enfermedad asociada (NE-IV; GR-GECSN). Es razonable prescribir topiramato en pacientes con migraña y obesidad o con migraña y epilepsia; amitriptilina en casos de insomnio o depre-



sión; valproato en caso de trastorno bipolar o epilepsia; venlafaxina en pacientes con depresión o ansiedad generalizada, y candesartán o lisinopril en pacientes con migraña e hipertensión. No obstante, ciertas comorbilidades obligan a evitar algunos fármacos, como los β -bloqueantes, el candesartán o el lisinopril en pacientes con hipotensión; el valproato o la flunaricina si hay obesidad; los β -bloqueantes en el asma, o la flunaricina en pacientes con depresión. Además, es importante considerar la dosis de cada fármaco, ya que algunos, como la amitriptilina, requieren dosis más elevadas para el tratamiento de la depresión que para la prevención de la migraña, lo que aumenta el riesgo de efectos adversos. Por ello, debe evaluarse si un solo fármaco puede controlar eficazmente tanto la migraña como su comorbilidad, o si es necesario abordarlas por separado con tratamientos distintos^{4,5}.

8.10. Toxina botulínica tipo A

La toxina botulínica tipo A está indicada en el tratamiento de pacientes con migraña crónica (**NE-I; GR-A**), tras la publicación de los estudios PREEMPT^{59,60}. La eficacia debe evaluarse tras realizar como mínimo dos infiltraciones (una al menos con dosis de 195 U), y se puede valorar de forma individualizada la necesidad de llevar a cabo una tercera infiltración⁶¹ (**NE-IV; GR-GECSN**). En estudios abiertos se ha observado que la toxina botulínica tipo A podría ser eficaz en la migraña episódica de alta frecuencia, pero la ausencia de ensayos aleatorizados no permite recomendar su uso⁶².

La toxina botulínica tipo A es un tratamiento seguro y eficaz a largo plazo, pero se aconseja vigilar evolutivamente la aparición de atrofia muscular, sobre todo en la región temporal, y en los casos en los que aparezca, reducir la dosis en los músculos afectados⁶³.

Se han realizado estudios abiertos que comparan la eficacia de la toxina botulínica tipo A y la de fármacos preventivos orales o terapias anti-CGRP. Los estudios comparativos entre toxina botulínica tipo A y topiramato han mostrado una eficacia comparable, pero la toxina botulínica tipo A presenta un mejor perfil de tolerabilidad y mayor adherencia al tratamiento⁶⁴ (**NE-III**). En cuanto a la comparación con anticuerpos monoclonales anti-CGRP, únicamente se dispone de estudios recientes de vida real que sugieren que estos últimos son más eficaces que la toxina botulínica tipo A en la migraña crónica, con mayor proporción de respondedores y mayor reducción de los días de migraña mensual, siendo ambos fármacos bien tolerados, puesto que ningún paciente abandonó el tratamiento por efectos adversos (**NE-III**)⁶⁵.

La excelente tolerabilidad de la toxina botulínica tipo A y la ausencia de interacciones con otros fármacos la convierte en un fármaco ideal para el tratamiento combinado^{22,25}. Estudios retrospectivos recientes muestran que combinada con terapias anti-CGRP es más eficaz que la monoterapia con cualquiera de ellos, sin aumentar los efectos adversos^{22,25,66}. La toxina botulínica tipo A puede considerarse razonablemente segura durante el embarazo⁶⁷ y el procedimiento de infiltración está bien definido⁶⁸ (**Anexo I**).

8.11. Bloqueos occipitales

Los bloqueos del nervio occipital con anestésicos locales han demostrado ser eficaces en la prevención de la migraña (sobre todo en la migraña crónica) a corto y largo plazo, reduciendo la frecuencia e intensidad de la cefalea⁶⁹⁻⁷¹ (**NE-I**). El bloqueo occipital representa una opción terapéutica útil para obtener un beneficio rápido y puede combinarse con cualquier fármaco preventivo específico o inespecífico. Los bloqueos occipitales con lidocaína representan una opción terapéutica muy útil durante el embarazo⁴ (**NE-III; GR-C**).

9. FÁRMACOS ESPECÍFICOS: TERAPIAS DIRIGIDAS CONTRA EL PÉPTIDO RELACIONADO CON EL GEN DE LA CALCITONINA

Los fármacos preventivos específicos o terapias anti-CGRP incluyen anticuerpos monoclonales que bloquean el CGRP circulante (eptinezumab, fremanezumab, y galcanezumab) o su receptor (erenumab), así como antagonistas orales del receptor de CGRP (rimegepant y atogepant). A diferencia de los tratamientos preventivos orales inespecíficos, las terapias anti-CGRP han sido diseñadas específicamente para la migraña y actúan sobre un mecanismo clave de su fisiopatología^{1,4-7}.

La evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de las terapias anti-CGRP en la prevención de la migraña es significativamente mayor que la de los tratamientos preventivos inespecíficos^{4-6,20,72}. Las terapias anti-CGRP han sido evaluadas en pacientes con migraña episódica y crónica, con uso excesivo de medicación sintomática y en aquellos refractarios a otras terapias preventivas no específicas^{4-6,20,72}. La única excepción es el rimegepant, que en la actualidad no está indicado en la migraña crónica, ya que su estudio pivotal⁷³ excluyó a pacientes con más de 18 días de cefalea al mes. Además, en comparación con los tratamientos preventivos orales inespecíficos, las terapias anti-CGRP inician su efecto de forma más precoz y presentan un excelente perfil de tolerabilidad, lo que reduce la tasa de abandono y mejora la adherencia^{4-6,20,72}.



La superioridad de las terapias anti-CGRP también está sustentada por estudios comparativos directos^{26,27} (**NE-I; GR-A**). El estudio HER-MES²⁶ demostró que el erenumab presenta una menor proporción de pacientes que abandonan el tratamiento por efectos adversos (10,6 % vs. 38,9 %) y una mayor proporción de pacientes con una reducción del 50 % o mayor de los días de migraña (55,4 % vs. 31,2 %), en comparación con el topiramato. El estudio APPRAISE evaluó la eficacia, tolerabilidad, adherencia y satisfacción del paciente con erenumab frente a fármacos preventivos orales inespecíficos en la migraña episódica tras el fracaso de uno o dos tratamientos previos²⁷. Se observó que los pacientes tratados con erenumab alcanzaron una tasa de adherencia significativamente superior a los 12 meses (56,2 % vs. 16,8 %), con menores tasas de abandono por efectos adversos (2,9 % vs. 23,3 %) y una mayor reducción de los días de migraña en comparación con los pacientes tratados con preventivos orales inespecíficos (-4,32 vs. -2.65; $p < 0,001$).

Desde el punto de vista económico, aunque las terapias anti-CGRP tienen un mayor coste inicial, su capacidad para reducir el uso de recursos sanitarios y mejorar la productividad laboral las convierte en una opción coste-efectiva a largo plazo^{9,74} (**NE-III**).

Los datos en vida real respaldan el inicio temprano del tratamiento con terapias anti-CGRP, ya que su eficacia es mayor cuando se administran en fases iniciales de la enfermedad, cuando la frecuencia de la migraña y la discapacidad son menores^{10,75} (**NE-II**).

Los fármacos específicos para la migraña, por su mecanismo de acción, no ofrecen beneficios adicionales en las comorbilidades de la migraña (como ocurre con los fármacos inespecíficos), aunque, al reducir la frecuencia de los ataques, pueden mejorar síntomas secundarios como la ansiedad o el bajo estado de ánimo⁷⁶.

Según la ficha técnica, las terapias anti-CGRP con anticuerpos monoclonales y atogepant pueden prescribirse para la prevención de la migraña en pacientes que sufren migraña 4 días o más al mes y, en el caso de rimegepant, solo está indicado en migraña episódica (4-14 días al mes). Sin embargo, la financiación por el sistema público está restringida a pacientes con al menos 8 días de migraña al mes (migraña episódica de alta frecuencia o migraña crónica) y que hayan fracasado al menos a tres tratamientos preventivos inespecíficos previos a dosis adecuadas y durante al menos 3 meses, siendo uno de ellos la toxina botulínica tipo A en caso de migraña crónica. La evidencia científica acumulada y la experiencia de uso en vida real en los últimos años respaldan que las terapias anti-CGRP deben considerarse preventivos de primera línea en pacientes con 4 días o más de migraña al mes, como recomiendan las principales sociedades científicas internacionales^{20,72} (**NE-I; GR-A**).

9.1. Anticuerpos monoclonales contra el péptido relacionado con el gen de la calcitonina

Todos los anticuerpos monoclonales anti-CGRP (erenumab, eptinezumab, fremanezumab, galcanezumab) han demostrado eficacia sobre placebo en el tratamiento de la migraña episódica y crónica⁷⁷⁻⁸⁴ (**NE-I; GR-A**), con independencia de que haya un uso excesivo de analgésicos, y existe también evidencia de su eficacia en la migraña resistente a tratamiento⁸⁵⁻⁸⁹.

Las principales características de los anticuerpos monoclonales se resumen en la **tabla IV**.

Tabla IV. Principales características de los anticuerpos frente al péptido relacionado con el gen de la calcitonina				
	Erenumab	Fremanezumab	Galcanezumab	Eptinezumab
Vía de administración	Subcutánea	Subcutánea	Subcutánea	Intravenosa
Frecuencia	Mensual	Mensual/ trimestral	Mensual	Trimestral
Dosis (mg)	70 o 140	225/mes o 675/trimestral	240 al inicio, 120/mes	100-300
Anticuerpo	Humano	Humanizado	Humanizado	Humanizado
Diana	Receptor CGRP	CGRP ligando	CGRP ligando	CGRP ligando
Tipo de IgG	IgG ₂	IgG ₂	IgG ₄	IgG ₁

CGRP: péptido relacionado con el gen de la calcitonina; Ig: inmunoglobulina.

A diferencia de los tratamientos preventivos orales, la respuesta a los anticuerpos anti-CGRP puede aparecer de forma temprana, ya en la primera semana, no es necesario un incremento progresivo de dosis y la tolerabilidad es excelente, comparable a la del placebo⁷⁷⁻⁸⁹.

La vía de administración del eptinezumab es intravenosa, mientras que el erenumab, el fremanezumab y el galcanezumab se administran por vía subcutánea. La periodicidad de administración del eptinezumab es trimestral, y en el caso de erenumab, fremanezumab y galcanezumab, se recomienda administrar una dosis



mensual, si bien el fremanezumab puede también administrarse cada 3 meses. El galcanezumab requiere la administración de una dosis inicial doble (240 mg) para continuar posteriormente con 120 mg/mes.

Dado su gran peso molecular, los anticuerpos monoclonales anti-CGRP no atraviesan la barrera hematoencefálica, por lo que no causan efectos adversos sobre el sistema nervioso central. Además, al no sufrir metabolismo hepatorenal (se eliminan por el retículo endoplásmico), no son esperables interacciones farmacológicas (como ocurre con los preventivos orales inespecíficos o los gepantes), daño hepático o renal. En términos de seguridad, no se han descrito efectos adversos graves⁷⁷⁻⁸⁹, y la eficacia y seguridad se mantienen a largo plazo⁸⁹. Se recomienda evitar el uso de los anticuerpos durante el embarazo y la lactancia, aunque en los casos registrados hasta la fecha de exposición a anticuerpos monoclonales anti-CGRP no se han detectado problemas en el parto o malformaciones⁹⁰. Las pacientes en tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-CGRP deben saber que tienen que transcurrir al menos 5 meses tras la última dosis de medicación para quedarse embarazadas.

En la migraña con respuesta inadecuada a un anticuerpo monoclonal anti-CGRP, la evidencia sobre el beneficio de cambiar a otro es limitada, aunque la experiencia en vida real sugiere que el cambio de monoclonal puede ser eficaz en más del 30 % de los pacientes, por lo que se recomienda considerarlo^{91,92} (**NE-III; GR-C**).

9.2. Gepantes

Los gepantes son fármacos preventivos específicos por vía oral con efecto antagonistas sobre el receptor de CGRP⁹³. El atogepant está indicado en pacientes con migraña episódica y crónica, mientras que el rimegepant solo está indicado en la migraña episódica⁹³ (**NE-I; GR-A**). El uso de gepantes no está recomendado durante el embarazo o la lactancia. No obstante, a diferencia de los anticuerpos monoclonales anti-CGRP, su vida media corta (11 horas) permite que solo sea necesario esperar 3 días antes de intentar quedarse embarazada. A diferencia de los preventivos orales inespecíficos, con los gepantes no es necesario un incremento progresivo de dosis, el efecto puede observarse en la primera semana y la tolerabilidad es mejor^{4-6,20,72}.

9.2.1. Atogepant

En estudios fase III⁹⁴⁻⁹⁶ el atogepant redujo significativamente los días de migraña al mes en pacientes con migraña episódica y crónica, en comparación con placebo

(NE-I; GR-A). La respuesta clínica se observó desde el primer día de tratamiento. Los efectos adversos son infrecuentes y en general no obligan al abandono del tratamiento. Los efectos secundarios más habituales (en más del 5 % de pacientes) son estreñimiento (6,9-10,9 %), náuseas (6-8 %) e infecciones del tracto respiratorio superior (3,9-5,7 %). Otros efectos secundarios (en menos del 5 % de pacientes) incluyen fatiga, somnolencia y pérdida de peso. El porcentaje de pacientes que abandonó el tratamiento por eventos adversos fue muy bajo, oscilando entre el 2 % y el 5 % (1-3 % en el grupo placebo). La reacción adversa que dio lugar a la interrupción del tratamiento con más frecuencia fueron las náuseas. El atogepant es también eficaz en pacientes con migraña resistente a tratamientos preventivos inespecíficos⁹⁶, y existe evidencia de eficacia y seguridad tras un 1 año de seguimiento⁹⁷.

La dosis recomendada es de 60 mg una vez al día, aunque en pacientes con insuficiencia renal grave o terminal o que usan inhibidores potentes del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) o del polipéptido transportador de aniones orgánicos, se reduce a 10 mg una vez al día⁵⁹. El atogepant se debe evitar en pacientes con insuficiencia hepática grave.

9.2.2. Rimegepant

En estudios fase II-III⁷³ el rimegepant redujo significativamente los días de migraña al mes en comparación con placebo, observándose la respuesta en la primera semana de tratamiento **(NE-I; GR-A)**. Los efectos adversos son similares a los del placebo, siendo el más frecuente (aunque en menos del 5 % de casos) las náuseas. La tasa de abandono por efectos adversos fue comparable en el grupo de rimegepant y en el grupo de placebo (< 2 %). Existen datos de eficacia y seguridad tras 1 año de tratamiento⁹⁸. El rimegepant, no ha sido evaluado específicamente en pacientes con migraña crónica, ya que su estudio pivotal⁴² excluyó a pacientes con más de 18 días de cefalea al mes, por lo que en la actualidad solo está indicado para la migraña episódica.

La dosis recomendada de rimegepant es de 75 mg en días alternos. Este fármaco está también aprobado para el tratamiento de los ataques de la migraña, a una dosis máxima diaria de 75 mg al día. No se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática grave o enfermedad renal terminal, o el uso concomitante con inhibidores o inductores potentes del CYP3A4.

Recientemente se comparó la eficacia y seguridad del galcanezumab frente al rimegepant en la prevención de la migraña episódica⁹⁹. El criterio de valoración principal



fue la proporción de participantes que lograron una reducción del 50 % o mayor de los días de migraña al mes a los 3 meses. Ambos fármacos fueron eficaces en la prevención de migraña, sin que observasen diferencias significativas en la eficacia o la proporción de pacientes que desarrollaron efectos adversos⁹⁹ (**NE-II; GR-B**).

9.3. Elección del fármaco preventivo específico

La elección entre las distintas terapias anti-CGRP debe basarse fundamentalmente en el tipo de migraña y las preferencias individuales del paciente (**NE-IV; GR-GECSN**). En la actualidad no pueden establecerse diferencias relevantes en términos de eficacia, ya que la información basada en estudios comparativos es escasa. Los efectos adversos de todas las terapias anti-CGRP son leves y muy similares entre los distintos fármacos, aunque el estreñimiento es algo más frecuente con erenumab, y el atogepant puede asociarse con más frecuencia a la aparición de náuseas. En relación con el tipo de migraña, el rimegepant solo está aprobado para la prevención de la migraña episódica, mientras que los anticuerpos monoclonales anti-CGRP y el atogepant pueden utilizarse tanto en la migraña episódica como en la crónica. Por tanto, la elección de la terapia anti-CGRP debe considerar las preferencias del paciente en cuanto a la vía de administración (oral, subcutánea o intravenosa), el esquema posológico (dosis diaria, cada 48 horas, mensual o trimestral) o el deseo próximo de embarazo, ya que en pacientes tratados con anticuerpos monoclonales se debe retrasar la concepción al menos 5 meses desde la última administración. Es importante tener en cuenta que los anticuerpos monoclonales anti-CGRP carecen de interacciones farmacológicas.

10. NEUROMODULACIÓN

La neuromodulación no invasiva del nervio supraorbitario y la estimulación magnética transcraneal de pulso simple tienen una eficacia moderada en la prevención de la migraña¹⁰⁰ (**NE-II; GR-B**). La estimulación del nervio vago no ha demostrado eficacia en ninguno de los ensayos clínicos realizados, por lo que no se recomienda en la prevención de la migraña (**NE-I; GR-A**). La neuromodulación invasiva de nervios occipitales no se considera un tratamiento preventivo eficaz en la migraña, por lo que su uso se desaconseja¹⁰⁰ (**NE-I; GR-A**).

Recientemente se ha desarrollado un dispositivo de neuromodulación eléctrica remota para el tratamiento agudo y preventivo de la migraña. Se aplica en la parte superior del brazo cada 48 horas, activando la modulación condicionada del dolor, un

mecanismo analgésico endógeno descendente. En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, el uso del dispositivo cada 48 horas durante 8 semanas mostró una reducción significativa en los días de migraña, tanto episódica como crónica, con excelente tolerabilidad¹⁰¹. La neuromodulación eléctrica remota es una opción potencialmente eficaz en la prevención de migraña (**NE-I; GR-B**), que por su perfil de seguridad podría ser útil en mujeres embarazadas y en adolescentes.

Bibliografía

1. Duncan CW, Silberstein SD. Evidence-based preventive treatment of migraine. *Handb Clin Neurol*. 2024;199:219-41.
2. Buse DC, Sakai F, Matharu M, et al. Characterizing gaps in the preventive pharmacologic treatment of migraine: Multi-country results from the CaMEO-I study. *Headache*. 2024;64(5):469-81.
3. Pascual J, Núñez M, Panni T, Díaz-Cerezo S, Novick D, Ciudad A. Burden and Unmet Needs in Migraine Patients: Results from the OVERCOME (Spain) Study. *Pain Ther*. 2023;12(5):1209-20.
4. Belvís R, Irimia P, González N, et al. Documento de consenso de la Sociedad Española de Neurología (SEN), Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SEMFYC), Sociedad de Medicina de Atención Primaria (SEMERGEN) y Asociación Española de Migraña y Cefalea (AEMICE) sobre el tratamiento de la migraña. *Med Clin (Barc)* 2024;163(4):e1-e10.
5. Puledra F, Sacco S, Diener HC, et al. International Headache Society Global Practice Recommendations for Preventive Pharmacological Treatment of Migraine. *Cephalalgia*. 2024;44(9):3331024241269735.
6. Ailani J, Burch RC, Robbins MS; Board of Directors of the American Headache Society. The American Headache Society Consensus Statement: Update on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache*. 2021;61(7): 1021-39.
7. Eigenbrodt AK, Ashina H, Khan S, et al. Diagnosis and management of migraine in ten steps. *Nat Rev Neurol*. 2021;17(8):501-14.
8. Silberstein SD, Winner PK, Chmiel JJ. Migraine preventive medication reduces resource utilization. *Headache*. 2003;43(3):171-8.
9. Lázaro-Hernández C, Caronna E, Rosell-Mirmi J, et al. Early and annual projected savings from anti-CGRP monoclonal antibodies in migraine prevention: a cost-benefit analysis in the working-age population. *J Headache Pain*. 2024;25(1):21.
10. Caronna E, Gallardo VJ, Egeo G, et al; EUREkA study group. Redefining migraine prevention: early treatment with anti-CGRP monoclonal antibodies enhances response in the real world. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2024;95(10):927-37.



11. Diener HC, Tassorelli C, Dodick DW, et al.; International Headache Society Clinical Trials Committee. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of migraine attacks in episodic migraine in adults. *Cephalalgia*. 2020;40(10):1026-44.
12. Tassorelli C, Diener HC, Dodick DW, et al.; International Headache Society Clinical Trials Standing Committee. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of chronic migraine in adults. *Cephalalgia*. 2018;38(5):815-32.
13. Barbanti P, Aurilia C, Egeo G, et al.; Italian Migraine Registry study group. Late Response to Anti-CGRP Monoclonal Antibodies in Migraine: A Multicenter Prospective Observational Study. *Neurology*. 2023;101(11):482-8.
14. Silberstein SD, Dodick DW, Aurora SK, et al. Percent of patients with chronic migraine who responded per onabotulinumtoxinA treatment cycle: PREEMPT. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(9):996-1001.
15. Ziegeler C, Mehnert J, Asmussen K, May A. Central effects of erenumab in migraine patients: An event-related functional imaging study. *Neurology*. 2020;95(20):e2794-e2802.
16. Diener HC, Agosti R, Allais G, et al; TOPMAT-MIG-303 Investigators Group. Cessation versus continuation of 6-month migraine preventive therapy with topiramate (PROMPT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2007;6(12):1054-62.
17. Pascual J, El Berdei Y, Gómez-Sánchez JC. How many migraine patients need prolonged (>1 year) preventive treatment? Experience with topiramate. *J Headache Pain*. 2007;8(2):90-3.
18. Raffaelli B, Terhart M, Overeem LH, et al. Migraine evolution after the cessation of CGRP(-receptor) antibody prophylaxis: a prospective, longitudinal cohort study. *Cephalalgia*. 2022;42(4-5):326-34.
19. Vernieri F, Brunelli N, Messina R, et al. Discontinuing monoclonal antibodies targeting CGRP pathway after one-year treatment: an observational longitudinal cohort study. *J Headache Pain*. 2021;22(1):154.
20. Sacco S, Amin FM, Ashina M, et al. European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene related peptide pathway for migraine prevention - 2022 update. *J Headache Pain*. 2022;23(1):67.
21. Silberstein SD, Dodick DW, Lindblad AS, 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.
22. Pellesi L, García-Azorín D, Rubio-Beltrán E, et al. Combining treatments for migraine prophylaxis: the state-of-the-art. *J Headache Pain*. 2024;25(1):214.
23. Pascual J, Rivas MT, Leira R. Testing the combination beta-blocker plus topiramate in refractory migraine. *Acta Neurol Scand*. 2007;115(2):81-3.

24. Cohen JM, Dodick DW, Yang R, et al. Fremanezumab as Add-On Treatment for Patients Treated With Other Migraine Preventive Medicines. *Headache*. 2017;57(9):1375-84.
25. Scuteri D, Tonin P, Nicotera P, et al. Pooled Analysis of Real-World Evidence Supports Anti-CGRP mAbs and OnabotulinumtoxinA Combined Trial in Chronic Migraine. *Toxins (Basel)*. 2022;14(8):529.
26. Reuter U, Ehrlich M, Gendolla A, et al. Erenumab versus topiramate for the prevention of migraine - A randomised, double-blind, active-controlled phase 4 trial. *Cephalalgia*. 2022;42(2):108-18.
27. Pozo-Rosich P, Dolezil D, Paemeleire K, et al. Early use of erenumab vs non-specific oral migraine preventives: The APPRAISE Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2024;81(5):461-70.
28. Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, Gillard P, Hansen RN, Devine EB. Adherence to oral migraine-preventive medications among patients with chronic migraine. *Cephalalgia*. 2015;35(6):478-88.
29. Irimia P, García-Azorín D, Núñez M, et al. Persistence, use of resources and costs in patients under migraine preventive treatment: the PERSEC study. *J Headache Pain*. 2022;23(1):78.
30. Versijpt J, Deligianni C, Hussain M, et al. European Headache Federation (EHF) critical re-appraisal and meta-analysis of oral drugs in migraine prevention - part 4: propranolol. *J Headache Pain*. 2024;25(1):119.
31. Sharp RP, Gales BJ. Nebivolol versus other beta blockers in patients with hypertension and erectile dysfunction. *Ther Adv Urol*. 2017;9(2):59-63.
32. Brandes JL, Saper JR, Diamond M, et al; MIGR-002 Study Group. Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291(8):965-73.
33. Diener HC, Tfelt-Hansen P, Dahlof C, 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(8):943-50.
34. Silberstein SD, Neto W, Schmitt JJ, Jacobs D. Topiramate in migraine prevention: results of a large controlled trial. *Arch Neurol*. 2004;61(4):490-5.
35. Raffaelli B, García-Azorín D, Boucherie DM, et al. European Headache Federation (EHF) critical reappraisal and meta-analysis of oral drugs in migraine prevention - part 3: topiramate. *J Headache Pain*. 2023;24(1):134.
36. Freitag FG, Collins SD, Carlson HA, et al; Depakote ER Migraine Study Group. A randomized trial of divalproex sodium extended-release tablets in migraine prophylaxis. *Neurology*. 2002;58(11):1652-9.
37. Klapper J. Divalproex sodium in migraine prophylaxis: a dose-controlled study. *Cephalalgia*. 1997;17(2):103-8.
38. Mathew NT, Saper JR, Silberstein SD, et al. Migraine prophylaxis with divalproex. *Arch Neurol*. 1995;52(3):281-6.



39. González-García N, Díaz de Terán J, López-Veloso AC, et al. Headache: pregnancy and breastfeeding Recommendations of the Spanish Society of Neurology's Headache Study Group. *Neurologia*. 2022;37(1):1-12.
40. Madley-Dowd P, Ahlqvist VH, Forbes H, et al. Antiseizure medication use during pregnancy and children's neurodevelopmental outcomes. *Nat Commun*. 2024;15(1):9640.
41. Hernández-Díaz S, Straub L, Bateman BT, et al. Risk of autism after prenatal topiramate, valproate, or lamotrigine exposure. *NEngl J Med*. 2024;390(12):1069-79.
42. Wise J. Valproate: Men planning a family should seek advice in light of neurodevelopmental disorders risk in children, says regulator. *BMJ*. 2024;384:q122.
43. Pascual J, Caminero AB, Mateos V, et al. Preventing disturbing migraine aura with lamotrigine: an open study. *Headache*. 2004;44:1024-8.
44. Stubberud A, Flaaen NM, McCrory DC, Pedersen SA, Linde M. Flunarizine as prophylaxis for episodic migraine: a systematic review with meta-analysis. *Pain*. 2019;160(4):762-72.
45. Deligianni CI, Sacco S, Ekizoglu E, et al. European Headache Federation (EHF) critical re-appraisal and meta-analysis of oral drugs in migraine prevention-part 2: flunarizine. *J Headache Pain*. 2023;24(1):128.
46. Silberstein SD, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. 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(17):1337-45.
47. Schrader H, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G. Prophylactic treatment of migraine with angiotensin converting enzyme inhibitor (lisinopril): randomised, placebo controlled, crossover study. *BMJ*. 2001;322(7277):19-22.
48. Tronvik E, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G. Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;289(1):65-9.
49. García-Azorín D, Martínez-Badillo C, Camiña Muñoz J, et al. Candesartan Spanish Response-prediction and Tolerability study in migraine. *Cephalalgia*. 2024;44(4):3331024241248833.
50. Alwan S, Polifka JE, Friedman JM. Angiotensin II receptor antagonist treatment during pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2005;73(2):123-30.
51. Couch JR; Amitriptyline Versus Placebo Study Group. Amitriptyline in the prophylactic treatment of migraine and chronic daily headache. *Headache*. 2011;51(1):33-51.
52. Lampl C, Versijpt J, Amin FM, et al. European Headache Federation (EHF) critical re-appraisal and meta-analysis of oral drugs in migraine prevention-part 1: amitriptyline. *J Headache Pain*. 2023;24(1):39.

53. Ozyalcin SN, Talu GK, Kiziltan E, Yucel B, Ertas M, Disci R. The efficacy and safety of venlafaxine in the prophylaxis of migraine. *Headache*. 2005;45(2):144-52.
54. Young WB, Bradley KC, Anjum MW, Gebeline-Myers C. Duloxetine prophylaxis for episodic migraine in persons without depression: a prospective study. *Headache*. 2013;53(9):1430-7.
55. Rajapakse T, Gantenbein AR. Nutraceuticals in migraine. *Handb Clin Neurol*. 2024;199:125-144.
56. Von Luckner A, Riederer F. Magnesium in migraine prophylaxis - Is there an evidence-based rationale? A systematic review. *Headache*. 2018;58(2):199-209.
57. Schoenen J, Jacquy J, Lenaerts M. Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis. A randomized controlled trial. *Neurology*. 1998;50(2):466-70.
58. Sándor PS, Di Clemente L, Coppola G, et al. Efficacy of coenzyme Q10 in migraine prophylaxis: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2005;64(4):713-5.
59. Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, 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.
60. Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, 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.
61. Gago-Veiga AB, Santos-Lasaosa S, Cuadrado ML, et al. Evidence and experience with onabotulinumtoxinA in chronic migraine: Recommendations for daily clinical practice. *Neurologia*. 2019;34(6):408-17.
62. Alpuente A, Gallardo VJ, Torres-Ferrus M, Álvarez-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):1464-1470.
63. Navarro-Pérez MP, González-Quintanilla V, Muñoz-Vendrell A, et al. Long-term safety of OnabotulinumtoxinA treatment in chronic migraine patients: a five-year retrospective study. *Front Neurol*. 2024;15:1417831.
64. Rothrock JF, Adams AM, Lipton RB, 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.
65. Wang YF, Yang FC, Chen LA, et al. Comparative effectiveness and tolerability of calcitonin gene-related peptide (CGRP) monoclonal antibodies and onabotulinumtoxinA in chronic migraine: A multicenter, real-world study in Taiwan. *Eur J Neurol*. 2024;31(9):e16372.
66. Salim A, Hennessy E, Sonneborn C, et al. Synergism of Anti-CGRP Monoclonal Antibodies and OnabotulinumtoxinA in the Treatment of Chronic Migraine: A Real-World Retrospective Chart Review. *CNS Drugs*. 2024;38(6):481-91.
67. Brin MF, Kirby RS, Slavotinek A, et al. Pregnancy Outcomes in Patients Exposed to OnabotulinumtoxinA Treatment: A Cumulative 29-Year Safety Update. *Neurology*. 2023;101(2):e103-e113.



68. 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(9):1406-18.
69. Cuadrado ML, Aledo-Serrano Á, Navarro P, 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.
70. Chowdhury D, Tomar A, Deorari V, Duggal A, Krishnan A, Koul A. Greater occipital nerve blockade for the preventive treatment of chronic migraine: A randomized double-blind placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 2023;43(2):3331024221143541.
71. Mustafa MS, Bin Amin S, Kumar A, et al. Assessing the effectiveness of greater occipital nerve block in chronic migraine: a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol*. 2024;24(1):330.
72. Charles AC, Digre KB, Goadsby PJ, Robbins MS, Hershey A; American Headache Society. Calcitonin gene-related peptide-targeting therapies are a first-line option for the prevention of migraine: An American Headache Society position statement update. *Headache*. 2024;64(4):333-341.
73. Croop R, Lipton RB, Kudrow D, et al. Oral rimegepant for preventive treatment of migraine: a phase 2/3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2021;397(10268):51-60.
74. Tepper SJ, Schwedt TJ, Vo P, et al. Healthcare costs and resource utilization in patients with migraine treated with erenumab: A retrospective, non-interventional study using claims data from the United States. *Headache*. 2023;63(10):1423-36.
75. Hong JB, Lange KS, Fitzek M, et al. Impact of a reimbursement policy change on treatment with erenumab in migraine - a real-world experience from Germany. *J Headache Pain*. 2023;24(1):144.
76. Silvestro M, Tessitore A, Orologio I, et al. Galcanezumab effect on "whole pain burden" and multidimensional outcomes in migraine patients with previous unsuccessful treatments: a real-world experience. *J Headache Pain*. 2022;23(1):69.
77. Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y, et al. A controlled trial of erenumab for episodic migraine. *N Engl J Med*. 2017;377(22):2123-32.
78. Tepper S, Ashina M, Reuter U, 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.
79. Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, et al. Effect of fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;319(19):1999-2008.
80. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, et al. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. *N Engl J Med*. 2017;377(22):2113-22.

81. Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q, Carter JN, Ailani J, Conley RR. Evaluation of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: The EVOLVE-1 Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2018;75(9):1080-8.
82. 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):e2221-e2221.
83. Ashina M, Saper J, Cady R, et al. Eptinezumab in episodic migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled study (PROMISE-1). *Cephalalgia.* 2020;40(3):241-54.
84. Lipton RB, Goadsby PJ, Smith J, et al. Efficacy and safety of eptinezumab in patients with chronic migraine: PROMISE-2. *Neurology.* 2020;94(13):e1365-e1377.
85. Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M, et al. Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. *Lancet.* 2018;392(10161):2280-7.
86. Ferrari MD, Diener HC, Ning X, 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.
87. Mulleners WM, Kim BK, Láinez MJA, et al. Safety and efficacy of galcanezumab in patients for whom previous migraine preventive medication from two to four categories had failed (CONQUER): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet Neurol.* 2020;19(10):814-25.
88. Ashina M, Lanteri-Minet M, Pozo-Rosich P, et al. Safety and efficacy of eptinezumab for migraine prevention in patients with two-to-four previous preventive treatment failures (DELIVER): a multi-arm, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet Neurol.* 2022;21(7):597-607.
89. Ashina M, Goadsby PJ, Reuter U, et al. Long-term efficacy and safety of erenumab in migraine prevention: Results from a 5-year, open-label treatment phase of a randomized clinical trial. *Eur J Neurol.* 2021;28(5):1716-25.
90. Nosedá R, Bedussi F, Gobbi C, Ceschi A, Zecca C. Safety profile of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene-related peptide system in pregnancy: Updated analysis in VigiBase®. *Cephalalgia.* 2023;43(4):3331024231158083.
91. Overeem LH, Peikert A, Hofacker MD, et al. Effect of antibody switch in non-responders to a CGRP receptor antibody treatment in migraine: A multi-center retrospective cohort study. *Cephalalgia.* 2022;42(4-5):291-301.
92. Jaimes A, Gómez A, Pajares O, Rodríguez-Vico J. Effectiveness of switching strategies in CGRP monoclonal antibody therapy for migraine: A retrospective cohort study. *Headache.* 2025;65(4):619-30.
93. Caronna E, Alpuente A, Torres-Ferrus M, Pozo-Rosich P. CGRP monoclonal antibodies and CGRP receptor antagonists (Gepants) in migraine prevention. *Handb Clin Neurol.* 2024;199:107-24.



94. Ailani J, Lipton RB, Goadsby PJ, et al; ADVANCE Study Group. Atogepant for the preventive treatment of migraine. *N Engl J Med*. 2021;385(8):695-706.
95. Pozo-Rosich P, Ailani J, Ashina M, et al. Atogepant for the preventive treatment of chronic migraine (PROGRESS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;402(10404):775-85.
96. Tassorelli C, Nagy K, Pozo-Rosich P, et al. Safety and efficacy of atogepant for the preventive treatment of episodic migraine in adults for whom conventional oral preventive treatments have failed (ELEVATE): a randomised, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet Neurol*. 2024;23(4):382-92.
97. Ashina M, Tepper SJ, Reuter U, et al. Once-daily oral atogepant for the long-term preventive treatment of migraine: Findings from a multicenter, randomized, open-label, phase 3 trial. *Headache*. 2023;63(1):79-88.
98. Croop R, Berman G, Kudrow D, et al. A multicenter, open-label long-term safety study of rimegepant for the acute treatment of migraine. *Cephalalgia*. 2024;44(4):3331024241232944.
99. Schwedt TJ, Myers Oakes TM, Martínez JM, et al. Comparing the efficacy and safety of galcanezumab versus rimegepant for prevention of episodic migraine: results from a randomized, controlled clinical trial. *Neurol Ther*. 2024;13(1):85-105.
100. Belvís R, Irimia P, Seijo-Fernández F, et al. Neuromodulación en cefaleas y neuralgias craneofaciales. *Guía de la Sociedad Española de Neurología y de la Sociedad Española de Neurocirugía. Neurología*. 2021;36(1):61-79.
101. Tepper SJ, Rabany L, Cowan RP, et al. Remote electrical neuromodulation for migraine prevention: A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Headache*. 2023;63(3):377-89.

OTROS ASPECTOS EN EL MANEJO DE LA MIGRAÑA

5

Coordinadoras

M. Torres Ferrús y A. B. Gago Veiga

Autores

**D. Moreno Ajona, V. Obach Baurier
y N. P. Riesco Pérez**



1. INTRODUCCIÓN

En este capítulo se tratarán las principales recomendaciones no farmacológicas y hábitos de vida para el paciente con migraña que tienen por objetivo minimizar factores potencialmente desencadenantes de las crisis o factores de cronificación. Asimismo, se revisará el abordaje terapéutico que debemos considerar en las principales comorbilidades asociadas. Dados los escasos estudios diseñados específicamente para una subpoblación con migraña, los grados de recomendación se han centrado, en la mayoría de los apartados, en la evidencia científica disponible para la población general.

2. RECOMENDACIONES GENERALES Y HÁBITOS DE VIDA

Estas recomendaciones deberían facilitarse a todo paciente con migraña, independientemente del número de episodios, como complemento de la terapéutica farmacológica o para pacientes que no la toleran. Igualmente, están dentro de un estilo de vida saludable que no solo mejorarán esta patología, sino que beneficiarán al paciente en todo su conjunto, y esto, sin duda, repercutirá en un mayor bienestar.

En la **tabla I** se resumen las recomendaciones generales y sobre hábitos de vida para personas con migraña.

2.1. Ejercicio físico e higiene postural

Múltiples factores promovidos por el ejercicio favorecen el control del dolor, tanto por reducir las vías neuroinflamatorias –incluyendo al péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP)– como por mejorar globalmente el estado de salud del propio paciente, al mejorar su perfil vascular, reducir el sobrepeso, favorecer un sueño más reparador o mejorar su estado anímico gracias al aumento de la producción serotoninérgica¹.

Aunque la calidad de la evidencia es limitada², la mayoría de las revisiones que analizaron el efecto del entrenamiento aeróbico en pacientes con migraña muestran que es posible reducir tanto la intensidad como la duración y la frecuencia de las crisis; si bien actualmente existe un conocimiento escaso de cuál es la pauta óptima como terapia preventiva. Centrándonos en lo más investigado^{3,4}, los mejores resultados se obtienen con la práctica de *ejercicio aeróbico* (p. ej., montar en bicicleta, elíptica o caminata rápida) durante 45 minutos, tres veces por semana, de forma continuada

**Tabla I. Recomendaciones generales y hábitos de vida para personas con migraña**

Ejercicio físico	• Realizar ejercicio aeróbico 45 minutos 3 veces por semana de forma continuada • Evitar el ejercicio extenuante, especialmente en personas no entrenadas • Mantener higiene postural: evitar posturas repetitivas, realizar pausas activas, mantener una postura correcta al estar sentado y de pie
Hábitos dietéticos	• Dieta saludable, priorizando el patrón de dieta mediterránea que incluye frutas, verduras, legumbres, frutos secos, aceite de oliva, proteínas magras y cereales integrales • Mantener regularidad en las comidas, evitar el ayuno • Evitar las dietas específicas y el suprimir alimentos sin evidencia clara de que sean desencadenantes de crisis • Mantener una hidratación adecuada • Limitar el consumo de cafeína a un máximo de 200 mg/día • Evitar el consumo de alcohol
Salud laboral	• Mantener un ambiente de trabajo con menos exposición a luces brillantes, ruidos y olores, y mejorar la calidad del aire • Ajustar la demanda laboral, flexibilizar horarios y evitar turnos extendidos • Facilitar la modificación de horarios laborales en pacientes con migraña crónica o grave • Promover la educación y el apoyo laboral, así como el acceso a tratamiento para crisis
Terapia hormonal	• Los progestágenos son la opción más segura y beneficiosa en mujeres con migraña • Los anticonceptivos hormonales combinados en régimen extendido podrían ser beneficiosos especialmente en mujeres con cefalea por privación de estrógenos • Valorar el riesgo del uso de anticonceptivos hormonales en mujeres con migraña con aura y factores de riesgo vascular, especialmente con dosis altas de estrógenos

(NE-II, GR-B). Recientemente se ha comenzado a estudiar el papel beneficioso del *ejercicio anaeróbico* en la migraña⁵; de hecho, el complementar con ejercicios de fuerza incrementa además la masa muscular y previene la pérdida de densidad ósea. Sin embargo, también se ha demostrado que el ejercicio extenuante puede ser un factor desencadenante en algunos pacientes, por la disfunción analgésica que genera al reducir el umbral del dolor, por lo que las personas no entrenadas deben adquirir este hábito de manera progresiva y, si es posible, personalizada⁶ (NE-IV).

Es importante transmitir que este objetivo será difícilmente alcanzable en una situación de migraña crónica o ciertas comorbilidades (p. ej., trastorno del ánimo, otros síndromes de dolor crónico), que precisarán terapia específica concomitante, un ajuste de expectativas y poco a poco ir introduciendo la práctica deportiva. Es muy importante evitar otros factores que pudieran favorecer la aparición de una crisis como son la deshidratación, las altas temperaturas o la hipoglucemia.

Aunque la influencia que pueden tener ciertas posturas o la tensión muscular (especialmente en la musculatura craneocervical y la espalda alta) sobre la migraña no está clara, las recomendaciones generales de *higiene postural* son fundamentales, especialmente en personas que pasan mucho tiempo en posturas repetitivas o forzadas. Acciones como evitar estar en la misma postura por mucho tiempo; mantener una postura recta al estar sentado, con los pies apoyados, los brazos paralelos al escritorio y la pantalla a la altura de los ojos; distribuir el peso al estar de pie y realizar pausas activas (caminar o realizar ejercicios de estiramiento para cuello o espalda alta), pueden reducir el riesgo de lesiones u otros dolores crónicos que se han descrito como factores de cronificación de la migraña⁷ (**NE-III; GR-B**).

2.2. Hábitos dietéticos

Las dietas saludables (como el patrón de dieta mediterránea, donde predominen las frutas, las verduras, las legumbres, los frutos secos, el aceite de oliva y los cereales integrales, y en la que se modera el consumo de proteínas de origen animal, priorizando el pescado y las carnes blancas, así como reduciendo los ultraprocesados y los fritos), la regularidad de las comidas (evitando el ayuno) y la pérdida de peso en pacientes con sobrepeso u obesidad han demostrado que se asocian a una mejoría en el control de la migraña⁸ (**NE-II; GR-B**).

Las dietas específicas, como por ejemplo la dieta cetogénica^{9,10} (**NE-II**) o con bajo índice glucémico para evitar las fluctuaciones¹¹ (**NE-III**), no están actualmente recomendadas debido a que están respaldadas por una evidencia muy modesta. No está indicada tampoco la dieta sin gluten en pacientes sin una enfermedad celiaca diagnosticada¹² (**NE-IV**) o las dietas para la regulación de la microbiota¹³ (**NE-IV**). No se debería recomendar la supresión de alimentos específicos (p. ej., chocolate, queso, nueces, cítricos, carnes procesadas, glutamato sódico, aspartamo, alimentos grasos) de una forma generalizada en la consulta^{14,15} (**NE-II**), ya que solo en un pequeño porcentaje de pacientes realmente un alimento en concreto es el factor desencadenante. En este sentido, es importante destacar que en ocasiones puede que la preferencia por ciertos alimentos no sea realmente un desencadenante, sino un síntoma premonitorio¹⁶.



En relación con el consumo de bebidas, un consumo de agua adecuado se ha vinculado con un mejor control de la migraña^{17,18} (**NE-II; GR-B**). La relación entre cafeína y bebidas estimulantes y dolor de cabeza es compleja. Aunque puede ser beneficioso para el tratamiento agudo de la migraña, su consumo excesivo puede empeorar el cuadro y llevar a su cronificación¹⁹. La recomendación general es limitar el consumo de cafeína a un máximo de 200 mg/día (equivalente a dos tazas de café)²⁰ (**NE-II; GR-B**), siempre de forma progresiva, ya que la supresión brusca puede desencadenar cefalea²¹ (**NE-I**).

Por último, el alcohol, especialmente el vino tinto²² (**NE-III**), es otro de los factores desencadenantes clásicos, al promover la inflamación neurógena. Si bien se han visto algunas incongruencias en los estudios que pueden deberse a sesgos tan relevantes como que los pacientes con migraña han limitado su toma, no debemos recomendar nunca su consumo¹⁴ (**NE-II**).

2.3. Salud laboral

La migraña y sus comorbilidades tienen un impacto negativo en la productividad laboral. De forma inversa, existen factores relacionados con el lugar de trabajo que pueden tener un impacto negativo en el control de los síntomas de migraña, incrementando la discapacidad asociada.

A pesar de que no existen estudios concluyentes, las adaptaciones del entorno y la atmósfera de trabajo pueden ayudar a disminuir la pérdida de productividad relacionada con la migraña. Un ambiente de trabajo amable para las personas con migraña incluye adaptaciones físicas como reducción de la exposición a luces brillantes, ruidos y olores. La mejora de la calidad del aire y la accesibilidad a los baños están asociadas de manera positiva con la productividad²³ (**NE-IV**).

Es recomendable ajustar la demanda laboral, minimizar la carga de trabajo y agregar flexibilidad al horario laboral, evitando turnos extendidos²³ (**NE-IV**). El trabajo por turnos o los turnos nocturnos podrían impactar en los ritmos circadianos y contribuir a la cronificación de la migraña, por lo que es importante facilitar la posibilidad de modificar horarios laborales, especialmente en aquellos pacientes con migraña crónica o más grave²⁴ (**NE-IV**).

Por último, es importante crear una atmósfera de apoyo en el trabajo, proporcionar educación y garantizar el acceso a la atención y tratamiento de las crisis cuando sea necesario^{23,25} (**NE-III; GR-B**).

2.4. Terapia hormonal

La administración de hormonas sexuales exógenas puede cambiar el curso de la migraña induciendo migraña *de novo* y aura *de novo*, o empeorando la migraña previa, pero también puede mejorar la migraña, particularmente aquellas crisis relacionadas con la menstruación²⁶.

En caso de ser necesarios los tratamientos hormonales con finalidad anticonceptiva o médica, los datos disponibles, aunque muy limitados, indican que los progestagenos (orales, vaginales o transdérmicos) son la opción que puede ofrecer un beneficio más evidente en el curso de la migraña y la más segura a nivel vascular (**NE-II; GR-B**).

Los anticonceptivos hormonales combinados en régimen extendido, ya sea por vía oral, vaginal o transdérmica, parecen ser una estrategia más beneficiosa en comparación con los de régimen en intervalos, por lo que serían recomendables en aquellas mujeres con cefalea por privación de estrógenos, especialmente en aquellas que ya experimentan cefalea o migraña durante el intervalo sin píldoras, y debería valorarse su riesgo-beneficio en aquellas mujeres con migraña con aura o factores de riesgo vascular, intentando buscar la dosis más baja de estrógenos y preferentemente formulaciones no orales, con el fin de reducir la biodisponibilidad sistémica²⁷ (**NE-IV**).

3. TRASTORNOS DEL ESTADO DEL ÁNIMO EN PERSONAS CON MIGRAÑA

Existe una relación entre la migraña y algunos trastornos psiquiátricos, especialmente los trastornos del estado de ánimo como son la depresión mayor, los trastornos de ansiedad y, en menor medida, el trastorno bipolar²⁸. Esta asociación adquiere una gran relevancia en la práctica clínica, ya que los trastornos anímicos pueden condicionar la evolución de la migraña (el desarrollo de síntomas depresivos puede indicar un manejo subóptimo de aquella), facilitar su cronificación e influir en la respuesta al tratamiento²⁹.

La presencia de trastornos del ánimo en pacientes con migraña no debe impedir la recomendación e implementación de un tratamiento agudo y preventivo específico para la migraña siguiendo las recomendaciones generales de las guías de práctica clínica.



En la **tabla II** se resumen las recomendaciones en el tratamiento de los trastornos del estado de ánimo en pacientes con migraña.

Tabla II. Recomendaciones en el tratamiento de los trastornos del estado de ánimo en pacientes con migraña			
	Fármacos con probable utilidad en la migraña y los trastornos del estado de ánimo	Fármacos que pueden empeorar los trastornos del estado del ánimo	Otras recomendaciones
Depresión	• ISRS • ISRSN(venlafaxina) • Amitriptilina	• Flunarizina • Topiramato • β-bloqueantes	• Abordaje multidisciplinar considerando la terapia psicológica • Si depresión grave: tratamiento coordinado con salud mental
Ansiedad	• ISRS • ISRSN • Pregabalina • β-bloqueantes	• β-bloqueantes	• Abordaje multidisciplinar considerando la terapia psicológica • Si ansiedad grave: tratamiento coordinado con salud mental • No recomendados los β-bloqueantes (si coexiste depresión)
Trastorno bipolar	• Topiramato • Valproato • Lamotrigina	• ISRS • ISRSN	• Tratamiento coordinado con salud mental

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

3.1. Migraña y depresión

Hasta el 50 % de las personas con migraña pueden desarrollar depresión, presentando un riesgo entre dos y cuatro veces mayor que la población general, especialmente los pacientes con migraña crónica. La ideación suicida es también más alta en los pacientes con migraña, relacionándose con la frecuencia e intensidad de las crisis. Por otro lado, las personas con depresión presentan entre dos y tres veces

más riesgo de padecer migraña y de que esta se cronifique³⁰. Aunque la relación epidemiológica entre migraña y depresión es clara y se ha asociado a mecanismos neuroquímicos compartidos (sistemas serotoninérgico y dopaminérgico) así como a factores genéticos y ambientales comunes, no se conocen con certeza los mecanismos fisiopatológicos³¹.

En lo que respecta al tratamiento de los síntomas depresivos en pacientes con migraña, actualmente no existe un algoritmo terapéutico específico. Se han de tener en cuenta las siguientes recomendaciones generales³²:

- Se aconseja un abordaje multidisciplinar, en el que adquieren relevancia las medidas no farmacológicas como la terapia psicológica³³ (**NE-I; GR-A**), especialmente en pacientes con altos niveles de estrés y ansiedad. Algunas de las intervenciones que se pueden recomendar son la terapia cognitivo-conductual, la biorretroalimentación (*biofeedback*) y las técnicas de relajación como la meditación, el *mindfulness* o el yoga.
- Cuando los síntomas depresivos sean leves, se puede indicar la monoterapia para la prevención de la migraña y de la comorbilidad psiquiátrica. Sin embargo, en casos con síntomas graves, como en pacientes con depresión mayor, es necesario pautar un tratamiento conjuntamente con un especialista en salud mental y utilizar tratamientos específicos para ambas patologías (**NE-I; GR-A**).
- En la elección del tratamiento deben priorizarse aquellos fármacos antidepressivos con eficacia demostrada en la migraña u otros preventivos con datos favorables sobre los síntomas depresivos:
 - Los *inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)* como el escitalopram, la sertralina o la paroxetina constituyen el tratamiento de elección para la depresión mayor, considerando su buen perfil de eficacia y tolerabilidad³⁴ (**NE-I; GR-A**), si bien es cierto que los datos de eficacia como terapia preventiva de migraña son más limitados³⁵ (**NE-IV**).
 - Los *inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina y la noradrenalina (ISRSN)* son una buena alternativa para el tratamiento de la depresión, sobre todo en los casos de depresión mayor grave³⁶ (**NE-I; GR-A**). Dentro de este grupo, la venlafaxina ha demostrado utilidad en la prevención de la migraña.
 - Los *antidepresivos tricíclicos* como la amitriptilina presentan un alto nivel de evidencia para el tratamiento preventivo de la migraña³⁷ (**NE-I; GR-A**), pero no se consideran tratamientos de primera línea en pacientes con depresión grave, especialmente por sus efectos adversos. Además, las dosis utilizadas habitualmente para el tratamiento de la depresión son mayores que las recomendadas para la migraña.



- Se desaconseja el uso de fármacos que pueden agravar los síntomas depresivos como la flunarizina y el topiramato³⁸. La evidencia sobre una posible asociación entre los β -bloqueantes y la depresión es controvertida, por lo que se recomienda su uso con precaución³⁸.

3.2. Migraña y ansiedad

Los pacientes con migraña tienen un riesgo entre dos y cinco veces mayor que la población general de sufrir un trastorno de ansiedad, asociándose también a síntomas depresivos³⁹.

Se cree que los principales mecanismos implicados en esta comorbilidad incluyen factores genéticos, ambientales y neurotransmisores compartidos, principalmente la disfunción serotoninérgica⁴⁰. Algunos pacientes con migraña pueden presentar síntomas de somatización o miedo anticipatorio, lo que lleva a incrementar las conductas de evitación sobre los factores precipitantes de la migraña.

En lo que respecta al abordaje terapéutico, siguiendo las recomendaciones generales, es recomendable un enfoque multidisciplinar personalizado, combinando el tratamiento farmacológico con otras intervenciones que incluyan la terapia psicológica³³ (**NE-I; GR-A**). Pueden ser beneficiosas otras estrategias que favorezcan el control de ambas entidades, como la realización de ejercicio físico, técnicas de relajación y, en algunos casos, fisioterapia. En caso de síntomas de ansiedad graves, los pacientes deben ser tratados conjuntamente por un especialista en salud mental.

La farmacoterapia de primera línea en el trastorno de ansiedad generalizado son los *inhibidores de la recaptación de la serotonina*, principalmente los ISRS y los ISRSN, los cuales pueden ser útiles también en la prevención de la migraña⁴¹ (**NE-I; GR-A**). Algunos neuromoduladores como la *pregabalina* también son eficaces en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada⁴² (**NE-I; GR-B**) y pueden ser una alternativa en la profilaxis de la migraña⁴³ (**NE-IV**). Es conveniente tener en cuenta que los β -bloqueantes, que en ocasiones son prescritos para el tratamiento de la ansiedad y como profilaxis de la migraña, pueden empeorar los síntomas depresivos en caso de que coexistiesen⁴⁴ (**NE-III**).

3.3. Migraña y trastorno bipolar

La prevalencia de migraña es mayor en pacientes con trastorno bipolar, fundamentalmente en el tipo II y especialmente en las mujeres. Esta asociación constituye un

marcador de gravedad de su patología psiquiátrica, observándose mayores tasas de cicladores rápidos, episodios depresivos más graves y mayor riesgo de ansiedad y de suicidio en aquellos que presentan migraña⁴⁵.

Aunque se desconocen los mecanismos exactos que podrían estar implicados en esta comorbilidad, se ha propuesto una posible base genética y la disfunción de sistemas de neurotransmisores y de los canales de sodio y calcio⁴⁵. Esto último podría explicar la acción común de algunos fármacos antiepilépticos, útiles en ambos trastornos.

Entre los tratamientos utilizados como estabilizadores del ánimo en pacientes con trastorno bipolar, el *valproato* y el *topiramato* han demostrado ser eficaces también en la profilaxis de la migraña⁴⁶ (**NE-I; GR-A**). Aunque la evidencia científica es escasa, la *lamotrigina* (fármaco aprobado para el tratamiento de las recurrencias depresivas en la depresión bipolar) podría ser útil como preventivo de la migraña con aura⁴⁷ (**NE-III; GR-C**). Por el contrario, algunos antidepresivos como los ISRS, y especialmente los ISRSN, aumentan el riesgo de precipitar los episodios maníacos, por lo que deben evitarse⁴⁵ (**NE-III**).

4. TRASTORNOS DEL SUEÑO EN PERSONAS CON MIGRAÑA

La migraña y los trastornos del sueño son patologías muy prevalentes en la población general y coexisten con frecuencia. Los trastornos del sueño pueden presentarse tanto durante las crisis de migraña como interictalmente⁴⁸. El estrés y los cambios en los patrones de sueño, especialmente la mala calidad del sueño, son desencadenantes frecuentes de migraña⁴⁸ o síntomas premonitorios¹⁶. En algunos pacientes el sueño puede ser terapéutico, ayudando a resolver las crisis, especialmente en niños menores de 8 años, y algunos fármacos sedantes pueden usarse como coadyuvantes en el tratamiento agudo⁴⁹ (**NE-IV**).

Diversos estudios de actigrafía y polisomnografía respaldan la teoría de que los pacientes con migraña presentan una mala calidad del sueño, que además se asocia con una mayor gravedad de esta (mayor frecuencia e intensidad de los ataques de migraña). Esto favorecería la progresión de la enfermedad, facilitando la conversión de la migraña episódica en crónica⁵⁰ (**NE-III**).

Aunque se desconocen los mecanismos fisiopatológicos precisos que subyacen en esa relación⁵¹, la evidencia científica apoya la hipótesis de una fisiopatología



compartida entre la migraña y los trastornos del sueño⁵². Anatómicamente, se ha señalado al hipotálamo, cuya disfunción se asocia con el insomnio y con la fase prodrómica de la migraña. Además, neurotransmisores como la serotonina y la dopamina, neuropéptidos como las orexinas y el PACAP (polipéptido activador de la adenilato-ciclasa de la pituitaria), y hormonas como la hormona liberadora de gonadotropina o corticotropina, también están involucrados. Asimismo, el sistema glinfático, responsable de eliminar productos de degradación neuronal como el β -amiloide, podría estar implicado en ambas condiciones.

La prevalencia de los diferentes trastornos del sueño en pacientes con migraña ha sido evaluada en diversos estudios, siendo el insomnio, el síndrome de apnea obstructiva del sueño y el síndrome de piernas inquietas los que con mayor frecuencia se han relacionado con la migraña. Asimismo, las parasomnias, la narcolepsia y el bruxismo también se han vinculado, aunque de manera menos sólida. Una característica común a todos ellos es que con frecuencia están infradiagnosticados e infratratados⁵³.

En la **tabla III** se resumen las recomendaciones en la elección del tratamiento de la migraña en pacientes con trastornos del sueño.

4.1. Migraña e insomnio

La mayor parte de los pacientes con migraña refieren insomnio, siendo más prevalente en los que presentan migraña crónica. El insomnio se relaciona con un incremento en la intensidad de la cefalea, mayor frecuencia de ataques y mayor riesgo de cronificación, y esta asociación es independiente de la coexistencia de otras patologías como la ansiedad y la depresión^{54,55}.

En cuanto al abordaje terapéutico, la *terapia cognitivo-conductual* se considera primera línea de tratamiento para pacientes con insomnio crónico⁵⁶ (**NE-I; GR-A**) y ha demostrado también su efectividad en pacientes con insomnio y migraña, mejorando la calidad del sueño y reduciendo los ataques de migraña⁵⁷ (**NE-II**).

Por otra parte, la presencia de insomnio debe ser considerada durante la elección del tratamiento preventivo para la migraña, puesto que puede verse afectada por algunos fármacos⁵⁸:

- La *amitriptilina* a dosis bajas (10-25 mg) en toma nocturna puede ser una buena opción terapéutica por su efecto inductor del sueño si no existen contraindicaciones⁵⁹.

Tabla III. Recomendaciones en la elección del tratamiento de la migraña en pacientes con trastornos del sueño

	Fármacos con probable utilidad en la migraña y los trastornos sueño	Fármacos que podrían empeorar los trastornos del sueño	Otras recomendaciones
Insomnio	• Amitriptilina • Magnesio	• β-bloqueantes • Terapias combinadas con cafeína	• Terapia cognitivo-conductual • Evitar el consumo excesivo y tardío de cafeína • Toma nocturna de antidepresivos inductores del sueño • Toma matutina de antidepresivos disruptores del sueño
Apnea obstructiva del sueño	• Topiramato	• Amitriptilina • Flunarizina	• Presión positiva continua en la vía aérea • Tratamiento del sobrepeso y la obesidad
Síndrome de piernas inquietas		• Antieméticos antidopaminérgicos • Fármacos serotoninérgicos (ISRS, ISRSN, antidepresivos tricíclicos, etc.)	

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

- La *melatonina*, un nutracéutico que ha demostrado un beneficio modesto en la prevención de la migraña, podría usarse solo o en combinación con otros preventivos⁶⁰.

Se tratarán de evitar o se utilizarán a dosis bajas los β -bloqueantes lipofílicos (como el propranolol o el nebivolol), ya que podrían producir interferencia sobre el sueño. Se recomienda una posología nocturna de los tratamientos preventivos con posibles efectos inductores sobre el sueño (p. ej., amitriptilina). Debe evitarse



el consumo excesivo y tardío de cafeína (más allá de las 18:00 horas), así como su uso en analgésicos combinados, por su efecto estimulante. Del mismo modo se recomienda la administración matutina de los esteroides sistémicos, en caso de ser necesarios, por sus efectos disruptivos sobre el sueño⁶¹.

4.2. Migraña y apnea obstructiva del sueño

Las cefaleas matutinas frecuentes pueden ser un síntoma de apnea obstructiva del sueño y están directamente relacionadas con la hipoxemia y la hipercapnia. A pesar de que en estudios poblacionales no se ha demostrado una mayor prevalencia de apnea obstructiva del sueño en pacientes con migraña, se recomienda comprobar sistemáticamente la presencia de síntomas o signos atribuibles a esta patología y tratarla adecuadamente en el caso de que coexista.

Sin embargo, existe un subgrupo de pacientes con migraña que podrían presentar un mayor riesgo de apnea obstructiva del sueño, y son aquellos con obesidad. La obesidad se considera un factor de riesgo determinante para el desarrollo y progresión de la apnea obstructiva del sueño, y también se asocia con un riesgo incrementado de migraña, en particular migraña crónica⁶².

El tratamiento con *dispositivos de presión positiva continua* en la vía aérea para pacientes con apnea obstructiva del sueño no solo mejora la calidad del sueño⁶³ (**NE-I; GR-A**), sino que también ha demostrado mejorar la propia migraña (menor frecuencia, duración, intensidad, discapacidad asociada y consumo de medicación sintomática)^{53,64} (**NE-III**).

4.3. Migraña y síndrome de piernas inquietas

Algunos estudios han demostrado una asociación entre la migraña y el síndrome de piernas inquietas, con una prevalencia de prácticamente el doble de esta patología en pacientes con migraña con respecto a la población general. Además, esta relación parece ser bidireccional, presentando los pacientes con migraña síntomas de piernas inquietas más graves y viceversa⁶⁵.

Un aspecto importante a tener en cuenta es que ciertos medicamentos indicados en el tratamiento de la migraña pueden exacerbar los síntomas del síndrome de piernas inquietas, como los antieméticos antidopaminérgicos o los antidepresivos, al incrementar las concentraciones de serotonina, por lo que deben evitarse o al menos usarse con precaución en estos pacientes.

5. SÍNDROMES DE DOLOR CRÓNICO

La comorbilidad de la migraña con otros síndromes de dolor crónico es común. La migraña puede interferir en el diagnóstico y en el manejo de estos síndromes, potenciando la percepción del dolor y empeorando la calidad de vida.

En la **tabla IV** se resumen las recomendaciones para el tratamiento de la migraña asociada a otros trastornos de dolor crónico.

Tabla IV. Recomendaciones para el tratamiento de la migraña asociada a otros trastornos de dolor crónico	
No farmacológicas	• Intervenciones educativas que incluyan formación sobre neurofisiología del dolor, afrontamiento, relajación y autogestión • Los ejercicios de reeducación muscular, movilidad, control motor y aeróbicos pueden mejorar el dolor y la función cervical
Farmacológicas	• No se recomienda el uso crónico de antiinflamatorios no esteroideos, opioides o benzodicepinas • Antidepresivos y neuromoduladores • Bloqueo anestésico del nervio occipital mayor, punción seca de puntos gatillo • Infiltraciones de toxina botulínica (migraña crónica) • Ante la ausencia de evidencia específica, se recomienda seguir las recomendaciones generales para el tratamiento agudo y preventivo de la migraña

5.1. Migraña y fibromialgia

La fibromialgia es una enfermedad caracterizada por dolor crónico generalizado que el paciente localiza en el aparato locomotor. Además, existen otros síntomas asociados como trastornos del sueño, cansancio desproporcionado a la actividad realizada, alteraciones cognitivas, ansiedad o depresión⁶⁶.

La prevalencia de migraña en pacientes con fibromialgia podría llegar a ser de más del 50 %, mientras que otros estudios revelan que más del 30 % de los pacientes con migraña también padecen fibromialgia⁶⁷. Aunque son desconocidos, los mecanismos fisiopatológicos subyacentes de esta asociación apuntan a mecanismos de sensibilización central, caracterizados por una disminución generalizada de los umbrales de dolor en sujetos genéticamente predispuestos⁶⁷.



A pesar de la limitada evidencia disponible, se recomienda considerar los siguientes aspectos al planificar el tratamiento de pacientes con migraña y comorbilidad con otros síndromes de dolor crónico:

- Los pacientes deben recibir información sobre su enfermedad y participar en *intervenciones educativas* que incluyan formación sobre neurofisiología del dolor, afrontamiento, relajación y autogestión⁶⁶ (**NE-II; GR-B**).
- No se recomienda el uso crónico de antiinflamatorios no esteroideos (**NE-I; GR-A**), opioides o benzodiacepinas (**NE-III; GR-C**) en pacientes con fibromialgia, por la falta de evidencia sobre la efectividad y por el posible riesgo de dependencia y cronificación de la migraña⁶⁶.
- Ante la ausencia de evidencia suficiente sobre la eficacia y seguridad, actualmente no se puede recomendar ni desaconsejar ninguna estrategia farmacológica en el tratamiento de pacientes adultos con fibromialgia⁶⁶ (**NE-III; GR-C**).
- Aunque el uso de antidepresivos y antiepilépticos (como amitriptilina, venlafaxina o gabapentina) podría ser eficaz para el tratamiento preventivo de la migraña y los síntomas de la fibromialgia⁶⁸ (**NE-III; GR-C**), ante la falta de evidencia científica específica, actualmente el tratamiento de la migraña en pacientes con esta comorbilidad debe seguir las recomendaciones generales para el tratamiento agudo y preventivo de la migraña (**NE-IV; GR-GECSEN**).

5.2. Migraña y cervicalgia

El dolor cervical es una queja frecuente en pacientes con migraña. Existen estudios que han demostrado que la prevalencia de cervicalgia se correlaciona con la frecuencia de cefalea y, por tanto, es más prevalente en pacientes con migraña crónica. No se ha esclarecido si existe un vínculo causal entre cervicalgia y migraña, si la cervicalgia es un fenómeno secundario o incluso si es un síntoma premonitorio o acompañante de las crisis⁶⁹. Las aferencias nociceptivas de los músculos cervicales y la duramadre convergen en neuronas de segundo orden en el complejo trigémino-cervical. Debido a estas conexiones anatómicas, la activación de aferentes nociceptivos cervicales podría estar involucrada en la inducción y mantenimiento de las vías nociceptivas en pacientes con migraña⁶⁹.

En el manejo de los pacientes con migraña y dolor cervical crónico es importante tener en cuenta los siguientes aspectos:

- Es importante realizar un diagnóstico diferencial entre migraña asociada a cervicalgia y cefalea cervicogénica, en la que los pacientes presentan dolor

localizado en la región occipital o suboccipital, con irradiación a la cabeza (habitualmente unilateral), hombro o brazo y empeoramiento asociado a la limitación de los movimientos del cuello.

- Se deben implementar estrategias educativas sobre gestión del dolor, autocuidado y modificación de los estilos de vida, fomentando las combinaciones de ejercicio de reeducación muscular, movilidad, control motor y ejercicios aeróbicos, pues pueden mejorar el dolor y la función cervical⁷⁰ (**NE-II; GR-B**).
- A pesar de la evidencia limitada, la amitriptilina sigue siendo una estrategia preventiva aceptada para el tratamiento de la cervicalgia en personas con migraña⁷¹ (**NE-II; GR-B**).
- El bloqueo anestésico del nervio occipital mayor, la punción seca de puntos gatillo y la acupuntura pueden tener un efecto positivo sobre la frecuencia e intensidad de la migraña y la cervicalgia⁷¹ (**NE-III; GR-C**).
- Las infiltraciones de toxina botulínica no han demostrado eficacia para el tratamiento de la cervicalgia, pero existen datos que apoyan la mejora de la intensidad y discapacidad asociada al dolor cervical en pacientes migraña crónica (**NE-III; GR-C**).
- Ante la falta de evidencia en tratamientos específicos, el tratamiento de la migraña en pacientes con cervicalgia debe seguir las recomendaciones generales para el tratamiento agudo y preventivo de la migraña (**NE-IV; GR-GECSEN**).

6. TRASTORNOS DE LA ARTICULACIÓN TEMPOROMANDIBULAR

Bajo este término se engloba un gran número de trastornos de múltiples etiologías. Los trastornos de la articulación temporomandibular (ATM) se caracterizan por presentarse en forma de dolor de localización en la región preauricular, mandibular, temporal o en el oído, agravados por los movimientos mandibulares, parafunciones orales (bruxismo) o maniobras de provocación⁷².

No existe consenso entre las diferentes sociedades científicas para su clasificación, pero en general se distingue entre trastornos de la ATM, en los que el dolor puede desencadenarse tras la palpación de la musculatura masticatoria, o articulares, en los que además de dolor se objetiva la alteración de la función de la ATM con limitación funcional, crepitación y maloclusión⁷². Por último, la cefalea atribuida a trastornos de la ATM es considerada una cefalea secundaria en la Clasificación Internacional de Cefaleas⁷³. Aunque la fisiopatología de esta cefalea se ha asociado a la de la cefalea de tipo tensión, la comorbilidad de migraña y trastornos de la ATM es también frecuente y está presente hasta en el 40 % de los casos⁷⁴.



Es recomendable el manejo multidisciplinar de estos pacientes junto con dentistas, cirujanos maxilofaciales o especialistas en dolor orofacial.

En el tratamiento conservador de los trastornos de la ATM se recomiendan técnicas de autocuidado, que incluyen dieta blanda, reposo mandibular, evitar actividades parafuncionales, aplicación localizada de calor o frío, masajear los músculos afectados, reducir el estrés del estilo de vida y considerar el uso de analgésicos a corto plazo⁷⁵ (**NE-IV; GR-GECSSEN**). Se recomiendan estrategias de manejo no invasivas mediante valoración de férulas de descarga, realineamiento dental, terapia física y manual e intervención psicológica como tratamiento de primera línea⁷⁵ (**NE-IV; GR-GECSSEN**).

En cuanto al tratamiento farmacológico, se recomiendan ciclos cortos de analgésicos (vía oral o tópica) o benzodiacepinas. Existe escasa evidencia que respalde el tratamiento farmacológico de los trastornos crónicos de la ATM que incluyan antidepresivos tricíclicos, gabapentina o propranolol, o relajantes musculares como ciclobenzaprina, orfenadrina, tizanidina o metocarbamol para el dolor miofascial relacionado con el bruxismo⁷⁵ (**NE-III; GR-C**). La administración de inyección intramuscular de anestésico local o de toxina botulínica se recomienda en caso de mialgia relacionada con la hiperactividad muscular cuando fallan los tratamientos conservadores; actualmente todavía no existe un protocolo único⁷⁵ (**NE-IV; GR-C**), pero, dada su evidencia de eficacia en la migraña crónica, puede ser una opción para pacientes con migraña crónica y trastornos de ATM, en los que el tratamiento específico agudo y preventivo de la migraña no se debe demorar.

En la **tabla V** se resumen las recomendaciones para el tratamiento de los trastornos de la ATM.

7. MAREO, VÉRTIGO Y MIGRAÑA

El término *mareo* puede hacer referencia a síntomas muy diversos que incluyen vértigo, hipotensión ortostática, problemas de equilibrio, malestar general, niebla mental o *brainfog*, o incluso la propia cefalea.

El *vértigo* se define como una sensación de movimiento subjetiva o una alucinación de movimiento en ausencia de dicho movimiento. Puede ser espontáneo, posicional, provocado por un estímulo visual (vértigo visual) o por movimientos de la cabeza, y se incluye el mareo por movimientos de la cabeza junto con náuseas.

Tabla V. Recomendaciones para el tratamiento de los trastornos de la articulación temporomandibular

No farmacológicas	• Técnicas de autocuidado: dieta blanda, reposo mandibular, calor o frío local, automasaje • Férula de descarga • Realineamiento dental en casos de maloclusión • Terapia física y manual • Psicoterapia
Farmacológicas	• Analgésicos o benzodiacepinas (ciclos cortos) • Amitriptilina, propranolol, gabapentina • Relajantes musculares • Inyecciones de anestésico local • Infiltraciones de toxina botulínica

El vértigo espontáneo, a su vez, se puede diferenciar en vértigo externo o sensación de giro de objetos y vértigo interno o sensación de movimiento propio. La duración del episodio vertiginoso es un factor clave que ayuda al diagnóstico⁷⁶.

La exploración neurootológica ayuda a distinguir la migraña vestibular de otros síndromes vestibulares periféricos y centrales. Dicha exploración incluye el test de Unterberger, el test de alineamiento ocular (*cover-uncover*), la presencia de nistagmo, el seguimiento ocular lento, el seguimiento ocular sacádico, el test de impulso cefálico, maniobras vestibulares (Dix-Hallpike/Semont), la exploración cerebelosa y el test de ortostatismo.

Un estudio audiovestibular completo incluye pruebas audiovestibulares como el test de impulso cefálico analizado a través de vídeo (*video-head impulse test* o V-HIT), las pruebas calóricas y, en algunos casos, potenciales evocados miogénicos vestibulares (VEMP)^{77,78}.

El diagnóstico diferencial del vértigo en el paciente con migraña incluye la migraña vestibular y otros trastornos vestibulares.

La *migraña vestibular* consiste en la presencia de síntomas vestibulares que interfieren en la actividad diaria y que se asocian a cefalea o síntomas de migraña como fotofobia, fonofobia o aura. El 90 % de los pacientes con migraña vestibular padecen vértigo espontáneo de duración variable, y el 10 % describen episodios muy breves posicionales durante el movimiento de la cabeza o vértigo visual⁷⁹. Hay que tener en



cuenta que el vértigo ha demostrado ser un potente desencadenante de migraña⁸⁰, por lo que no es infrecuente que pacientes con una historia previa de migraña experimenten un empeoramiento de la migraña en el contexto de un síntoma vestibular⁸¹.

Por la duración de los episodios de vértigo espontáneo, la *enfermedad de Menière* es el principal diagnóstico diferencial de la migraña vestibular. La tríada de pérdida de audición, acúfeno y vértigo es característica de la enfermedad. La pérdida de audición es típicamente fluctuante y de frecuencias bajas⁸².

El vértigo posicional de segundos de duración es característico del *vértigo posicional paroxístico benigno*, en el que es habitual que el paciente refiera que se desencadena en la cama al girar la cabeza⁸³, y en el que las maniobras vestibulares son de gran utilidad⁷⁹.

Estas son las recomendaciones para el abordaje del vértigo⁸⁴ (**Tabla VI**):

- **Sedantes vestibulares (NE-IV, GR-GECSEN):**
 - *Ortopramidas (sulpirida)*: para el manejo agudo de síntomas graves; se recomienda una pauta a demanda, durante no más de 3 días seguidos, pues su uso a largo plazo puede cronificar los síntomas y, en caso de un daño vestibular, retrasar la recuperación.
 - *Antihistamínicos (dimenhidrinato y prometazina)*: para el manejo agudo de síntomas graves; no emplear durante más de 3 días seguidos.
 - *Calcioantagonistas (cinarizina)*: disminuyen la excitabilidad neuronal y mejoran la perfusión del laberinto.
- **Antieméticos.** Se puede considerar el uso de cinarizina, metoclopramida o domperidona para las náuseas (**NE-IV, GR-GECSEN**).
- **Tratamiento preventivo.** La literatura científica sugiere que los fármacos utilizados para el tratamiento preventivo de la migraña pueden usarse para tratar la migraña vestibular. La indicación de tratamiento preventivo debe realizarse siguiendo las indicaciones generales de tratamiento preventivo de pacientes

Tabla VI. Recomendaciones para el manejo del vértigo en pacientes con migraña

- Sedantes vestibulares (a demanda durante menos de 3 días)
- Antieméticos
- Migraña vestibular: fármacos preventivos de migraña
- Ejercicios de rehabilitación vestibular

con migraña, teniendo en cuenta la alta discapacidad que pueden provocar los ataques de migraña con síntomas vestibulares. En este grupo se incluyen:

- *Calcioantagonistas (flunarizina)*: disminuyen la excitabilidad neuronal y la perfusión del laberinto, y pueden reducir la frecuencia y gravedad de los episodios de vértigo en la migraña vestibular. Se trata de uno de los grupos más ampliamente estudiados en este contexto, lo que refuerza su potencial utilidad. Los efectos adversos más comunes son somnolencia y aumento de peso por incremento del apetito⁸⁵ (**NE-II; GR-B**).
- *Otros fármacos preventivos de migraña*: existe evidencia sobre el uso de amitriptilina, nortriptilina, propranolol, venlafaxina, topiramato, toxina botulínica y las terapias anti-CGRP en pacientes con migraña vestibular⁷⁶ (**NE-III; GR-C**).
- **Ejercicios de rehabilitación vestibular**. Están indicados en aquellos pacientes con déficits establecidos y aquellos con vértigo funcional asociado (mareo postural perceptual persistente)⁸⁶ (**NE-IV; GR-D**). Incluyen movimientos de la cabeza y los ojos en posición sentada o de pie (ejercicios de Cawthorne-Cooksey), ejercicios de equilibrio dinámico y ejercicios para mejorar la estabilidad al caminar. Es característico un empeoramiento de la sensación vertiginosa con los ejercicios. Debido a la sensibilidad al movimiento propia de la migraña⁷⁹ (**NE-IV**), los ejercicios de rehabilitación vestibular deberían indicarse una vez se haya tratado la cefalea.

8. RIESGO VASCULAR, OBESIDAD Y MIGRAÑA

8.1. Riesgo vascular y migraña

En estudios observacionales se ha demostrado que la migraña en sí misma, y particularmente la migraña con aura, supone un mayor riesgo de isquemia cerebral e infarto de miocardio^{87,88}, que se puede ver incrementado si el paciente asocia otras comorbilidades metabólicas y vasculares, como hipertensión, dislipemia, diabetes mellitus, obesidad, ser fumador o el uso de anticonceptivos hormonales.

Los pacientes con migraña deben seguir las medidas de prevención primaria de la enfermedad cardiovascular⁸⁹; si bien los pacientes con migraña y los fármacos utilizados para su tratamiento tienen particularidades que hay que tener en cuenta (**Tabla VII**):

- Por su efecto vasoconstrictor, no se aconseja el uso de ergóticos y triptanes para el tratamiento sintomático de la migraña en pacientes con enfermedad vascular o hipertensión mal controlada⁸⁷.

**Tabla VII. Particularidades en el manejo del riesgo vascular y la obesidad en personas con migraña**

	Fármacos con probable utilidad	Fármacos que pueden empeorar	Otras recomendaciones
Riesgo vascular	• β-bloqueantes • Candesartán • Lisinopril • Lasmiditán	• Ergóticos • Triptanes	• Medidas de prevención primaria de la enfermedad cardiovascular • Evitar anticonceptivos hormonales combinados (especialmente con dosis altas de estrógenos) y tabaquismo en mujeres con migraña con aura
Obesidad	• Topiramato • Zonisamida	• Flunarizina • Amitriptilina • Venlafaxina y desvenlafaxina	• Manejo multidisciplinar • Pérdida ponderal a través de modificación de comportamientos y estilos de vida • Terapia psicológica • Valorar tratamiento farmacológico, endoscópico o quirúrgico

- El uso de *terapias anti-CGRP*, ya sean anticuerpos monoclonales o gepantes, debe evaluarse cuidadosamente en pacientes con enfermedad vascular inestable o hipertensión arterial mal controlada, valorando siempre la relación riesgo-beneficio. En estos casos se recomienda mantener un control estricto de las cifras de presión arterial⁹⁰. No obstante, diversos estudios han demostrado que el empleo de estas terapias en la prevención de la migraña no se asocia con un incremento del riesgo de eventos cardiovasculares mayores, como infarto de miocardio, ictus, crisis hipertensivas, procedimientos de revascularización periférica o fenómeno de Raynaud. Estos hallazgos respaldan el perfil de seguridad cardiovascular de las terapias anti-CGRP, aunque se aconseja precaución en pacientes con patología cardiovascular significativa⁹¹.
- El *lasmiditán* es un agonista selectivo del receptor 5-HT_{1F}, desprovisto de actividad vasoconstrictora, lo que lo convierte en un fármaco de elección para el tratamiento agudo de la migraña en pacientes con contraindicación para los triptanes debido a enfermedad vascular⁹².

- En mujeres con migraña con aura se desaconseja el uso de contracepción hormonal (especialmente con dosis altas de estrógenos) y/o tabaquismo⁹³ **(NE-II)**.
- Hay *fármacos antihipertensivos* que han demostrado eficacia preventiva en la migraña, como algunos β -bloqueantes (propranolol, metoprolol, atenolol), lisinopril y candesartán. Este efecto dual puede ser beneficioso en pacientes con migraña e hipertensión arterial.

8.2. Obesidad y migraña

La relación de la migraña con la obesidad es bidireccional, fomentando su cronicación por mecanismos inflamatorios, hormonales y metabólicos; y, a su vez, la migraña contribuye al aumento de peso debido a la inactividad. El tejido adiposo, especialmente el visceral, promueve un estado inflamatorio crónico que sensibiliza el sistema trigémino-vascular, aumentando la frecuencia y gravedad de las crisis. Además, la obesidad altera el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal, lo que incrementa los niveles de cortisol, afectando al procesamiento del dolor y favoreciendo la resistencia a la insulina. Por último, en personas con obesidad, los desequilibrios hormonales, como los de leptina y estrógenos, también contribuyen a un aumento de las crisis, especialmente en mujeres⁹⁴ **(NE-IV)**.

Se muestran a continuación una serie de recomendaciones **(Tabla VII)**:

- Como en la población general, se aconseja un objetivo de pérdida ponderal para mejorar el perfil de riesgo de vascular⁸⁹ **(NE-I; GR-A)** y que puede tener impacto directo o indirecto (por modificación de los estilos de vida) sobre la frecuencia e intensidad de la migraña⁹⁵ **(NE-II)**.
- Se recomienda que el manejo de la obesidad sea multidisciplinar, con intervención de especialistas en medicina de familia, dietistas-nutricionistas, psicólogos clínicos, educadores, especialistas en actividad física o endocrinólogos, etc.⁹⁶ **(NE-II; GR-A)**.
- Las intervenciones para el manejo y control de la obesidad deben basarse en la combinación de la modificación del comportamiento (nutrición, ejercicio, estilo de vida), intervenciones psicológicas y, en el caso que sea necesario, tratamiento farmacológico, intervenciones endoscópicas o cirugía bariátrica⁹⁶ **(NE-II; GR-A)**.
- La obesidad es un factor de riesgo del síndrome de apneas del sueño. Se recomienda realizar una anamnesis dirigida a la detección de síntomas o signos atribuibles a las apneas del sueño o su valoración mediante polisomnografía en pacientes con migraña y sobrepeso u obesidad.



- El topiramato y la zonisamida son eficaces y seguros para el tratamiento preventivo de la migraña. Una proporción significativa de pacientes sometidos a la administración de topiramato puede mostrar pérdida de peso⁹⁷ (**NE-IV**). En los primeros estudios de vida real es posible que los gepantes también favorezcan este hecho⁹⁸ (**NE-II**).
- La flunarizina y los antidepresivos tricíclicos o los ISRSN para el tratamiento preventivo de la migraña se han asociado a ganancia ponderal, por lo que se recomienda su uso con precaución en pacientes con migraña y sobrepeso u obesidad.

Bibliografía

1. Irby MB, Bond DS, Lipton RB, Nicklas B, Houle TT, Penzien DB, et al. Aerobic exercise for reducing migraine burden: Mechanisms, markers, and models of change processes. *Headache*. 2016;56(2):357-69.
2. Varangot-Reille C, Suso-Martí L, Dubuis V, Cuenca-Martínez F, Blanco-Díaz M, Salar-Andreu C, et al. Exercise and manual therapy for the treatment of primary headache: An umbrella and mapping review. *Phys Ther* 2022;102(3):pzab308.
3. Krøll LS, Hammarlund CS, Linde M, Gard G, Jensen RH. The effects of aerobic exercise for persons with migraine and co-existing tension-type headache and neck pain. A randomized, controlled, clinical trial. *Cephalalgia*. 2018;38(12):1805-16.
4. Varkey E, Cider A, Carlsson J, Linde M. Exercise as migraine prophylaxis: a randomized study using relaxation and topiramate as controls. *Cephalalgia*. 2011;31(14):1428-38.
5. Ha W-S, Chu MK. Advances in exercise in the clinical trials of migraine: A scoping review. *Curr Pain Headache Rep*. 2024;28(8):753-67.
6. Annalisa G, Davide B, Marco A. Sport and migraine - A dynamic relationship. *Neurol Sci*. 2022;43(9):5749-51.
7. Instituto Nacional de Seguridad Salud y Bienestar en el Trabajo (España), Instituto de Biomecánica de Valencia. Manual para la evaluación y prevención de riesgos ergonómicos y psicosociales en la PYME. Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales; 2008. p. 1-76.
8. Moskatel LS, Zhang N. Migraine and diet: Updates in understanding. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2022;22(6):327-34.
9. Bongiovanni D, Benedetto C, Corvisieri S, Del Favero C, Orlandi F, Allais G, et al. Effectiveness of ketogenic diet in treatment of patients with refractory chronic migraine. *Neurol Sci*. 2021;42(9):3865-70.
10. Caprio M, Moriconi E, Camajani E, Feraco A, Marzolla V, Vitiello L, et al. Very-low-calorie ketogenic diet vs hypocaloric balanced diet in the prevention of high-frequency episodic migraine: the EMIKETO randomized, controlled trial. *J Transl Med*. 2023;21(1):692.

11. Evcili G, Utku U, Ögün MN, Özdemir G. Early and long period follow-up results of low glycemic index diet for migraine prophylaxis. *Agri*. 2018;30(1):8-11.
12. Beuthin J, Veronesi M, Grosberg B, Evans RW. Gluten-free diet and migraine. *Headache*. 2020;60(10):2526-9.
13. Crawford J, Liu S, Tao F. Gut microbiota and migraine. *Neurobiol Pain*. 2022;11(100090):100090.
14. Hindiyeh NA, Zhang N, Farrar M, Banerjee P, Lombard L, Aurora SK. The role of diet and nutrition in migraine triggers and treatment: A systematic literature review. *Headache*. 2020;60(7):1300-16.
15. Hoffmann J, Recober A. Migraine and triggers: post hoc ergo propter hoc? *Curr Pain Headache Rep*. 2013;17(10):370.
16. Karsan N, Bose P, Newman J, Goadsby PJ. Are some patient-perceived migraine triggers simply early manifestations of the attack? *J Neurol*. 2021;268(5):1885-93.
17. Khorsha F, Mirzababaei A, Togha M, Mirzaei K. Association of drinking water and migraine headache severity. *J Clin Neurosci* 2020;77:81-4.
18. Spigt M, Weerkamp N, Troost J, van Schayck CP, Knottnerus JA. A randomized trial on the effects of regular water intake in patients with recurrent headaches. *Fam Pract*. 2012;29(4):370-5.
19. Scher AI, Stewart WF, Lipton RB. Caffeine as a risk factor for chronic daily headache: a population-based study. *Neurology*. 2004;63(11):2022-7.
20. Nehlig A. Effects of coffee/caffeine on brain health and disease: What should I tell my patients? *Pract Neurol*. 2016;16(2):89-95.
21. Alstadhaug KB, Ofte HK, Müller KI, Andreou AP. Sudden caffeine withdrawal triggers migraine-A randomized controlled trial. *Front Neurol*. 2020;11:1002.
22. Onderwater GLJ, van Oosterhout WPJ, Schoonman GG, Ferrari MD, Terwindt GM. Alcoholic beverages as trigger factor and the effect on alcohol consumption behavior in patients with migraine. *Eur J Neurol*. 2019;26(4):588-95.
23. Begasse de Dhaem O, Gharedaghi MH, Bain P, Hettie G, Loder E, Burch R. Identification of work accommodations and interventions associated with work productivity in adults with migraine: A scoping review. *Cephalalgia*. 2021;41(6):760-73.
24. Leso V, Gervetti P, Mauro S, Macrini MC, Ercolano ML, Iavicoli I. Shift work and migraine: A systematic review. *J Occup Health*. 2020;62(1): e12116.
25. Asociación Española de Migraña y Cefalea. La migraña en el trabajo. Claves para promover un entorno laboral más inclusivo para personas con migraña. AEMICE; 2024.
26. Loder EW, Buse DC, Golub JR. Headache and combination estrogen-progestin oral contraceptives: integrating evidence, guidelines, and clinical practice. *Headache*. 2005;45(3):224-31.
27. Sacco S, Merki-Feld GS, Ægidius KL, Bitzer J, Canonico M, Gantenbein AR, et al. Effect of exogenous estrogens and progestogens on the course of migraine during reproductive age: a consensus statement by the European Headache



- Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESCRH). *J Headache Pain*. 2018;19(1):76.
28. Dresler T, Caratozzolo S, Guldolf K, Huhn JI, Loiacono C, Niiberg-Pikksööt T, et al; European Headache Federation School of Advanced Studies (EHF-SAS). Understanding the nature of psychiatric comorbidity in migraine: a systematic review focused on interactions and treatment implications. *J Headache Pain*. 2019;20(1):51.
 29. Seng EK, Seng CD. Understanding migraine and psychiatric comorbidity. *Curr Opin Neurol*. 2016;29(3):309-13.
 30. Bergman-Bock S. Associations between migraine and the most common psychiatric co-morbidities. *Headache*. 2018;58(2):346-53.
 31. Hamel E. Serotonin and migraine: biology and clinical implications. *Cephalalgia*. 2007;27(11):1293-300.
 32. Minen MT, Begasse de Dhaem O, Kroon van Diest A, Powers S, Schwedt TJ, Lipton R, et al. Migraine and its psychiatric comorbidities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(7):741-9.
 33. Hollon SD, Ponniah K. A review of empirically supported psychological therapies for mood disorders in adults. *Depress Anxiety*. 2010;27(10):891-932.
 34. Wagner G, Schultes MT, Titscher V, Teufer B, Klerings I, Gartlehner G. Efficacy and safety of levomilnacipran, vilazodone and vortioxetine compared with other second-generation antidepressants for major depressive disorder in adults: A systematic review and network meta-analysis. *J Affect Disord*. 2018;228:1-12.
 35. Jannini TB, Lorenzo GD, Bianciardi E, Niolu C, Toscano M, Ciocca G, et al. Off-label Uses of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs). *Curr Neuropharmacol*. 2022;20(4):693-712.
 36. Schmitt AB, Bauer M, Volz HP, Moeller HJ, Jiang Q, Ninan PT, et al. Differential effects of venlafaxine in the treatment of major depressive disorder according to baseline severity. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2009;259(6):329-39.
 37. Couch JR. Amitriptyline versus placebo study group. Amitriptyline in the prophylactic treatment of migraine and chronic daily headache. *Headache*. 2011;51:33-5.
 38. Silberstein SD, Dodick D, Freitag F, Pearlman SH, Hahn SR, Scher AI, et al. Pharmacological approaches to managing migraine and associated comorbidities – Clinical considerations for monotherapy versus polytherapy. *Headache*. 2007;47(4):585-99.
 39. Martin PR, Aiello R, Gilson K, Meadows G, Milgrom J, Reece J. Cognitive behavior therapy for comorbid migraine and/or tension-type headache and major depressive disorder: An exploratory randomized controlled trial. *Behav Res Ther*. 2015;73:8-18.
 40. Zhang M, Liu Y, Zhao M, Tang W, Wang X, Dong Z, et al. Depression and anxiety behaviour in a rat model of chronic migraine. *J Headache Pain*. 2017;18(1):27.
 41. Goodman WK, Bose A, Wang Q. Treatment of generalized anxiety disorder with escitalopram: pooled results from double-blind, placebo-controlled trials. *J Affect Disord*. 2005;87(2-3):161-7.

42. Hong JSW, Atkinson LZ, Al-Juffali N, Awad A, Geddes JR, Tunbridge EM, et al. Gabapentin and pregabalin in bipolar disorder, anxiety states, and insomnia: Systematic review, meta-analysis, and rationale. *Mol Psychiatry*. 2022 Mar;27(3):1339-49.
43. Pizzolato R, Villani V, Prosperini L, Ciuffoli A, Sette G. Efficacy and tolerability of pregabalin as preventive treatment for migraine: a 3-month follow-up study. *J Headache Pain*. 2011;12(5):521-5.
44. Archer C, Wiles N, Kessler D, Turner K, Caldwell DM. Beta-blockers for the treatment of anxiety disorders: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2024;368:90-9.
45. Saunders EF, Nazir R, Kamali M, Ryan KA, Evans S, Langenecker S, et al. Gender differences, clinical correlates, and longitudinal outcome of bipolar disorder with comorbid migraine. *J Clin Psychiatry*. 2014;75(5):512-9.
46. Vikelis M, Rapoport AM. Role of antiepileptic drugs as preventive agents for migraine. *CNS Drugs*. 2010;24(3):21-33.
47. Lampl C, Katsarava Z, Diener HC, Limmroth V. Lamotrigine reduces migraine aura and migraine attacks in patients with migraine with aura. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(12):1730-2.
48. Bertisch SM, Li W, Buettner C, Mostofsky E, Rueschman M, Kaplan ER, et al. Nightly sleep duration, fragmentation, and quality and daily risk of migraine. *Neurology*. 2020;94(5):e489-e496.
49. Aaltonen K, Hämäläinen ML, Hoppu K. Migraine attacks and sleep in children. *Cephalalgia*. 2000;20(6):580-4.
50. Vgontzas A, Li W, Mostofsky E, Mittleman MA, Bertisch SM. Baseline sleep quality, stress, and depressive symptoms, and subsequent headache occurrence in a six-week prospective cohort study of patients with episodic migraine. *Headache*. 2021;61(5):727-33.
51. Vgontzas A, Pavlović JM. Sleep Disorders and Migraine: Review of Literature and Potential Pathophysiology Mechanisms. *Headache*. 2018;58(7):1030-9.
52. Dauo M, Vgontzas A. Sleep symptoms in migraine. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2024;24(8):245-54.
53. Tiseo C, Vacca A, Felbush A, Filimonova T, Gai A, Glazyrina T, et al.; European Headache Federation School of Advanced Studies (EHF-SAS). Migraine and sleep disorders: a systematic review. *J Headache Pain*. 2020;21(1):126.
54. Kim J, Cho SJ, Kim WJ, Yang KI, Yun CH, Chu MK. Impact of migraine on the clinical presentation of insomnia: a population-based study. *J Headache Pain*. 2018;19(1):86.
55. Vgontzas A, Cui L, Merikangas KR. Are sleep difficulties associated with migraine attributable to anxiety and depression? *Headache*. 2008;48(10):1451-9.
56. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(2):307-49.



57. Smitherman TA, Walters AB, Davis RE, Ambrose CE, Roland M, Houle TT, et al. Randomized Controlled Pilot Trial of Behavioral Insomnia Treatment for Chronic Migraine With Comorbid Insomnia. *Headache*. 2016;56(2):276-91.
58. Vgontzas A, Pavlović J, Bertisch S. Sleep symptoms and disorders in episodic migraine: assessment and management. *Curr Pain Headache Rep*. 2023;27(10):511-20.
59. Bakker MH, Hugtenburg JG, Smits MG, van der Horst HE, Slottje P. Off-label low dose amitriptyline for insomnia disorder: Patient-reported outcomes. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2023;32(4):435-45.
60. Gonçalves AL, Martini Ferreira A, Ribeiro RT, Zukerman E, Cipolla-Neto J, Peres MF. Randomised clinical trial comparing melatonin 3 mg, amitriptyline 25 mg and placebo for migraine prevention. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(10):1127-32.
61. Patel R, Belousov M, Jani M, et al. Frequent discussion of insomnia and weight gain with glucocorticoid therapy: An analysis of Twitter posts. *NPJ Digit Med*. 2018;1:20177.
62. Buse DC, Rains JC, Pavlovic JM, Dasgupta N, Winokur C, Nenadic G, et al. Sleep Disorders Among People With Migraine: Results From the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study. *Headache*. 2019;59(1):32-45.
63. Batool-Anwar S, Goodwin JL, Kushida CA, Walsh JA, Simon RD, Nichols DA, et al. Impact of continuous positive airway pressure (CPAP) on quality of life in patients with obstructive sleep apnea (OSA). *J Sleep Res*. 2016;25(6):731-8.
64. Kallweit U, Hidalgo H, Uhl V, Sándor PS. Continuous positive airway pressure therapy is effective for migraines in sleep apnea syndrome. *Neurology*. 2011;76(13):1189-91.
65. Wang J, Gao Y, Liu L, Xu W, Zhang P, Liu Y, et al. The association between migraine and restless legs syndrome: an updated systematic review and meta-analysis. *Sleep Med*. 2019;57:21-9.
66. Rivera Redondo J, Díaz del Campo Fontecha P, Alegre de Miquel C, Almirall Bernabé M, Casanueva Fernández B, Castillo Ojeda C, etc. Recomendaciones SER sobre el manejo de los pacientes con fibromialgia autoría panel de expertos. Parte II: educación del paciente y formación de los profesionales. *Reumatología clínica*. 2022;18(5):260-5.
67. Giamberardino MA, Affaitati G, Martelletti P, Tana C, Negro A, Lapenna D, et al. Impact of migraine on fibromyalgia symptoms. *J Headache Pain*. 2015;17:28.
68. De Tommaso M. Migraine and fibromyalgia. *J Headache Pain* 2015;16(Suppl 1):A45.
69. Al-Khazali HM, Younis S, Al-Sayegh Z, Ashina S, Ashina M, Schytz HW. Prevalence of neck pain in migraine: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*. 2022;42(7):663-73.
70. Oskoui M, Pringsheim T, Billingshurst L, Potrebic S, Gersz EM, Gloss D, et al. Practice guideline update summary: Pharmacologic treatment for pediatric migraine prevention: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology*. 2019;93(11):500-9.
71. Al-Khazali HM, Krøll LS, Ashina H, Melo-Carrillo A, Burstein R, Amin FM, et al. Neck pain and headache: Pathophysiology, treatments and future directions. *Musculoskel Sci Pract* 2023;66(102804):102804.

72. Schiffman E, Ohrbach R, Truelove E, Look J, Anderson G, Goulet JP, et al. 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.
73. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211.
74. Byun SH, Min C, Yoo DM, Yang BE, Choi HG. Increased Risk of Migraine in Patients with Temporomandibular Disorder: A Longitudinal Follow-Up Study Using a National Health Screening Cohort. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(9):724.
75. Tran C, Ghahreman K, Huppa C, Gallagher JE. Management of temporomandibular disorders: a rapid review of systematic reviews and guidelines. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2022 Sep;51(9):1211-25.
76. Smyth D, Britton Z, Murdin L, Arshad Q, Kaski D. Vestibular migraine treatment: a comprehensive practical review. *Brain*. 2022;145(11):3741-54.
77. Tarnutzer AA, Edlow JA. Bedside Testing in Acute Vestibular Syndrome-Evaluating HINTS Plus and Beyond-A Critical Review. *Audiol Res*. 2023;13(5):670-85.
78. Neff BA, Staab JP, Eggers SD, Carlson ML, Schmitt WR, Van Abel KM, et al. Auditory and vestibular symptoms and chronic subjective dizziness in patients with Ménière's disease, vestibular migraine, and Ménière's disease with concomitant vestibular migraine. *Otol Neurotol*. 2012;33(7):1235-44.
79. Arshad Q, Moreno-Ajona D, Goadsby PJ, Kheradmand A. What visuospatial perception has taught us about the pathophysiology of vestibular migraine. *Curr Opin Neurol*. 2024;37(1):32-9.
80. Murdin L, Davies RA, Bronstein AM. Vertigo as a migraine trigger. *Neurology*. 2009;73(8):638-42.
81. Powell G, Derry-Sumner H, Rajenderkumar D, Rushton SK, Sumner P. Persistent postural perceptual dizziness is on a spectrum in the general population. *Neurology*. 2020;94(18):e1929-e38.
82. Lopez-Escamez JA, Carey J, Chung WH, Goebel JA, Magnusson M, Mandalà M, et al. Diagnostic criteria for Menière's disease according to the Classification Committee of the Bárány Society. *HNO*. 2017;65(11):887-93.
83. Pino Rivero V, Pantoja Hernández CG, González Palomino A, Mora Santos ME, Marcos García M, Montero García C, et al. Treatment of the benign paroxysmal positional vertigo (BPPV) by Epley maneuver. *An Otorrinolaringol Ibero Am*. 2007;34(1):67-73.
84. Martín-Enguix D, Pérez-Fernández N, Gómez-Gabaldón N, Medina-Gámez JA, Morales-Escobar FJ. Abordaje integral del vértigo: algoritmo diagnóstico, causas, tratamientos y criterios de derivación desde la perspectiva de atención primaria. *Semergen*. 2024 Mar;50(2):102114.
85. Lepcha A, Amalanathan S, Augustine AM, Tyagi AK, Balraj A. Flunarizine in the prophylaxis of migrainous vertigo: a randomized controlled trial. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014;271(11):2931-6.



86. Popkirov S, Staab JP, Stone J. Persistent postural-perceptual dizziness (PPPD): a common, characteristic and treatable cause of chronic dizziness. *Pract Neurol*. 2018;18(1):5-13.
87. Kurth T, Chabriat H, Bousser MG. Migraine and stroke: a complex association with clinical implications. *Lancet Neurol*. 2012;11(1):92-100.
88. Gudmundsson LS, Scher AI, Aspelund T, Eliasson JH, Johannsson M, Thorgeirsson G, et al. Migraine with aura and risk of cardiovascular and all cause mortality in men and women: prospective cohort study. *BMJ* 2010;341(aug24 1):c3966.
89. Visseren FLJ, Mach F, M. Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. Guía ESC 2021 sobre la prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol* 2022;75(5):429.e1-429.e104.
90. DeVries Lentsch S, van der Arend BWH, Maassen Van Den Brink A, Terwindt GM. Blood pressure in patients with migraine treated with monoclonal anti-CGRP (receptor) antibodies: A prospective follow-up study. *Neurology*. 2022;99(17):e1897-e1904.
91. Yang S, Orlova Y, Park H, Smith SM, Guo Y, Chapin BA, et al. Cardiovascular Safety of Anti-CGRP Monoclonal Antibodies in Older Adults or Adults With Disability With Migraine. *JAMA Neurol*. 2025;82(2):132-41.
92. Rubio-Beltrán E, Labastida-Ramírez A, Haanes KA, van den Bogaerdt A, Bogers AJJC, Zanelli E, et al. Characterization of binding, functional activity, and contractile responses of the selective 5-HT_{1F} receptor agonist lasmiditan. *Br J Pharmacol*. 2019;176(24):4681-95.
93. Schurks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2009;339(oct27 1):b3914-b3914.
94. Westgate CSJ, Israelsen IME, Jensen RH, Eftekhari S. Understanding the link between obesity and headache- with focus on migraine and idiopathic intracranial hypertension. *J Headache Pain*. 2021;22(1):123.
95. Evans WE, Raynor HA, Howie W, Lipton RB, Thomas GJ, Wing RR, et al. Associations between lifestyle intervention-related changes in dietary targets and migraine headaches among women in the Women's Health and Migraine (WHAM) randomized controlled trial. *Obes Sci Pract* 2020;6(2):119-25.
96. Lecube A, Azriel S, Barreiro E, Blay G, Carretero J, Ciudin A, et al. Guía Española GIRO: guía española del manejo integral y multidisciplinar de la obesidad en personas adultas. Versión 2.0 Abril 2025. Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO); 2025. Disponible en: https://www.seedo.es/images/site/giro/GUIA-GIRO-2a-edicin_26NOV2024.pdf.
97. Alberici A, Borroni B, Manelli F, Griffini S, Zavarise P, Padovani A, et al. Topiramate weight loss in migraine patients. *J Neurol Sci*. 2009;278(1-2):64-5.
98. Rizzoli P, Marmura MJ, Robblee J, McVige J, Sacco S, Nahas SJ, et al. Safety and tolerability of atogepant for the preventive treatment of migraine: a post hoc analysis of pooled data from four clinical trials. *J Headache Pain* 2024; 25(1):35.

CEFALEA DE TIPO TENSIÓN

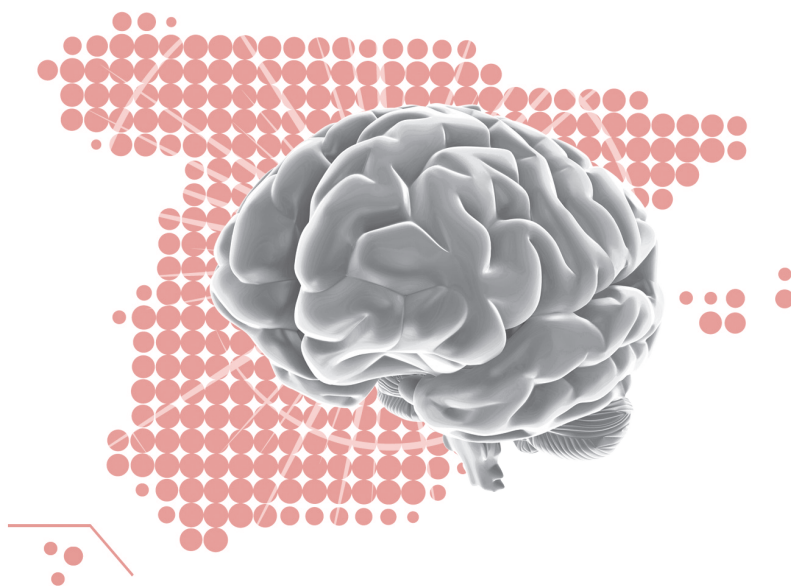
6

Coordinadores

D. Ezpeleta Echávarri y S. Díaz Insa

Autores

J. Sanahuja Montesinos, J. González Menacho
y F. Velasco Juanes



1. INTRODUCCIÓN

La cefalea de tipo tensión (CTT) es una cefalea frecuente, poco específica, poco estudiada y a menudo un cajón de sastre donde se incluyen aquellos casos de cefalea que no parecen migraña, otras cefaleas primarias ni una cefalea secundaria¹. Sin embargo, se trata de una cefalea a la que debe prestarse gran atención dado que se asocia con otras cefaleas primarias, como la migraña; se relaciona con otros síndromes dolorosos, como el dolor miofascial y la fibromialgia; se asocia también con ansiedad, depresión y trastornos del sueño; y, lo más importante, muchas cefaleas secundarias pueden presentarse de forma inespecífica, confundiendo con la CTT e incluso cumpliendo todos los criterios de la International Headache Society (IHS) para CTT salvo el último (no atribuible a otro trastorno de la Clasificación Internacional de las Cefaleas 3ª edición o CIC-3)².

Su diagnóstico diferencial es amplio, y debe prestarse especial cuidado cuando se sospecha en personas de edades medias o avanzadas de la vida, pues la probabilidad de que sea una entidad secundaria es mayor. Se trata con medidas y terapias no farmacológicas, fármacos sintomáticos –como analgésicos simples o antiinflamatorios no esteroideos (AINE)– y fármacos preventivos en las formas frecuente y crónica –principalmente de la familia de los antidepresivos–.

2. DEFINICIÓN

La CTT se caracteriza por un dolor leve o moderado, bilateral, opresivo, no pulsátil, sin acompañantes específicos y no debido a otras causas. Sus formas episódica frecuente y crónica pueden conllevar una discapacidad significativa. Su propia definición (“tipo tensión”) lleva implícita varias de sus características: su indefinición en comparación con otras cefaleas, la ausencia de características específicas y la forma en que la refieren los pacientes (una tensión, una opresión, un peso, un casco). Durante muchos años se le atribuyó un origen psicogénico dado que es frecuente que enfermedades como la ansiedad y la depresión la manifiesten como síntoma, pero los estudios fisiopatológicos han demostrado una base neurobiológica diferencial. La CTT se subdivide, según la CIC-3³, en cuatro tipos:

- CTT episódica infrecuente (menos de 12 días de cefalea al año).
- CTT episódica frecuente (1-14 días de cefalea al mes).
- CTT crónica (15 o más días de cefalea al mes).
- CTT probable (episódica infrecuente, episódica frecuente y crónica).



Esta subdivisión no es arbitraria y ha demostrado ser útil y relevante por varios motivos: el impacto de la cefalea en la calidad de vida del paciente es claramente diferente en cada subtipo; los mecanismos fisiopatológicos también difieren, pues los periféricos son probablemente más importantes en las formas episódicas y los centrales en la forma crónica; el enfoque terapéutico también es diferente, pues cuanto más frecuente y crónico sea el dolor, la indicación de prevención farmacológica será mayor y la posibilidad de comorbilidades asociadas que deben identificarse y tratarse también.

3. EPIDEMIOLOGÍA

Tanto en estudios antiguos³⁻⁵ (**NE-IV**) como en los más recientes⁶⁻⁸ (**NE-II**) la CTT aparece como la más frecuente de las cefaleas en la población general (**Tabla I**).

3.1. Incidencia

Se dispone de pocos estudios que hayan analizado la incidencia de la CTT. Quizá, el mejor metodológicamente es un estudio danés de 12 años de seguimiento que registró una incidencia de 14,2/1.000 habitantes al año, 2,6 veces mayor en mujeres que en hombres, mayor entre los 25 y los 35 años, y que declina con la edad en ambos sexos⁹ (**NE-II**). En el estudio *Global Burden of Disease* (GBD) se estimó que en 2017 hubo 882,4 millones de casos nuevos de CTT en todo el mundo, cerca de 63,6 millones de casos nuevos en la Unión Europea y cerca de 44,5 millones de casos nuevos en los Estados Unidos^{7,8} (**NE-II**).

Tabla I. Epidemiología de la cefalea de 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
Relación ancianos mujer/hombre	1,8:1

3.2. Prevalencia

El estudio GBD estimó que en 2017 había unos 2.330 millones de personas con CTT en todo el mundo^{7,10} (NE-II) y 121,6 millones en Estados Unidos^{8,11} (NE-II). La prevalencia de la CTT creció un 31,7 % en los Estados Unidos desde 1990 a 2017⁸ (NE-II). En la Unión Europea la prevalencia de la CTT fue de unos 173,7 millones de personas en 2017⁷ (NE-II). Los estudios poblacionales arrojan cifras muy variables de prevalencia: 10,8 % en China¹² (NE-II), 36,1 % en Jordania¹³ (NE-III), 38,3 % en los Estados Unidos¹⁴ (NE-III); cerca de un 80 % en estudios europeos y 86,6 % en Dinamarca^{15,16} (NE-III). En un estudio danés de base poblacional de registro de gemelos, la prevalencia de la CTT entre los 12 y 41 años fue del 86 %¹⁷ (NE-II). En otro estudio danés, el 59 % de los sujetos sufrían CTT infrecuente. La CTT tiene mayor prevalencia en mujeres, con una relación de 1,2:1 sobre los varones, muy lejos de la relación 3:1 típica de la migraña¹⁶ (NE-IV).

La prevalencia de la CTT crónica, clínicamente la más importante por la discapacidad que origina y sus necesidades terapéuticas, se ha analizado en distintos estudios. En la mayoría de las poblaciones estudiadas su prevalencia global es del 2-3 %^{15,18-22} (NE-II), si bien los valores se mueven entre el 0,2 % y el 4,8 %²³ (NE-III). Esta variación puede deberse a diferencias en las muestras de los distintos estudios, perfiles de edad, etnicidad y entorno, así como a las distintas metodologías de recogida de datos. En la mayoría de los estudios la prevalencia de la CTT crónica es mayor en el sexo femenino respecto al masculino, con un rango del 3,0-3,9 % frente a un 1,1-2,0 %, respectivamente^{19,21} (NE-II).

3.3. Niños y personas mayores

Los datos de prevalencia en *niños y adolescentes* son aún más escasos y variables en los distintos estudios, desde un 9,8 % en Suecia a un 72,3 % en Brasil¹⁶ (NE-IV). En un estudio realizado en una zona rural de Tanzania se encontró una prevalencia de tan solo el 0,04 % en niños de 0-10 años y del 1,3 % entre los 11 y 20 años²⁴ (NE-III). El estudio GBD de 2017 informó de una prevalencia global de CTT en los grupos de edad de 5-9, 10-14 y 15-19 años del 12,1 %, 35,7 % y 35,8 % en niñas/mujeres y del 11,7 %, 34,5 % y 34,0 % en niños/hombres, respectivamente²⁵ (NE-II). En comparación con 2007, 10 años antes, se observó un aumento de la prevalencia del 0,5-1,0 % en niñas/mujeres y del 0,9-1,3 % en niños/hombres en los distintos grupos de edad²⁵ (NE-II).

La CTT crónica es rara en adolescentes, y su prevalencia crece hasta los 39 años para luego decrecer²³ (NE-III). Un amplio estudio taiwanés con 7.900 sujetos encontró una prevalencia de CTT crónica en adolescentes de 12-14 años del 1,0 %²⁶ (NE-III).



En las *personas mayores*, pese al declive de la prevalencia con la edad, la CTT sigue siendo relativamente frecuente en comparación con la migraña, que decrece significativamente²⁷ (**NE-IV**). En este grupo de edad la prevalencia se sitúa en torno al 25-45 %, un 2-3 % en el caso de la CTT crónica. La predominancia en la mujer persiste, con una relación de 1,8:1. La CTT puede debutar en esta franja etaria, siendo obligatorio excluir causas secundarias. A lo largo de los años, tanto la migraña como la CTT episódica pueden evolucionar su perfil clínico hacia una CTT crónica, aspecto importante de detectar, dado que reconocer por la historia clínica el perfil previo de la cefalea puede tener innegables implicaciones diagnósticas y terapéuticas.

3.4. Carga e impacto de la cefalea de tipo tensión

Si se atiende al estudio GBD, la CTT es la segunda causa global más frecuente de enfermedad, dada su alta prevalencia y persistencia en el tiempo²⁸ (**NE-II**). El grupo de edad más afectado en términos de años vividos con discapacidad se encuentra entre los 15 y los 49 años. Sin embargo, si se compara con la migraña, dado que el impacto de la CTT en la discapacidad es mucho menor, los años vividos con discapacidad en la CTT supusieron globalmente en 2017 un total de 7,1 millones frente a los 47,2 de la migraña⁷ (**NE-II**). En un estudio que evaluó la afectación que produce la CTT, la forma episódica supuso una pérdida de 2,3 días de trabajo y 1,6 días de actividad en casa en los últimos 3 meses, por 8,9 días de trabajo y 10,3 días de actividad en casa en los últimos 3 meses en su forma crónica²⁹ (**NE-III**).

En un estudio poblacional danés publicado en 1992 el 12 % de los participantes con empleo y CTT, que representaban el 9 % de los empleados, perdieron uno o más días de trabajo en el año previo debido a la cefalea. El número medio de días de absentismo laboral se estimó en 820 días por 1.000 personas³⁰ (**NE-III**) en la CTT, por 270 días de trabajo por 1.000 personas en la migraña. En ambos casos la tasa de absentismo por enfermedad fue mayor en mujeres que en hombres. Aproximadamente un 60 % de los pacientes con CTT comunicaron afectación de las actividades sociales y la capacidad laboral³¹ (**NE-II**). Finalmente, la CTT episódica en estudiantes brasileños tuvo un significativo impacto en la actividad física y la productividad³² (**NE-III**).

3.5. Limitaciones de los estudios epidemiológicos

Muchos de estos estudios son ya antiguos. Entonces, ni siquiera existía el diagnóstico de migraña crónica y muchos pacientes eran etiquetados de CTT crónica dada la predominancia fenotípica de un dolor de tipo tensional, que en la actualidad se clasifica como migraña crónica tras la aparición de este diagnóstico en la 2ª edi-

ción de la CIC de 2004³³. Lo mismo sucede con muchas otras cefaleas secundarias e incluso primarias que fenotípicamente parecen una CTT¹ (**NE-IV**).

En los estudios epidemiológicos actuales se usan los criterios de la CIC-3² para CTT, poco específicos si se comparan con los de otras cefaleas primarias y secundarias. La información debería obtenerse mediante entrevistas llevadas a cabo por clínicos entrenados o con experiencia. Sin embargo, en ocasiones se trata de estudios no presenciales, basados en cuestionarios diagnósticos semiestructurados, entrevistas telefónicas o cuestionarios autoaplicados. Con frecuencia, esto redundaría en una sobreestimación de la CTT en la población general, cuando el paciente realmente sufre otro tipo de cefalea.

Es bien conocido que la CTT puede coexistir con la migraña en un mismo paciente, y la CIC-3 recomienda codificar ambos diagnósticos². Cuando un paciente con migraña sufre un episodio de dolor cuya expresión es tensional, suele tratarse de una crisis de migraña de intensidad leve o moderada que acostumbra a codificarse incorrectamente como CTT^{34,35} (**NE-I**).

4. FISIOPATOLOGÍA

Gracias al creciente interés por esta cefalea y los trabajos de investigación publicados durante los últimos años, la fisiopatología de la CTT es cada vez mejor conocida (**Tabla II**). 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 enfermedad³⁶ (**NE-IV**).

4.1. Factores genéticos

Se ha observado un aumento del riesgo de padecer CTT crónica en familiares de primer grado y una gran concordancia entre gemelos monocigotos en la CTT episódica frecuente³⁷ (**NE-IV**). El riesgo varía en función de si los pacientes tienen o no migraña concomitante. La migraña aumenta significativamente el riesgo y la frecuencia de sufrir CTT³⁸ (**NE-III**). Se desconocen los genes específicos que causan la CTT. Los únicos genes relacionados hasta la fecha como predisponentes son el genotipo de la región polimórfica ligada al gen 5-HTT (5-HTTLPR) del sistema serotoninérgico y el polimorfismo Val¹⁵⁸Met de COMT (que codifica la catecol-O-metiltransferasa) del sistema catecolaminérgico. La APOE-4 parece ser un factor protector³⁹ (**NE-IV**). Estos factores parecen independientes de otros elementos



Tabla II. Fisiopatología de la cefalea de tipo tensión

Factores genéticos	Familiares de primer grado Posible herencia poligénica
Factores ambientales	Estrés Tensión mental Ansiedad Depresión Aumento de la masa corporal Trastornos del sueño
Mecanismos periféricos	Síndromes miofasciales 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

como la depresión o la ansiedad, que también tienen un rasgo hereditario. Hay un perfil fenotípico específico entre CTT e hipertensión arterial. Se han descrito biomarcadores genéticos específicos con los sistemas de síntesis de óxido nítrico, en concreto la variante rs3782218 del gen *NOS1*, que se asocia con un mayor riesgo de desarrollar el síndrome de superposición de CTT e hipertensión arterial⁴⁰ (NE-IV).

4.2. Factores ambientales

Los factores ambientales, junto con los factores genéticos, pueden contribuir a la fisiopatología de la CTT. Factores como el grado de ejercicio físico, el sueño y el estrés crónico están asociados con la intensidad y la frecuencia de la CTT. Dentro de los factores ambientales, los psicológicos parecen desempeñar un papel relevante, aunque no son los más importantes, siendo fundamental remarcar que tales factores no son la causa de esta cefalea. El estrés y la tensión mental son unos de los factores desencadenantes más frecuentes. La ansiedad y la depresión se asocian con frecuencia a la CTT crónica, ya sea como causa o consecuencia del dolor crónico⁴¹ (NE-IV). Otros factores, como el aumento de la masa corporal y los niveles bajos de adiponectina, así como alteraciones del sueño, podrían desempeñar un papel importante en la cronificación de la CTT⁴² (NE-III).

4.3. Mecanismos periféricos

La sensibilidad de los músculos pericraneales es frecuente en los pacientes con CTT en la fase aguda del dolor y no raramente fuera de la misma, hecho que apunta a un rol importante de los tejidos miofasciales en su fisiopatología^{43,44} (NE-IV). La palpación manual es el método más usado para valorar la sensibilidad de dichos tejidos, más elevada en pacientes con CTT episódica y sobre todo en la CTT crónica que en los controles^{45,46} (NE-III). Sin embargo, no se ha dilucidado si esto es la causa del dolor o una consecuencia⁴⁷ (NE-IV). La sensibilidad pericraneal se exagera durante la fase de dolor y aumenta con la gravedad y la frecuencia de los episodios de CTT⁴⁸ (NE-III).

Los puntos gatillo (*trigger points*) miofasciales pueden ser relevantes en la fisiopatología de la CTT. El dolor referido de los músculos de la cabeza, el cuello y los hombros se parece al de la CTT^{49,50} (NE-IV). La nocicepción miofascial está mediada por las fibras Aδ mielinizadas y las C amielínicas activadas por estímulos inocuos o nocivos, como la contracción muscular, la inflamación o la isquemia⁴⁷. Sin embargo, no queda claro que la contracción mantenida de los músculos de la cabeza, el cuello y los hombros sea la causa del dolor en la CTT por sensibilización de nociceptores periféricos, como se creía⁵¹ (NE-IV).

El estrés puede desencadenar o agravar la CTT al aumentar la contracción muscular y liberar catecolaminas y cortisol, con sensibilización periférica o afectando al procesamiento central del dolor⁴¹ (NE-IV). Pero tampoco queda del todo claro hasta qué punto tales mecanismos contribuyen al dolor⁵² (NE-III). La liberación de neuropéptidos relacionados con el dolor y cierto grado de isquemia muscular podrían también estar implicados.

4.4. Mecanismos centrales

Los pacientes con CTT crónica tienen una disminución del umbral del dolor y un aumento de la sensibilidad tanto a estímulos dolorosos como inocuos a nivel craneal y extracraneal y con un gradiente craneocaudal. Esto se debe a la sensibilización de las neuronas de las astas dorsales y el núcleo del trigémino por aumento de los *inputs* nociceptivos desde los tejidos miofasciales pericraneales. La estimulación continua de las astas dorsales y el núcleo del trigémino por fibras C y Aδ 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, donde estímulos inocuos recogidos por mecanorreceptores de las fibras A β serían malinterpretados como dolorosos y provocarían alodinia e hiperalgesia^{53,54}. Además de la sensibilización de las neuronas del asta dorsal y el núcleo del trigémino, en la CTT crónica se produce sensibilización de las neuronas supraespinales/trigeminales y disminución de la actividad antinociceptiva desde estructuras centrales. Estudios neurofisiológicos han demostrado disfunción de los tractos inhibitorios descendentes que parten del giro cingulado anterior, amígdala, bulbo rostroventral y núcleos del rafe, responsables de la inhibición de los reflejos nociceptivos en las astas dorsales en respuesta a 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 dolor^{53,55,56}. Finalmente, se produce una activación de las neuronas motoras y secundariamente un aumento de la actividad de los músculos pericraneales⁵⁵.

Diversos receptores y neurotransmisores participan en la patogenia de la CTT, 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 glutamatérgicos activa la sintetasa del óxido nítrico. El aumento de la producción de óxido nítrico provocaría dolor por vasodilatación arterial y venosa, además de un incremento de la respuesta a la estimulación dolorosa a nivel de las neuronas nociceptivas de segundo orden. En un ensayo clínico la utilización de L-NMMA, un inhibidor de la sintetasa del óxido nítrico, tuvo resultados positivos en pacientes con CTT crónica⁵⁷ **(NE-II)**.

Finalmente, las comorbilidades de la CTT, que se comentan a continuación, desempeñan un importante papel en su fisiopatología, sobre todo en la CTT crónica. La fibromialgia, la disfunción temporomandibular y otras causas de dolor crónico, los rasgos depresivos o de neuroticismo y los trastornos de sueño influyen en la cronicación del dolor⁴³ **(NE-IV)**.

5. COMORBILIDADES DE LA CEFALEA DE TIPO TENSIÓN

La CTT, sobre todo la CTT crónica, puede asociar comorbilidad psiquiátrica o de otra índole y tener relación con diversos factores que determinan que sea más prevalente en determinados grupos poblacionales.

5.1. Otras cefaleas primarias

Existe una importante asociación con otros tipos de cefalea, sobre todo con la migraña sin aura. Esta superposición puede dificultar el diagnóstico preciso de estos tipos de dolor de cabeza y la diferenciación entre ellos. La respuesta a los triptanes puede ayudar a diferenciar la CTT de la migraña⁵⁸ (NE-I). Comprender estas asociaciones y superposiciones entre la CTT y otras cefaleas primarias es crucial para mejorar la precisión del diagnóstico y desarrollar estrategias terapéuticas eficaces.

5.2. Otros síndromes dolorosos

La CTT se ha relacionado con varios síndromes de dolor crónico. Los estudios sugieren una correlación significativa entre la CTT y el dolor miofascial, la sensibilidad pericraneal, la maloclusión dental y la disfunción temporomandibular⁵⁹ (NE-III), lo que indica que estos factores pueden contribuir al desarrollo de CTT. Esta correlación radica en factores compartidos como el estrés, la tensión muscular y las alteraciones del sueño.

Varios estudios han encontrado una frecuente asociación entre fibromialgia y CTT. Para algunos autores, ambas pertenecen al mismo grupo de síndromes –que estarían relacionados con un trastorno de la percepción o procesamiento del dolor–, mientras que otros plantean que se trata directamente de procesos patológicos similares⁶⁰ (NE-III). Se ha observado también correlación positiva entre CTT y dolor cervical y lumbar^{61,62} (NE-III).

Finalmente, debe tenerse en cuenta que la presencia de un síndrome doloroso puede exacerbar la percepción del dolor en otro, creando un ciclo complejo de dolor crónico multidimensional.

5.3. Comorbilidad psiquiátrica y trastornos del sueño

Sin duda, la comorbilidad que más se asocia con la CTT es la psiquiátrica, sobre todo en la CTT crónica, presente en dos de cada tres enfermos. La más frecuente es la ansiedad generalizada (38,5 %) seguida de la depresión mayor (32,7 %); además, es importante remarcar el alto porcentaje de pacientes con ideación suicida (17,3 %)⁶³ (NE-III).

Diversos estudios han descrito una estrecha relación entre CTT y sueño. La desregulación del sueño desencadena el dolor de la CTT episódica, y los trastornos del



sueño pueden complicarlo y agravarlo⁶⁴ (**NE-IV**). La mayoría de los enfermos con CTT también padecen insomnio, y los datos longitudinales sugieren que el insomnio es un factor de riesgo para la CTT de nueva aparición. Del mismo modo, los estudios observacionales sugieren que la alteración del sueño es un factor de riesgo para la progresión de CTT episódica hacia la forma crónica.

Así, puede afirmarse que existe una relación bidireccional entre CTT y trastornos psiquiátricos y del sueño: la presencia de una condición psiquiátrica puede predisponer a la aparición de la CTT, mientras que el dolor crónico de la CTT puede contribuir al desarrollo o empeoramiento de trastornos psiquiátricos y del sueño. La relación estrecha entre todos estos factores subraya la importancia de un enfoque multidisciplinar que aborde tanto los aspectos físicos como psicológicos del dolor.

5.4. Otras comorbilidades

La CTT es la expresión más frecuente de la cefalea secundaria al síndrome de apneas del sueño y otros trastornos respiratorios del sueño⁶⁵ (**NE-IV**). En las apneas del sueño, la fragmentación de este y la hipoxia intermitente son factores que contribuyen a la aparición de cefalea matutina y la perpetuación de una CTT asociada. El tratamiento con dispositivos de presión positiva continua en la vía respiratoria (CPAP) puede reducir la frecuencia y la intensidad de la cefalea en estos pacientes, ayudando a discriminar, según el grado de respuesta, si se trata de una cefalea secundaria, una CTT primaria comórbida o ambos escenarios.

Se ha observado una prevalencia más elevada de CTT en los subgrupos de raza blanca, mujeres, menor nivel educativo, obesidad y sobrepeso. Sin embargo, sobre estilos de vida relacionados con el consumo de alcohol, tabaco o la actividad física hay discrepancias entre los diferentes estudios⁶⁶⁻⁶⁸ (**NE-II-III**). El uso excesivo de medicación analgésica puede provocar un agravamiento de la CTT y conducir a una cefalea por uso excesivo de medicación como en otras cefaleas primarias⁶⁹ (**NE-IV**). Un estudio ha observado un incremento de la frecuencia con la latitud, por lo que se sugiere una posible relación con las concentraciones séricas de vitamina D, planteándose el tratamiento con suplementos vitamínicos⁷⁰ (**NE-IV**).

6. PROCESO DIAGNÓSTICO

Al igual que el resto de cefaleas descritas en esta obra, el proceso diagnóstico de la CTT debe seguir el método de razonamiento clínico neurológico basado en sín-

tomas, signos, empleo de pruebas complementarias cuando estén indicadas y un adecuado diagnóstico diferencial antes de emitir el juicio clínico. Además, el diagnóstico de CTT debe completarse con las comorbilidades y condicionantes relacionados en cada paciente.

6.1. Sintomatología y anamnesis

La historia clínica debe ser estructurada y completa. Incluirá datos demográficos, antecedentes personales de interés (con especial atención a las comorbilidades frecuentes), antecedentes familiares, historia farmacológica, tratamiento actual, estado civil, profesión, situación laboral y cualquier aspecto que nos ayude en el diagnóstico y el perfilamiento correcto del caso.

Debe dejarse al paciente que relate su motivo de consulta y todos los detalles que crea oportuno de forma libre, sin condicionarle de entrada con una entrevista dirigida. En la mayoría de los casos esta tarea no le llevará más de 1 minuto y con frecuencia facilita importantes claves clínicas.

Acto seguido puede procederse a una entrevista dirigida que explore los aspectos habituales de toda cefalea: cuándo comenzó, cómo comenzó, con qué frecuencia aparece, si existe algún factor que desencadene la cefalea o haga más probable su aparición, a qué se parece el dolor (cualidad, cómo lo define el paciente), cuál es su intensidad (qué puede hacer el paciente cuando tiene el dolor, hasta qué punto le limita), cómo le afecta (hay cefaleas leves y moderadas que producen mucho desasosiego y sufrimiento), con qué mejora, con qué empeora, si existen síntomas y signos asociados, con qué la trata, cuánto dura, si los episodios de dolor afectan de alguna manera a su pareja u otros familiares (esto puede ser un problema añadido en los casos de CTT episódica frecuente y crónica), etc.

En aquellos casos con CTT episódica frecuente y crónica debe hacerse una historia paralela de síntomas psicopatológicos y una historia básica de sueño. La asociación comórbida entre CTT, insomnio, ansiedad o depresión guarda una relación dosis-respuesta, y el empeoramiento de uno de los factores suele suponer un empeoramiento del resto, al igual que sucede en la migraña. Una buena anamnesis puede esclarecer el peso relativo de cada uno de estos factores y su direccionalidad. También puede descartarse por anamnesis la coexistencia de otras comorbilidades que cursan con dolor crónico, como la fibromialgia o el dolor lumbar idiopático, pues pueden complicar el manejo de estos pacientes.



La CTT se caracteriza por no tener características específicas. La conjunción de dolor de cabeza episódico, bilateral, opresivo, de intensidad leve o moderada, habitualmente de varias horas de duración, que no empeora con la actividad física habitual, sin náuseas ni vómitos –puede acompañarse de foto o fonofobia (criterios actuales de la IHS)– orienta hacia este diagnóstico.

El dolor de la CTT es habitualmente bilateral y opresivo. Muchos pacientes lo refieren en toda la cabeza, otros en la parte alta, otros en la parte anterior y otros en la parte posterior, pudiendo alcanzar la nuca y el cuello. Los pacientes comparan el dolor espontáneamente con un peso, una presión, una tensión, con llevar un casco o una banda alrededor de la cabeza.

En la CTT la intensidad es leve o moderada. Si un paciente afirma que tiene episodios de cefalea bilateral, opresiva, sin náuseas ni vómitos, de gran intensidad, que le aparecen de forma episódica y le producen discapacidad y necesidad de guardar reposo en cama, tendrá posiblemente una migraña, no una CTT. Si a este mismo paciente le preguntamos si ese dolor empeora con la actividad física habitual (p. ej., subir escaleras) o con los movimientos de la cabeza (al agacharse, toser o al sacudir la cabeza) probablemente nos dirá que sí. Se trata de datos clínicos de gran ayuda a la hora de diferenciar entre migraña y CTT.

Es preciso conocer también que algunos pacientes con CTT pueden referir episodios catalogables de alta intensidad y algunos pacientes con migraña tener episodios de dolor leve. Los límites entre ambas cefaleas no son netos, pudiendo haber casos de CTT con episodios más intensos y, hecho más frecuente, casos de migraña con episodios de intensidad leve. Además, la vivencia del dolor y la interpretación por parte de los pacientes es diferente, pudiendo haber casos con dolor intenso bien sobrellevado y casos con dolor leve o moderado pero con un gran componente emocional de sufrimiento. Este tipo de cuestiones pueden determinarse con una anamnesis detallada que explore no solo la cefalea, sino también todos los aspectos afectivos del paciente y del dolor.

El dolor de la CTT suele aparecer o empeorar en situaciones de estrés, cansancio y falta de sueño. También es muy típico que el paciente se despierte bien y el dolor aparezca a lo largo del día, empeorando por la tarde y al anochecer y mejorando con el descanso nocturno. Si el dolor está presente desde la mañana tendremos que descartar un uso excesivo de medicación analgésica, insomnio y otras causas de mal descanso nocturno, como síndrome de apnea obstructiva del sueño, bruxismo y trastornos afectivos, entre otras posibilidades.

Finalmente, como ante todo paciente con cefalea, la anamnesis debe contener preguntas que orienten o descarten signos y síntomas de prudencia y alarma de cefalea secundaria, bien desarrollados en otros capítulos de esta obra. En este sentido, destaca la necesidad de preguntar siempre por el componente postural del dolor. Muchos pacientes con síndrome de hipotensión de líquido cefalorraquídeo no lo refieren espontáneamente y es obligación del clínico preguntarlo. Esta cefalea puede manifestarse aparentando una CTT, y no detectarla a tiempo puede tener consecuencias graves.

6.2. Exploración física

Se debe realizar siempre una exploración general y neurológica minuciosa en busca de signos que puedan indicar la existencia de una cefalea secundaria (p. ej., hipersensibilidad de la arteria temporal, edema de papila, síndrome meníngeo o un déficit neurológico focal)^{71,72}. La exploración permite identificar anomalías en los sistemas nerviosos nociceptivos periférico y central, amén de ayudar a descartar cualquier otra enfermedad que curse con dolor de cabeza⁷³.

Durante la exploración física de la CTT se puede reproducir el dolor de cabeza aplicando presión en áreas específicas de la cabeza y el cuello, así como evaluar la sensibilidad de la columna cervical, la postura, el rango de movimiento, la prueba de flexión-rotación, el control motor y la reproducción del dolor mediante el examen manual. Por tanto, un examen físico completo centrado en las disfunciones musculoesqueléticas cervicales es crucial para la evaluación y el tratamiento de la CTT⁷⁴ (NE-IV).

Los hallazgos exploratorios que más se han relacionado con la CTT son: hipersensibilidad pericraneal, presencia de puntos hipersensibles (*tender points*) y presencia de puntos gatillo miofasciales (*trigger points*). Además, los pacientes con CTT pueden tener una posición adelantada de la cabeza y reducción de la movilidad cervical, si bien estos hallazgos no se relacionan con la gravedad clínica de la cefalea⁷¹ (NE-IV). Hay evidencia de que los factores musculares pueden contribuir no solo al episodio agudo de dolor de cabeza, sino también a la cronificación de la CTT^{75,76} (NE-II).

Se deben palpar los músculos frontales, temporales, pterigoideos, maseteros, esplenios, esternocleidomastoideos y trapecios. La valoración de la hipersensibilidad pericraneal tiene implicaciones terapéuticas y ayuda a determinar factores fisiopatológicos implicados de sensibilización central crónica, además de servir para la codificación del tipo de CTT⁷⁷ (NE-III). Para ello, el explorador aplica y cuantifica en varios puntos pericraneales una presión controlada. Según el valor



obtenido, cada tipo de CTT (infrecuente, frecuente y crónica) se puede subclasificar en “asociada a hipersensibilidad pericraneal” o “no asociada a hipersensibilidad pericraneal”. 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 central⁷⁶ (NE-II).

6.3. Pruebas complementarias

El diagnóstico de CTT se basa en criterios clínicos y datos de la exploración neurológica. No existen biomarcadores, y los estudios complementarios no son necesarios, al ser un diagnóstico estrictamente clínico, salvo que se sospeche una enfermedad subyacente que deba descartarse. Con frecuencia, en la práctica se justifica la realización de estudios de neuroimagen craneal con el fin terapéutico de descartar la presencia de un tumor cerebral en pacientes oncofóbicos, aunque está demostrado que ni mejora la calidad de vida ni mitiga la preocupación a largo plazo⁷⁸ (NE-II). En cambio, es obligatorio determinar la velocidad de sedimentación globular (VSG) o la proteína C reactiva (PCR) en aquellos casos de cefalea con perfil tensional de aparición en edades tardías de la vida, cuando la probabilidad de una arteritis de células gigantes es mayor. También es conveniente la cumplimentación de diarios de cefalea que registren los días con dolor, su intensidad, los factores asociados y la respuesta al tratamiento empleado, ya que estos datos pueden ayudar en el diagnóstico diferencial entre CTT y migraña⁷⁷ (NE-III).

La **tabla III** presenta las principales pruebas complementarias que pueden ser útiles en el proceso diagnóstico de la CTT junto con sus niveles de evidencia y grados de recomendación según las guías y la literatura médica. Estos niveles pueden variar según sea el contexto clínico. Las decisiones deben adaptarse, por tanto, a dicho contexto y a las características individuales de cada paciente.

6.4. Diagnóstico diferencial

Gran parte de las cuestiones relacionadas con el diagnóstico diferencial de la CTT se han ido comentando en los epígrafes precedentes, en especial la posible dificultad para diferenciar entre migraña sin aura y CTT. Esta diferenciación se hace clínicamente más difícil cuando la migraña progresa y se hace crónica, pues los días con migraña típica se intercalan de otros días con una cefalea de características peor definidas que recuerdan a la CTT. La mejoría de ambos tipos de dolor con prevención clásica de la migraña crónica y la respuesta a triptanes pueden resolver estas dudas.

Tabla III. Pruebas complementarias en la cefalea de tipo tensión

Pruebas complementarias	Utilidad	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Neuroimagen (tomografía computarizada, resonancia magnética)	Descartar causas secundarias si se sospecha un proceso intracraneal	III	C
Análisis de sangre*	Descartar causas secundarias en casos seleccionados (p. ej. anemia)	IV	D
Exploración oftalmológica	Descartar problemas visuales que puedan contribuir a la cefalea	III	C
Estudio de líquido cefalorraquídeo	Solo indicado si se sospecha hipertensión intracraneal u otras causas de cefalea específicas, como infecciones o hemorragia subaracnoidea	III	C
Radiografía o resonancia magnética de columna cervical	Puede ser útil si se sospecha un proceso cervical como causa	III	C

Otras pruebas como ecografía Doppler transcraneal, potenciales evocados, electroencefalografía, PET y SPECT cerebral, test autonómicos, etc. no tienen indicación en la CTT. *La determinación de la velocidad de sedimentación globular y la proteína C reactiva en pacientes mayores de 55 años con cefalea de inicio reciente está claramente indicada.

Ante un cuadro catalogable de CTT episódica de alta frecuencia o crónica debe descartarse que el paciente asocie una cefalea secundaria al uso excesivo de analgésicos u otros fármacos. Las cefaleas atribuidas a fármacos pueden manifestarse también con un perfil de tipo tensión, debiéndose revisar todos los fármacos que toma el paciente, especialmente en las personas mayores.

Una cefalea que debe diferenciarse de la CTT crónica es la cefalea diaria persistente *de novo* o cefalea crónica desde el inicio. La CTT crónica deriva de la evolución de una CTT episódica, mientras que la cefalea crónica desde el inicio es diaria desde que comienza. Característicamente, los pacientes con cefalea crónica desde



el inicio suelen recordar con exactitud la fecha de inicio o las circunstancias relacionadas con su comienzo. La importancia de su identificación, aparte de no confundirla con la CTT crónica, es evitar el abuso de pruebas complementarias y ensayos terapéuticos, normales las primeras e ineficaces los segundos.

Muchas de las cefaleas secundarias de la CIC-3, incluyendo las del grupo 12 (cefaleas atribuidas a trastorno psiquiátrico), pueden manifestarse inicialmente o en toda su evolución de forma inespecífica, inclinando al diagnóstico de CTT. El consejo general es que, a mayor edad, mayor comorbilidad y mayor aparición de la cefalea fuera de un contexto vital estresante, un trastorno afectivo o un trastorno del sueño conocido, así como ante la duda diagnóstica, el diagnóstico de CTT debe reservarse y buscarse razonablemente un mejor motivo que explique los síntomas. En la **tabla IV** se exponen las principales causas de cefalea que pueden confundirse con una CTT.

Tabla IV. Diagnóstico diferencial de la cefalea de tipo tensión

- Migraña sin aura
 - Cefalea crónica desde el inicio
 - Uso excesivo de medicación analgésica
 - Cefalea atribuida a fármacos o a su retirada
 - Hipotensión e hipertensión de líquido cefalorraquídeo
 - Hipotensión e hipertensión arterial
 - Anemia, hipotiroidismo y otros procesos sistémicos
 - Síndrome de apneas-hipopneas del sueño
 - Origen funcional, somatización y simulación
 - Arteritis de células gigantes
 - Hematoma subdural
 - Patología hipofisaria
 - Lesiones cerebrales ocupantes de espacio en áreas semiológicamente poco elocuentes
 - Otras cefaleas secundarias
-

6.5. Criterios diagnósticos

Aunque se ha hablado de ellos a lo largo de este capítulo, hemos preferido dejarlos para el final por varios motivos. Los criterios CIC-3 de CTT episódica infrecuente, CTT episódica frecuente y CTT crónica se muestran en las **tablas V y VI**. Por un lado, al igual que el resto de la clasificación, se trata de criterios operativos, ideados principalmente para unificar la investigación clínica. Por otro, y consecuencia

Tabla V. Criterios diagnósticos de la cefalea de tipo tensión episódica infrecuente y episódica frecuente de la Clasificación Internacional de Cefaleas, 3ª edición

Cefalea de tipo tensión episódica infrecuente

- A. Al menos 10 episodios de cefalea que aparezcan de media menos de 1 día al mes (menos de 12 días al año) y que cumplen los criterios B-D
- B. Cefalea con una 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. Las dos 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 de tipo tensión episódica frecuente

Igual que la anterior, salvo lo siguiente:

- A. Al menos 10 episodios de cefalea que ocurran de media 1-14 días al mes durante más de 3 meses (≥ 12 y < 180 días al año) y que cumplen los criterios B-D

CIC-3: Clasificación Internacional de Cefaleas, 3ª edición.

Tabla VI. Criterios diagnósticos de la cefalea de tipo tensión crónica de la Clasificación Internacional de Cefaleas, 3ª edición

- A. Cefalea que se presenta de media 15 días o más al mes durante más de 3 meses (≥ 180 días por año) y cumple los criterios B-D
- B. Duración de horas 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. Intensidad leve o moderada
 - 4. No empeora con la actividad física habitual, como andar o subir escaleras
- D. Las dos características siguientes:
 - 1. Puede asociar fotofobia o fonofobia o náuseas leves (no más de una)
 - 2. Sin náuseas moderadas o intensas ni vómitos
- E. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la CIC-3

CIC-3: Clasificación Internacional de Cefaleas, 3ª edición.



de lo anterior, el diagnóstico de la CTT es más complejo que la utilización de estos criterios, cuyo abuso puede ahorrar el pensamiento del clínico y hacerlo insensible a la diferencia, a las no tan raras excepciones, a los diagnósticos dinámicos, a la asociación de distintas cefaleas, a la presencia de comorbilidades y a la posibilidad de sospechar cefaleas secundarias de expresión leve y poco específica.

7. MANEJO TERAPÉUTICO

Al igual que en otras cefaleas primarias, el tratamiento de la CTT depende de la intensidad, la frecuencia de los episodios de dolor y el tiempo de evolución, pivotando en tres ejes: manejo no farmacológico, tratamiento sintomático y tratamiento preventivo. A diferencia de la migraña, la investigación en CTT ha sido menor, lo que se refleja en pocas opciones terapéuticas de eficacia demostrada.

Un buen acto diagnóstico es en sí mismo terapéutico. Escuchar las quejas del paciente con atención, preguntar con interés sin juzgar y que el paciente lo perciba, realizar una exploración neurológica completa sin olvidar la exploración cefálica, responder a sus dudas y explicarle de forma comprensible por qué aparece el dolor, son cuestiones de gran relevancia que facilitan la ulterior respuesta terapéutica.

7.1. Tratamiento no farmacológico

Como norma general se debe valorar la aplicación de terapias no farmacológicas en todos los pacientes, aunque la evidencia científica acumulada es limitada para algunos de estos tratamientos⁷⁹⁻⁸² (NE-III) (Tabla VII). Un informe basado en la opinión de un grupo de expertos afirmó que pueden usarse diferentes modalidades de tratamiento no farmacológico combinadas; que, en niños y adolescentes, las intervenciones no farmacológicas y multidisciplinarias tienen mayor evidencia y deberían ser preferibles a la amitriptilina, o ser usadas conjuntamente con esta cuando se crea necesario; y que, en ancianos, la primera elección es una intervención no farmacológica (p. ej., *biofeedback* o técnicas de relajación)³⁹ (NE-IV).

Una revisión reciente consideró como terapias “posiblemente efectivas” la dieta cetogénica, la acupuntura, la terapia cognitiva, el *biofeedback*, las técnicas de relajación y terapia física, mientras que consideró como terapias “probablemente efectivas” –con aprobación por la Food and Drug Administration estadounidense (FDA)– diferentes técnicas de neuroestimulación (estimulación magnética transcraneal, estimulación transcraneal directa, estimulación no invasiva del nervio

Tabla VII. Tratamiento no farmacológico de la cefalea de tipo tensión

Tratamiento	Grado de recomendación
Terapias conductuales:	
• Técnicas de relajación	C
• <i>Biofeedback</i> con electromiografía	A
• Terapia cognitivo-conductual	C
Fisioterapia:	
• Técnicas manuales	B
• Tratamiento de puntos gatillo miofasciales-punción seca	B
Ejercicio físico	A
Acupuntura	C
Férulas intraorales de descarga	No se dispone de estudios válidos
Osteopatía	No se dispone de estudios válidos

vago y estimulación del ganglio esfenopalatino)⁸³ (NE-IV). Por otro lado, una revisión narrativa afirmó que las intervenciones no farmacológicas, incluidas las modificaciones conductuales y la psicoterapia, ofrecen alivio de los síntomas; y que la terapia de conciencia corporal, el ejercicio y la psicoterapia mejoran los síntomas y la calidad de vida en los pacientes con CTT⁸⁴ (NE-IV). Finalmente, se ha publicado que las guías sobre medicina complementaria tienen menor calidad que las recomendaciones generales debido a su pobre rigor metodológico, menor aplicabilidad y nula independencia editorial de dichas guías⁸² (NE-III). En esta línea, una revisión narrativa sobre la eficacia de diferentes enfoques alternativos a la hora de reducir o controlar las emociones negativas, mejorar la percepción del dolor y los síntomas del dolor de cabeza consideró que la validez de sus resultados estaba limitada por cuestiones metodológicas⁸¹ (NE-IV).

La preocupación que todo paciente con cefalea sufre sobre el origen de su mal hace necesaria una escucha activa como primera forma de mitigar el dolor^{80,85} (NE-III). Debe mostrarse interés por su relato. Igualmente, es importante el diálogo para trasladarle el conocimiento sobre la naturaleza benigna de su enfermedad, así como explicar brevemente los mecanismos de producción de la cefalea y buscar factores desencadenantes^{80,85} (NE-III).



Las técnicas de *biofeedback* con electromiografía (*EMG biofeedback*) son eficaces en la CTT⁸⁶ (**NE-I; GR-A**). 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 CTT. 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 mejoría⁸⁶ (**NE-I; GR-A**). Un ensayo aleatorizado y controlado con intervención simulada ha demostrado una marcada reducción de la frecuencia de CTT con estas técnicas frente a la intervención simulada, pero el escaso número de pacientes reduce su grado de validez⁸⁷ (**NE-III; GR-D**).

Algunos estudios indican que la terapia cognitivo-conductual y las técnicas de relajación también podrían ser útiles en la CTT. Sin embargo, no se dispone de evidencias suficientes que demuestren su eficacia de forma definitiva⁸⁸ (**NE-IV; GR-C**).

Existen evidencias de que los pacientes con CTT pueden beneficiarse de la fisioterapia manual⁸⁹⁻⁹¹ (**NE-II; GR-B**). La combinación de diversas técnicas de fisioterapia pasiva (movilización articular y técnicas de tejidos blandos) con ejercicio, corrección postural y/o TENS (*transcutaneous electrical nerve stimulation*) son las intervenciones fisioterapéuticas más eficaces para reducir la intensidad y la frecuencia de la cefalea en pacientes con CTT a corto plazo⁹¹ (**NE-II; GR-B**). Esto coincide con la información de una revisión sistemática previa que afirmó que la terapia manual multimodal podría ser más eficaz a corto plazo que el ejercicio^{92,93} (**NE-II; GR-B**). Según un ensayo clínico, esta eficacia podría darse incluso en pacientes que no han respondido a la terapia farmacológica⁹⁴ (**NE-II**). Sin embargo, otro metaanálisis demostró que el efecto sobre la intensidad y la frecuencia de la cefalea de las técnicas de tejidos blandos no se reproduce con las técnicas de alta velocidad y baja amplitud⁹⁵ (**NE-I**). Dado que en la génesis de la CTT se ha implicado la presencia de puntos gatillo miofasciales, las técnicas de tejidos blandos, como masajes o estiramientos, parecen resultar más apropiadas que las movilizaciónes o las manipulaciones articulares. En cualquier caso, el abordaje de la región craneocervicomandibular podría disminuir la intensidad del dolor y la frecuencia de los episodios de cefalea a corto y medio plazo⁹⁶ (**NE-I; GR-B**). Por contra, la práctica de pilates no mejora la intensidad del dolor pese a mejorar la discapacidad funcional provocada por el mismo y la situación emocional asociada⁹⁷ (**NE-IV**).

Diversos ensayos clínicos recientes han evaluado la eficacia de diferentes técnicas de fisioterapia, sugiriendo que tanto la fibrólisis diacutánea^{98,99} (**NE-II; GR-B**) como la manipulación espinal¹⁰⁰ (**NE-II, GR-B**) pueden tener efectos beneficiosos en la CTT.

El ejercicio físico también puede tener valor terapéutico en la CTT^{101,102} (**NE-I; GR-A**), probablemente debido a la activación de los circuitos inhibitorios descendentes¹⁰³ (**NE-IV**). En la CTT, el tipo de ejercicio recomendable incluye aquellos centrados en la reeducación y el reentrenamiento de la musculatura craneocervical y del hombro, particularmente el entrenamiento de fuerza, y no el ejercicio de tipo aeróbico, que sí beneficia al paciente con migraña¹⁰⁴⁻¹⁰⁶ (**NE-I**). Dentro de estas terapias físicas centradas en la musculatura cervical hay dos que parecen especialmente útiles de manera combinada a corto plazo: técnica de manipulación suboccipital occipucio-atlas-axis y técnicas de inhibición suboccipital^{107,108} (**NE-II; GR-C**).

La acupuntura podría ser una opción terapéutica válida en pacientes con CTT frecuente o crónica, pero los estudios publicados ofrecen resultados confusos^{109,110} (**NE-III; GR-C**). Un análisis Cochrane informó de importantes problemas metodológicos y de un discreto beneficio de la acupuntura en la CTT en comparación con placebo¹¹⁰ (**NE-III**). Varios metaanálisis publicados posteriormente coinciden en afirmar que existe alta heterogeneidad y baja calidad de la evidencia que respalde las conclusiones de los estudios analizados sobre un beneficio en la frecuencia, intensidad o duración de la cefalea¹¹¹⁻¹¹³. En resumen, los resultados disponibles sugieren que la acupuntura podría ser efectiva, pero son necesarios ensayos adicionales, especialmente comparativos respecto a otras opciones de tratamiento y con protocolos detallados sobre el control y el seguimiento de los pacientes^{89,114}. Los pocos estudios que han comparado la acupuntura frente a otras terapias no farmacológicas demuestran resultados confusos. Una revisión sistemática⁹⁰ (**NE-IV**) informó de que la acupuntura en el tratamiento de la CTT no es superior a la fisioterapia, el ejercicio físico o el masaje. Un estudio retrospectivo que comparó entre acupuntura y moxibustión combinada con Deanxit® (flupentixol más melitraceno) informó mejoría en la frecuencia de respuesta, frecuencia de la cefalea, intensidad del dolor y escalas de depresión, efecto que no se diferenció al de hacer ejercicio ni a las técnicas de relajación respecto al alivio de la intensidad de dolor¹¹⁵ (**NE-III**). Otro ensayo comparó la acupuntura con el tratamiento de entrenamiento físico (cardiovascular, propiocepción, fuerza muscular, coordinación y flexibilidad) y un grupo control, observando un efecto positivo de ambas ramas de tratamiento en depresión, ansiedad, calidad de vida e intensidad de los síntomas en pacientes con CTT episódica y crónica; sin embargo, el grupo control no era ciego a su condición de control, y el grupo de terapia física sufrió un elevado nivel de pérdida de seguimiento de pacientes (9 de 24), hechos que limitan la fiabilidad de estos resultados¹¹⁶ (**NE-III**).

Existen indicios de que la inactivación de los puntos gatillo miofasciales por medios invasivos podría mejorar a los pacientes con CTT¹¹⁷ (**NE-III; GR-C**). Para ello



se puede utilizar la punción seca, la infiltración de anestésicos locales o la inyección local de onabotulinumtoxinA¹¹⁷. La punción seca consiste en la introducción de una aguja, generalmente una aguja de acupuntura, en 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 CTT, como el músculo temporal o el trapecio superior. Una revisión sistemática publicada en 2021 solo pudo seleccionar cuatro estudios que cumplieran sus requisitos, afirmando que, basándose en evidencias de muy baja calidad, la punción seca no es estadísticamente mejor que otras intervenciones para reducir la intensidad del dolor de cabeza a corto plazo en pacientes con CTT¹¹⁸ (**NE-III**). Más recientemente, otra revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados ha informado de que la intervención en los puntos gatillo (mediante punción seca, compresión isquémica, técnicas de relajación posicional o masajes centrados en la desactivación de los puntos gatillo) es eficaz en la CTT¹¹⁴ (**NE-II; GR-B**). En conclusión, siguen siendo necesarios nuevos estudios bien diseñados para confirmar estos resultados.

Finalmente, el uso de férulas intraorales o férulas de descarga se ha considerado como posible tratamiento de la CTT. Una revisión sistemática realizada recientemente determinó que la escasa calidad de los estudios publicados no permite extraer ninguna conclusión fiable de los mismos¹¹⁹ (**NE-III**).

7.2. Tratamiento farmacológico

El abordaje terapéutico de la CTT debe comenzar por una adecuada comunicación con el paciente que incluya información sobre la naturaleza de su proceso, así como de los objetivos terapéuticos esperables de la estrategia farmacológica que se decida de forma compartida. Además, se insiste, como medidas generales previas se recomienda educar al paciente en el uso de un diario de cefaleas, evitar el uso excesivo de medicación sintomática, detectar los factores predisponentes –como una inapropiada gestión del estrés– y la realización de ejercicio físico regular⁸⁵ (**NE-IV**).

7.2.1. Tratamiento sintomático

Los *analgésicos simples* y los *antiinflamatorios no esteroideos* (AINE) son el tratamiento sintomático de primera elección^{39,79}. Los fármacos con mayor evidencia basada en revisiones sistemáticas de ensayos clínicos controlados son: paracetamol¹²⁰ (**NE-I; GR-A**), aspirina¹²¹ (**NE-I; GR-A**), ibuprofeno¹²² (**NE-I; GR-A**) y ketoprofeno¹²³ (**NE-I; GR-A**). Un metaanálisis reciente ha comparado el paracetamol con el ibuprofeno, y ha concluido que tienen una eficacia y seguridad similares¹²⁴ (**NE-I**) (**Tabla VIII**).

Tabla VIII. Tratamiento farmacológico sintomático de la cefalea de tipo tensión

Fármaco	Dosis	Nivel de evidencia
Paracetamol	1.000 mg	A
Aspirina	500-1.000 mg	A
Ibuprofeno	400-800 mg	A
Naproxeno	500-1.000 mg	A
Dexketoprofeno	12,5-25 mg	A
Diclofenaco	25-50 mg	A
Metamizol	500-1.000 mg	A
Analgésico/AINE + cafeína	65-200 mg de cafeína	B

AINE: antiinflamatorio no esteroideo.

La decisión sobre qué fármaco prescribir y a qué dosis se debe individualizar, con el objetivo de usar una dosis suficiente para obtener una respuesta clínica satisfactoria, teniendo también en cuenta las comorbilidades del paciente y los posibles efectos adversos como los gastrointestinales, la nefrotoxicidad, la hipertensión arterial o el aumento del riesgo cardiovascular en pacientes con factores de riesgo en caso de los AINE, o hepatotoxicidad si se opta por el paracetamol. Asimismo, debe prevenirse e informar adecuadamente del riesgo de uso excesivo de medicación en pacientes con episodios frecuentes de CTT.

La eficacia de los analgésicos simples o los AINE se puede incrementar con la combinación con *cafeína*. Un metaanálisis ha demostrado que la combinación de paracetamol, aspirina y *cafeína* es más eficaz que la del paracetamol de forma aislada¹²⁵ (**NE-II; GR-B**). Sin embargo, se considera un tratamiento de segunda línea debido al riesgo de cefalea de rebote por abstinencia de *cafeína* y al mayor riesgo de inducir cefalea por uso excesivo de medicación respecto a los analgésicos o AINE de forma aislada¹²⁶.

Los relajantes musculares y los triptanes no tienen un efecto clínicamente relevante, por lo que no están indicados. No existe evidencia suficiente para recomendar el uso de los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa tipo 2. No se



recomienda el uso de opioides, por el riesgo aumentado de desarrollar una cefalea por uso excesivo de medicación¹²⁶ (**NE-IV**), tolerancia y dependencia.

En relación con el bloqueo anestésico del nervio occipital mayor, un ensayo clínico aleatorizado publicado en 2024, realizado en 159 pacientes que consultaron en urgencias y fueron diagnosticados de CTT, comparó 50 mg de dexketoprofeno por vía intravenosa frente a esta misma pauta seguida de bloqueo con bupivacaína guiado por ecografía del nervio occipital mayor. La eficacia y la velocidad en la reducción de la intensidad del dolor fue mayor en el grupo que recibió el tratamiento combinado¹²⁷ (**NE-III**).

7.2.2. Tratamiento preventivo

El tratamiento preventivo se debe plantear en la CTT episódica frecuente y la CTT crónica. Los objetivos del tratamiento preventivo son disminuir la frecuencia, intensidad y duración de los episodios de cefalea. Se deben tener en cuenta las comorbilidades del paciente, como obesidad, depresión o insomnio, entre otras, a la hora de individualizar el tratamiento (**Tabla IX**).

El fármaco de primera elección es el antidepresivo tricíclico (ADT) *amitriptilina*^{128,129} (**NE-I; GR-A**). El efecto analgésico de los ADT se produce en ausencia de depresión, y las dosis eficaces para el control del dolor son menores que las necesarias para tratar la depresión. Una revisión sistemática del tratamiento con ADT de la cefalea que incluyó 17 ensayos clínicos en CTT, en 14 de los cuales el fármaco estudiado fue amitriptilina, demostró una reducción del número de días en torno al 30 %, así como un aumento del 40 % de probabilidad de ser respondedores (mejoría de más del 50 %). También se observó que el beneficio era progresivo a lo largo de las semanas de tratamiento¹²⁹ (**NE-I; GR-A**). Se recomienda su empleo por un periodo de 6-12 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. Debe informarse al paciente de que la mejoría es gradual durante semanas, por lo que la eficacia debe valorarse a los 2-3 meses de inicio. 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: sequedad oral, visión borrosa y mareo. También puede producir aumento de peso¹²⁹ (**NE-I**).

Tabla IX. Tratamiento preventivo de la cefalea de tipo tensión

Fármaco	Dosis	Evidencia
Tricíclicos		
Amitriptilina	10-75 mg/día	A
Nortriptilina	25-75 mg/día	B
Clomipramina	75-150 mg/día	B
Tetracíclicos		
Mirtazapina	15-30 mg/día	B
Maprotilina	75 mg/día	B
Mianserina	30-60 mg/día	B
ISRSN	En caso de depresión asociada	
Venlafaxina	75-150 mg/día	B
Bloqueos anestésicos		
Nervio occipital mayor	Según el fármaco	D
Puntos miofasciales	Según el fármaco	D
ISRS	Sin indicación	
Tizanidina	Sin indicación	
OnabotulinumtoxinA	Sin eficacia	

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

Una alternativa a los pacientes que se benefician de amitriptilina pero no toleran sus efectos secundarios es la *nortriptilina*¹³⁰ (**NE-II; GR-B**). Las dosis de inicio y mantenimiento son similares. Al igual que con la amitriptilina, se recomienda su administración en una única dosis nocturna debido a su efecto sedante.

La *mirtazapina* ha demostrado ser superior al placebo en un ensayo clínico¹³¹ (**NE-III**) y similar a la amitriptilina en otro ensayo clínico¹³² (**NE-II**). Una revisión reciente con-



cluye que sería un fármaco con una eficacia similar a la amitriptilina, pero con un perfil de efectos adversos más favorable¹³³ (**NE-II; GR-B**). Los efectos secundarios más frecuentes son aumento de peso y somnolencia.

Otros fármacos antidepresivos que han demostrado su eficacia frente a placebo en ensayos clínicos aislados son la clomipramina y la mianserina¹³⁴ (**NE-II; GR-B**). La venlafaxina redujo el número de días de cefalea frente al placebo en un único ensayo clínico de pequeño tamaño¹³⁵ (**NE-II; GR-B**).

Los inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) han demostrado menor eficacia que los ADT, por lo que no se recomiendan como tratamiento específico de la CTT. Una revisión Cochrane ha concluido que no hay suficiente evidencia hasta el momento para recomendar el uso de ISRS o venlafaxina como tratamiento preventivo de la CTT¹³⁶ (**NE-III**).

La tizanidina, un agonista de los receptores α_2 -adrenérgicos que se emplea como relajante muscular, ha sido efectiva en un pequeño ensayo clínico frente al placebo en mujeres con CTT¹³⁷ (**NE-II**). Sin embargo, no fue superior al placebo en otro estudio posterior¹³⁸ (**NE-II**), de modo que se requieren estudios adicionales para poder establecer recomendaciones. Otro ensayo clínico evaluó la memantina, un antagonista no competitivo del receptor NMDA, sin observarse diferencias con placebo en la variable de eficacia principal (área bajo la curva del dolor de cabeza)¹³⁹ (**NE-II**).

La administración de onabotulinumtoxinA no está indicada en la CTT por no haber demostrado eficacia de forma concluyente. Los resultados en estudios doble ciego controlados con placebo son contradictorios, y la variabilidad de los lugares de inyección y de las dosis utilizadas hace difícil su interpretación. Sin embargo, en diversas revisiones sistemáticas y metaanálisis recientes se concluye que el tratamiento con onabotulinumtoxinA se asocia con mejorías significativas en la frecuencia, intensidad, duración de la cefalea y uso de medicación de rescate respecto al placebo en la CTT crónica, aunque debido a la calidad metodológica de los estudios publicados se necesitarían nuevos estudios adecuadamente diseñados para corroborar su utilidad en esta indicación^{140,141} (**NE-III**).

Finalmente, el bloqueo anestésico del nervio occipital mayor tiene una evidencia limitada¹⁴²⁻¹⁴⁴ (**NE-IV; GR-D**). Dos estudios informaron de que la identificación de puntos gatillo para realizar el bloqueo puede ser una estrategia preventiva^{145,146}. Un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego, que incluyó a 108 pacientes con CTT episódica frecuente, comparó bloqueos repetidos con lidocaína en puntos miofas-

ciales pericraneales frente a placebo, objetivándose una reducción en la frecuencia y la intensidad del dolor¹⁴⁵ (**NE-I**). Otro estudio parecido, realizado en CTT crónica, obtuvo resultados similares, con mejoría en la frecuencia, intensidad, consumo de analgésicos y sintomatología ansiosa y depresiva¹⁴⁶ (**NE-II**).

8. CEFALEA DE TIPO TENSIÓN EN POBLACIONES ESPECIALES

8.1. Niños y adolescentes

La primera consideración es que, con frecuencia, lo mejor es *no recomendar ninguna medicación*¹⁴⁷ (**NE-IV**). Se recomienda empezar por medidas no farmacológicas como distracción, relajación, técnicas de *biofeedback* y terapia cognitivo-conductual en la CTT frecuente o crónica¹⁴⁸ (**NE-IV**), así como cambios del estilo de vida: hidratación suficiente, buena higiene de sueño (al menos 8 horas por noche), dieta (comidas consistentes y equilibradas), limitar el consumo de cafeína, evitar el estrés, evitar o limitar el tiempo de uso de dispositivos electrónicos, practicar ejercicio regular y evitar fumar, beber alcohol y otras sustancias de abuso¹⁴⁹ (**NE-IV**), recomendaciones similares a las aconsejadas en adultos.

La *acupuntura* ha sido evaluada en una revisión narrativa con resultados positivos referidos tanto por los niños como por sus padres, aunque cuestiones metodológicas limitan el nivel de evidencia de esta afirmación¹⁵⁰ (**NE-IV**). En un estudio prospectivo de cohortes la fisioterapia integrada para tratar los puntos gatillo cervicales (una sesión semanal de tratamiento físico más farmacoterapia) en pacientes pediátricos con CTT y migraña fue significativamente eficaz en la reducción de los síntomas de la cefalea y en mejorar la calidad de vida y las actividades de la vida diaria¹⁵¹ (**NE-III**).

El tratamiento farmacológico preventivo de elección en este grupo de pacientes, al igual que en los adultos, es 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^{152,153} (**NE-IV**).

8.2. Embarazo y lactancia

Los estudios realizados hasta la fecha continúan sin incluir a mujeres gestantes ni en periodo de lactancia. Se debe insistir de manera especial en el tratamiento no farmacológico y el uso puntual de paracetamol como tratamiento sintomático.



En la mujer gestante, los AINE están contraindicados a partir de la semana 30 por el riesgo de cierre precoz del ductus arterioso. Cuando sea preciso plantear un tratamiento preventivo, podría usarse amitriptilina a dosis bajas (debe evitarse en el tercer trimestre y en cualquier caso suspenderse 1 mes antes de la fecha prevista de parto), pero rara vez es necesario¹⁵⁴ (**NE-IV**). Existen otras opciones de tratamiento sintomático, y basándose en un estudio con baja evidencia, la combinación de metoclopramida y difenhidramina fue considerada más eficaz que la codeína¹⁵⁵ (**NE-III**). Además de la amitriptilina, los antidepresivos con menor efecto teratogénico son, según la FDA, fluoxetina y sertralina (categoría B)¹⁵⁶. Durante la lactancia se puede utilizar amitriptilina a dosis bajas.

8.3. Personas mayores

La primera intervención en las personas mayores debería ser no farmacológica³⁹ (**NE-IV**). Pese a que no existen estudios específicos de CTT en esta franja etaria, el tratamiento recomendado es el mismo que en el adulto, teniendo la precaución de utilizar dosis menores de ADT (10-25 mg/día) y con especial atención a las posibles interacciones¹⁵⁷ (**NE-IV**).

9. CONCLUSIONES

La CTT es la cefalea primaria más prevalente a nivel global, con un impacto significativo en la vida del paciente, especialmente en su forma crónica. El proceso diagnóstico se basa en el método clínico neurológico y los criterios de la CIC-3², debiéndose diferenciar de otras cefaleas primarias como la migraña sin aura y de causas secundarias, particularmente en poblaciones especiales donde el riesgo de una causa subyacente es más elevado.

El manejo terapéutico debe ser individualizado. No deben olvidarse las medidas no farmacológicas, especialmente en poblaciones especiales como niños, embarazadas y personas mayores. El tratamiento farmacológico sintomático se basa en analgésicos simples o AINE. En la CTT frecuente y crónica, los ADT, especialmente la amitriptilina, son la piedra angular de la prevención farmacológica. El abordaje diagnóstico y terapéutico individualizado y respaldado por la evidencia científica es esencial para reducir la carga asociada a esta entidad y mejorar su pronóstico.

La **tabla X** resume las principales claves diagnósticas y terapéuticas que se han de tener en cuenta en esta cefalea.

Tabla X. Principales claves diagnósticas y terapéuticas en la cefalea de tipo tensión

- La CTT se caracteriza por dolor leve o moderado, bilateral, opresivo, sin náuseas ni vómitos, que no empeora con el ejercicio cotidiano y que no se explica por otra cefalea primaria o secundaria de la CIC-3
- Una cefalea de perfil tensional salvo por su intensidad, que discapacite al paciente y le haga guardar reposo, es una migraña en la mayoría de los casos. De ser necesario, una prueba terapéutica con un triptán suele resolver la duda
- La detección de comorbilidades como ansiedad, depresión y trastornos del sueño es una cuestión clave. Todos estos factores actúan en conjunción y, si no se controlan, empeorarán la CTT y viceversa
- El diagnóstico diferencial de la CTT es amplio. Además de la migraña sin aura, con la que frecuentemente se confunde, hay que diferenciarla de la cefalea crónica desde el inicio y de numerosas cefaleas secundarias que pueden presentarse de forma inespecífica remedando una CTT
- La diferenciación entre cefalea como enfermedad o como síntoma de otra enfermedad es clave. El peso de la relación comórbida es diferente y asimétrico en cada caso, así como la decisión de las mejores estrategias terapéuticas
- Un tratamiento con garantías de éxito comienza con un diagnóstico concreto, pero a su vez completo, de la CTT y lo que la acompaña. El tratamiento farmacológico está indicado en casos de CTT episódica frecuente y crónica, y se fundamenta en la amitriptilina y otros antidepresivos
- Las estrategias no farmacológicas, si bien cuentan con menor apoyo bibliográfico, pueden ser un gran aliado en muchos pacientes, especialmente si manifiestan interés o preferencia por ellas

CIC-3: Clasificación Internacional de Cefaleas, 3ª edición; CTT: cefalea de tipo tensión.

Bibliografía

1. Díaz-Insa S. El mito de la cefalea tensional [The myth of tension-type headache]. Rev Neurol. 2014 Mar 10;58 Suppl 2:S27-31.
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018;38:1-211.
3. Jensen R. Diagnosis, epidemiology, and impact of tension-type headache. Curr Pain Headache Rep. 2003;7:455-9.
4. Dowson A. The burden of headache: global and regional prevalence of headache and its impact. Int J Clin Pract Suppl. 2015;182:3-7.



5. Manzonni GC, Stovner LJ. Epidemiology of headache. *Handb Clin Neurol*. 2010;97:3-22.
6. GBD 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.
7. Deuschl G, Beghi E, Fazekas F, Varga T, Christoforidi KA, Sipido E, et al. The burden of neurological diseases in Europe: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Public Health*. 2020;5(10):e551-e567.
8. GBD 2017 US Neurological Disorders Collaborators. Burden of neurological disorders across the US from 1990-2017: a Global Burden of Disease Study. *JAMA Neurol*. 2020;78:165-76.
9. 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.
10. United Nations. Department of Economic and Social Affairs, Population Division. World Population Prospects, The 2017 Revision. Disponible en: https://www.un.org/development/desa/pd/sites/www.un.org.development.desa.pd/files/files/documents/2020/Jan/un_2017_world_population_prospects-2017_revision_volume-i_comprehensive-tables.pdf.
11. U.S. Census Bureau, 2021. [internet]. Disponible en: <https://www.census.gov>.
12. Yu S, Liu R, Zhao G, Yang X, Qiao X, Feng J, et al. The prevalence and burden of primary headaches in China: a population-based door-to-door survey. *Headache*. 2012 Apr;52(4):582-91.
13. Alzoubi KH, Mhaidat N, Azzam SA, Khader Y, Salem S, Issaifan H, et al. Prevalence of migraine and tension-type headache among adults in Jordan. *J Headache Pain*. 2009 Aug;10(4):265-70.
14. Schwartz BS, Stewart WF, Simon D, Lipton RB. Epidemiology of tension-type headache. *JAMA*. 1998 Feb 4;279(5):381-3.
15. Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olesen J. Epidemiology of headache in a general population--a prevalence study. *J Clin Epidemiol*. 1991;44(11):1147-57.
16. 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 worldwide. *Cephalalgia*. 2007 Mar;27(3):193-210.
17. Russell MB, Levi N, Saltyte-Benth J, Fenger K. Tension-type headache in adolescents and adults: a population based study of 33,764 twins. *Eur J Epidemiol*. 2006;21(2):153-60.
18. Pascual J, Colás R, Castillo J. Epidemiology of chronic daily headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2021;5:529-36.
19. Gobel H, Petersen-Braun M, Soyka D. The epidemiology of headache in Germany: a nationwide survey of a representative sample on the basis of the headache classification of the International Headache Society. *Cephalalgia*. 1994;14:97-106.
20. Wang SJ, Fuh JL, Lu SR, Liu CY, Hsu LC, Wang PN, et al. Chronic daily headache in Chinese elderly: prevalence, risk factors, and biannual follow-up. *Neurology*. 2000 Jan 25;54(2):314-9.

21. Lavados PM, Tenhamm E. Epidemiology of tension-type headache in Santiago, Chile: a prevalence study. *Cephalalgia*. 1998;18:552-8.
22. Pryse-Phillips W, Findlay H, Tugwell P, Edmeads J, Murray TJ, Nelson RF. A Canadian population survey on the clinical, epidemiologic and societal impact of migraine and tension-type headache. *Can J Neurol Sci*. 1992 Aug;19(3):333-9.
23. Ferrante T, Manzoni GC, Russo M, Taga A, Camarda C, Veronesi L, et al. The PACE study: past-year prevalence of tension-type headache and its subtypes in Parma's adult general population. *Neurol Sci*. 2015 Jan;36(1):35-42.
24. Winkler A, Stelzhammer B, Kerschbaumsteiner K, Meindl M, Dent W, Kaaya J, et al. The prevalence of headache with emphasis on tension-type headache in rural Tanzania: a community-based study. *Cephalalgia*. 2009 Dec;29(12):1317-25.
25. Leonardi M, Grazi L, D'Amico D, Martelletti P, Guastafierro E, Toppo C, et al. Global Burden of Headache Disorders in Children and Adolescents 2007-2017. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Dec 31;18(1):250.
26. Wang SJ, Fuh JL, Lu SR, Juang KD. Chronic daily headache in adolescents: prevalence, impact, and medication overuse. *Neurology*. 2006 Jan 24;66(2):193-7.
27. Crystal SC, Grosberg BM. Tension-type headache in the elderly. *Curr Pain Headache Rep*. 2009;13:474-8.
28. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators, et al. 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.
29. Cassidy EM, Tomkins E, Hardiman O, O'Keane V. Factors associated with burden of primary headache in a specialty clinic. *Headache*. 2003;43:638-44.
30. Rasmussen BK, Jensen R, Olesen J. Impact of headache on sickness absence and utilisation of medical services: a Danish population study. *J Epidemiol Community Health*. 1992 Aug;46(4):443-6.
31. Rasmussen BK. Migraine and tension-type headache in a general population: psychosocial factors. *Int J Epidemiol*. 1992;21:1138-43.
32. Bigal ME, Bigal JM, Betti M, Bordini CA, Speciali JG. Evaluation of the impact of migraine and episodic tension-type headache on the quality of life and performance of a university student population. *Headache*. 2001;41:710-9.
33. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia*. 2004;24 Suppl 1:9-160.
34. Lipton RB, Cady RK, Stewart WF, Wilks K, Hall C. Diagnostic lessons from the Spectrum study. *Neurology*. 2002;58:S27-S31.
35. Lipton RB, Stewart WF, Cady R, Hall C, O'Quinn S, Kuhn T, et al. 2000 Wolfe Award. Sumatriptan for the range of headaches in migraine sufferers: results of the Spectrum Study. *Headache*. 2000 Nov-Dec;40(10):783-91.



36. Cuadrado Godia E. Cefalea tensional. *Medicine*. 2011;10:4738-43.
37. Russell MB, Ostergaard S, Bendtsen L, Olesen J. Familial occurrence of chronic tension-type headache. *Cephalalgia*. 1999;19:207-10.
38. Russell MB, Levi N, Kaprio J. Genetics of tension-type headache: a population based twin study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2007 Dec 5;144B(8):982-6.
39. Ashina S, Mitsikostas DD, Lee MJ, Yamani N, Wang SJ, Messina R, et al. Tension-type headache. *Nat Rev Dis Primers*. 2021 Mar 25;7(1):24.
40. Alyabyeva PV. Genetic Profiling of the Nitric Oxide Synthases' System in a 55-Year-Old Woman with the Tension-Type Headache and Arterial Hypertension Phenotype: Case Report. *Personalized Psychiatry and Neurology*. 2022;2(2):84-9.
41. Cathcart S, Winefield AH, Lushington K, Rolan P. Stress and tension-type headache mechanisms. *Cephalalgia*. 2010 Oct;30(10):1250-67.
42. Domingues RB, Duarte H, Rocha NP, Teixeira AL. Reduced serum levels of adiponectin in tension-type headache. *Clin Neurol Neurosurg*. 2015;131:82-5.
43. Jensen R. Peripheral and central mechanisms in tension-type headache: an update. *Cephalalgia*. 2003;23 (Suppl. 1):49-52.
44. Jensen R. Pathophysiological mechanisms of tension-type headache: a review of epidemiological and experimental studies. *Cephalalgia*. 1999;19:602-21.
45. Langemark M, Olesen J. Pericranial tenderness in tension headache. A blind, controlled study. *Cephalalgia*. 1987;7:249-55.
46. Jensen R, Rasmussen BK, Pedersen B, Olesen J. Muscle tenderness and pressure pain thresholds in headache. A population study. *Pain*. 1993;52:193-9.
47. Ashina S, Bendtsen L, Ashina M. Pathophysiology of tension-type headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2005;9:415-22.
48. Fernández-de-las-Peñas C, Cuadrado ML, Arendt-Nielsen L, Ge HY, Pareja JA. Increased pericranial tenderness, decreased pressure pain threshold, and headache clinical parameters in chronic tension-type headache patients. *Clin J Pain*. 2007 May;23(4):346-52.
49. Fernández-de-las-Peñas C, Arendt-Nielsen L. Improving understanding of trigger points and widespread pressure pain sensitivity in tension-type headache patients: clinical implications. *Expert Rev Neurother*. 2017;17:933-9.
50. Schmidt-Hansen PT, Svensson P, Jensen TS, Graven-Nielsen T, Bach FW. Patterns of experimentally induced pain in pericranial muscles. *Cephalalgia*. 2006 May;26(5):568-77.
51. Bendtsen L, Fernández-de-la-Peñas C. The role of muscles in tension-type headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2011;15:451-8.
52. Leistad RB, Sand T, Westgaard RH, Nilsen KB, Stovner LJ. Stress-induced pain and muscle activity in patients with migraine and tension-type headache. *Cephalalgia*. 2006 Jan;26(1):64-73.
53. Fumal A, Schoenen J. Tension-type headache: current research and clinical management. *Lancet Neurol*. 2008;7:70-83.

54. Fernández-de-las-Peñas C, Simons DG, Gerwin RD, Cuadrado ML, Pareja JA. Muscle Trigger Points in Tension-type Headache. En: Fernández-de-las-Peñas, Arendt-Nielsen L, Gerwin RD. Tension-type and Cervigenic Headache. Boston: Jones and Bartlett Pub; 2010. p. 61-76.
55. Chen Y. Advances in the Pathophysiology of Tension-type Headache: From Stress to Central Sensitization. *Curr Pain Headache Rep*. 2009;13:484-94.
56. Bendtsen L, Fumal A, Schoenen J. Tension-type headache: mechanisms. En: Nappi G, Moskowitz MA, editors. Headache. Handbook of Clinical Neurology. Amsterdam: Elsevier; 2011. p. 359-66.
57. Ashina M, Lassen LH, Bendtsen L, Jensen R, Olesen J. Effect of inhibition of nitric oxide synthase on chronic tension-type headache: a randomised crossover trial. *Lancet*. 1999 Jan 23;353(9149):287-9.
58. 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.
59. Goncalves DA, Bigal ME, Jales LC, Camparis CM, Speciali JG. Headache and symptoms of temporomandibular disorders: an epidemiological study. *Headache*. 2010;50:231-41.
60. 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.
61. Ashina S, Lipton RB, Bendtsen L, Hajiyeveva N, Buse DC, Lyngberg AC, et al. Increased pain sensitivity in migraine and tension-type headache coexistent with low back pain: A cross-sectional population study. *Eur J Pain*. 2018 May;22(5):904-14.
62. Ashina S, Bendtsen L, Lyngberg AC, Lipton RB, Hajiyeveva N, Jensen R. Prevalence of neck pain in migraine and tension-type headache: a population study. *Cephalalgia*. 2015 Mar;35(3):211-9.
63. Da Silva A, Costa EC, Gomes JB, Leite FM, Gomez RS, Vasconcelos LP, et al. Chronic headache and comorbidities: a two-phase, population-base, cross-sectional study. *Headache*. 2010;50:1306-12.
64. Rains JC, Davis RE, Smitherman TA. Tension-type headache and sleep. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2015;15:520.
65. Guilleminault C, Clerk A. Headache and obstructive sleep apnea syndrome. In: *Sleep Disorders*. New York,: Springer; 2011. p. 315-27.
66. 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.
67. Aamodt AH, Stover LJ, Hagen K, Bråthen G, Zwart J. Headache prevalence related to smoking and alcohol use. The Head-HUNT Study. *Eur J Neurol*. 2006;13:1233-8.
68. 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.



69. Hird MA, Sandoe CH. Medication Overuse Headache: an Updated Review and Clinical Recommendations on Management. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2023 Jul;23(7):389-98.
70. Prakash S, Mehta NC, Dabhi AS, Lakhani O, Khilari M, Shah ND. The prevalence of headache may be related with the latitude: a possible role of vitamin D insufficiency? *J Headache Pain.* 2010;11:301-7.
71. 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.
72. 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 which scales to use. Recommendations of the Spanish Society of Neurology's Headache Study Group. *Neurologia (Engl Ed).* 2022 Sep;37(7):564-74.
73. Ashina M. Tension-type headache. In: Silberstein SD, editor. *Neurology and clinical neuroscience.* 1st ed. Mosby; 2008. p. 757-61.
74. Fernández-de-las-Peñas C, Cook C, Cleland JA, Florencio LL. The cervical spine in tension type headache. *Musculoskelet Sci Pract.* 2023 Aug;66:102780.
75. 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.
76. 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.
77. Pérez Esteban R, Jiménez Hernández MD, Sánchez Caballero FM, García Trujillo LF. Cefalea tipo tensión. En: Gómez Camello A, González Oria C, Jurado Cobo CM, Viguera Romero J, editores; Grupo de Estudio de Cefaleas de la Sociedad Andaluza de Neurología (SANCE). *Guía Oficial de Cefaleas 2024.* Madrid: Ergón; 2024. p. 63-75.
78. Howard L, Wessely S, Leese M, Page L, McCrone P, Husain K, et al. Are investigations anxiolytic or anxiogenic? A randomised controlled trial of neuroimaging to provide reassurance in chronic daily headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005 Nov;76(11):1558-64.
79. Bendtsen L, Evers S, Linde M, Mitsikostas DD, Sandrini G, Schoenen J; EFNS. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache - Report of an EFNS task force. *Eur J Neurol.* 2010;17:1318-25.
80. Fernández-de-las-Peñas C, Schoenen J. Chronic tension-type headache: what is new? *Curr Opin Neurol.* 2009;22:254-61.
81. Marelli A, Grazi L, Visco MA, Crescenzo P, Bavagnoli A, Sirotich C, et al. Alternative Treatments for Emotional Experiencing and Processing in People with Migraine or Tension-Type Headache: A Scoping Review. *Healthcare.* 2024;12:1302.
82. Ng JY, Hanna C. Headache and migraine clinical practice guidelines: a systematic review and assessment of complementary and alternative medicine recommendations. *BMC Complement Med Ther.* 2021 Sep 22;21(1):236.

83. Licina E, Radojicic A, Jeremic M, Tomic A, Mijajlovic M. Non-Pharmacological Treatment of Primary Headaches – A Focused Review. *Brain Sci.* 2023;13:1432.
84. Wójcik J, Blaszcak E, Dydyk M, Małachowski A, Malinowski P, Kopczyńska U, et al. Beyond Pain: Innovative Approaches to Tension-Type Headache Management and Treatment. *J Educ Health Sport.* 2024;70:55739.
85. 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.
86. 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.
87. Arina GA, Dobrushina OR, Shvetsova ET, Osina ED, Meshkov GA, Aziatskaya GA, et al. Infra-Low Frequency Neurofeedback in Tension-Type Headache: A Cross-Over Sham-Controlled Study. *Front Hum Neurosci.* 2022;16:891323.
88. 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.
89. 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.
90. Turkistani A, Shah A, Jose A, Melo JP, Luenam K, Ananias P, et al. Effectiveness of Manual Therapy and Acupuncture in Tension-Type Headache: A Systematic Review. *Cureus.* 2021;13(8):e17601.
91. Jung A, Eschke RC, Struss J, Taucher W, Luedtke K. Effectiveness of physiotherapy interventions on headache intensity, frequency, duration and quality of life of patients with tension-type headache. A systematic review and network meta-analysis. *Cephalalgia.* 2022;42(9):944-965.
92. 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.
93. Qin L, Song P, Li X, Yang L, Xu F, Zhu X, et al. Tension-Type Headache Management: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Complementary and Alternative Medicine. *Pain Ther.* 2024 Aug;13(4):691-717.
94. Azhdari N, Kamali F, Vosooghi O, Petramfar P, Rahimijaberi A. The effect of manual therapies on tension-type headache in patients who do not respond to drug therapy: a randomized clinical trial. *J Man Manip Ther.* 2023 Aug;31(4):246-52.
95. Kamonseki DH, Lopes EP, van der Meer HA, Calixtre LB. Effectiveness of manual therapy in patients with tension-type headache. A systematic review and meta-analysis. *Disabil Rehabil.* 2022 May;44(10):1780-9.



96. Repiso-Guardeño A, Moreno-Morales N, Armenta- Pendón MA, Rodríguez-Martínez MDC, Pino-Lozano R, Armenta-Peinado JA. Physical Therapy in Tension-Type Headache: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20:4466.
97. Leite, A, Matignon, A, Marlot, L, Coelho A, Lopes S, Brochado G. The Impact of Clinical Pilates Exercises on Tension-Type Headaches: A Case Series. *Behav Sci*. 2023;13:105.
98. Cabanillas-Barea S, Ceballos-Laita L, Pérez-Guillén S, Jiménez-Del-Barrio S, Pardos-Aguilella P, Rodríguez-Rubio PR, et al. The Addition of Diacutaneous Fibrolysis to a Pharmacological Intervention in Patients with Tension-Type Headache: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Med*. 2022;11:6716.
99. Cabanillas-Barea S, Pérez-Guillén S, López-de-Celis C, Rodríguez-Sanz J, Fanlo-Mazas P, Carrasco-Uribarren A. Effects of diacutaneous fibrolysis in patients with tension- type headache: A randomized controlled trial. *PLoS ONE*. 2023;18(3):e0273877.
100. Corum M, Aydin T, Medin Ceylan C, Kesiktas FN. The comparative effects of spinal manipulation, myofascial release and exercise in tension-type headache patients with neck pain: A randomized controlled trial. *Complement Ther Clin Pract*. 2021 May;43:101319.
101. Sun Y, Gan T. Acupuncture for the management of chronic headache: a systematic review. *Anesth Analg*. 2008;107:2038-47.
102. Herranz-Gómez A, García-Pascual I, Montero-Iniesta P, La Touche R, Paris-Alemany A. Effectiveness of Exercise and Manual Therapy as Treatment for Patients with Migraine, Tension-Type Headache or Cervicogenic Headache: An Umbrella and Mapping Review with Meta-Meta-Analysis. *Appl Sci*. 2021;11:6856.
103. Holroyd KA. Assessment and psychological management of recurrent headache disorders. *J Consult Clin Psychol*. 2002;70:656-77.
104. Chaibi A, Russell MB. Manual therapies for primary chronic headaches: a systematic review of randomized controlled trials. *J Headache Pain*. 2014;15:67.
105. Fernández-de-las-Peñas C, Cuadrado ML. Physical therapy for headaches. *Cephalalgia*. 2016;36:1134-42.
106. Varangot-Reille C, Suso-Martí L, Romero-Palau M, Suárez-Pastor P, Cuenca-Martínez F. et al. Effects of Different Therapeutic Exercise Modalities on Migraine or Tension-Type Headache: A Systematic Review and Meta-Analysis with a Replicability Analysis. *J Pain*. 2022;23(7):1099-122.
107. Espí-López GV, Arnal-Gómez A, Arbós-Berenguer T, González ÁAL, Vicente-Herrero T. Effectiveness of Physical Therapy in Patients with Tension-type Headache: Literature Review. *J Jpn Phys Ther Assoc*. 2014;17:31-8.
108. Cho SH. The effect of suboccipital muscle inhibition and posture correction exercises on chronic tension-type headaches. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2021;34(6):989-96.

109. 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.
110. Linde K, Allais G, Brinkhaus B, Manheimer E, Vickers A, White AR. Acupuncture for tension-type headache. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;1:CD007587.
111. Hu J, Wang X, Jia S, Kong L, Wang Y, Xin X, et al. Acupuncture and related therapies for tension-type headache: a systematic review and network meta-analysis. *Front Neurol*. 2023;14:1194441.
112. Kang WL, Xiao XJ, Fan R, Zhong DL, Li YX, She J, et al. Acupuncture for tension-type headache: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Neurol*. 2023;13:943495.
113. Kolokotsios S, Stamouli A, Koukoulithras I, Plexousakis M, Drousia G. The Effectiveness of Acupuncture on Headache Intensity and Frequency in Patients With Tension-Type Headache: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. 2021;13(4): e14237.
114. Dolina A, Baszczowski M, Wilkowicz W, Zieliński G, Szkutnik J, Gawda P. Trigger Point Therapy Techniques as an Effective Unconventional Method of Treating Tension Headaches: A Systematic Review. *Healthcare*. 2024;12:1868.
115. Runa A, Bao Q, Sai YC, Te M, Hu R, Sa R, et al. Clinical observation of warming acupuncture and moxibustion at the temples combined with Deanxit in the treatment of tension headache with anxiety and depression: a retrospective study. *Ann Palliat Med*. 2021 May;10(5):5541-8.
116. Schiller J, Niederer D, Kellner T, Eckhardt I, Egen C, Zheng W, et al. Effects of acupuncture and medical training therapy on depression, anxiety, and quality of life in patients with frequent tension-type headache: A randomized controlled study. *Cephalalgia*. 2022;43(1):1-13.
117. 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.
118. Pourahmadi M, Dommerholt J, Fernández-de-Las-Peñas C, Koes BW, Mohseni-Bandpei MA, Mansournia MA, et al. Dry Needling for the Treatment of Tension-Type, Cervicogenic, or Migraine Headaches: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Phys Ther*. 2021 May 4;101(5):pzab068.
119. Martínez-Álvarez O, Wojtovicz E, Luís De la Hoz J, Mesa J, Armijo-Olivo S. Effectiveness of intraoral splints in the treatment of migraine and tension-type headache: A systematic review. *Clin Exp Dent Res*. 2023 Dec;9(6):1180-90.
120. Stephens G, Derry S, Moore RA. Paracetamol (acetaminophen) for acute treatment of episodic tension-type headache in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jun 16;2016(6):CD011889.
121. Derry S, Wiffen PJ, Moore RA. Aspirin for acute treatment of episodic tension-type headache in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jan 13;1(1):CD011888.
122. Derry S, Wiffen PJ, Moore RA, Bendtsen L. Ibuprofen for acute treatment of episodic tension-type headache in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015:CD011474.



123. Veys L, Derry S, Moore RA. Ketoprofen for episodic tension-type headache in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;9:CD012190.
124. Alnasser A, Alhumrran H, Alfehaid M, Alhamoud M, Albunaian N, Ferwana M. Paracetamol versus ibuprofen in treating episodic tension-type headache: a systematic review and network meta-analysis. *Sci Rep*. 2023;13:21532.
125. Diener HC, Gold M, Hagen M. Use of a fixed combination of acetylsalicylic acid, acetaminophen and caffeine compared with acetaminophen alone in episodic tension-type headache: meta-analysis of four randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover studies. *J Headache Pain*. 2014 Nov 19;15(1):76.
126. Diener HC, Holle D, Solbach K, Gaul C. Medication-overuse headache: risk factors, pathophysiology and management. *Nat Rev Neurol*. 2016 Oct;12(10):575-83.
127. Çimen EY, Çakır M, Bilir Ö, Çakır Z. Greater Occipital Nerve Blockade in the Treatment of Tension-type Headaches in the Emergency Department. *Eurasian J Emerg Med*. 2024;23(1):75-80.
128. Medina Ortiz O, Arango C, Ezpeleta D. Antidepresivos en el tratamiento de la cefalea tipo tensión. *Med Clin (Barc)*. 2008;130:751-7.
129. Jackson JL, Shimeall W, Sessums L, Dezee KJ, Becher D, Diemer M, et al. Tricyclic antidepressants and headaches: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010;341:c5222.
130. Holroyd KA, O'Donnell FJ, Stensland M, Lipchik GL, Cordingley GE, Carlson BW, et al. Management of chronic tension-type headache with tricyclic antidepressant medication, stress management therapy, and their combination: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285:2208-15.
131. Martín-Araguz A, Bustamante-Martínez C, De Pedro-Pijoán JM. Tratamiento de la cefalea tipo tensión crónica con mirtazapina y amitriptilina [Treatment of chronic tension type headache with mirtazapine and amitriptyline]. *Rev Neurol*. 2003 Jul 16-31;37(2):101-5.
132. Bendtsen L, Jensen R. Mirtazapine is effective in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache. *Neurology*. 2004;62:1706-11.
133. Ghadiri-Sani M, Silver N. Headache (chronic tension-type). *BMJ Clin Evid*. 2016 Feb 5;2016:1205.
134. Langemark M, Loldrup D, Bech P, Olesen J. Clomipramine and mianserin in the treatment of chronic tension headache. A double-blind, controlled study. *Headache*. 1990;30:118-21.
135. Zissis NP, Harmoussi S, Vlaikidis N, Mitsikostas D, Thomaidis T, Georgiadis G, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of venlafaxine XR in out-patients with tension-type headache. *Cephalalgia*. 2007;27:315-24.
136. 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;CD011681.

137. Fogelholm R, Murros K. Tizanidine in chronic tension-type headache: a placebo controlled double-blind cross-over study. *Headache*. 1992;32:509-13.
138. Murros K, Kataja M, Hedman C, Havanka H, Säkö E, Färkkilä M, et al. Modified-release formulation of tizanidine in chronic tension-type headache. *Headache*. 2000;40:633-7.
139. Lindelof K, Bendtsen L. Memantine for prophylaxis of chronic tension-type headache: a double-blind, randomized, crossover clinical trial. *Cephalalgia*. 2009;29:314-21.
140. Freund B, Rao A. Efficacy of Botulinum Toxin in Tension-Type Headaches: A Systematic Review of the Literature. *Pain Pract*. 2019;19:541-51.
141. Dhanasekara CS, Payberah D, Chyu JY, Shen CL, Kahathuduwa CN. The effectiveness of botulinum toxin for chronic tension-type headache prophylaxis: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*. 2023 Mar;43(3):3331024221150231.
142. 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.
143. 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.
144. 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.
145. 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.
146. 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.
147. Whitehouse WP, Agrawal S. Management of children and young people with headache. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2017;102(2):58-65.
148. 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.
149. Baglioni V, Orecchio S, Esposito D, Faedda N, Natalucci G, Guidetti V. Tension-Type Headache in Children and Adolescents. *Life*. 2023;13:825.
150. Bonemazzi I, Nosadini M, Pelizza MF, Paolin C, Cavaliere E, Sartori S, et al. Treatment of Frequent or Chronic Primary Headaches in Children and Adolescents: Focus on Acupuncture. *Children*. 2023;10:1626.
151. Katsuhiro A, Naoto S, Kimpara K, Arizono S. The effect of physical therapy integrated with pharmacotherapy on tension-type headache and migraine in children and adolescents. *BMC Neurology*. 2024;24:316.
152. Grazi L. Primary headaches in children and adolescents. *Neurol Sci*. 2004;25(S3):S232-3.



153. Freitag F. Managing and treating tension-type headache. *Med Clin North Am.* 2013;97:281-92.
154. González-García N, Díaz de Terán J, López-Veloso AC, Mas-Sala N, Mínguez-Olaondo A, Ruiz-Piñero M, et al. Headache: pregnancy and breastfeeding Recommendations of the Spanish Society of Neurology's Headache Study Group. *Neurologia (Engl Ed).* 2022 Jan-Feb;37(1):1-12.
155. Saldanha IJ, Cao W, Bhuma MR, Konnyu KJ, Adam GP, Mehta S, et al. Management of primary headaches during pregnancy, postpartum, and breastfeeding: A systematic review. *Headache.* 2021 Jan;61(1):11-43.
156. Loder EW, Massiou H. Headaches during pregnancy and lactation. *The headaches.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 1091-7.
157. Wrobel Goldberg S, Silberstein S, Grosberg BM. Considerations in the treatment of tension-type headache in the elderly. *Drugs Aging.* 2014;31:797-804.

CEFALEAS TRIGÉMINO-AUTONÓMICAS

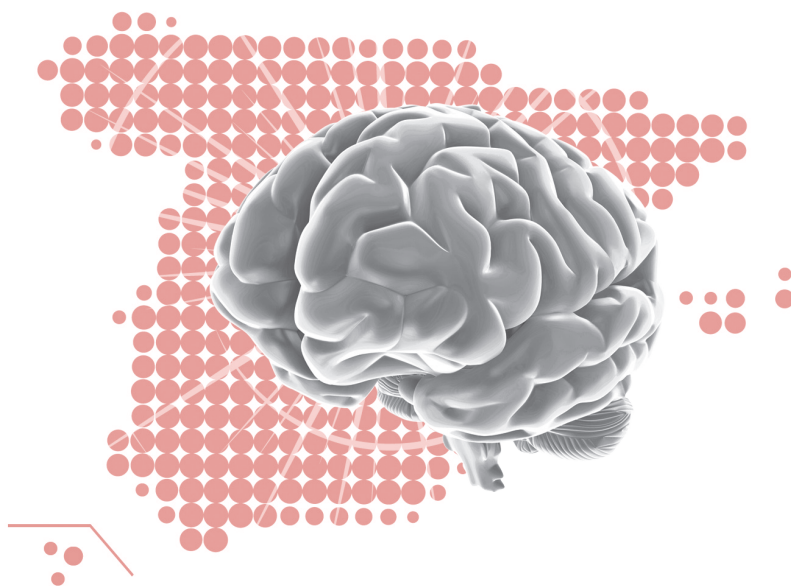
7

Coordinadores

D. García Azorín y S. Santos Lasaosa

Autores

A. Gómez García, A. Lozano Ros
y J. Rodríguez Vico



1. INTRODUCCIÓN

La cefalea en racimos, la hemicránea paroxística, la cefalea neuralgiforme unilateral de breve duración (SUNHA, de *short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks*) y la hemicránea continua son los síndromes que integran el grupo 3 (cefaleas trigémino-autonómicas) de la Clasificación Internacional de Cefaleas (CIC-3)¹. Se considera que los vínculos nosológicos del grupo son la localización trigeminal (primera rama) del dolor y la activación del reflejo trigémino-facial (parasimpático), responsable de las manifestaciones autonómicas oculofaciales.

Los estudios de neuroimagen funcional han demostrado el papel protagonista del hipotálamo en la fisiopatología de las cefaleas trigémino-autonómicas. A partir de su conexión con el núcleo salivar superior y centros sensitivos trigeminales, podría modular tanto el dolor como las manifestaciones autonómicas. Además, su papel como marcapasos endógeno en la regulación de nuestros ritmos circadianos justifica la típica periodicidad de los ataques en la cefalea en racimos².

2. CEFALÉA EN RACIMOS

La cefalea en racimos se caracteriza por la aparición cíclica de periodos sintomáticos ("racimos") o acúmulos durante los cuales los pacientes refieren episodios de dolor unilateral, breve e intenso, acompañados de signos autonómicos oculofaciales ipsilaterales¹. La cefalea en racimos predomina en varones^{3,4}, con un inicio típico de los síntomas en torno a los 30 años. Su incidencia es de 53/100.000 habitantes al año y la prevalencia es de 124/100.000³.

2.1. Cuadro clínico

Los ataques de cefalea en racimos son estrictamente unilaterales y cursan con dolor generalmente centrado en las regiones orbitaria y periorbitaria, acompañado de uno o varios signos y síntomas autonómicos predominantes en el lado doloroso (hipermia conjuntival, lagrimeo, rinorrea, obstrucción nasal, edema palpebral, sudoración frontal o facial, ptosis o miosis). El dolor es de gran intensidad, atroz e insoportable, siendo la cualidad del dolor variable y sin que haya un tipo que predomine por encima de los demás^{2,5-8}. En raras ocasiones pueden darse ataques típicos en uno u otro lado^{7,8}.

En el seno cavernoso coinciden la arteria carótida interna, el simpático pericarotídeo, fibras parasimpáticas y la primera rama trigeminal. Esta topografía explicaría



el dolor ocular y periocular, la congestión y aumento de presión intraocular (por vasodilatación carotídea y de sus ramas), la hipofunción simpática y la descarga parasimpática de las fibras en tránsito hacia los efectores oculofaciales.

Durante los ataques, los pacientes suelen percibir una gran inquietud motora e intranquilidad. Los episodios suelen durar entre 15 y 180 minutos y recurren con frecuencia variable entre un ataque cada 2 días a ocho ataques diarios, de predominio vespertino o nocturno, incluso con una sorprendente puntualidad. Además del sueño, los vasodilatadores (p. ej., alcohol, nitroglicerina) y la altitud favorecen o precipitan los ataques de cefalea en racimos en las fases sintomáticas^{5,6}.

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

- **Cefalea en racimos episódica.** Se caracteriza por al menos dos periodos sintomáticos de 7 días a 1 año de duración, en ausencia de tratamiento, separados por intervalos libres de síntomas de al menos 3 meses de duración¹.
- **Cefalea en racimos crónica.** Se caracteriza por ataques diarios, o casi diarios, durante un periodo de 1 año o más de duración, sin remisión o con periodos de remisión que duren menos de 3 meses. La variedad crónica puede o no prece-derse de la forma episódica¹.

2.2. Diagnóstico

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

Se aconseja realizar un estudio de neuroimagen, preferentemente resonancia magnética, a todos los pacientes afectados de cefalea en racimos, para descartar aquellas entidades que puedan 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 intracraneales⁶. No obstante, la evidencia más reciente sugiere que la frecuencia de hallazgos secundarios es muy baja y dichos pacientes suelen mostrar características atípicas o datos de alarma^{9,10}.

Tabla I. Criterios diagnósticos de la cefalea en racimos¹

- A. Al menos cinco ataques 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 dolor:
 - a) Hiperemia conjuntival y/o lagrimeo
 - b) Congestión nasal y/o rinorrea
 - c) Edema palpebral
 - d) Sudoración frontal o facial
 - e) Miosis y/o ptosis
 - 2. Sensación de intranquilidad o agitación
- D. La frecuencia de ataques oscila entre uno cada 2 días y ocho al día
- E. El cuadro clínico no se puede atribuir a otro proceso de la CIC-3

CIC-3: Clasificación Internacional de Cefaleas, 3ª edición.

2.3. Tratamiento

Se realiza solo durante la fase activa del proceso y consiste en:

- Educar al paciente en la naturaleza de su cefalea para que evite los factores desencadenantes anteriormente citados.
- Proporcionar un tratamiento sintomático efectivo para reducir la duración e intensidad de cada ataque.
- Instaurar un tratamiento profiláctico durante el periodo sintomático para disminuir el número de ataques y la intensidad del dolor³.

2.3.1. Tratamiento sintomático

2.3.1.1. Oxígeno

La inhalación de oxígeno normobárico, a la máxima concentración posible (idealmente 100 %), es efectiva en la mayoría de los pacientes con cefalea en racimos. Según un metaanálisis en red, se ha mostrado como el tratamiento más eficaz^{10,11} (**NE-I; GR-A**). El paciente debe estar sentado y respirar lenta y profundamente a través de una mascarilla (que abarque la nariz y la boca) que recibe un caudal de oxígeno de 7-12 l/min (incluso 15 l/min) (**NE-I; GR-C**), durante al menos 15 minutos, antes de suspenderlo por ausencia de respuesta¹⁰⁻¹⁴.

**Tabla II. Diagnóstico diferencial de las cefaleas trigémino-autonómicas**

Síndrome	Localización del dolor	Duración de los ataques	Cualidad del dolor
Neuralgia del trigémino clásica o idiopática	Predominio en territorio de la segunda y tercera ramas del nervio trigémino	1-5 segundos	Paroxístico, agudo, eléctrico
Neuralgia supraorbitaria	Región lateral de la frente	Continuo con exacerbaciones	Sordo, constante o paroxístico
SUNCT	Retroocular, periocular, frente	1 a 600 segundos, generalmente 30-60 segundos	Quemante, agudo, pulsátil
Cefalea en racimos	Orbita, región temporal, frente	15-180 minutos	Fijo, quemante, en puñalada Importante componente de agitación
Hemicránea paroxística	Órbita, región retroocular, frente	2-30 minutos	Agudo, pulsátil o fijo, en puñalada
Cefalea punzante primaria	Zona puntual en cualquier parte del cráneo	1-3 hasta 10 segundos	Punzante, paroxístico
Cefalea troclear	Dolor periorbitario o frontal, generalmente unilateral	Continuo, con o sin exacerbaciones	Opresivo
Cefalea numular	Dolor circunscrito a un área redondeada u ovalada	Continuo, con o sin exacerbaciones	Opresivo

SUNCT: cefalea neuralgiforme unilateral de breve duración con hiperemia conjuntival y lagrimeo.

Tabla II. Diagnóstico diferencial de las cefaleas trigémino-autonómicas

Síntomas autonómicos	Estímulos precipitantes	Tratamiento	Comentario
Generalmente ausentes	Estímulos táctiles y mecánicos aplicados en el territorio del trigémino	Carbamazepina y otros neuromoduladores	Presencia de áreas gatillo
Ausentes	Estímulos táctiles en la cara lateral de la frente	Carbamazepina y otros neuromoduladores	El bloqueo del nervio elimina transitoriamente el dolor
Prominentes	Estímulos mecánicos en el territorio trigeminal y extratrigeminal	Lamotrigina, gabapentina y carbamazepina	Los ataques predominan durante el día
Prominentes	Alcohol, sustancias químicas vasodilatadoras	Verapamilo, litio, topiramato y prednisona	Pocos ataques diarios, predominio nocturno
Prominentes	Estímulos mecánicos en el cuello	Indometacina	Muchos ataques diarios sin predominio horario
Ausentes	Ausentes	Indometacina	Localización preferente en el territorio de la primera rama del trigémino
Posible lagrimeo	Palpación troclear, especialmente con el movimiento ocular en el plano vertical	Antiinflamatorios, infiltración troclear	Predominio matutino, pacientes con tareas que impliquen mirada hacia abajo frecuente
Ausentes	Alteración exploratoria en la región dolorida	Gabapentina y toxina botulínica local	Edad generalmente avanzada, localización frontal inusual



La oxigenoterapia debe ser la terapia de elección, dadas las ventajas que aporta: bajo coste, disminución del consumo de triptanes y ausencia de efectos secundarios¹⁰⁻¹⁴ (**NE-I; GR-A**). No está contraindicada en pacientes con patología vascular, pero sí en la insuficiencia cardíaca o respiratoria, por el riesgo de hipercapnia.

2.3.1.2. Triptanes

En este grupo se incluyen:

- **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 ataques¹⁰⁻¹⁴ (**NE-I; GR-A**). Dosis más bajas (2-3 mg) pueden ser también efectivas¹⁵ (**NE-IV**), y son las que se recomiendan para pacientes con gran frecuencia de ataques. La dosis diaria máxima recomendada es de 2 inyecciones de 6 mg¹²⁻¹⁵ (**NE-I**). La formulación intranasal (20 mg) es menos efectiva y tiene un inicio de acción más lento que el preparado inyectable. Debe aplicarse en la narina contralateral al dolor. La utilización crónica de sumatriptán no produce taquifilaxia (**NE-IV; GR-C**)¹³.
- **Zolmitriptán.** La formulación intranasal (5 mg) tiene una eficacia comparable o algo superior a la del sumatriptán nasal¹⁰⁻¹⁴ (**NE-I; GR-A**).

Los triptanes no deben asociarse a ergotamínicos y están contraindicados en pacientes con cardiopatía isquémica, angina inestable, vasculopatía cerebral o periférica, hipertensión arterial mal controlada y alergia al producto¹³. Los efectos secundarios generalmente no son significativos, destacando molestias en el área de la inyección, picor, náuseas, fatiga y opresión torácica y cervical, parestesias 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 cardiológicos, pero puede inducir un rechazo a esta medicación.

2.3.1.3. Otros fármacos

Otros fármacos para el tratamiento sintomático de la cefalea en racimos son:

- **Ergotamina y dihidroergotamina.** Los derivados ergóticos fueron los primeros en utilizarse en el tratamiento de la cefalea en racimos. Sin embargo, la tasa de respuesta es inferior a la de los triptanes. La forma considerada más efectiva, la dihidroergotamina intravenosa, no está disponible en España, y la eficacia en la cefalea en racimos está basada en estudios retrospectivos⁷ (**NE-III**).

En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, el uso de dihidroergotamina intranasal no modificó la frecuencia ni la duración de los episodios de cefalea, pero sí su intensidad¹⁶ (**NE-II**).

- **Lidocaína.** Tiene un efecto rápido (10 minutos) y una tasa de respuesta moderada. Se recomienda, por tanto, 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 minutos¹⁰⁻¹⁴ (**NE-III**).

2.3.2. Tratamiento preventivo

La terapia preventiva suele asociarse al tratamiento sintomático, y es obligada cuando el enfermo padece más de dos ataques diarios (**NE-IV; GR-C**)^{13,15}. 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. En casos refractarios puede ser necesario asociar dos o más fármacos preventivos de acción duradera (**NE-IV; GR-C**)¹⁵.

En la cefalea en racimos episódica el tratamiento preventivo se mantiene a lo largo de la duración estimada de los periodos sintomáticos y hasta que el paciente está libre de ataques durante al menos 2 semanas (**NE-IV; GR-C**), reanudándolo de manera precoz al inicio del siguiente periodo sintomático. En la cefalea en racimos crónica el tratamiento preventivo se retira progresivamente cuando el paciente lleva al menos 6 meses libre de síntomas (**NE-IV; GR-C**) y se reintroduce si el dolor reaparece¹⁵.

2.3.2.1. Tratamiento preventivo de transición

Como fármacos preventivos de transición contamos con los siguientes:

- **Corticoides.** Se pueden administrar mediante bloqueo anestésico del nervio occipital mayor (BANOM) ipsilateral al dolor o de forma oral¹⁰. La evidencia disponible se basa en los resultados de tres ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, si bien el tamaño muestral fue pequeño (n = 43, n = 23 y n = 40 pacientes, respectivamente), con una población tratada



diversa (cefalea en racimos episódica y crónica), una intervención diferente (betametasona, cortivazol y metilprednisolona más lidocaína) y resultados dispares, aunque positivos, con hasta un 85 % de eficacia en la remisión del racimo durante al menos 4 semanas¹⁷⁻¹⁹ (**NE-I; GR-A**). Otros estudios en vida real han mostrado también beneficios empleando triamcinolona, betametasona o metilprednisolona^{20,21} (**NE-I**). El BANOM 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 de tipo amida 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 de 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 asociar a corticoides¹⁷⁻²¹ (**NE-I**). Por vía oral, el más utilizado es la prednisona a dosis de 60-100 mg durante 5 días (**NE-I**) con retirada posterior (10-20 mg cada 3 días), valorando el inicio con dosis más bajas en función de las características del paciente (**NE-IV**). Dados sus posibles efectos secundarios, se aconseja no prolongar el tratamiento más de 3 semanas, ni repetirlo más de dos veces al año²² (**NE-IV; GR-C**). Cuando la cefalea en racimos episódica es refractaria se pueden emplear dosis más elevadas 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 (**NE-IV; GR-C**)¹³. Los corticoides deben utilizarse con precaución en pacientes con diabetes, hipertensión arterial, infección activa o úlcera gastroduodenal¹²⁻¹⁵.

- **Bloqueo anestésico de nervios occipitales.** Solo existe un estudio en la literatura que reporte la efectividad del bloqueo anestésico con prilocaína sin asociación con esteroides, también con discreto tamaño muestral²³ (**NE-IV**).
- **Tartrato de ergotamina.** A dosis de 2 a 4 mg al día, por vía oral o rectal, repartida en dos tomas, o 2 mg en dosis única antes de acostarse en caso de ataques exclusivamente nocturnos (**NE-IV; GR-C**)¹⁵. El efecto secundario más frecuente es la intolerancia gástrica. Si se opta por esta terapia, se recomienda mantenerla solo por cortos periodos de tiempo, ya que su uso continuado puede ocasionar ergotismo. Está contraindicado durante el embarazo y en enfermos con patología vascular¹²⁻¹⁵.
- **Triptanes.** Su eficacia preventiva es similar a la de los ergóticos. Los más utilizados son naratriptán 2,5 mg/12 h, eletriptán 40 mg/12 h y frovatriptán 2,5-5 mg/día¹²⁻¹⁵ (**NE-IV; GR-C**).

2.3.2.2. Tratamiento preventivo retardado

2.3.2.2.1. Terapias de primera línea

Como tratamiento preventivo retardado de primera línea está indicado el *verapamilo*. Es el fármaco de elección debido a su eficacia, seguridad y baja tasa de interacciones. El verapamilo es eficaz tanto en la cefalea en racimos episódica como en la crónica^{12-15,24,25} (**NE-I; GR-A**). Se administra por vía oral, con dosis inicial de 240 mg/día. El rango de dosis varía entre 240 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 caso de bloqueo, ya sea de ramas del haz de His o bloqueos auriculoventriculares, y en la insuficiencia cardiaca. Con dosificaciones mayores de 480 mg/día es necesario realizar controles electrocardiográficos antes de cada incremento de dosis^{12-15,24,25} (**NE-IV; GR-C**).

2.3.2.2.2. Terapias de segunda línea

Dentro de este grupo se incluyen:

- **Carbonato de litio.** En la cefalea en racimos crónica es claramente efectivo (**NE-I**). Puede interaccionar con otros fármacos y causar numerosos efectos secundarios que obligan a monitorizar sus niveles en sangre, así como la función renal y tiroidea durante el tratamiento^{24,26} (**NE-II; GR-B**). Los efectos secundarios más comunes son temblor, diarrea y poliuria. Los síntomas y signos de toxicidad incluyen náuseas, vómitos, diarrea, confusión, nistagmo, ataxia y crisis epilépticas. 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. La dosis habitual es de 600-900 mg/día, que generalmente condiciona unos niveles de litio en sangre entre 0,4 y 0,8 mEq/l^{12-15,24,26} (**NE-IV; GR-C**).
- **Topiramato.** Estudios observacionales en cefalea en racimos episódica han mostrado su efectividad con dosis de 50-200 mg/día (**NE-II**). Sus efectos secundarios más frecuentes son disfunción cognitiva, parestesias, alteración del gusto, pérdida de peso, fatiga y mareos. Debe utilizarse con precaución en pacientes con historia de nefrolitiasis^{12-15,27-32} (**NE-II; GR-B**).



- **Galcanezumab.** Ha demostrado ser eficaz en un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo en la reducción semanal de ataques en la cefalea en racimos episódica comparado con placebo a la dosis de 300 mg/mes hasta la finalización del racimo³³ (**NE-I; GR-A**), pero en otro ensayo clínico no ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la cefalea en racimos crónica³⁴ (**NE-I**). En un estudio abierto que evaluó durante un periodo de 12 meses a 164 pacientes que habían recibido tratamiento en el seno de uno de los ensayos clínicos la tolerancia fue favorable; solo un 3,1 % de los pacientes lo suspendieron por problemas de tolerancia y el 81 % reportó haber tenido cierto grado de mejoría³⁵ (**NE-III**). En el seguimiento a 15 meses de 233 pacientes que al menos hubiesen recibido una dosis la tolerancia fue favorable, aunque 15 de 230 pacientes tuvieron ideación suicida³⁶ (**NE-III**). Estudios posteriores de series de casos han mostrado efectividad en un porcentaje considerable de pacientes, tanto para el tratamiento de la cefalea en racimos episódica como de la cefalea en racimos crónica, con una tolerancia favorable³⁶⁻⁴⁴ (**NE-II; GR-B**). Las guías de la European Academy of Neurology (EAN) lo posicionan como terapia de segunda línea¹³ (**NE-IV**), si bien la European Medicines Agency (EMA) no aprobó esta indicación según la evidencia disponible en el año 2020⁴⁵ (**NE-IV**).

2.3.2.2.3. *Terapias de tercera línea*

En la tercera línea (**GR-C**) se encuentran:

- **Acido valproico.** La dosis recomendada varía entre 500 y 2.000 mg/día, repartidos en varias tomas. Los efectos secundarios incluyen ganancia de peso, temblor, fatiga, alopecia y náuseas. Se recomienda la monitorización periódica del hemograma y la función hepática mientras dura el tratamiento. No debe utilizarse en mujeres en edad fértil^{12-15,46-48} (**NE-IV**).
- **Melatonina.** Su efectividad fue evaluada en un ensayo clínico piloto con 20 pacientes, controlado con placebo, que mostró mejoría en un 50 % de los pacientes tratados⁴⁹ (**NE-III**). Estudios posteriores han evaluado su efectividad como terapia adyuvante en series de nueve pacientes, con resultados negativos⁵⁰ (**NE-IV**) y en series de casos^{51,52} (**NE-IV**). La dosis recomendada es de 10 mg/día¹²⁻¹⁵.
- **Gabapentina.** Ha mostrado beneficio en pacientes resistentes a otras terapias en series de casos. La dosis recomendada varía entre 800 y 3.600 mg/día, repartidos en 2-3 tomas. Es un fármaco bien tolerado, siendo los efectos secundarios más comunes somnolencia, fatiga, mareos, ganancia ponderal, edema periféricos y ataxia^{12-15,53-57} (**NE-IV**).

- **OnabotulinumtoxinA.** Se ha descrito efectividad en series de casos^{58,59} (**NE-IV**). Se puede plantear este tratamiento en pacientes con cefalea en racimos refractaria al tratamiento preventivo convencional, antes de instaurar medidas terapéuticas más invasivas. No están claramente establecidas la dosis y puntos de infiltración, pero se recomienda administrar al menos 50 U en la región frontal bilateral y en las regiones temporal, occipital y cervical ipsilateral al dolor⁵⁸⁻⁶¹ (**NE-IV**). Otros estudios han reportado beneficio de la administración de toxina botulínica en el ganglio esfenopalatino y el ganglio ótico⁶¹⁻⁶⁴ (**NE-I**).
- **Fremanezumab y erenumab.** Series de casos han reportado beneficio asociado a su uso^{37,44}, pero en ensayos clínicos estas terapias no han mostrado eficacia (**NE-I**).
- **Capsaicina.** Tres estudios publicados en 1989, 1993 y 1994 han reportado cierto beneficio en pacientes tratados con capsaicina intranasal⁶⁵⁻⁶⁷ (**NE-III**). En 2002 un estudio mostró que la civamida (cis-capsaicina) intranasal también tuvo cierta efectividad en algunos pacientes con cefalea en racimos⁶⁸ (**NE-III**).
- **Misoprostol.** Este análogo de la prostaglandina E no mostró efectividad en un estudio que incluyó a ocho pacientes con cefalea en racimos crónica refractaria tratados durante 2 semanas⁶⁹ (**NE-IV**).
- **Ketamina.** Se han reportado casos en la literatura con dosis variadas y diferentes maneras de evaluar el beneficio reportado en algunos pacientes⁷⁰ (**NE-IV**).

2.3.3. Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico solo está indicado en pacientes con cefalea en racimos crónica, refractarios al tratamiento médico, con dolor estrictamente unilateral y con una personalidad y perfil psicológico estables y sin tendencia a las adicciones⁷¹⁻⁷⁴. Existen dos tipos de procedimientos: lesivos y neuroestimulación periférica o central.

2.3.3.1. Procedimientos quirúrgicos lesivos

Los procedimientos quirúrgicos lesivos están 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). La rizotomía y la ablación por radiofrecuencia del ganglio de Gasser proporcionaron buenos resultados en el 85 % y el 75 % de los pacientes, 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 puede evolucionar a queratitis y anestesia dolorosa facial persistente^{12,13,74} (**NE-IV; GR-C**).



2.3.3.2. Neuromodulación periférica

Dentro de la neuromodulación periférica se incluyen las siguientes técnicas:

- **Estimulación bilateral del nervio occipital.** Es la terapia de neuromodulación periférica con mayor evidencia y experiencia acumulada. Está indicada en pacientes con cefalea en racimos crónica 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)^{72,74,77-87} (**NE-I; GR-B**).
- **Estimulación no invasiva del nervio vago.** Esta técnica se ha empleado para el tratamiento sintomático de los ataques de cefalea en racimos episódica o para el tratamiento preventivo de la cefalea en racimos crónica^{12,13,72,74,88,89} (**NE-I; GR-B**).
- **Estimulación ipsilateral del ganglio esfenopalatino.** Esta terapia se ha utilizado para el tratamiento preventivo (**NE-II; GR-B**) o para el tratamiento sintomático^{12,13,72,90} (**NE-II; GR-A**). Los efectos secundarios descritos son epistaxis y dolor hemifacial transitorios¹³.

2.3.3.3. Neuromodulación central

La estimulación hipotalámica bilateral puede proporcionar alivio persistente y satisfactorio. No obstante, su indicación requiere el cumplimiento de un protocolo estricto de selección, dado que el procedimiento no está exento de complicaciones, algunas de ellas muy graves^{74,86,91-96} (**NE-II; GR-B**).

3. HEMICRÁNEA PAROXÍSTICA

Su característica distintiva es su respuesta a la indometacina, al igual que la hemicránea continua¹. La frecuencia real es desconocida, si bien podría oscilar entre un 0,3 y 0,75 %. Suele debutar en torno a los 34-40 años de edad (rango de 3 a 90). Está en duda el predominio femenino⁹⁷, aunque un metaanálisis estima una frecuencia del 66,7 % en mujeres. Hay descritos casos hereditarios, pero son una excepción⁹⁷.

3.1. Cuadro clínico

La hemicránea paroxística se caracteriza por la presencia de ataques recurrentes de dolor de elevada intensidad estrictamente unilateral, de 2-30 minutos de duración, más de cinco veces al día, acompañados de síntomas y signos autonómicos

ipsilaterales y/o inquietud motora, con respuesta a indometacina (**Tabla III**). En relación con la lateralidad, puede variar en un 15 % de los casos. Se han descrito también casos de dolor bilateral^{98,99}.

El dolor es de predominio orbitario, frontal o temporal, pero puede comprometer la región occipital, parietal, malar, oído, cuello y hombro, e incluso irradiarse por la extremidad superior. De inicio y fin abruptos, es atroz en intensidad y de predominio pulsátil (59,1 %). Puede ser un dolor penetrante, terebrante, intermitente, desgarrador, “dental” u opresivo¹. Se ha descrito dolor ipsilateral interictal en el 4,9 % de los casos, que se relaciona con una mayor duración del cuadro y necesidad de dosis más elevadas de indometacina. Puede ser intermitente, pero también persistente, dificultando el diagnóstico diferencial con la hemicránea continua⁹⁸.

Los síntomas autonómicos más frecuentes son lagrimeo (62-87 %), hiperemia conjuntival (25-81,5 %), rinorrea (7,4-58 %) y congestión nasal (41-55 %). Se ha descrito también ptosis (12,5-55 %), edema palpebral (18-42 %), sudoración facial (55 %), rubor facial (53-55 %) y miosis (6-18 %). Habitualmente son ipsilaterales, pero pueden ser bilaterales, disociados en tiempo del dolor (en un tercio de los pacientes)

Tabla III. Criterios diagnósticos de la hemicránea paroxística¹

- A. Al menos 20 ataques que cumplen los criterios B-E
- B. Dolor intenso unilateral en la región orbitaria, supraorbitaria o temporal, con una duración de 2 a 30 minutos
- C. Cualquiera de las siguientes características:
 - 1. Al menos uno de los siguientes síntomas o signos, ipsilaterales al dolor:
 - a) Hiperemia conjuntival o lagrimeo
 - b) Congestión nasal o rinorrea
 - c) Edema palpebral
 - d) Sudoración frontal y facial
 - e) Rubefacción frontal y facial
 - f) Sensación de taponamiento en los oídos
 - g) Miosis y/o ptosis
 - 2. Inquietud o agitación
- D. Los ataques tienen una frecuencia de más de cinco al día durante más de la mitad del tiempo
- E. Los episodios responden completamente a dosis terapéuticas de indometacina
- F. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la CIC-3

CIC-3: Clasificación Internacional de Cefaleas, 3ª edición.



o ausentes (10 %). El 80 % de los pacientes tiene inquietud motora o agitación, y el 39-52 % sensibilidad al movimiento, coexistiendo ambos síntomas en el 21 %⁹⁸.

La hemicránea paroxística se presenta con dos patrones temporales: crónico y remitente o episódico¹⁹⁸. 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. A diferencia de la cefalea en racimos, no existe un patrón estacional¹⁰⁰.

3.2. Diagnóstico

El diagnóstico de la hemicránea paroxística se basa en las características clínicas, la respuesta absoluta a la indometacina y la exclusión de casos secundarios, que son escasos y sin diferencias en la respuesta a indometacina. La posible presencia de lesiones subyacentes justifica un estudio neurorradiológico en todos los pacientes afectados de hemicránea paroxística¹⁰¹.

En el diagnóstico diferencial se incluye la migraña, la cefalea en racimos, la SUNHA, cuadros dolorosos breves centrados en el territorio de la primera rama trigeminal, dolor facial atípico y otras cefaleas con respuesta a la indometacina. Puede, además, coexistir con migraña (5-58 % de los casos), cefalea en racimos, cefalea relacionada con la tos, neuralgia del trigémino (hemicránea paroxística-tic) y SUNHA. Cada proceso responde a su tratamiento de manera independiente¹⁰².

Existen hemicráneas paroxísticas que no cumplen todos los criterios establecidos por la CIC y, en este sentido, se diferencian cuatro grupos. En el primero se incluyen aquellos pacientes que responden a indometacina pero no cumplen los criterios de duración, frecuencia y, sobre todo, no tienen síntomas autonómicos. Los pacientes del segundo y tercer grupo se parecen fenotípicamente pero no responden de manera absoluta a indometacina, o no responden nada. En estos, se recomienda probar con otros de los tratamientos propuestos. Se clasifican dentro del grupo 14.1 (Cefalea no clasificada en otra parte de la CIC)¹. En el cuarto grupo se incluyen aquellos pacientes que no toleran la indometacina (si responden bien a otras alternativas, podríamos incluirlos en el grupo 3)⁹⁷.

3.3. Tratamiento

La indometacina oral es el tratamiento más eficaz en la hemicránea paroxística, con un nivel de evidencia moderado (**NE-III; GR-C**), ya que este fármaco no ha

sido evaluado en ensayos clínicos aleatorizados y controlados frente a placebo⁶. El “indotest” fue descrito en 1998 tanto en la hemicránea paroxística como en la hemicránea continua, con una rápida respuesta a indometacina intramuscular de 50-100 mg. En nuestro medio se administra por vía oral (25/75 mg) repartida en tres tomas, hasta un máximo de 300 mg. La pauta de inicio es de 25 mg cada 8 horas, y cada 3 días la dosis se incrementa en 25 mg por toma hasta un tope de 75 mg por toma. Si con esta dosis no hay respuesta, el diagnóstico debe cuestionarse. En este sentido, la necesidad de dosis más altas es excepcional y obliga a un estrecho seguimiento, ya que puede asociarse a una forma sintomática.

Si existe una respuesta incompleta pero significativa (superior al 80 %), se puede incrementar la dosis. El objetivo es alcanzar con el tiempo la dosis mínima eficaz, manteniéndose de forma indefinida en los casos más crónicos e intentado la retirada en aquellos que presentan periodos asintomáticos. A la dosis adecuada, la respuesta es absoluta en menos de 24 horas, frecuentemente en menos de 8 horas¹⁰³ (NE-IV). La indometacina no cura, pero proporciona una remisión prolongada mientras persiste la terapia. Al suspenderla, la cefalea recurre en 2-10 días. En general, la respuesta completa es del 89 %, con abandonos del 27 % por efectos secundarios¹⁰⁴ (NE-IV). Estos suelen deberse a intolerancia gástrica, por lo que se recomienda asociar un protector de estómago. Hay que tener presente, además, que este fármaco puede desencadenar una cefalea química secundaria.

Ningún otro antiinflamatorio no esteroideo a dosis equipotentes ha proporcionado el extraordinario beneficio de la indometacina. En caso de intolerancia a este fármaco, los inhibidores de la ciclooxigenasa 2 pueden ser una opción¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ (NE-IV). Otros fármacos en los que se ha constatado diverso grado de eficacia incluyen piroxicam, topiramato y verapamilo¹⁰⁸ (NE-IV). La evidencia relativa a los tratamientos de estimulación en la hemicránea paroxística es muy escasa y se limita a algún caso anecdótico^{74,109} (NE-IV).

4. CEFALÉA NEURALGIFORME UNILATERAL DE BREVE DURACIÓN

Dentro de la CIC-3 se incluye la SUNHA, que se subdivide a su vez en cefalea neuralgiforme unilateral de breve duración con hiperemia conjuntival y lagrimeo o SUNCT (*short-lasting unilateral neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing*) y la cefalea neuralgiforme unilateral de breve duración con síntomas autonómicos craneales o SUNHA (*short-lasting unilateral neuralgiform headache with cranial autonomic symptoms*)¹.



4.1. Epidemiología

Basándonos en varios estudios poblacionales, se puede estimar que la prevalencia de la SUNHA oscila entre un 0,06 % y un 0,2 %¹¹⁰⁻¹¹², por lo que se considera una enfermedad rara.

La edad de inicio más frecuente se sitúa en la cuarta década de la vida (37,2-51,4 años), si bien el rango de edad en los casos publicados es muy amplio y puede afectar tanto a niños como a población anciana. Aunque durante varios años se ha considerado que había un cierto predominio masculino, estudios más recientes parecen discrepar, si bien, dado el reducido número de casos, es preferible manejar estos datos con cautela^{113,114}.

4.2. Cuadro clínico

El cuadro clínico principal consiste en episodios de dolor neuralgiforme, generalmente descrito como punzante, quemante o eléctrico, normalmente localizado a nivel orbitario/periorbitario y/o temporal. Menos frecuentemente, estos episodios pueden manifestarse en otras áreas correspondientes a la segunda o tercera rama del trigémino, o en áreas extratrigeminales (occipital, parietal, etc.). En la mayoría de los casos el dolor es estrictamente unilateral, pero se han descrito casos con dolor alternante o incluso bilateral.

Como todas las cefaleas de este grupo, asocian síntomas autonómicos ipsilaterales al dolor. En el caso de la SUNCT, por definición, deben presentar al menos hipermia conjuntival y lagrimeo. En el caso de la SUNHA, se acompaña de al menos un síntoma autonómico, pudiendo ser uno de los anteriores, pero no ambos, o bien edema palpebral, sudoración facial o ptosis/miosis (todos estos incluidos en los criterios diagnósticos). Menos frecuentemente se han descrito rinorrea y taponamiento nasal^{113,114} (**NE-III**). Cabe mencionar que la inquietud psicomotriz que caracteriza a la cefalea en racimos se ha descrito en más de la mitad de los pacientes afectos tanto de SUNCT como de SUNHA, aunque no es un criterio diagnóstico¹¹⁵ (**NE-II**).

La duración de los episodios oscila entre 1 segundo y 600 segundos, generalmente de 3 a 60 segundos, aunque se han descrito casos de mayor duración. En general, en la SUNHA suelen ser más prolongados que en la SUNCT. Estos episodios se pueden presentar de forma aislada, en salvas o en un patrón en "dientes de sierra". Los pacientes pueden llegar a tener entre uno y hasta 600 episodios diarios, con

Tabla IV. Criterios diagnósticos de la cefalea neuralgiforme unilateral de breve duración (SUNHA)¹

- A. Al menos 20 episodios que cumplan 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 en dientes de sierra
- C. Al menos uno de los siguientes síntomas o signos autonómicos craneales, ipsilaterales al dolor:
 - 1. Hiperemia conjuntival y/o lagrimeo
 - 2. Congestión nasal y/o rinorrea
 - 3. Edema palpebral
 - 4. Sudoración 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 (SUNCT)

- A. Episodios que cumplen los criterios de SUNCT y el criterio B
- B. Ambas características, unilaterales al dolor:
 - 1. Hiperemia conjuntival
 - 2. Lagrimeo

SUNCT episódica

- A. Episodios que cumplen los criterios de SUNCT y aparecen en brotes
- B. Al menos dos brotes que duran de 7 días a 1 año (sin tratamiento) separados por periodos de remisión sin dolor que duran 3 meses o más

SUNCT crónica

- A. Episodios que cumplen los criterios de SUNCT y el criterio B
- B. Sin periodo de remisión o con remisiones que duran menos de 3 meses

Cefalea neuralgiforme unilateral de breve duración con síntomas autonómicos craneales (SUNHA)

- A. Episodios que cumplen los criterios de SUNHA y el criterio B
- B. No más de una de las siguientes características, ipsilaterales al dolor:
 - 1. Hiperemia conjuntival
 - 2. Lagrimeo

Continúa



Tabla IV. Criterios diagnósticos de la cefalea neuralgiforme unilateral de breve duración (SUNHA)¹

SUNHA episódica

- A. Episodios que cumplen los criterios de SUNHA y aparecen en brotes
- B. Al menos dos brotes que duran de 7 días a 1 año (sin tratamiento) separados por periodos de remisión sin dolor que duran 3 meses o más

SUNHA crónica

- A. Episodios que cumplen los criterios de SUNHA y el criterio B
- B. Sin periodo de remisión o con remisiones que duran menos de 3 meses

CIC-3: Clasificación Internacional de Cefaleas, 3ª edición.

una media de 100 episodios, y, si bien lo habitual es estar asintomático entre cada paroxismo, en algunos casos persiste un dolor basal de menor intensidad.

De forma similar a lo que sucede en la neuralgia del trigémino, un alto porcentaje de episodios son provocados, la mayoría por un estímulo cutáneo en áreas trigeminales (masticar, lavarse los dientes, contacto facial, etc.), y en menor medida por ruidos intensos o cambios de temperatura. En general, la mayoría de los pacientes combinan ataques provocados y espontáneos, y es raro que se presenten con un solo tipo de ataques¹¹⁵.

Aunque una de las características que se ha considerado desde su descripción para diferenciar esta cefalea de su principal reto diagnóstico, que es la neuralgia del trigémino, es la ausencia de periodo refractario en los casos de SUNHA, y si bien así sucede en casi la totalidad de los casos, hay algunos estudios en los que se ha evidenciado la existencia de un periodo refractario de duración variable¹¹⁶. Ahora bien, se podría poner en duda si estos casos eran en realidad neuralgias del trigémino con síntomas autonómicos asociados, teniendo en cuenta la delgada línea que separa fenotípicamente ambas entidades, y se necesitarán estudios más amplios para dilucidarlo.

Tanto en la SUNCT como en la SUNHA se describe una *forma episódica*, en la cual existen al menos dos brotes que duran entre 1 semana y 1 año con periodos de remisión de al menos 3 meses, y una *forma crónica*, donde estos periodos son inferiores a 3 meses o inexistentes¹.

4.3. Diagnóstico

El diagnóstico es clínico, aunque es imprescindible realizar una prueba de imagen cerebral, preferiblemente una resonancia magnética, ya que se han descrito casos secundarios, sobre todo a lesiones troncoencefálicas (fundamentalmente en puente), seno cavernoso e hipófisis. Se han descrito asimismo casos asociados a herpes zóster y mieloma múltiple¹¹⁷⁻¹¹⁹.

Uno de los posibles hallazgos en la neuroimagen es la compresión microvascular en la salida del nervio trigeminal¹²⁰, hallazgo que caracteriza a la neuralgia del trigémino clásica, y cada vez son más los estudios que sugieren una relación causal con este síndrome, con las implicaciones terapéuticas que esto conlleva.

El diagnóstico diferencial incluye el resto de las cefaleas trigémino-autonómicas y la cefalea punzante primaria, siendo el principal la neuralgia del trigémino, con autores que los consideran parte del mismo espectro, aunque los pacientes con SUNHA en general se caracterizan por síntomas autonómicos más floridos, ausencia de periodo refractario (al menos un porcentaje muy elevado) y peor respuesta a los tratamientos de primera línea de la neuralgia¹²¹.

4.4. Tratamiento

Los episodios de SUNHA son los más breves dentro de las cefaleas trigémino-autonómicas y, por tanto, el tratamiento sintomático tiene poco papel. Hay que tener en cuenta que, debido al pequeño número de pacientes afectados, los datos disponibles sobre tratamientos son bastante escasos y se basan en series cortas o casos aislados, por lo que solo se pueden hacer recomendaciones de grado C¹²². En general, tienen una escasa respuesta a tratamiento, por lo que muchas veces es necesaria una combinación de varios fármacos.

La *lamotrigina* se considera el tratamiento de elección, tanto para la SUNCT como para la SUNHA, con dosis muy variables entre estudios (25-700 mg/día), aunque parece más efectiva sobre todo en la forma episódica de la SUNCT (**NE-III; GR-C**). El *topiramato* (50-800 mg/día) es el único tratamiento que se ha probado en un pequeño ensayo clínico controlado con placebo en pacientes con SUNCT (n = 5 pacientes), con datos favorables, y quedaría como una segunda opción en estos pacientes¹²³ (**NE-III**); sin embargo, en la SUNHA no parece ser tan efectivo. Otros tratamientos que parecen tener respuesta favorable serían oxcarbazepina (600-3.600 mg/día), duloxetina (30-120 mg/día), carbamazepina (100-1.600 mg/día),



lacosamida (100-400 mg/día), pregabalina (25-600 mg/día) y gabapentina (300-4.500 mg/día), siendo esta última más efectiva en la SUNHA¹²² (NE-III).

El tratamiento con *lidocaína intravenosa* tiene un alto porcentaje de respondedores, por lo que se podría considerar el tratamiento más efectivo, pero tiene el inconveniente de que la respuesta no es duradera, debe administrarse en el ámbito hospitalario y requiere monitorización por los efectos adversos cardiacos. Es una muy buena opción en el caso de estatus.

Los *BANOM*, combinando anestésico y corticoide, han mostrado cierta efectividad en series cortas de pacientes. Por otro lado, el uso de corticoides, tanto intravenosos como orales, es controvertido, pero podrían considerarse como tratamiento de transición, como ocurre en la cefalea en racimos^{123,124} (NE-III).

La *toxina botulínica* también podría considerarse en pacientes refractarios, infiltrándola en el área de dolor, de forma similar al protocolo que se sigue en la neuralgia del trigémino¹²⁴ (NE-III).

Recientemente se ha descrito algún caso aislado con respuesta a tratamiento con *anticuerpos monoclonales* en pacientes refractarios, que, si bien no permite extraer conclusiones, es prometedor^{125,126} (NE-IV).

Respecto a *técnicas invasivas*¹²⁷, en pacientes con evidencia de compresión microvascular se han descrito varias series cortas con respuesta favorable a la descompresión quirúrgica¹²⁸ (NE-III). Otras opciones, aunque las series también son pequeñas, muestran respuestas favorables de la radiocirugía con *gamma-knife*¹²⁹ (NE-IV), la radiofrecuencia del ganglio esfenopalatino, la estimulación del nervio occipital¹³⁰ (NE-III) y la estimulación cerebral profunda en el hipotálamo¹³¹ (NE-IV), aunque en general no se pueden hacer recomendaciones y habría que considerar todas estas técnicas de forma individual en aquellos pacientes en los que ha fracasado el tratamiento médico.

5. HEMICRÁNEA CONTINUA

La hemicránea continua, al igual que la hemicránea paroxística, se caracteriza por una respuesta absoluta a la indometacina¹. Predomina en mujeres (con una relación mujer/hombre de 1,8:1). Los síntomas se inician en la tercera década (rango 5-67 años)¹³².

5.1. 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. El curso clínico es habitualmente crónico desde el inicio de los síntomas. Puede ser remitente o no, en función de si existen o no periodos de remisión de, al menos, 24 horas de duración¹.

En general, el dolor unilateral persistente es el único síntoma, pero cuando se exagera suele acompañarse de una combinación variable de síntomas autonómicos ipsilaterales al lado del dolor (74 %), siendo el lagrimeo (72,9 %) el más frecuente, según un metaanálisis reciente¹³³. El dolor puede asociar características típicas del ataque de migraña (60 %), como náuseas, vómitos, fotofobia, fonofobia e intolerancia al ejercicio. 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. Casi la mitad de los pacientes describen sensación de intranquilidad durante las exacerbaciones^{132,134}. La sintomatología es típicamente diurna y espontánea. No se han descrito precipitantes.

5.2. 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 continua¹

- 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:
 - 1. Al menos uno de los siguientes síntomas o signos, ipsilaterales a la cefalea:
 - a) Hiperemia conjuntival y/o lagrimeo
 - b) Congestión nasal y/o rinorrea
 - c) Edema palpebral
 - d) Sudoración frontal o facial
 - e) Miosis y/o ptosis
 - 2. 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-3: Clasificación Internacional de Cefaleas, 3ª edición.



Se han descrito formas secundarias, siendo la postraumática la etiología más frecuente (40 %). También se han comunicado casos relacionados con poscraneotomía, patología vascular como ictus, disección carotídea, fístula carotidocavernosa 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 hemicránea continua se ha relacionado con tumores hipofisarios, carcinoma nasofaríngeo y schwannoma vestibular^{132,135}.

5.3. Tratamiento

La indometacina propicia una mejoría rápida y absoluta que persiste mientras se mantiene la terapia y confirma el diagnóstico de esta entidad (**NE-III; GR-C**). La dosis eficaz oscila entre 25 y 300 mg al día⁶. Las normas generales de administración son análogas a lo expuesto en el apartado de la hemicránea paroxística. 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 antiinflamatorios no esteroideos, a dosis equipotentes, 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 etoricoxib¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ (**NE-III; GR-C**).

Otros fármacos ensayados (generalmente en series pequeñas de pacientes), como topiramato, verapamilo, gabapentina, pregabalina, amitriptilina y flunarizina¹³⁶ (**NE-IV**), no han aportado, en general, resultados convincentes. La evidencia relativa a tratamientos de neuromodulación es muy limitada, restringida a reportes de casos de pacientes resistentes a otros tratamientos^{74,137-139} (**NE-IV**).

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. May A, Schwedt TJ, Magis D, Pozo-Rosich P, Evers S, Wang SJ. Cluster Headache. Nat Rev Dis Primers. 2018 Mar 1;4:18006.

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. Wei DYT, Yuan Ong JJ, Goadsby PJ. Cluster Headache: Epidemiology, Pathophysiology, Clinical Features, and Diagnosis. *Ann Indian Acad Neurol*. 2018;21:S3-S8.
5. Burish MJ, Pearson SM, Shapiro RE, Zhang W, Schor LI. Cluster headache is one of the most intensely painful human conditions: Results from the International Cluster Headache Questionnaire. *Headache*. 2021;61:117-24.
6. Diener HC, Tassorelli C, Dodick DW. Management of trigeminal autonomic cephalalgias including chronic cluster. A review. *Jama Neurol*. 2023;80:308-19.
7. Göbel CH, Karstedt S, Heinze A, Koch B, Göbel H. Phenotype of Cluster Headache: Clinical Variability, Persisting Pain Between Attacks, and Comorbidities-An Observational Cohort Study in 825 Patients. *Pain Ther*. 2021;10:1121-37.
8. Moon HS, Cho SJ, Kim BK, Lee MJ, Chung PW, Sohn JH, et al. Field testing the diagnostic criteria of cluster headache in the third edition of the International Classification of Headache Disorders: A cross-sectional multicentre study. *Cephalalgia*. 2019;39:900-7.
9. Pérez-Pereda S, Madera J, González-Quintanilla V, Drake-Pérez M, Marzal Espí CN, Serrano Munuera C, et al. Is conventional brain MRI useful for the diagnosis of cluster headache in patients who meet ICHD-3 criteria? Experience in three hospitals in Spain. *J Neurol Sci*. 2022;434:120122.
10. Grangeon L, O'Connor E, Danno D, Ngoc TMP, Cheema S, Tronvik E, et al. Is pituitary MRI screening necessary in cluster headache? *Cephalalgia*. 2021;41:779-88.
11. Medrea I, Christie S, Tepper SJ, Thavorn K, Hutton B. Effects of acute and preventive therapies for episodic and chronic cluster headache: A scoping review of the literature. *Headache*. 2022;62:329-62.
12. Medrea I, Christie S, Tepper SJ, Thavorn K, Hutton B. Network meta-analysis of therapies for cluster headache: Effects of acute therapies for episodic and chronic cluster. *Headache*. 2022;62:482-511.
13. May A, Evers S, Goadsby PJ, Leone M, Manzoni GC, Pascual J, et al. European Academy of Neurology guidelines on the treatment of cluster headache. *Eur J Neurol*. 2023;30:2955-79.
14. Peng KP, Burish MJ. Management of cluster headache: Treatments and their mechanisms. *Cephalalgia*. 2023;43:1-15.
15. Lund NLT, Petersen AS, Fronczek F, Tfelt-Hansen J, Belin AC, Meisingset T, et al. Current treatment options for cluster headache: limitations and the unmet need for better and specific treatments - A consensus article. *J Headache Pain*. 2023;24:121.
16. Andersson PG, Jespersen LT. Dihydroergotamine nasal spray in the treatment of attacks of cluster headache. A double-blind trial versus placebo. *Cephalalgia*. 1986;6:51-4.



17. Ambrosini A, Vandenheede M, Rossi P, Aloj F, Sauli E, Pierelli F, et al. Suboccipital injection with a mixture of rapid- and long-acting steroids in cluster headache: a double-blind placebo-controlled study. *Pain*. 2005;118:92-6.
18. 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.
19. Chowdhury D, Kordcal SR, Nagane R, Duggal A. ANODYNE-study: A double-blind randomized trial of greater occipital nerve block of methylprednisolone and lignocaine versus placebo as a transitional preventive treatment for episodic cluster headache. *Cephalalgia*. 2024;44:3331024241291597.
20. Ornello R, Lambru G, Caponnetto V, et al. Efficacy and safety of greater occipital nerve block for the treatment of cluster headache: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Neurother*. 2020;20:1157-1167.
21. Merli E, Asioli GM, Favoni V, Frattale I, Di Felice C, Pistoia F, et al. Great occipital nerve long-acting steroid injections in cluster headache therapy: an observational prospective study. *J Neurol*. 2022;269:2193-9.
22. Santos Lasaosa S, Cuadrado Pérez ML, Guerrero Peral AL, Huerta Villanueva M, Porta-Etessam J, Pozo-Rosich P, et al. Consensus recommendations for anaesthetic peripheral nerve block. *Neurologia*. 2017;32:316-30.
23. Busch V, Jakob W, Juergens T, Schulte-Mattler W, Kaube H, May A. Occipital nerve blockade in chronic cluster headache patients and functional connectivity between trigeminal and occipital nerves. *Cephalalgia*. 2007;27:1206-14.
24. Bussone G, Leone M, Peccarisi C, Miceli G, Granella F, Magri M, et al. Double blind comparison of lithium and verapamil in cluster headache prophylaxis. *Headache*. 1990;30:411-7.
25. Leone M, D'Amico D, Frediani F, Moschiano F, Grazzi L, Attanasio A, et al. Verapamil in the prophylaxis of episodic cluster headache: a double-blind study versus placebo. *Neurology*. 2000;54:1382-5.
26. Steiner TJ, Hering R, Couturier EG, Davies PT, Whitmarsh TE. Double-blind placebo-controlled trial of lithium in episodic cluster headache. *Cephalalgia*. 1997;17:673-5.
27. Wheeler SD, Carrazana EJ. Topiramate-treated cluster headache. *Neurology*. 1999 Jul;53:234-6.
28. Mathew NT, Kailasam J, Meadors L. Prophylaxis of migraine, transformed migraine, and cluster headache with topiramate. *Headache*. 2002;42:796-803.
29. Leone M, Dodick D, Rigamonti A, D'Amico D, Grazzi L, Mea E, et al. Topiramate in cluster headache prophylaxis: an open trial. *Cephalalgia*. 2003;23:1001-2.
30. Rapoport AM, Bigal ME, Tepper SJ, Sheftell FD. Treatment of cluster headache with topiramate: effects and side-effects in five patients. *Cephalalgia*. 2003;23:69-70; author reply 70.

31. Kuhn J, Bewermeyer H. Behandlung eines atypischen und therapierefraktären Clusterkopfschmerzes mit Topiramat [Remission of atypical and refractory cluster headache after topiramate administration]. *Schmerz*. 2006;20:160-3.
32. Huang WY, Lo MC, Wang SJ, Tsai JJ, Wu HM. Topiramate in prevention of cluster headache in the Taiwanese. *Neurol India*. 2010;58:284-7.
33. 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.
34. Dodick DW, Goadsby PJ, Lucas C, Jensen R, Bardos JN, Martinez JM, et al. Phase 3 randomized, placebo-controlled study of galcanezumab in patients with chronic cluster headache: Results from 3-month double-blind treatment. *Cephalalgia*. 2020;40:935-48.
35. Riesenberger R, Gaul C, Stroud CE, Dong Y, Bangs ME, Wenzel R, et al. Long-term open-label safety study of galcanezumab in patients with episodic or chronic cluster headache. *Cephalalgia*. 2022;42:1225-35.
36. Láinez MJA, Schoenen J, Stroud C, Bardos J, Bangs M, Kemmer P, et al. Tolerability and safety of galcanezumab in patients with chronic cluster headache with up to 15 months of galcanezumab treatment. *Headache*. 2022;62:65-77.
37. Ruscheweyh R, Broessner G, Goßrau G, Heinze-Kuhn K, Jürgens TP, Kaltseis K, et al. Effect of calcitonin gene-related peptide (-receptor) antibodies in chronic cluster headache: Results from a retrospective case series support individual treatment attempts. *Cephalalgia*. 2020;40:1574-84.
38. Membrilla JA, Torres-Ferrus M, Alpuente A, Caronna E, Pozo-Rosich P. Efficacy and safety of galcanezumab as a treatment of refractory episodic and chronic cluster headache: Case series and narrative review. *Headache*. 2022;62:1395-405.
39. Mo H, Kim BK, Moon HS, Cho SJ. Real-world experience with 240 mg of galcanezumab for the preventive treatment of cluster headache. *J Headache Pain*. 2022;23:132.
40. Krymchantowski A, Jevoux C, Piovesan ÉJ, Valença MM, Kowacs F, Kowacs PA, et al. Cluster headache and galcanezumab: the first real-world Brazilian study and an expert consensus on its use among other treatments. *J Headache Pain*. 2024;25:211.
41. Karagiorgis G, Christofilos S, Deligianni C, Spanou I, Vassilopoulou S, Mitsikostas DD. Galcanezumab add-on in refractory cluster headache. A case series. *Pain Manag*. 2024;14:491-5.
42. Hong Y, Kang MK, Moon HS, Kim BK, Cho SJ. Preventive therapy with galcanezumab for two consecutive cluster bouts in patients with episodic cluster headache: an observational multicenter study. *J Headache Pain*. 2023;24:136.
43. Lamas Pérez R, Millán-Vázquez M, González-Oria C. Efficacy and safety of galcanezumab as chronic cluster headache preventive treatment under real world conditions: Observational prospective study. *Cephalalgia*. 2024;44:3331024231226181.



44. Kashiwagi K, Katsuki M, Kawamura S, Tachikawa S, Ono A, Koh A. Fremanezumab and Non-High-Dose Galcanezumab for Comorbid Cluster Headache in Patients with Migraine: Three Cases. *Neurol Int.* 2023 Feb 24;15(1):318-24.
45. Comisión Europea. Documento de conclusiones científicas y razonamiento acerca del rechazo en la aprobación de Galcanezumab en Cefalea en Racimos. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200520147674/anx_147674_es.pdf
46. Hering R, Kuritzky A. Sodium valproate in the treatment of cluster headache: an open clinical trial. *Cephalalgia.* 1989 Sep;9(3):195-8.
47. Gallagher RM, Mueller LL, Freitag FG. Divalproex sodium in the treatment of migraine and cluster headaches. *J Am Osteopath Assoc.* 2002;102:92-4.
48. El Amrani M, Massiou H, Bousser MG. A negative trial of sodium valproate in cluster headache: methodological issues. *Cephalalgia.* 2002 Apr;22(3):205-8.
49. Leone M, D'Amico D, Moschiano F, Fraschini F, Bussone G. Melatonin versus placebo in the prophylaxis of cluster headache: a double-blind pilot study with parallel groups. *Cephalalgia.* 1996;16:494-6.
50. Pringsheim T, Magnoux E, Dobson CF, Hamel E, Aubé M. Melatonin as adjunctive therapy in the prophylaxis of cluster headache: a pilot study. *Headache.* 2002;42:787-92.
51. Peres MF, Rozen TD. Melatonin in the preventive treatment of chronic cluster headache. *Cephalalgia.* 2001;21:993-5.
52. Smits MG, Nagtegaal JE. Melatonin for cluster headache. *Cephalalgia.* 2002;22:695; author reply 695.
53. Ahmed F. Chronic cluster headache responding to gabapentin: a case report. *Cephalalgia.* 2000;20:252-3.
54. Tay BA, Ngan Kee WD, Chung DC. Gabapentin for the treatment and prophylaxis of cluster headache. *Reg Anesth Pain Med.* 2001;26:373-5.
55. Leandri M, Luzzani M, Cruccu G, Gottlieb A. Drug-resistant cluster headache responding to gabapentin: a pilot study. *Cephalalgia.* 2001;21:744-6.
56. 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.
57. Vuković V, Lovrenčić-Huzjan A, Budisić M, Demarin V. Gabapentin in the prophylaxis of cluster headache: an observational open label study. *Acta Clin Croat.* 2009; 48:311-4.
58. Sostak P, Krause P, Förderreuther S, Reinisch V, Straube A. Botulinum toxin type - A therapy in cluster headache: an open study. *J Headache Pain.* 2007;8:236-41.
59. Lampl C, Rudolph M, Bräutigam E. OnabotulinumtoxinA in the treatment of refractory chronic cluster headache. *J Headache Pain.* 2018;19:45.
60. Santos-Lasaosa S, Cuadrado ML, Gago-Veiga AB, Guerrero-Peral AL, Irimia P, Láinez JM, et al. Evidence of and experience with the use of onabotulinumtoxinA

- in trigeminal neuralgia and primary headaches other than chronic migraine. *Neurologia (Engl Ed)*. 2020;35:568-78.
61. Bratbak DF, Nordgård S, Stovner LJ, Linde M, Folvik M, Bugten V, et al. Pilot study of sphenopalatine injection of onabotulinumtoxinA for the treatment of intractable chronic cluster headache. *Cephalalgia*. 2016;36:503-9.
 62. Freund B, Kotchetkov IS, Rao A. The Efficacy of Botulinum Toxin in Cluster Headache: A Systematic Review. *J Oral Facial Pain Headache*. 2020 Spring;34:129-34.
 63. Crespi J, Bratbak D, Dodick DW, Matharu M, Solheim O, Gulati S, et al. Open-Label, Multi-Dose, Pilot Safety Study of Injection of OnabotulinumtoxinA Toward the Otic Ganglion for the Treatment of Intractable Chronic Cluster Headache. *Headache*. 2020;60:1632-43.
 64. Simmonds L, Jamtøy KA, Aschehoug I, Hara S, Meisingset TW, Matharu MS, et al. Open label experience of repeated OnabotulinumtoxinA injections towards the sphenopalatine ganglion in patients with chronic cluster headache and chronic migraine. *Cephalalgia* 2024;44:3331024241273967.
 65. Sicuteri F, Fusco BM, Marabini S, Campagnolo V, Maggi CA, Geppetti P, et al. Beneficial effect of capsaicin application to the nasal mucosa in cluster headache. *Clin J Pain*. 1989;5:49-53.
 66. Marks DR, Rapoport A, Padla D, Weeks R, Rosum R, Sheftell F, et al. A double-blind placebo-controlled trial of intranasal capsaicin for cluster headache. *Cephalalgia*. 1993;13:114-6.
 67. Fusco BM, Marabini S, Maggi CA, Fiore G, Geppetti P. Preventative effect of repeated nasal applications of capsaicin in cluster headache. *Pain*. 1994;59:321-5.
 68. Saper JR, Klapper J, Mathew NT, Rapoport A, Phillips SB, Bernstein JE. Intranasal civamide for the treatment of episodic cluster headaches. *Arch Neurol*. 2002;59:990-4.
 69. Evers S, Masur H, Sörös P, Brilla R, Husstedt IW. Prostaglandin analog mechanisms are not effective in refractory chronic cluster headache. *Headache*. 1998;38:618-20.
 70. Neumann J, Bornemann-Cimenti H, Rumpold-Seitlinger G, Lang-Ilievich K, Klivinyi C. Ketamine as Treatment for Cluster Headache: A Systematic Review of Literature and a Case Series. *Pain Ther*. 2024;13:651-62.
 71. Mitsikostas DD, Edvinsson L, Jensen RH, Katsarava Z, Lampl C, Negro A, et al. Refractory chronic cluster headache: a consensus statement on clinical definition from the European Headache Federation. *J Headache Pain*. 2014;15:79.
 72. Membrilla JA, Roa J, Díaz-de-Terán J. Preventive treatment of refractory chronic cluster headache: systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2023;270:689-710.
 73. Membrilla JA, Cuadrado ML, González-García N, Porta-Etessam J, Sánchez-Soblechero A, Lozano Ros A, et al. The profile of refractory chronic cluster headache. *Neurol Sci*. 2025 Jan;46(1):295-302.
 74. Belvís R, Irimia P, Seijo-Fernández F, Paz J, García-March G, Santos-Lasaosa S, et al. Neuromodulation in headache and craniofacial neuralgia: guidelines from



- the Spanish Society of Neurology and the Spanish Society of Neurosurgery. *Neurologia (Engl Ed)*. 2021;36:61-79.
75. 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.
 76. Magis D, Allena M, Bolla M, De Pasqua V, Remacle JM, Schoenen J. Occipital nerve stimulation for drug-resistant chronic cluster headache: a prospective pilot study. *Lancet Neurol*. 2007;6:314-21.
 77. Burns B, Watkins L, Goadsby PJ. Treatment of intractable chronic cluster headache by occipital nerve stimulation in 14 patients. *Neurology*. 2009;72:341-5.
 78. Strand NH, Trentman TL, Vargas BB, Dodick DW. Occipital nerve stimulation with the Bion® microstimulator for the treatment of medically refractory chronic cluster headache. *Pain Physician*. 2011;14:435-40.
 79. Mueller OM, Gaul C, Katsarava Z, Diener HC, Sure U, Gasser T. Occipital nerve stimulation for the treatment of chronic cluster headache - lessons learned from 18 months experience. *Cent Eur Neurosurg*. 2011;72:84-9.
 80. Fontaine D, Christophe Sol J, Raoul S, Fabre N, Geraud G, Magne C, et al. Treatment of refractory chronic cluster headache by chronic occipital nerve stimulation. *Cephalalgia*. 2011;31:1101-5.
 81. Magis D, Gerardy PY, Remacle JM, Schoenen J. Sustained effectiveness of occipital nerve stimulation in drug-resistant chronic cluster headache. *Headache*. 2011;51:1191-201.
 82. 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.
 83. Leone M, Proietti Cecchini A, Messina G, Franzini A. Long-term occipital nerve stimulation for drug-resistant chronic cluster headache. *Cephalalgia*. 2017;37:756-63.
 84. Miller S, Watkins L, Matharu M. Treatment of intractable chronic cluster headache by occipital nerve stimulation: a cohort of 51 patients. *Eur J Neurol*. 2017;24:381-90.
 85. Wilbrink LA, de Coo IF, Doesborg PGG, Mulleners WM, Teernstra OPM, Bartels EC, et al; ICON study group. Safety and efficacy of occipital nerve stimulation for attack prevention in medically intractable chronic cluster headache (ICON): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, electrical dose-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2021;20:515-25.
 86. Aibar-Durán JÁ, Álvarez Holzapfel MJ, Rodríguez Rodríguez R, Belvis Nieto R, Roig Arnall C, Molet Teixido J. Occipital nerve stimulation and deep brain stimulation for refractory cluster headache: a prospective analysis of efficacy over time. *J Neurosurg*. 2020;134:393-400.
 87. Brandt RB, Wilbrink LA, de Coo IF, Haan J, Mulleners WM, Huygen FJPM, et al; ICON study group. A prospective open label 2-8 year extension of the randomised controlled ICON trial on the long-term efficacy and safety of occipital nerve stimulation in medically intractable chronic cluster headache. *EBioMedicine*. 2023;98:104895.

88. 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.
89. Goadsby PJ, de Coo IF, Silver N, Tyagi A, Ahmed F, Gaul C, et al. 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.
90. 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.
91. Schoenen J, Di Clemente L, Vandenheede M, Fumal A, De Pasqua V, Mouchamps M, et al. Hypothalamic stimulation in chronic cluster headache: a pilot study of efficacy and mode of action. *Brain*. 2005;128:940-7.
92. Fontaine D, Lazorthes Y, Mertens P, Blond S, Géraud G, Fabre N, et al. Safety and efficacy of deep brain stimulation in refractory cluster headache: a randomized placebo-controlled double-blind trial followed by a 1-year open extension. *J Headache Pain*. 2010;11:23-31.
93. Akram H, Miller S, Lagrata S, Hyam J, Jahanshahi M, Hariz M, et al. Ventral tegmental area deep brain stimulation for refractory chronic cluster headache. *Neurology*. 2016;86:1676-82.
94. Seijo-Fernandez F, Saiz A, Santamarta E, Nader L, Alvarez-Vega MA, Lozano B, et al. Long-Term Results of Deep Brain Stimulation of the Mamillotegmental Fasciculus in Chronic Cluster Headache. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2018;96:215-22.
95. 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.
96. Cheema S, Ferreira F, Parras O, Lagrata S, Kamourieh S, Pakzad A, et al. Association of Clinical and Neuroanatomic Factors With Response to Ventral Tegmental Area DBS in Chronic Cluster Headache. *Neurology*. 2023;101:e2423-e2433.
97. Henningsen MJ, Larsen JG, Karlsson WK, Christensen RH, Al-Khazali HM, Amin FM, et al. Epidemiology and clinical features of paroxysmal hemicrania: A systematic review and meta-analysis. *Headache* 2024;64:5-15.
98. Bahra A. Paroxysmal hemicrania and hemicrania continua: Review on pathophysiology, clinical features and treatment. *Cephalalgia*. 2023;43:3331024231214239.
99. Degirmenci Y, Keceli H. Can paroxysmal hemicrania be bilateral? A case report. *Neurological Sci*. 2016;37:1377-8.
100. Osmac C, Bahra A. Paroxysmal hemicrania. *Ann Indian Acad Neurol*. 2018;21 (Suppl 1):S16-22.
101. Trucco M, Mainardi F, Maggioni F, Badino R, Zanchin G. Chronic paroxysmal hemicrania, hemicrania continua and SUNCT syndrome in association with other pathologies: a review. *Cephalalgia*. 2004;24:173-84.



102. Ziegeler C, May A. Facial presentations of migraine, TACs, and other paroxysmal facial pain syndromes. *Neurology*. 2019;93:e1138-e1147.
103. Pareja JA, Sjaastad O. Chronic paroxysmal hemicrania and hemicrania continua. Interval between indomethacin dosage and relief. *Headache*. 1996;36:20-3.
104. 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.
105. Lisotto C, Maggioni F, Mainardi F, Zanchin G. Rofecoxib for the treatment of chronic paroxysmal hemicrania. *Cephalalgia*. 2003;23:318-20.
106. Siow HC. Seasonal episodic paroxysmal hemicrania responding to cyclooxygenase-2 inhibitors. *Cephalalgia*. 2004;24:414-5.
107. Mathew NT, Kailasam J, Fischer A. Responsiveness to celecoxib in chronic paroxysmal hemicrania. *Neurology*. 2000;55:316.
108. Zhu S, McGeeney B. When indomethacin fails: additional treatment options for "indomethacin responsive headaches". *Curr Pain Headache Rep*. 2015;19:7.
109. Walcott BP, Bamber NI, Anderson DE. Successful treatment of chronic paroxysmal hemicrania with posterior hypothalamic stimulation: technical case report. *Neurosurgery*. 2009;65:E997;discussion E997.
110. Groenke BR, Daline IH, Nixdorf DR. SUNCT/SUNA: Case series presenting in an orofacial pain clinic. *Cephalalgia*. 2021;41:665-76.
111. Lupi C, Evangelista L, Favoni V, Granato A, Negro A, Pellesi L, et al. Rare primary headaches in Italian tertiary Headache Centres: Three year nationwide retrospective data from the RegistRare Network. *Cephalalgia*. 2018 Jul;38(8):1429-41.
112. Liu H, Dong M, Liu K, Jia Z, Gui W, Cheng Y, et al. Status of diagnosis and preventative treatment for primary headache disorders: real-world data of unmet needs in China. *J Headache Pain*. 2023;24:119.
113. Kang MK, Cho SJ. SUNCT, SUNA and short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks: Debates and an update. *Cephalalgia*. 2024;44:3331024241232256.
114. Lambru G, Rantell K, Levy A, Matharu MS. A prospective comparative study and analysis of predictors of SUNA and SUNCT. *Neurology*. 2019;93:e1127-e1137.
115. Cohen AS, Matharu MS, Goadsby PJ. Short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing (SUNCT) or cranial autonomic features (SUNA). A prospective clinical study of SUNCT and SUNA. *Brain*. 2006;129:2746-60.
116. Paliwal VK, Singh P, Kumar A, Rahi SK, Gupta RK. Short-lasting unilateral neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing (SUNCT) with preserved refractory period: report of three cases. *J Headache Pain*. 2012;13:167-9.
117. Cao Y, Yang F, Dong Z, Huang X, Cao B, Yu S. Secondary Short-Lasting Unilateral Neuralgiform Headache with Conjunctival Injection and Tearing: A new case and a literature review. *J Clin Neurol*. 2018;14:433-43.

118. Muñoz-Cerón JF, Ricaurte-Fajardo A, Serna-Corredor LA, Pizarro AB. Cefalea de tipo SUNCT secundaria a infección por el virus herpes zóster. A propósito de un caso. *Rev Neurol.* 2022;75:67-9.
119. Wang VS, Ahmad A, Mazuera S, Lauritsen CG. Central Nervous System involvement of Multiple Myeloma presenting as Short-lasting Unilateral Neuralgiform Headache with Conjunctival Injection and Tearing: A case report. *Neurohospitalist.* 2022;12:544-9.
120. Lambro G, Rantell K, O'Connor E, Levy A, Davagnanam I, Zrinzo L, et al. Trigeminal neurovascular contact in SUNCT and SUNA: a cross-sectional magnetic resonance study. *Brain.* 2020;143:3619-28.
121. Weng HY, Cohen AS, Schankin C, Goadsby PJ. Phenotypic and treatment outcome data on SUNCT and SUNA, including a randomised placebo-controlled trial. *Cephalalgia.* 2018;38:1554-63.
122. Lambro G, Stubberud A, Rantell K, Lagrata S, Tronvik E, Matharu MS. Medical treatment of SUNCT and SUNA: a prospective open-label study including single-arm meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2021;92:233-41.
123. 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.
124. Wu CJ, Lian YJ, Zheng YK, Zhang HF, Chen Y, Xie NC, et al. Botulinum toxin type A for the treatment of trigeminal neuralgia: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Cephalalgia.* 2012;32:443-50.
125. Bsteh G, Bsteh C, Broessner G. Refractory short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing responsive to anti-calcitonin gene-related peptide monoclonal antibodies: A case report. *Cephalalgia.* 2021;41:127-30.
126. Moond V, Hamilton K, Martinez R, Carrizo C, Burish M. Refractory Short-Lasting Unilateral Neuralgiform Headache Attacks With Conjunctival Injection and Tearing (SUNCT) Responding to Erenumab Adjuvant Therapy: A Case Report. *Cureus.* 2022;14:e24403.
127. Smit RD, Mouchtouris N, Kang K, Reyes M, Sathe A, Collopy S, et al. Short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks (SUNCT/SUNA): a narrative review of interventional therapies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2023;94:49-56.
128. Lambro G, Lagrata S, Levy A, Cheema S, Davagnanam I, Rantell K, et al. Trigeminal microvascular decompression for short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks. *Brain.* 2022;145:2882-93.
129. Franzini A, Milani D, Attuati L, Navarra P, Pessina F, Picozzi P. Gamma Knife Radiosurgery for SUNCT: A Case Series. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2023;101:86-92.
130. Miller S, Watkins L, Matharu M. Long-term follow up of intractable chronic short lasting unilateral neuralgiform headache disorders treated with occipital nerve stimulation. *Cephalalgia.* 2018;38:933-42.



131. 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;139:2631-40.
132. 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.
133. Al-Khazali HM, Al-Khazali S, Iljazi A, Christensen RH, Ashina S, Lipton RB, et al. Prevalence and clinical features of hemicrania continua in clinic-based studies: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*. 2023;43:1-9.
134. Cittadini E, Goadsby PJ. Hemicrania continua: A clinical study of 39 patients with diagnostic implications. *Brain*. 2010;133:1973-86.
135. Prakash S, Shah ND, Soni RK. Secondary hemicrania continua: Case reports and a literature review. *J Neurol Sci*. 2009;280:29-34.
136. 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.
137. Schwedt TJ, Dodick DW, Trentman TL, Zimmerman RS. Occipital nerve stimulation for chronic cluster headache and hemicrania continua: pain relief and persistence of autonomic features. *Cephalalgia*. 2006;26:1025-7.
138. 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.
139. Pascual J. Treatment of hemicrania continua by occipital nerve stimulation with a bion device. *Curr Pain Headache Rep*. 2009;13:3-4.

OTRAS CEFALEAS PRIMARIAS

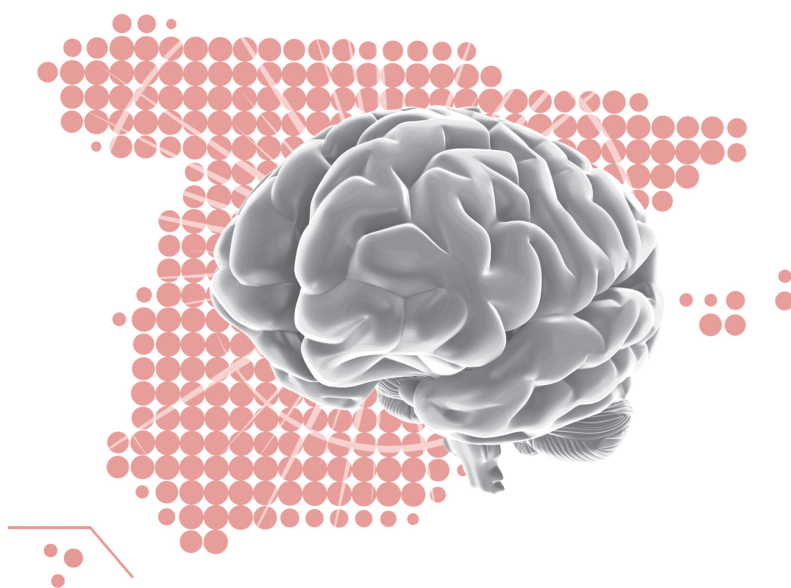
8

Coordinación

V. González Quintanilla y Á. L. Guerrero Peral

Autores

M. Martín Bujanda, F. J. Molina Martínez
y M. L. Peñas Martínez



1. INTRODUCCIÓN

El grupo 4 de la Clasificación Internacional de Cefaleas en su tercera edición (CIC-3) incluye una serie de cefaleas primarias cuyos fenotipos no se corresponden con una migraña, cefalea tipo tensión o las diferentes cefaleas trigémino-autonómicas. Dentro de este grupo se engloban cuadros generalmente poco frecuentes. En algunos de ellos es obligado el diagnóstico diferencial que descarte la existencia de patología potencialmente mortal o que motive una importante discapacidad¹.

Respecto al tratamiento, de ninguna de estas cefaleas disponemos de ensayos clínicos que proporcionen el máximo nivel de evidencia.

En la **tabla I** figuran las cefaleas comprendidas en este grupo, incluyendo la epicránea *fugax*, entidad que en este momento se ubica en el apéndice de investigación de la CIC-3.

Tabla I. Otras cefaleas primarias	
4.1	Cefalea de la tos primaria
4.2	Cefalea por ejercicio físico primaria
4.3	Cefalea por actividad sexual primaria
4.4	Cefalea en trueno primaria
4.5	Cefalea por crioestímulo
4.6	Cefalea por presión externa
4.7	Cefalea punzante primaria
4.8	Cefalea numular
4.9	Cefalea hípica
4.10	Cefalea diaria persistente <i>de novo</i>
A 4.11	Epicránea <i>fugax</i>



2. CEFALEA DE LA TOS PRIMARIA

Se define la cefalea de la tos como aquella que aparece en relación con la tos u otras maniobras que implican aumento de la presión abdominal o mantenimiento en apnea, comúnmente conocidas como *maniobras de Valsalva* (estornudar, sonarse la nariz, inflar globos, levantar peso, defecar, agacharse o reír, entre otras). Se excluye de este listado el ejercicio físico¹. Hemos optado por esta denominación y no por la de *cefalea tusígena primaria* que figura en la traducción al español de la CIC-3 propuesta por la International Headache Society (IHS)² porque, de acuerdo con la acepción del *Diccionario de la lengua española* de la Real Academia, *tusígeno* significa “que produce tos”.

La característica principal es que la tos *provoca* la aparición del dolor de cabeza, a diferencia de otras cefaleas que pueden empeorar con la tos o las maniobras de Valsalva, como la migraña o las atribuidas a hipertensión intracraneal o hipopresión de líquido cefalorraquídeo (LCR)³. La aparición de dolor desencadenado por la tos obliga a descartar causas estructurales subyacentes antes de poder establecer el diagnóstico de cefalea de la tos primaria.

La cefalea de la tos primaria es una entidad poco frecuente en la práctica clínica. Se estima que la prevalencia a lo largo de la vida es de alrededor del 1 % en la población general⁴ y representa el 0,6 % de los pacientes atendidos por primera vez en una unidad de cefaleas⁵. Afecta más frecuentemente a pacientes mayores de 40 años, con una media al debut de 70 años y un predominio en hombres⁶, aunque puede presentarse en personas más jóvenes sin clara diferencia entre sexos.

La etiopatogenia de la cefalea de la tos primaria permanece en gran parte desconocida. Sabemos que en los casos secundarios el dolor se relaciona con un impacto transitorio de las amígdalas cerebelosas bajo el agujero magno, lo que interrumpe la dinámica normal cerebroespinal y provoca una obstrucción selectiva del flujo de LCR desde la cavidad craneal hasta la columna^{7,8}. En el caso de la cefalea de la tos primaria, la hipótesis más aceptada es que puede estar en relación con 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 produciría así una elevación transitoria de la presión intracraneal, lo que provocaría dolor al estimular las neuronas nociceptivas intradurales y perivasculares^{7,9}.

No obstante, teniendo en cuenta que las maniobras de Valsalva son generalmente insuficientes en la mayoría de las personas para desencadenar la cefalea, se postula

que pueden existir otros factores que favorezcan la aparición de cefalea en estos pacientes. Así, un estudio morfométrico por resonancia magnética (RM) ha descrito menor tamaño de la fosa posterior en pacientes con cefalea de la tos primaria que en un grupo control¹⁰. Las infecciones virales se han propuesto como desencadenantes de esta cefalea en hasta el 25 % de los casos¹¹. Finalmente, en otro estudio se constató la existencia de estenosis del seno transversal o la vena yugular en venografías de cinco de siete pacientes, en comparación con ninguno de los 16 controles¹², si bien es discutible si este fenómeno es causa o consecuencia de la cefalea.

Clínicamente, la cefalea de la tos primaria es una cefalea episódica, de aparición intermitente, con un periodo sintomático que oscila entre unas pocas semanas y 2 años. El dolor comienza de forma brusca, durante o inmediatamente después de un acceso de tos o cualquiera de los estímulos precipitantes que incluyen además estornudar, sonarse la nariz, reír, llorar, levantar peso o defecar, sin que necesariamente todos lo desencadenen. Sin embargo, el ejercicio físico prolongado no da lugar al dolor. Se trata de una cefalea de intensidad moderada-fuerte, generalmente bilateral (40-90 %) y más intensa en la región occipital, aunque puede ser unilateral u holocraneal e irradiarse al vértex o a regiones frontotemporales. Los pacientes describen el dolor con cualidades diferentes (punzante, terebrante, opresivo o expansivo), y puede variar en un mismo paciente¹³.

La duración del dolor oscila en la mayoría de las ocasiones entre pocos segundos y varios minutos, en general menos de 30, aunque puede llegar a prolongarse hasta 2 horas. Algunos pacientes describen un dolor sordo y continuo durante varias horas después del paroxismo inicial. Generalmente, no se asocia a náuseas, vómitos, sensibilidad a estímulos ni síntomas autonómicos¹³.

Los criterios diagnósticos de esta cefalea se recogen en la **tabla II**¹.

El diagnóstico de la cefalea de la tos primaria ha de ser siempre de exclusión. Se recomienda la realización de una RM craneal sin y con contraste, incluyendo proyecciones sagitales¹⁴. Si el paciente tiene historia reciente de cefalea de la tos unilateral y asociada a síntomas focales contralaterales, se practicará una angio-RM o una angiotomografía computarizada (angio-TC) si no se dispone de la anterior. Trabajos recientes han mostrado que casi la mitad de los pacientes con cefalea de la tos tienen una causa estructural, siendo la más frecuente la malformación de Chiari tipo I, seguida por lesiones ocupantes de espacio en la fosa posterior que causan, al menos de forma intermitente, obstrucción al paso del LCR¹⁵. De forma general, la cefalea de la tos secundaria suele iniciarse antes de la cuarta década de

**Tabla II. Criterios diagnósticos de la cefalea de la tos primaria**

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 Cefaleas¹.

la vida (décadas antes que la cefalea de la tos primaria), tiene una evolución más prolongada y no responde a la indometacina^{3,16,17}.

El diagnóstico diferencial incluye las cefaleas desencadenadas por el ejercicio, que son más frecuentes en personas jóvenes y no se desencadenan por las maniobras de Valsalva. Hay otras cefaleas que pueden agravarse pero no precipitarse por la tos o las maniobras de Valsalva, como la migraña y la cefalea atribuida a hipertensión intracraneal, por lo que pueden incluirse en el diagnóstico diferencial. Un caso singular es la cefalea atribuida a hipopresión de LCR¹⁸: los afectados por esta cefalea sufren de forma simultánea cefalea desencadenada por el ortostatismo y la tos, atribuible a un pseudo-Chiari reversible⁶.

Generalmente, la cefalea de la tos primaria tiene un curso de duración limitada, de entre 2 meses y 4 años, pero es posible la aparición de recidivas tras una remisión inicial. Lo más habitual es sufrir un único periodo sintomático, durante varios meses seguidos, que remite posteriormente de forma gradual¹².

En relación con el tratamiento, la habitual escasa duración del dolor suele hacer innecesario el tratamiento sintomático. Se debe tranquilizar al paciente y actuar sobre los desencadenantes, por ejemplo, tratando las enfermedades respiratorias crónicas o evitando aquellos medicamentos que favorezcan la aparición de tos¹⁹.

En cuanto al tratamiento preventivo, no hay ensayos controlados, pero existe consenso general en considerar la indometacina como el fármaco de elección, a dosis de 25-150 mg al día divididos en 1-3 tomas. La indometacina es eficaz en alrededor

del 75 % de los casos, aunque puede ser necesario llegar hasta una dosis de 250 mg al día²⁰⁻²² (**NE-II; GR-C**). Se desconoce el mecanismo de acción de la indometacina, pero se ha postulado que podría provocar un descenso de la presión intracraneal que no se produce con otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Se recomienda siempre su asociación con protectores de la mucosa gástrica y tener en consideración otros problemas que pueden derivarse de su uso prolongado, especialmente en pacientes mayores, como nefrotoxicidad y capacidad de inducir o agravar la hipertensión arterial²³.

Otros posibles tratamientos preventivos descritos en pequeñas series de casos incluyen la acetazolamida²⁴ (**NE-IV**) y la extracción de hasta 40 ml de LCR mediante punción lumbar²² (**NE-IV**). 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 pacientes¹³ (**NE-IV**).

3. CEFALÉA POR EJERCICIO FÍSICO PRIMARIA

La cefalea por ejercicio físico primaria se desencadena por un ejercicio físico sostenido en ausencia de una lesión intracraneal subyacente. Hemos optado por esta denominación y no por la de *cefalea por esfuerzo físico primaria* que figura en la traducción al español de la CIC-3 propuesta por la IHS² para dejar claro que es un ejercicio sostenido y no un esfuerzo brusco lo que se relaciona con este tipo de cefalea. Como sucede en el caso de la cefalea de la tos, existen diversas causas posibles de este tipo de cefalea y su exclusión durante el proceso diagnóstico es obligada.

La cefalea por ejercicio físico representa el 1-2 % de los pacientes atendidos en consultas generales de neurología²⁵ y un 5,3 % de los atendidos en las unidades de cefalea^{6,26}. Los estudios poblacionales ofrecen cifras de prevalencia más elevadas de lo esperado, desde el 12,3 % en Noruega⁵ hasta el 30,4 % en adolescentes de Taiwán²⁷. Estas discrepancias pueden explicarse por el hecho de que en la mayoría de las ocasiones se trata de una cefalea de intensidad no alta y en la que no se llega a consultar a un médico.

La prevalencia es mayor en jóvenes y adolescentes^{4,27}. Su distribución por sexos no está clara, aunque los estudios basados en datos hospitalarios reflejan una prevalencia mayor en hombres^{12,28,29}, mientras otros estudios mostraron un predominio en las mujeres^{27,30}. En la mitad de los casos existe historia personal o familiar de



migraña³⁰. Además, un porcentaje de pacientes asocia cefalea por actividad sexual primaria y, menos frecuentemente, cefalea de la tos primaria^{5,28}.

La fisiopatología de la cefalea por ejercicio físico primaria se desconoce. 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, lo que generaría un flujo retrógrado que se traduciría en un aumento transitorio de la presión intracraneal y distensión de las estructuras intracraneales sensibles al dolor³¹⁻³³. El segundo mecanismo se centra en la dilatación de las arterias cerebrales por autorregulación anómala^{34,35}, mecanismo propuesto también para la cefalea por actividad sexual primaria.

Los criterios diagnósticos actuales de la cefalea por esfuerzo primaria se muestran en la **tabla III**¹.

Tabla III. Criterios diagnósticos de la cefalea por ejercicio físico primaria

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 Cefaleas¹.

La cefalea por ejercicio físico primaria puede ser bilateral o unilateral, pulsátil (60 %) y acompañarse de náuseas, vómitos, fotofobia y sonofobia¹⁷. No asocia habitualmente síntomas trigémino-autonómicos. Puede ocurrir tanto en personas que entrenan habitualmente como en las no habituadas al ejercicio físico⁶. Es más frecuente en climas cálidos y húmedos, en altitud y en situación de hipoglucemia o tras ingerir alcohol¹³⁶.

Esta cefalea puede desencadenarse por cualquier tipo de ejercicio prolongado. Generalmente comienza en el pico del ejercicio y disminuye tras unos minutos de la detención de la actividad, aunque en algunas ocasiones puede durar hasta 2 días. En el 80 % de los casos se prolonga más de 1 hora, siendo la duración media de 4 horas. En adolescentes suele ser más breve²⁷.

El diagnóstico de cefalea por ejercicio físico primaria es de exclusión. Incluso ante un cuadro típico, el diagnóstico definitivo solo se puede alcanzar tras un estudio exhaustivo que descarte otras posibles causas secundarias.

En pacientes típicos (varones jóvenes con exploración normal) es necesario excluir cualquier tipo de lesión que ocupe el espacio intracraneal o una hemorragia subaracnoidea centinela. Por tanto, está indicada la realización de pruebas complementarias como tomografía computarizada (TC) y angio-TC, o una RM con angio-RM si es necesario³⁷. En casos atípicos podrían estar indicadas otras pruebas complementarias como una punción lumbar, para descartar causas secundarias. En caso de sospecha de cefalea cardíaca debería realizarse un electrocardiograma y monitorizar las enzimas cardíacas^{6,17,29}. En pacientes con taquicardia, enrojecimiento facial y sudoración muy prominentes pueden ser necesarias determinaciones analíticas para excluir un feocromocitoma³⁷.

En la **tabla IV** se describen las principales causas secundarias de cefalea por ejercicio físico.

Tabla IV. Causas secundarias de la cefalea por ejercicio físico	
Causas intracraneales frecuentes	• Hemorragia subaracnoidea aguda • Malformaciones vasculares sin ruptura (aneurisma y malformación arteriovenosa) • Lesión ocupante en fosa posterior (tumores, metástasis, etc.) • Malformación de Chiari
Causas intracraneales menos frecuentes	• Disección arterial craneocervical • Vasoespasmo • Platibasia • Quiste del tercer ventrículo • Tumores intraventriculares • Aneurismas fusiformes de la arteria vertebral • Síndrome de vasoconstricción cerebral reversible • Hematoma subdural • Hipopresión de líquido cefalorraquídeo
Causas extracraneales	• Feocromocitoma • Cefalea cardíaca



La cefalea por ejercicio físico primaria suele afectar al paciente temporalmente, en el 40 % de los casos en torno a 6 meses¹⁴. No obstante, puede durar varios años seguidos³⁸, aunque en cerca del 80 % ya está ausente pasados 10 años³⁶.

En cuanto al tratamiento, como norma general, en casos no invalidantes puede bastar con moderar el ejercicio en frecuencia, duración o intensidad, o realizar un calentamiento gradual previo asegurando una hidratación adecuada. En algunas ocasiones será necesario una abstención temporal del ejercicio. Se puede proponer un tratamiento preventivo episódico con indometacina 30-60 minutos antes del ejercicio^{39,40} (**NE-IV**), o bien otros AINE. También se ha descrito el uso de tratamiento de ergotamina y triptanes^{14,17,38} (**NE-IV**).

Únicamente un 10-15 % de los pacientes requieren tratamiento preventivo continuado, generalmente en caso de ataques frecuentes. Entre los fármacos propuestos el más utilizado es el propranolol (1-2 mg/kg al día)^{6,14,17} (**NE-IV**) o la propia indometacina (50-150 mg al día)⁶ (**NE-IV; GR-C**), sobre todo en casos de intolerancia o contraindicación a los β -bloqueantes. Estos tratamientos deben mantenerse de 3 a 6 meses, periodo tras el cual se puede intentar la retirada^{6,25,41} (**NE-IV**). En deportistas federados hay que tener en cuenta la normativa antidopaje antes de prescribir cualquier medicación⁴⁰. Finalmente, en pacientes con cefalea por ejercicio físico con elevada discapacidad y una estenosis venosa conocida, podría plantearse una venografía cerebral retrógrada con manometría, e incluso considerar la colocación de un *stent* en centros especializados⁶.

4. CEFALEA POR ACTIVIDAD SEXUAL PRIMARIA

La cefalea por actividad sexual primaria es aquella que aparece específica y exclusivamente durante la actividad sexual y desencadenada por ella, cualquiera que sea esta (coito, sexo oral, masturbación). Como las cefaleas que hemos descrito previamente, esta cefalea puede tener varias causas secundarias que deben excluirse en el proceso diagnóstico¹.

La prevalencia de la cefalea por actividad sexual primaria es aproximadamente del 1-2 % de la población general^{42,43}, aunque puede estar infravalorada por la reserva con la que muchas personas tratan su sexualidad. Puede presentarse en cualquier grupo de edad sexualmente activo, aunque es más frecuente en varones y con un pico de edad en torno a los 40 años^{44,45}.

La fisiopatología de la cefalea por actividad sexual primaria es desconocida. La actividad sexual es una forma de ejercicio físico, y por ello se ha propuesto que puede compartir los mecanismos fisiopatológicos de la cefalea por ejercicio físico primario, con la que comparte características del dolor, comorbilidades (asociación a migraña en un 25 % de los casos) y respuesta a β -bloqueantes. De hecho, al menos un tercio de los pacientes admite sufrir ambos tipos de cefalea^{14,25,34}. Entre los mecanismos propuestos para explicar esta cefalea primaria se encuentran alteraciones en los mecanismos de autorregulación metabólica⁴⁶, una respuesta aberrante del sistema simpático central⁴⁵ o la existencia de una estenosis venosa³², aunque ninguno de estos mecanismos ha sido definitivamente demostrado.

La cefalea por actividad sexual primaria puede aparecer de dos formas: gradualmente, incrementándose en intensidad a medida que aumenta la excitación hasta hacerse máxima a su final (un tercio de los pacientes), o bien súbitamente y de forma “explosiva” durante el orgasmo⁴⁷. La cefalea por actividad sexual es bilateral en la mayoría de las ocasiones y predomina en la región occipital⁵. Su carácter es pulsátil, opresivo o incluso punzante. En la mayoría de los casos no asocia síntomas autonómicos ni vegetativos. En las series descritas existe un predominio en hombres (4:1), y generalmente su inicio se sitúa entre los 20 y los 45 años^{6,17}. La cefalea se describe como de intensidad fuerte y, aunque la frecuencia de episodios se relaciona con la de los actos sexuales, puede no aparecer en todos ellos. Gran parte de los pacientes sufre una fase inicial de dolor intenso cuya duración media es de unos 30 minutos. Tras esta fase, o ya desde el principio, algunos experimentan un dolor más leve, que puede durar hasta 72 horas. La mayoría de los pacientes tienen un pronóstico favorable, con resolución de los episodios de dolor tras varias semanas o meses incluso sin tratamiento. Únicamente una minoría de casos presentarán un curso crónico^{13,14,17,44,45}.

En la **tabla V** se muestran los criterios diagnósticos de la cefalea por actividad sexual primaria¹.

Dadas sus características clínicas y que hasta en un 20 % de los casos se trata de cuadros secundarios, la cefalea durante la actividad sexual debe considerarse un signo de alarma. Las causas de la cefalea asociada a la actividad sexual incluyen la hemorragia subaracnoidea, el síndrome de vasoconstricción cerebral reversible, las disecciones arteriales, las crisis hipertensivas y la hidrocefalia^{14,17,45,48}. Por ello, está indicado la realización de pruebas de neuroimagen (TC o RM craneal). El uso de inhibidores de la fosfodiesterasa (p. ej., sildenafil), pseudoefedrina⁴⁹, amiodarona⁵⁰, anticonceptivos orales con dosis altas de estrógeno⁵¹ y cannabis⁵², se ha relacionado con cefaleas durante el acto sexual. También ocurre con ciertas enfer-

**Tabla V. Criterios diagnósticos de la cefalea por actividad sexual primaria**

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: • 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 con una duración 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 Cefaleas¹.

medades no neurológicas como sinusitis, glaucoma, hipoglucemia, mixedema, anemia, broncopatía crónica o enfermedad de Cushing⁵³.

Las estrategias terapéuticas en los pacientes con cefalea asociada a la actividad sexual primaria son similares a los descritos en la cefalea por ejercicio físico. Existe una gran variabilidad entre pacientes, por lo que el tratamiento debe ser individualizado⁶.

El primer paso consiste en informar al paciente de la naturaleza benigna de esta cefalea una vez excluidas otras causas, y de su carácter temporal. Durante los periodos sintomáticos se recomienda modificar los hábitos sexuales (adoptar una actitud más pasiva o incluso evitar toda actividad sexual en las 48 horas siguientes a un episodio).

Sobre el tratamiento sintomático apenas existe información en la literatura. En una pequeña serie de pacientes con la forma de aparición brusca, el tratamiento con triptanes fue beneficioso en la mitad de ellos⁵⁴ (**NE-IV**). A partir de dicho estudio, algunos expertos recomiendan el uso de triptanes, con preferencia los preparados intranasales. Como tratamiento preventivo de los episodios se ha propuesto la indometacina (25 mg, entre 30 y 60 minutos antes del acto sexual, pudiendo incrementarse hasta 150 mg⁵⁵) (**NE-IV**). Otras alternativas son el sumatriptán subcutáneo o los triptanes orales en función de la vida media de estos.

Para quienes sufren ataques repetidos o duraderos puede ser necesario un tratamiento preventivo diario. El fármaco más utilizado en esta indicación es el pro-

pranolol^{14,17,55,56} (**NE-II**), aunque puede producir disfunción eréctil, en cuyo caso se ha propuesto como alternativa el bisoprolol o el nevigolol, más cardioselctivos y con menos interferencia teórica con la función sexual⁵⁷ (**NE-IV**). Otros tratamientos preventivos incluyen el topiramato⁵⁸ (**NE-IV**), la indometacina⁶ (**NE-IV**) y, recientemente, el erenumab⁵⁹ (**NE-IV; GR-C**). 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.

5. CEFALÉA EN TRUENO PRIMARIA

Este término se utilizó por primera vez en 1986 para describir la cefalea que presentó un paciente con un aneurisma no roto⁶⁰. Se define como una cefalea de intensidad elevada, de inicio abrupto, que alcanza su intensidad máxima en menos de 1 minuto y que dura al menos 5 minutos¹, si bien la duración puede ser variable. Solo cuando se han descartado todas las causas potenciales tras el correspondiente trabajo diagnóstico podemos hablar de una cefalea en trueno primaria.

En la **tabla VI** se describen los criterios diagnósticos de la cefalea en trueno primaria¹.

Tabla VI. Criterios diagnósticos de la cefalea en trueno primaria	
A	Cefalea grave que cumple los criterios B y C
B	Inicio brusco que alcanza la intensidad máxima en menos de 1 minuto
C	Duración de 5 minutos o más
D	Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la CIC-3

CIC: Clasificación Internacional de Cefaleas¹.

La cefalea en trueno primaria afecta con más frecuencia al área occipital, pero también puede involucrar otras áreas. El síntoma asociado más frecuente son las náuseas. También puede cursar con fotofobia y sonofobia. Aparece generalmente sin causa desencadenante⁶¹. Se trata de una entidad poco frecuente y probablemente infradiagnosticada. Se estima una prevalencia del 0,3 %⁶². Afecta preferentemente a mujeres de entre 20 y 50 años⁶³. El manejo urgente de esta entidad es de vital importancia. En una revisión reciente realizada en un hospital español se constató que uno de cada 50 pacientes que acudían a urgencias por cefalea pre-



Tabla VII. Diagnóstico diferencial de la cefalea en trueno primaria

Causas más frecuentes y potencialmente graves	• Hemorragia subaracnoidea • Síndrome de vasoconstricción cerebral reversible • Hemorragia secundaria a rotura aneurismática • Hemorragia secundaria a rotura de malformación arterio-venosa • Hemorragia secundaria a patología amiloide • Hipopresión de líquido cefalorraquídeo • Aneurisma no roto (cefalea centinela) • Lesión hipofisaria con datos de sangrado • Fístula dural arteriovenosa • Malformación arteriovenosa • Disección arterial intracraneal o cervical • Trombosis de seno venoso • Ictus • Infección: meningitis/sinusitis aguda complicada • Crisis hipertensiva • Estenosis acueductal • Inflamación del sistema nervioso central • Neoplasias intraparenquimatosas (tumor de fosa poste-rior) o diseminación meníngea • Quiste coloide del tercer ventrículo
Otras cefaleas primarias que pueden tener un debut en trueno	• Cefalea de la tos primaria • Cefalea por ejercicio físico primaria • Cefalea por actividad sexual primaria • Cefalea por crioestímulo • Migraña • Hemicránea paroxística • Neuralgia del trigémino
Entidades que excepcionalmente pueden cursar con una cefalea en trueno	• Apoplejía hipofisaria • Estenosis acueductal • Malformación de Chiari • Disección del arco aórtico • Arteritis de células gigantes/vasculitis • Feocromocitoma • Neumoencéfalo • Infarto de miocardio

sentaba una cefalea en trueno. En más de un tercio de ellos se objetivó una causa secundaria; sin embargo, el manejo diagnóstico no se consideró adecuado⁶⁴.

Dado que el fenotipo clínico de una cefalea en trueno secundaria puede ser indistinguible del de la primaria, y teniendo en cuenta la potencial gravedad de algunas entidades que pueden debutar con este tipo de cefalea, el abordaje diagnóstico inicial debe ser urgente, completándolo en un segundo tiempo hasta haber descartado razonablemente una etiología secundaria^{61,64}.

La causa más frecuente de cefalea en trueno es la hemorragia subaracnoidea. La TC cerebral tiene una sensibilidad del 95 % para su detección dentro de las primeras 6 horas; esa sensibilidad decrece pasadas 24 horas. Los falsos negativos en la detección de hemorragia subaracnoidea mediante TC precisarían para su diagnóstico de una punción lumbar, realizada preferiblemente al menos 6 horas después del inicio de las manifestaciones clínicas, para una mayor sensibilidad⁶⁵.

El diagnóstico diferencial de una cefalea en trueno es extenso y puede requerir un estudio del parénquima, vascular y del LCR, tanto de la presión de apertura como de la bioquímica. Además, es importante el seguimiento posterior ante posibles falsos negativos en el estudio inicial, pudiendo ser necesario en ocasiones un estudio diferido. En la **tabla VII** se describe el diagnóstico diferencial de la cefalea en trueno.

De todas las entidades enumeradas en la **tabla VII**, cabe mencionar especialmente el síndrome de vasoconstricción cerebral reversible, del que la cefalea en trueno es su manifestación clínica principal. Se trata de una entidad descrita por primera vez en 2007⁶⁶. Es frecuente que se relacione con la exposición a ciertos compuestos vasoactivos o con el posparto^{67,68}. Su diagnóstico requiere estudio completo (TC, RM, Doppler o, en ocasiones, incluso una arteriografía). Aun con un estudio completo, el diagnóstico de síndrome de vasoconstricción cerebral reversible puede ser esquivo y depender del momento en el que se realice el estudio vascular⁶⁹. La relación entre la cefalea y la vasoconstricción no es clara, dado que con frecuencia la cefalea remite cuando la vasoconstricción es mayor⁷⁰. Se ha postulado que la vasoconstricción temprana de pequeños vasos distales puede desencadenar la cefalea al traccionar bruscamente de las paredes de los vasos, especialmente los leptomeníngeos. La vasoconstricción se propagaría centripetamente, a la vez que el tono de las arteriolas distales vuelve a la normalidad, cediendo en este momento la cefalea^{67,71}.



La patogenia de la cefalea en trueno primaria es desconocida y probablemente compleja. Se ha propuesto el sistema simpático alrededor de los vasos como posible responsable del inicio abrupto del dolor y del vasoespasmo. Sin embargo, el vasoespasmo solo aparece en el síndrome de vasoconstricción cerebral reversible, no en la cefalea en trueno primaria. Se hipotetiza que mecanismos subyacentes específicos de la cefalea en trueno pueden ser en parte similares a mecanismos que participen en el síndrome de vasoconstricción cerebral reversible⁷⁰.

En la **figura 1** se muestra una propuesta diagnóstica ante un primer episodio de una cefalea en trueno.

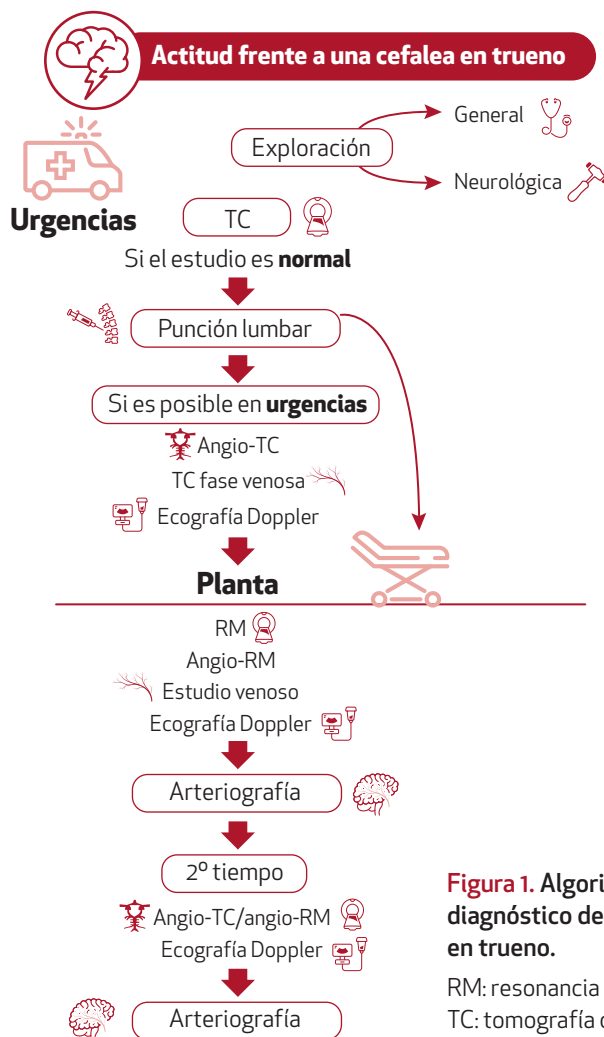


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de una cefalea en trueno.

RM: resonancia magnética;
TC: tomografía computarizada.

En resumen, la cefalea en trueno es una emergencia médica que precisa un estudio exhaustivo para descartar posibles causas secundarias. El término *cefalea en trueno primaria* se debe reservar para el momento en que este estudio esté completo.

El tratamiento de la cefalea en trueno primaria es de soporte, dado el curso auto-limitado de la cefalea⁷⁰. La respuesta a analgésicos es generalmente escasa y se recomienda evitar fármacos vasoconstrictores (triptanes o ergotamínicos)^{72,73} (**NE-III**). El tratamiento con nimodipino ha demostrado beneficio en pacientes con cefalea en trueno primaria, por lo que es razonable su indicación^{74,75} (**NE-IV**). Podría indicarse incluso tras un primer ataque de cefalea^{70,74}, dada la frecuente ambigüedad diagnóstica en etapas iniciales. Si existe la sospecha inicial de aneurisma, puede plantearse el tratamiento con corticoides.

6. CEFALÉA POR CRIESTÍMULO

La cefalea por criestímulo es aquella inducida por la exposición de la cabeza a temperaturas muy bajas o bien por ingerir o inhalar estímulos fríos. Existen, por tanto, dos subformas principales: la cefalea por aplicación externa de criestímulo (4.5.1) y la cefalea por ingestión o inhalación de criestímulo (4.5.2) (**Tabla VIII**).

La prevalencia de la subforma 4.5.1 no se ha estudiado. La de la 4.5.2 oscila entre un 15 % y un 40 %⁷⁶⁻⁷⁸, y es mayor en niños y adolescentes^{77,79,80}, en pacientes con migraña^{77,81} y en aquellos con historia familiar de cefalea por criestímulo⁸⁰. En adultos, es más frecuente en mujeres^{78,81}. En un único estudio su prevalencia en pacientes con historia de cefalea punzante primaria fue del 94 %⁸².

Su patogenia es desconocida. Se ha propuesto un origen vascular (vasodilatación de arterias craneales reactiva a vasoconstricción inicial por el frío y estimulación de nociceptores en las paredes vasculares)⁸³⁻⁸⁵, hipersensibilidad trigeminal y ocasional participación del reflejo trigémino-parasimpático. También es posible que se deba a una estimulación directa de receptores para el frío⁸⁶.

En el caso de la subforma 4.5.1, la cefalea ocurre al exponer la cabeza a bajas temperaturas, sumergirla en agua fría⁸⁷ o recibir crioterapia, como por ejemplo en tratamientos dermatológicos con nitrógeno líquido⁸⁸. Se suele localizar en el área frontal media y aparece a los pocos segundos de la exposición. Es breve, intensa y de carácter punzante, y remite a lo largo de los 30 minutos siguientes al final de la exposición¹.

**Tabla VIII. Criterios diagnósticos de la cefalea por crioestímulo****4.5.1. Cefalea por aplicación externa de crioestímulo**

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

4.5.2. Cefalea por ingestión o inhalación de crioestímulo

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 Cefaleas¹.

La cefalea de la subforma 4.5.2. también suele ser punzante, aunque en pacientes con migraña puede ser de carácter pulsátil^{79,82}. La cefalea es de intensidad leve o moderada, ocasionalmente alta o muy alta^{77,78}. Se localiza habitualmente en la parte anterior de la cabeza (94 %), sobre todo en la región frontal media, aunque también puede ser temporal o retroorbitaria⁸⁶. Generalmente es bilateral, aunque en algún estudio se describe como unilateral si solo se ha estimulado un lado del paladar y en pacientes que tienen migraña también unilateral⁸⁹. Aparece inmediatamente o pocos segundos después de la exposición al estímulo y habitualmente desaparece dentro de los 10 minutos siguientes a su retirada. Puede asociarse a lagrimeo, rino-rea, destellos visuales o reducción temporal de la sensibilidad facial^{79,90}.

Las cefaleas por crioestímulo no suelen motivar consultas, por su brevedad y clara relación con el desencadenante, ni precisar tratamiento. En el caso de la subforma 4.5.2 no es inusual que el propio afectado espere a que la temperatura del estímulo aumente. También es habitual la sugerencia de intentar reducir el tiempo

de contacto de dicho estímulo con el paladar, aunque esto no siempre es fácil ni claramente eficaz, dado que también aparece dolor al estimular la pared faríngea posterior⁷⁸. En cualquier caso, no está indicada la abstinencia de alimentos fríos.

7. CEFALÉA POR PRESIÓN EXTERNA

La cefalea por presión externa se origina por compresión o tracción extrínsecas de las partes blandas pericraneales por estímulos que normalmente no provocan lesiones en el cuero cabelludo, de ahí que se considere una cefalea primaria.

Se diferencian dos subformas: la cefalea por compresión externa y la cefalea por tracción externa¹. La primera se debe a compresión mantenida sobre el cuero cabelludo por objetos como gorros, cascos, bandas, cintas, pañuelos, hiyabs, gafas deportivas o máscaras como las de equipos de protección sanitarios⁹¹⁻⁹³. El empleo frecuente de equipos en epidemias recientes (SARS, ébola) y su uso masivo durante la pandemia de COVID-19 han supuesto un aumento extraordinario de la incidencia de esta cefalea⁹³. Se atribuye a irritación de ramas superficiales de los nervios cutáneos subyacentes⁹⁴. En ciertas situaciones pueden contribuir factores como hipoxia, hipercapnia o estrés⁹³. La cefalea por tracción, o “cefalea de la coleta”, es inducida por el estiramiento de partes blandas con estimulación de nervios cutáneos o de las fascias musculares⁹⁵.

Ambas cefaleas suelen ser constantes, no pulsátiles, de intensidad moderada, máxima en la zona de compresión o de tracción, y con posible extensión a otras zonas. Aparecen dentro de la primera hora de aplicación del estímulo y desaparecen, a su vez, a lo largo de la hora siguiente a su retirada. No precisan habitualmente analgesia si se puede prescindir fácilmente del objeto causante. Ambas son más frecuentes en personas con migraña o cefalea tipo tensión. En pacientes con migraña, una compresión o tracción prolongada puede provocar ataques^{94,96}.

El diagnóstico suele ser evidente, por lo que si se cumplen los criterios diagnósticos (**Tabla IX**) no se precisan pruebas complementarias. Los afectados no suelen demandar atención médica, ya que suelen ser conscientes de la causa y del remedio para su dolor, que consiste en evitar los desencadenantes o al menos acortar su uso. En el caso de la subforma 4.6.1 se pueden probar distintas tallas y materiales del objeto presionante cuando este sea de uso obligatorio^{96,97}. La subforma 4.6.2 puede mejorar masajeando la zona dolorosa⁹⁶.



Tabla IX. Criterios diagnósticos de la cefalea por presión externa

4.6.1. Cefalea por compresión externa

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	La intensidad es máxima en el punto donde 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

4.6.2. Cefalea por tracción externa

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 Cefaleas¹.**8. CEFALÉA PUNZANTE PRIMARIA**

La cefalea punzante primaria se define como un dolor de cabeza en forma de punzada breve, o de una serie de punzadas, de aparición espontánea en ausencia de lesión subyacente. Términos como *cefalea del picahielos*, *síndrome de la aguja en el ojo* u *oftalmodinia periódica* aludían clásicamente a este dolor¹. Es una cefalea muy común, aunque con una prevalencia muy variable en diferentes estudios poblacionales, siendo la mayor que se ha descrito de un 32,5 %⁹⁸. Un estudio más reciente realizado entre neurólogos, en el que se presupone una alta precisión en el diagnóstico, arroja una prevalencia a lo largo de la vida de un 26,7 %⁹⁹.

La mayoría de los afectados sufre crisis de intensidad y frecuencia bajas, así que su presencia en consultas de neurología es menor de lo esperable pese a su prevalencia: un 4-13 % de las cefaleas que atiende el neurólogo general y un 1,5-13 %

de las evaluadas en consultas o unidades de cefaleas^{100,101}. En estas últimas la cefalea punzante primaria es el tercer diagnóstico más común, después de la migraña y la cefalea tipo tensión¹⁰².

En estudios clínicos predomina en mujeres (1,5-6,6:1)^{103,104}, aunque en los poblacionales afecta a ambos sexos por igual^{95,102}. Puede aparecer a cualquier edad (2-83 años)^{43,105}, aunque es menos frecuente en niños (12,4 %), sin que en ellos haya diferencias entre sexos^{98,103,106,107}.

Aunque puede aparecer aislada, se asocia muy frecuentemente a otras cefaleas primarias, especialmente a la migraña (42 %)^{98,108}, pero también a la cefalea tipo tensión, la hemicránea continua o la cefalea de la tos primaria^{98,103,105,109,110}.

La etiopatogenia y la fisiopatología de la cefalea punzante primaria se desconocen. Se ha propuesto que obedece a descargas espontáneas de fibras C y A-δ hiperecitable localizadas en las terminales libres de las ramas distales del trigémino o del complejo occipital a consecuencia de algún tipo de daño, bien por estímulos mecánicos, inflamación o degeneración asociada a la edad^{104,105,108}. Tales descargas podrían relacionarse también con una pérdida o disfunción de las llamadas *células de Schwann nociceptivas*, recientemente descritas en ratones y humanos^{111,112}. En formas intermitentes o crónicas podría existir sensibilización central secundaria por defectos en los centros y vías de modulación del dolor¹⁰⁴.

Los pacientes describen el dolor como una punzada o alfilerazo brusco en el cráneo, de localización focal, "a punta de dedo", de intensidad entre moderada y muy alta, de breve duración. Las localizaciones más frecuentes son, por este orden, áreas extratrigeminales del cráneo (53-80 %)^{98,105-107,109,113}, el territorio de la primera rama trigeminal (V1), incluido el globo ocular, el del nervio auriculotemporal (rama de V3), el de V2 y el de los primeros dermatomas cervicales^{103,106,114}. Aunque es poco frecuente, puede haber únicamente punzadas faciales¹¹⁵. 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 pacientes refiere una localización fija de todas sus punzadas, lo que es más frecuente en formas monofásicas¹⁰⁸. En dos tercios las punzadas son multifocales y van presentándose por separado en distintas zonas, ya sea en el mismo lado del cráneo o en el opuesto^{106,108,110,114}. En pacientes con migraña asociada las punzadas suelen aparecer en el lado más afectado por esta¹⁰¹, a veces durante la propia crisis migrañosa¹⁰⁸. Las punzadas suelen ser muy breves, de duración inferior a 3 segundos en el 80 % de los casos^{98,105,107,110,116}. De forma puntual se han descrito punzadas de entre 10 y 120 segundos^{105,110}.



Los ataques aparecen espontánea y aleatoriamente. Habitualmente la cefalea no se acompaña de otros síntomas, aunque es frecuente que se produzcan movimientos bruscos reactivos al dolor (sacudidas o sobresaltos *-jolts-*) o incluso vocalizaciones (18 %) ¹⁰⁵. Ocasionalmente pueden aparecer fotofobia, sonofobia, mareo, náuseas ^{100,104,105,109} o alodinia ictal ^{108,113,114}. En los casos típicos no asociados a otra cefalea primaria, entre las punzadas no hay síntomas ni signos de ninguna clase.

En los criterios diagnósticos actuales (**Tabla X**) se excluye la presencia de síntomas autonómicos craneales¹.

Tabla X. Criterios diagnósticos de la cefalea punzante primaria

A	Cefalea que aparece espontáneamente en forma de una única punzada o una serie de punzadas y que cumple los criterios B-D
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 Cefaleas¹.

El diagnóstico de la cefalea punzante primaria es clínico. El diagnóstico diferencial incluye otras cefaleas primarias paroxísticas, como las cefaleas trigémino-autonómicas breves, en especial SUNCT/SUNHA, algunas neuralgias de ramas terminales, que generalmente no son tan focales y suelen responder a bloqueo anestésico ¹⁰⁸, y la epicránea *fugax*, con paroxismos dinámicos de propagación lineal. El diagnóstico diferencial no debería entrañar dificultades si se conocen y aplican adecuadamente los correspondientes criterios diagnósticos ^{104,108,114}, aunque puede haber formas solapadas. La cefalea numular puede presentar exacerbaciones de cualidad punzante, aunque lo característico es que haya un dolor intercrítico ¹¹⁷. También algunas cefaleas secundarias pueden cursar con punzadas, asociadas habitualmente a otras manifestaciones; el dolor en estos casos puede deberse a irritación periférica o disfunción de las vías de transmisión o control del dolor a nivel central ^{108,118}. Debe considerarse una causa subyacente cuando esas punzadas se localizan siempre en la misma zona (no necesariamente en el mismo punto de esta), aparecen en relación con precipitantes, son muy prolongadas, tie-

nen un curso progresivo, rasgos atípicos y, sobre todo, se asocian a otros síntomas y signos. Fuera de estos casos, no están indicadas exploraciones complementarias (**GR-C**).

En la **tabla XI** se relacionan varias de las causas publicadas de cefalea punzante secundaria¹⁰⁸.

Tabla XI. Causas de la cefalea punzante secundaria

• Cefalea cervicogénica	• Enfermedades autoinmunes:
• Arteritis de células gigantes	– Enfermedad de Sjögren
• Tumores:	– Lupus eritematoso sistémico
– Meningiomas	– Enfermedad de Behçet
– Adenomas hipofisarios	– Vasculitis
• Lesiones vasculares:	– Síndrome antifosfolipídico
– Infartos cerebrales	• Traumatismo ocular
– Hematomas talámicos	• Hemangioma cavernoso del hueso frontal
– Hemorragia subaracnoidea	• Parálisis de Bell
• Infecciones:	• Hipertensión intracraneal idiopática
– Meningoencefalitis herpética	• Esclerosis múltiple
– Herpes zóster	

Se han descrito tres patrones distintos de evolución de la cefalea punzante primaria^{101,107,110,113}: a) monofásico: punzadas diarias a lo largo de varios días o semanas durante menos de 3 meses; b) intermitente: punzadas esporádicas no diarias durante menos de 3 meses, y c) crónico: punzadas con frecuencia variable durante más de 3 meses. De estos tres patrones, el más frecuente en la población general es el intermitente¹⁰⁸. El patrón monofásico puede ser recurrente a lo largo de los años. Aunque muy raras, pueden existir formas crónicas refractarias¹⁰⁶.

Solo está indicado el tratamiento cuando los paroxismos son muy frecuentes e interfieren en la vida cotidiana del paciente. En las formas monofásicas el fármaco más empleado es la indometacina, 75-150 mg diarios durante al menos 2 semanas, aunque su eficacia no es absoluta (30-50 %) ^{105,106,110} (**NE-IV; GR-C**). En la **tabla XII** aparecen otros fármacos potencialmente útiles en estudios abiertos o series cortas¹⁰⁸ (**NE-IV; GR-C**). La melatonina puede ser una opción si existe intolerancia o contraindicación a la indometacina o en los niños. En estos últimos también se ha propuesto la combinación de L-5-hidroxitriptófano con riboflavina¹⁰⁸ (**NE-IV**).

**Tabla XII. Fármacos propuestos para el tratamiento de la cefalea punzante**

• Indometacina	• Esteroides
• Otros AINE no selectivos: naproxeno, ibuprofeno	• Gabapentina
• AINE inhibidores selectivos de la COX-2: celecoxib, etoricoxib	• Antidepresivos tricíclicos
• Melatonina	• Carbamazepina
	• Toxina botulínica
	• L-5-hidroxitriptófano + riboflavina

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; COX-2: ciclooxigenasa 2.

9. CEFALEA NUMULAR

La cefalea numular fue descrita por el investigador español Juan Pareja en 2002¹¹⁹. El nombre deriva del latín *nummus* (moneda) y hace referencia a la localización del dolor en una zona muy bien delimitada, circunscrita a un área circular u ovalada de entre 1 y 6 cm de diámetro¹.

Se considera una entidad poco frecuente, estimándose una incidencia de 6,6/100.000 habitantes/año¹²⁰, y representando alrededor del 4 % de los pacientes que acuden a una consulta de cefaleas¹¹⁷. Es ligeramente más frecuente en mujeres y puede aparecer a cualquier edad, aunque lo más habitual es que lo haga en torno a los 45-50 años¹²¹.

Sus características clínicas principales se recogen en los criterios diagnósticos del cuerpo principal de la CIC-3¹ (**Tabla XIII**).

Tabla XIII. Criterios diagnósticos de la cefalea numular

A	Cefalea continua o intermitente que cumple el criterio B
B	Localización exclusiva en un área del cuero cabelludo con las siguientes características: • Contorno bien delimitado • Tamaño y forma fijos • Circular o elíptica • Entre 1 y 6 cm de diámetro
C	Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la CIC-3

CIC: Clasificación Internacional de Cefaleas¹.

El dolor puede ser tanto continuo como intermitente, con una localización fija tanto en tamaño como en forma. El carácter del dolor es muy variable, aunque predomina el opresivo¹²². En cuanto a su intensidad, puede ser tanto ligera sin requerimiento de analgesia, como muy discapacitante, con una puntuación media en las series más extensas de alrededor de 5 en una escala numérica analógica entre 0 y 10¹²¹. En más de un 50 % de los casos se describen exacerbaciones dolorosas de duración variable, carácter punzante y mayor intensidad que el dolor basal¹¹⁷.

En cuanto a la localización del área dolorosa, la más frecuente es la calota parietal, seguida por la occipital¹²². No es excepcional que haya dos focos de dolor, no necesariamente del mismo lado, no necesariamente simétricos, y con una secuencia temporal que puede ser heterogénea¹²³.

La etiopatogenia de la cefalea numular es desconocida. El hecho de que se localice en un área tan bien delimitada y la posibilidad de que se asocien alteraciones sensitivas o cambios tróficos llevan a pensar en un origen periférico, epicraneal, en cualquiera de las capas del cráneo o el cuello cabelludo. Puede implicar a pequeñas fibras nerviosas, bien transdiploicas o intradiploicas, de un tamaño menor a las abordables mediante un bloqueo anestésico, técnica terapéutica con la que no se consigue eficacia en esta cefalea¹²⁴.

Hay formas secundarias a traumatismos (12 % del total). Cuando se han comparado las características de los casos postraumáticos y los espontáneos, los secundarios a traumatismo se observan en pacientes de mayor edad y tienen con más frecuencia alodinia, sin otras diferencias¹²¹.

Alrededor del 3 % de los casos son secundarios a lesiones estructurales¹²⁵, representando un 10 % en una serie reciente¹²⁶. Ello hace que sea recomendable la realización de una prueba de neuroimagen en la evaluación de estos pacientes. Estas lesiones, siguiendo la hipótesis antes mencionada acerca de la etiopatogenia de esta cefalea, pueden estar localizadas en el tejido subcutáneo, el interior del hueso o ser intracraneales pegadas al diploe interno del hueso. La respuesta al tratamiento es similar en los pacientes con cefalea numular secundaria a lesiones estructurales, y la resección de estas no suele ser necesaria para el control del dolor¹²⁵. Recientemente se han descrito dos casos de cefalea numular relacionada con procedimientos endovasculares sobre la arteria cerebral media^{127,128}, dos casos en relación con lesiones cutáneas¹²⁶ y dos casos en relación con hipertensión arterial¹²⁶.



El patrón temporal de la cefalea numular es heterogéneo. Alrededor del 75 % de los pacientes padecen dolor al menos la mitad de los días¹²². En un estudio recientemente publicado en el que se evaluó la evolución de 168 pacientes con cefalea numular durante más de 6 años, se observó que un 58,9 % de los pacientes con formas leves de cefalea que no requirieron en una primera evaluación la instauración de tratamiento preventivo se encontraban libres de dolor al final del seguimiento¹²⁹.

No existen hasta la fecha ensayos clínicos que evalúen el tratamiento sintomático o preventivo en esta cefalea. Lo primero que se debe tener en cuenta es que hay pacientes con dolor infrecuente o leve que únicamente necesitan un diagnóstico y una explicación acerca de la naturaleza de su dolor, pero no tratamiento ni sintomático ni preventivo¹³⁰.

La mayor evidencia respecto al tratamiento preventivo de la cefalea numular se basa en dos estudios observacionales realizados por el mismo grupo: uno prospectivo que evaluó onabotulinumtoxinA (OnabotA)¹³¹ (**NE-III; GR-C**) y otro ambispectivo que evaluó OnabotA y otros fármacos preventivos orales¹³⁰ (**NE-IV**). En cuanto al tratamiento sintomático, disponemos únicamente de series de casos.

El tratamiento sintomático es requerido por alrededor del 70 % de los pacientes^{129,130,132}. Los fármacos más utilizados descritos en la literatura son los analgésicos (sobre todo el paracetamol) y los AINE^{120,121}, con una respuesta al menos parcial en más de un 80 % de los casos^{129,132} (**NE-IV**). Hay descripciones de pacientes con cefalea numular con características fenotípicas de migraña con respuesta a triptanes^{129,133} (**NE-IV**).

El tratamiento preventivo es necesario en alrededor del 60 % de los pacientes¹³⁰. Los preventivos sobre los que disponemos de más información son la gabapentina como fármaco oral y las inyecciones de OnabotA^{122,130,132} (**NE-IV**). También se han utilizado otros inmunomoduladores (sobre todo lamotrigina), β -bloqueantes o anti-depresivos (sobre todo amitriptilina)^{121,130} (**NE-IV**).

Un estudio observacional, abierto, llevado a cabo en 53 pacientes con cefalea numular con al menos 10 días de dolor al mes, en los que en un 60 % se había utilizado previamente un preventivo oral, mostró que dos sesiones separadas 12 semanas, inyectando en cada una de ellas una dosis de 25 U de OnabotA, daban lugar, entre las semanas 20 y 24 tras la primera sesión, a una disminución del número de días de cefalea y de requerimiento de tratamiento sintomático. Las tasas de respuesta al 50 % y al 75 % fueron respectivamente de un 77,4 % y un 52,8 %. El porcentaje de

pacientes con efecto adverso leve (sobre todo dolor en la zona de inyección) fue del 49 %, con ningún efecto adverso moderado o grave¹³¹. La inyección de OnabotA se distribuía en cinco puntos: uno central y cuatro periféricos perimetrando la zona dolorosa¹³⁴.

El uso de gabapentina como tratamiento preventivo a una dosis de 600-1.200 mg al día ha mostrado eficacia en más de la mitad de los pacientes tratados^{117,122,132} (**NE-IV**).

El estudio NUMITOR revisó el tratamiento preventivo en práctica clínica de 183 pacientes con cefalea numular¹³⁰ (**NE-IV**). En la **tabla XIV** se muestran los resultados más relevantes con los cuatro fármacos preventivos usados en más pacientes en este estudio.

Tabla XIV. Resultados más relevantes del estudio NUMITOR			
Fármaco (n)	No tolerabilidad	Respuesta mayor del 30 %	Respuesta mayor del 75 %
Gabapentina (71)	21,1 %	59,2 %	35,2 %
OnabotA (40)	0 %	85 %	47,5 %
Amitriptilina (31)	12,9 %	51,6 %	19,4 %
Lamotrigina (23)	13 %	47,8 %	21,7 %

Independientemente del tratamiento utilizado, más de la mitad de los pacientes que responden a un tratamiento preventivo se encuentran bien a los 6 años de su inicio.

En la literatura hay descripciones de pacientes con formas especialmente resistentes de cefalea numular que han respondido bien a procedimientos de neuroestimulación^{135,136} (**NE-IV**).

En 2018 se publicó una serie de 49 pacientes con diagnóstico de cefalea numular tratados con arterectomía guiada con Doppler y con anestesia local¹³⁷. Tras un seguimiento medio de 16 meses, un 24,5 % de los pacientes estaban libres de dolor y en un 44,9 % adicional había una mejoría de al menos un 50 %. Si bien los autores



señalan en estos casos un diagnóstico de cefalea numular de acuerdo a los criterios de la CIC-3, la escasez de datos clínicos aportados en este artículo y el hecho de que en más de un 90 % se hubieran realizado, bien previamente o de manera concomitante a la arterectomía, cirugías como tratamiento de la migraña, hacen que, en nuestra opinión, estos resultados deban ser tomados con cautela.

10. CEFALEA HÍPNICA

La cefalea hípica es una cefalea infrecuente que aparece habitualmente en adultos por encima de los 50 años y se caracteriza por episodios recurrentes de dolor que se producen estrictamente durante el sueño, despertando al paciente¹³⁸. Hasta la fecha se han publicado aproximadamente 348 casos, 99 procedentes de España¹³⁹.

De prevalencia desconocida, se estima que en consultas específicas de cefalea corresponde a un 0,07-1,1 % llegando al 1,4 % en la población mayor de 65 años¹⁴⁰. La edad media de debut es de 58 años (rango: 15-85). Hay publicados siete casos en niños¹⁴¹. Predomina en mujeres, con una *ratio* por sexo de 1,5:1. En el 39 % de los pacientes se asocia a otras cefaleas primarias, activas o no, sobre todo migraña sin aura y cefalea tipo tensión^{140,142}. No se han publicado casos familiares.

Existen diferentes hipótesis para explicar su fisiopatología. La aparición cíclica de los episodios, su similar duración y la respuesta al litio hacen pensar en una conexión fisiopatológica con la cefalea en racimos y la disfunción hipotalámica. Podría deberse a una alteración de los procesos cronobiológicos dependientes del hipotálamo posterior¹⁴⁰, estructura básica en la regulación del sueño y que además está conectada con las áreas moduladoras del dolor del troncoencéfalo, donde en algunos casos se ha detectado menor volumen de sustancia gris¹⁴³.

El dolor no se inicia en ninguna fase específica del sueño ni tampoco guarda relación con el descenso de la saturación de oxígeno en pacientes que sufren además apnea del sueño¹⁴⁴. No se ha demostrado su relación con alteraciones en la secreción de melatonina¹⁴⁵. La cefalea hípica se ha denominado *cefalea "despertador"*, ya que los ataques de dolor ocurren solo durante el sueño, habitualmente nocturno, aunque pueden aparecer también durante la siesta. Interrumpen el descanso del paciente despertándolo a la misma hora (entre las 2 y las 4 a.m.). Los ataques de dolor duran una media de 90 minutos (rango 10-600 minutos; menos de 120 minutos en el 80 % de los casos). En cuanto a la frecuencia, la mayoría son persistentes, con cefalea diaria o casi diaria con una media de 21 días al mes de dolor¹³⁹.

Atendiendo a su cualidad, el dolor puede ser opresivo (74,4 %), pulsátil (18,3 %) o de cualidad punzante o urente (7,3 %). La intensidad es fuerte en un 33 % de los casos, moderada en el 63 % y leve en el 5,5 %¹³⁹. Es bilateral en un 55,5 % (con predominio frontotemporal), unilateral en un 30,3 % (con predominio anterior) y holocraneal en un 14,2 %^{139-142,146,147}. En los casos de localización unilateral el lado afecto puede alternar, aunque en un 67 % ocurre siempre en el mismo lado; puede asociar náuseas (22 %) y, menos a menudo, fotofobia y sonofobia¹⁴⁶⁻¹⁴⁸.

El diagnóstico se basa en la clínica. En los criterios diagnósticos (**Tabla XV**) se menciona la ausencia de síntomas autonómicos, pero estos se han descrito en un 7,6 % de los casos¹⁴⁰, 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^{139,142,146,148}. Se recomienda la realización de un estudio de neuroimagen, dado que, aun cuando apenas se han descrito lesiones estructurales subyacentes, hay casos secundarios a hemangioblastoma cerebeloso, meningioma de fosa posterior, adenomas hipofisarios secretores o no secretores, e infarto pontino. Otras entidades que se pueden manifestar con cefalea que se desarrolla durante el sueño y lo interrumpe, y que, por tanto, llevan a un diagnóstico erróneo de cefalea hípica, son la hipertensión arterial nocturna, hipoglucemias durante el sueño, efectos adversos de fármacos, cefalea de rebote por abuso de ergotamínicos o analgésicos y trastornos afectivos¹⁴⁷⁻¹⁴⁹. En cuanto a la apnea del sueño, su presencia no descarta el diagnóstico de cefalea hípica¹⁵⁰.

La cefalea hípica tiene en general un curso crónico, con ataques de dolor más de 14 noches al mes^{139,140,146,151}. Es de evolución prolongada, aunque pueden aparecer

Tabla XV. Criterios diagnósticos de la cefalea hípica

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 días o más 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 Cefaleas¹.



remisiones espontáneas (4,8 %). Los tratamientos preventivos pueden resolver el dolor (43 %). Se recomienda retirar el tratamiento preventivo lentamente cuando el dolor está completamente ausente al menos 6 meses¹⁴⁷ (NE-IV).

Debido a la baja prevalencia de esta cefalea, no existen ensayos clínicos controlados. Las recomendaciones de tratamiento se basan en publicaciones de casos aislados o series de casos^{139,140,147} (NE-IV; GR-C).

Como tratamiento sintomático, lo más beneficioso es la cafeína (una taza de café o fármacos con este preparado)^{140,142,147} (NE-IV). La eficacia del ácido acetilsalicílico es moderada. La respuesta a otros fármacos o a la inhalación de oxígeno es baja o nula^{139,140,142,147,148} (NE-IV).

Como tratamientos preventivos, los más utilizados son la 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)^{152,153} (NE-IV).

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^{139,140,142,147,148,150,152}, siendo llamativo que en la mayoría de estos pacientes no altera el sueño y se tolera bien, por lo que se recomienda como primera opción.

El carbonato de litio (150-900 mg diarios) es la opción generalmente más eficaz¹⁵² (NE-IV), pero 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^{139,140,142,147,148,150}.

La indometacina mejora al 51,4 % de los tratados, siendo más efectiva en formas unilaterales, sobre todo si se describen síntomas autonómicos asociados^{139,140,142,150-153} (NE-IV), a pesar de que su tolerancia no es óptima en pacientes mayores.

Otros tratamientos descritos como beneficiosos son la melatonina^{139,141,142,149} (NE-IV), el topiramato^{147,150} (NE-IV), la flunaricina y la gabapentina^{139,146,147} (NE-IV). La oxetorona, un antagonista serotoninérgico con actividad antihistamínica y bloqueadora de receptores α -adrenérgicos –no disponible en España–, se ha probado con éxito en ocho pacientes¹⁴⁶ (NE-IV). Algunos casos aislados han mejorado con bloqueo anestésico occipital¹⁵⁴ (NE-IV), inyección de OnabotA¹⁵⁵ (NE-IV) y neuroestimuladores occipitales (un caso)¹⁵⁶ (NE-IV).

Las recomendaciones terapéuticas actuales para la cefalea hípnica se muestran en la **tabla XVI**.

Tabla XVI. Tratamiento de la cefalea hípnic a		
Tratamiento sintomático	Primera línea	• Cafeína
	Segunda línea	• Analgésicos con cafeína
	Casos aislados	• Oxígeno • Ácido acetilsalicílico, otros AINE • Paracetamol, metamizol, opiáceos • Triptanes, ergotamínicos
Tratamiento preventivo	Primera línea	• Cafeína
	Segunda línea	• Litio
	Tercera línea	• Indometacina • Flunarizina • Topiramato, gabapentina • Antidepresivos tricíclicos • Melatonina • Oxetorona
	Casos aislados	• AINE (excepto indometacina) • β-bloqueantes • Valproato • Verapamilo • Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina • Prednisona • Pizotifeno

AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

11. CEFALÉA DIARIA PERSISTENTE DE NOVO

La cefalea diaria persistente de nueva aparición (CDPN) o *denovo* –también llamada *cefalea diaria persistente de inicio reciente* o *cefalea diaria desde el inicio*– es una cefalea primaria de aparición aguda que desde el momento de su instauración es diaria y continua durante un mínimo de 3 meses¹⁵⁷. Los actuales criterios diagnósticos (**Tabla XVII**) requieren que el paciente sea capaz de recordar con claridad el momento de aparición del dolor¹⁵⁷.

**Tabla XVII. Criterios diagnósticos de la cefalea diaria persistente *de novo***

A	Cefalea persistente que cumple los criterios B y C
B	Inicio inconfundible y que se recuerda con claridad, con dolor continuo sin revisión durante 24 horas
C	Presente durante más de 3 meses
D	Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la CIC-3

CIC: Clasificación Internacional de Cefaleas¹.

La epidemiología de la CDPN ha sido difícil de precisar debido a su baja prevalencia y a la dificultad del diagnóstico diferencial con otros tipos de cefalea crónica. Se estima una prevalencia entre el 0,1 % y el 0,6 % de la población general. En unidades de cefaleas supone entre el 1,7 % y el 10,8 % de los pacientes atendidos por cefalea crónica, porcentaje aún mayor entre niños y adolescentes (21-28 %)¹⁵⁸. Se observa un pico de aparición en adolescentes y adultos jóvenes, con una edad media de inicio entre los 20 y 40 años, y un ligero predominio en mujeres¹⁵⁹. Es más fácil de reconocer en personas sin antecedentes de cefaleas previas o con cefalea primaria episódica con baja frecuencia de ataques.

La etiopatogenia y fisiopatología de la CDPN es desconocida. Hasta un 40 % de los pacientes refieren algún factor precipitante, porcentaje aún mayor en adolescentes. Del análisis de dichos precipitantes han surgido diferentes teorías. Hasta un 30-40 % de los casos aparecen tras infecciones bacterianas o virales, las más frecuentes respiratorias y gastrointestinales (virus de Epstein-Barr, *Toxoplasma*, *Streptococcus* spp., *Salmonella*, *Escherichia coli* y recientemente COVID-19), por lo que una de las hipótesis es que pueda tratarse de una enfermedad autoinmunitaria parainfecciosa¹⁵⁷⁻¹⁶⁰. La inflamación persistente del sistema nervioso central secundaria a una activación glial y el incremento de los niveles del factor de necrosis tumoral α (TNF- α) en el LCR parecen constituir uno de los mecanismos patogénicos implicados en la génesis y mantenimiento del dolor. El aumento de TNF- α se observó en 19 muestras de LCR de 20 pacientes diagnosticados de CDPN¹⁵⁸.

Se ha descrito una mayor predisposición a padecer esta cefalea en personas de talla alta, con cuello largo e hiperlaxitud articular, lo que haría que sus aferencias sensitivas hacia el núcleo espinal del trigémino a nivel cervical fueran más vulnerables¹⁶¹. La relación temporal de algunos casos con intervenciones quirúrgicas

extracraneales realizadas con intubación orotraqueal orienta al posible papel de una hiperextensión cervical durante la intubación o extubación¹⁶². Hasta un 26 % de los casos en algunas series se relacionan con factores estresantes. Independientemente de este posible origen, un alto porcentaje de los pacientes con CDPN presenta comorbilidad psiquiátrica, sobre todo ansiedad (65 %) y depresión (40 %)¹⁶³; también se ha descrito asociación de la CDPN 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, masaje cervical o maniobras de Valsalva^{157-159,162,163}. Ninguna de estas teorías ha pasado del plano especulativo por falta de pruebas suficientes, y se plantea que en presencia de precipitantes no se puede considerar esta cefalea como primaria, sino como una cefalea crónica atribuida a dicho desencadenante¹⁵⁷.

La CDPN se caracteriza por un dolor que varía en intensidad y cualidad. Habitualmente es de intensidad moderada y puede tener características “tensionales”, “migrañosas”, alternar ambas o ser inespecífica. Debido a esta variabilidad, no se hace mención al fenotipo clínico en los actuales criterios diagnósticos. Otros síntomas descritos con frecuencia son alteraciones del sueño, mareo, visión borrosa, rigidez cervical, parestesias, fatiga y trastornos afectivos¹⁵⁷⁻¹⁶⁰.

El diagnóstico de CDPN es clínico y de exclusión. Debe realizarse un diagnóstico diferencial con otras cefaleas primarias de curso crónico (migraña crónica, cefalea tensional crónica, hemicránea continua) y con cefaleas secundarias que pueden tener un perfil clínico similar^{157-159,164}. Hasta un 29 % de los pacientes tienen antecedente de otra cefalea primaria¹⁵⁸, recomendándose en estos casos descartar que se deba a un empeoramiento de la misma o una cronificación relacionada con uso excesivo de tratamiento sintomático. Tanto la exploración física como las pruebas complementarias deben ser normales. Se recomienda realizar una RM cerebral sin y con gadolinio y una angio-RM cerebral arterial y venosa, seguida de punción lumbar con medición de presión de apertura si las pruebas de imagen resultan normales^{37,164}. Algunos autores recomiendan la realización sistemática de serologías frente al virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, virus del herpes simple 6 y parvovirus¹⁶⁵.

En cuanto a su evolución, es muy variable, con casos con resolución espontánea en meses o años y otros muy resistentes a los tratamientos y con grave repercusión sobre la calidad de vida. Algunos autores describen una forma remitente-recurrente con periodos sintomáticos limitados a unos 3 meses y otros con ausencia de dolor^{164,166}.



La CDPN se ha considerado una cefalea resistente al tratamiento y, hasta la fecha, no se ha realizado ningún estudio controlado que evalúe la respuesta clínica de un tratamiento específico en esta entidad. La estrategia de tratamiento suele seguir los protocolos establecidos en otras cefaleas primarias. La mayoría de los pacientes que acuden a las unidades de cefaleas son los que no han experimentado remisión ni respuesta satisfactoria a tratamientos previos y en los que además hay uso excesivo de medicación sintomática^{164,165,167}.

Lo habitual es tratar al paciente en función del fenotipo clínico¹⁵⁷ (**NE-III**), lo que debe contemplar la opción de bloqueos anestésicos, OnabotA¹⁶⁸ (**NE-IV**) y anticuerpos monoclonales frente al péptido relacionado con el gen de la calcitonina¹⁶⁹ (**NE-IV**). En casos asociados a aumento del TNF- α se han conseguido mejorías con doxiciclina, antibiótico con actividad antiinflamatoria por inhibición de esta citosina¹⁶⁷ (**NE-IV**). Más allá de estas opciones, se han publicado series de pacientes que han mejorado con infusiones intravenosas de metilprednisolona con o sin toma posterior de prednisona oral, valproato, lidocaína o ketamina (**Tabla XVIII**)^{165-167,170,171} (**NE-IV**).

12. EPICRÁNEA FUGAX

La epicránea *fugax* es la más joven de estas entidades clínicas y fue descrita también por Juan Pareja en 2008. La primera serie establecía que el dolor se manifiesta con paroxismos dinámicos, de inicio en regiones posteriores de la calota e irradiación anterior, llegando en pocos segundos al ojo o nariz ipsilaterales¹⁷² (**Figura 2**). Posteriormente se describió una variante anteroposterior¹⁷³, tras lo que la epicránea *fugax* fue introducida en el apéndice de investigación de la CIC-3, que propone sus criterios diagnósticos (**Tabla XIX**)¹.

Como la CIC-3 indica, el atributo más característico de la epicránea *fugax* es la topografía dinámica del dolor. El trayecto del dolor no puede explicarse por la afectación de un solo nervio¹.

La epicránea *fugax* parece una entidad infrecuente, aunque no hay estudios que determinen su incidencia o prevalencia¹²². En una de las series más extensas publicadas hasta la fecha, esta entidad suponía un 1,4 % de los pacientes atendidos en una unidad de cefaleas¹⁷⁴. Entre los 83 casos publicados hasta ahora, la epicránea *fugax* aparece más en mujeres, y su edad de aparición es muy variable, con una media de aparición en la quinta década de la vida¹²².

Tabla XVIII. 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)	• Onabotulinumtoxina • Bloqueos nerviosos • Anticuerpos monoclonales anti-CGRP • Doxiciclina • Metilprednisolona intravenosa • Metilprednisolona y valproato intravenosos seguidos de valproato, amitriptilina y naproxeno por vía oral • Lidocaína • Ketamina

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; CGRP: péptido relacionado con el gen de la calcitonina.

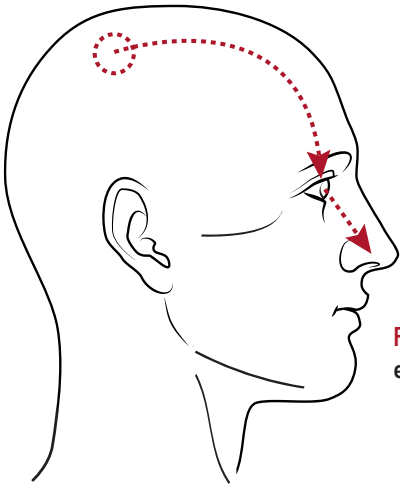


Figura 2. Trayecto del dolor en una epicránea fugax.

**Tabla XIX. Criterios diagnósticos de la epicránea *fugax***

A	Episodios recurrentes de cefalea punzante que se prolongan durante 1-10 segundos y que cumplen el criterio B
B	Dolor que se desplaza en trayectoria lineal o en zigzag por la superficie de un hemicráneo y comienza y termina en la distribución de varios nervios
C	Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la CIC-3

CIC: Clasificación Internacional de Cefaleas¹.

El dolor suele tener un carácter eléctrico o punzante, su frecuencia es muy variable y su intensidad oscila generalmente entre moderada y fuerte. Alrededor de un 30 % de los pacientes describen síntomas autonómicos acompañantes (sobre todo lagrimeo), generalmente ipsilaterales al dolor^{122,174-176}. En más del 20 % de los casos los ataques de dolor son desencadenados sobre todo por un estímulo táctil en la zona de inicio del dolor o movimientos en el cuello^{122,174-176}. En la zona de inicio de los paroxismos, la mitad de los pacientes describen una sensación molesta, de menor intensidad que los paroxismos, que puede estar muy bien delimitada, correspondiendo a una cefalea numular¹⁷⁷. La frecuencia de paroxismos y la duración del cuadro son muy variables, con posibles remisiones espontáneas¹²².

A lo largo de los últimos años se han propuesto variantes en cuanto a la topografía de los ataques de dolor, habiéndose descrito irradiaciones de los paroxismos dolorosos sagitales¹⁷⁸, faciales¹⁷⁹, coroneales¹⁸⁰, multidireccionales¹⁸¹ o extracraneales¹⁸². En todos los casos los paroxismos dolorosos no se pueden explicar por la afectación de un único nervio.

La epicránea *fugax* se considera una cefalea primaria, si bien en estos síndromes emergentes se considera recomendable llevar a cabo alguna prueba de neuroimagen. En dos pacientes se han descrito cuadros de epicránea *fugax* con irradiación craneal longitudinal en relación con la administración de radioterapia en un meningioma de la base del cráneo¹⁸³ en uno de ellos y con un absceso de cerebelo en el otro¹⁸⁴. En algunos casos de variante facial de epicránea *fugax* se han observado contactos vasculares con el nervio trigémino ipsilaterales al dolor¹⁸⁵.

En cuanto al tratamiento, igual que ocurriría con la cefalea numular, no siempre es necesario. Alrededor de la mitad de los pacientes no requieren un tratamiento preventivo¹⁸⁶ (NE-IV). No disponemos de ensayos clínicos ni de estudios controlados,

solo de la experiencia adquirida en las series de casos. Los fármacos más utilizados han sido los neuromoduladores, sobre todo la gabapentina y la lamotrigina^{122,186} (**NE-IV**), con varias descripciones de pacientes respondedores a lamotrigina tras fallar la gabapentina¹⁷³ (**NE-IV**). También se ha intentado en algunos pacientes el tratamiento con amitriptilina, indometacina o procedimientos sobre una posible puerta de entrada (bloqueo anestésico de nervios occipitales, auriculotemporales o supraorbitarios, inyección de corticoides en la tróclea o la administración de OnabotA)^{122,186} (**NE-IV**). Se ha descrito la eficacia de la eslicarbacepina¹⁸⁷ (**NE-IV**) y de la OnabotA¹⁸⁸ (**NE-IV**) en casos refractarios a otros tratamientos.

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. Guidelines/ICHD [Internet]. International Headache Society. 2020 [citado 2025 Jun 22]. Disponible en: <https://ihs-headache.org/en/resources/guidelines/>.
3. Cordenier A, De Hertogh W, De Keyser J, Versijpt J. Headache associated with cough: a review. J Headache Pain. 2013;14:42.
4. Sjaastad O, Bakkevig LS. Exertional headache. I. Vaga study of headache epidemiology. Cephalalgia. 2002;22:784-90.
5. Pascual J, Combarros O, Leno C, Polo JM, Rebollo M, Berciajo J. Distribución por diagnósticos del dolor de cabeza como motivo de consulta neurológica. Med Clin (Barc). 1995;104:161-4.
6. González-Quintanilla V, Madera J, Pascual J. Update on headaches associated with physical exertion. Cephalalgia 2023 Mar; 43(3):3331024221146989.
7. Williams B. Cough headache due to craniocerebrospinal pressure dissociation. Arch Neurol. 1980;37:226-30.
8. Nightingale S, Williams B. Hindbrain hernia headache. Lancet. 1987;1:731-4.
9. Williams B. Cerebrospinal fluid pressure changes in response to coughing. Brain. 1976;99:331.
10. 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.
11. Chen PK, Fuh JL, Wang SJ. Cough headache: a study of 83 consecutive patients. Cephalalgia. 2009;29:1079-85.
12. Donnet A, Valade D, Houdart E, 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.



13. González-Quintanilla V, Pascual J. Other Primary Headaches: An Update. *Neurol Clin.* 2019;37(4):871-91.
14. Pascual J, González-Mandly A, Martín R, Oterino A. Headaches precipitated by cough, pro-longed exercise or sexual activity: a prospective etiological and clinical study. *J Headache Pain.* 2008;9:259-66.
15. Ozge C, Atiş S, Ozge A, et al. Cough headache: frequency, characteristics and the relationship with the characteristics of cough. *Eur J Pain.* 2005;9:383-8.
16. Allena M, Rossi P, Tassorelli C, et al. Focus on therapy of the Chapter IV headaches provoked by exertional factors: primary cough headache, primary exertional headache and primary headache associated with sexual activity. *J Headache Pain.* 2010;11:525-30.
17. Pascual J, Iglesias F, Oterino A, et al. Cough, exertional, and sexual headaches. An analysis of 72 benign and symptomatic cases. *Neurology.* 1996;46:1520-4.
18. Ramón C, González-Mandly A, Pascual J. What differences exist in the appropriate treatment of congenital versus acquired adult Chiari type I malformation? *Curr Pain Headache Rep.* 2011;15:157-63.
19. Edmeads J. The worst headache ever. 2. Innocuous causes. *Postgrad Med.* 1989;86:107.
20. Mathew NT. Indomethacin responsive headache syndromes. *Headache.* 1981;21:147-50.
21. Raskin NH. The cough headache syndrome: treatment. *Neurology.* 1995;45:1784.
22. Dodick DW. Indomethacine responsive headache syndromes. *Curr Pain Headache Rep.* 2004;8:19-28.
23. Armstrong EP, Malone DC. The impact of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure, with an emphasis on newer agents. *Clin Ther.* 2003;25(1):1-18.
24. Wang SJ, Fuh JL, Lu SR. Benign cough headache is responsive to acetazolamide. *Neurology.* 2000;55:149.
25. Silbert PL, Edis RH, Stewart-Wynne EG, et al. Benign vascular sexual headache and exertional headache: interrelationships and long term prognosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 1991;54:417-21.
26. Tugba T, Serap U, Esra O, et al. Features of stabbing, cough, exertional and sexual headaches in a Turkish population of headache patients. *J Clin Neurosci.* 2008;15:774-7.
27. Chen SP, Fuh JL, Lu SR, Wang SJ. Exertional headache-a survey of 1963 adolescents. *Cephalalgia.* 2009;29:401-7.
28. Pascual J, van den Berg P. Cough headache. In: Ferrari M, Charles A, Dodick D, et al., editors. *Oxford Textbook of Headache Syndromes.* Oxford University Press; 2020. p. 220-4.
29. Bahra A. Other primary headaches-thunderclap-, cough-, exertional-, and sexual-headache. *J Neurol.* 2020;267:1554-66.
30. Sjaastad O, Bakketeig LS. Exertional headache-II. Clinical features Vaga study of headache epidemiology. *Cephalalgia.* 2003;23:803-7.

31. Van Der Ende-Kastelijin K, Oerlemans W, Goedegebuure S. An online survey of exercise-related headaches among cyclists. *Headache*. 2012;52:1566-73.
32. 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.
33. Donnet A, Dufour H, Levrier O, Metellus P. Exertional headache: a new venous disease. *Cephalalgia*. 2008;28:1201-3.
34. 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.
35. 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.
36. Dodick D, Pascual J. Primary stabbing, cough, exertional and thunderclap headaches. In: Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan NM, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, editors. *The Headaches*. 3^a ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2006. p. 831-9.
37. Mitsikostas DD, Ashina M, Craven A, et al. European Headache Federation consensus on technical investigation for primary headache disorders. *J Headache Pain*. 2015;17:1-8.
38. 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.
39. Cutrer FM, DeLange J. Cough, Exercise and sex headaches. *Neurol Clin*. 2014;32:433-50.
40. Sandoe CH, Kingston W. Exercise headache: a review. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018;18:1-6.
41. Diamond S. Prolonged benign exertional headache: its clinical characteristics and response to indomethacin. *Headache*. 1982;22:96-8.
42. Manzoni GC, Stovner LJ. Epidemiology of headache. *Handb Clin Neurol*. 2010;97:3-22.
43. Rasmussen BK, Olesen J. Symptomatic and non-symptomatic headaches in a general population. *Neurology*. 1992;42:1225-1231.
44. Frese A, Eikermann A, Frese K, et al. Headache associated with sexual activity: demography, clinical features, and comorbidity. *Neurology*. 2003;61:796-800.
45. Yeh YC, Fuh JL, Chen SP, et al. Clinical features, imaging findings and outcomes of headache associated with sexual activity. *Cephalalgia*. 2010;30:1329-35.
46. Evers S, Schmidt O, Frese A, et al. The cerebral hemodynamics of headache associated with sexual activity. *Pain*. 2003;10:73-8.
47. Chen WH, Chen KY, Yin HL. Pornography headache. *Clin Neurol Neurosurg*. 2018;164:11-3.
48. Lin PT, Wang YF, Fuh JL, et al. Diagnosis and classification of headache associated with sexual activity using a composite algorithm: A cohort study. *Cephalalgia*. 2021;41:1447-57.



49. Lance JW. Headaches related to sexual activity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1976;39:1226.
50. Biran I, Steiner I. Coital headaches induced by amiodarone. *Neurology*. 2002;58:501.
51. Porter M, Jankovic J. Benign coital cephalalgia. Differential diagnosis and treatment. *Arch Neurol*. 1981;38:710.
52. Álvaro LC, Iriondo I, Villaverde FJ. Sexual headache and stroke in a heavy cannabis smoker. *Headache*. 2002;42:224.
53. Sands GH, Newman L, Lipton R. Cough, exertional, and other miscellaneous headaches. *Med Clin North Am*. 1991;75:733.
54. Frese A, Gantenbein A, Marziniak M, Husstedt IW, Goadsby PJ, Evers S. Triptans in orgasmic headache. *Cephalalgia*. 2006;26:1458.
55. Frese A, Rahmann A, Gregor N, et al. Headache associated with sexual activity: prognosis and treatment options. *Cephalalgia*. 2007;27:1265-70.
56. Evans RW, Pascual J. Expert opinion: orgasmic headaches: clinical features, diagnosis, and management. *Headache*. 2000;40:491-4.
57. 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.
58. Evans RW. Topiramate for the prevention of primary headache associated with sexual activity: the third and fourth case reports. *Headache*. 2020;60:1800-2.
59. Makarevicius G, Ryliskine K. Successful treatment of primary headache associated with sexual activity using erenumab: Case report. *Cephalalgia*. 2022;42:680-3.
60. Day JV, Raskin NH. Thunderclap headache: symptoms of unrupture cerebral aneurysm. *Lancet*. 1986;2:1247-8.
61. Chen C-Y, Fuh J-L. Evaluating Thunderclap Headache. *Curr Opin Neurol*. 2021;34(3):356-62.
62. Schwaiger J, Kiechl S, Seppi K, et al. Prevalence of primary headaches and cranial neuralgias in men and women aged 55-94 years (Bruneck study). *Cephalalgia*. 2009;29:179-87.
63. Molins Rojas C, Vicente Pascual M. Cefalea en trueno. Una entidad que debe ser rápidamente reconocida y estudiada. *Semergen*. 2020;46(5):e34-e36.
64. García-Azorín D, González-García N, Abelaira-Freire J et al. Management of thunderclap headache in the emergency room: A retrospective cohort study. *Cephalalgia*. 2021;41(6):711-20.
65. Guerrero Peral AL, Echavarría Íñiguez A, García Azorín D. Cefalea: Concepto, diagnóstico, criterios de alerta y exploraciones complementarias. *Medicine*. 2023;13(71):4143-52.
66. Calabrese LH, Dodick DW, Schwedt TJ, et al. Narrative review: reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Ann Intern Med*. 2007;146:34-44.
67. Kopel D, Peeler C, Zhu S. Headache emergencies. *Neurol Clin*. 2021;39:355-72.

68. Yang C-W, Fuh J-L. Thunderclap headache: an update. *Expert Rev Neurother.* 2018;18(12):915-24.
69. Ducros A, Boukobza M, Parcher R, et al. The clinical and radiologic spectrum of reversible cerebral vasoconstriction syndrome. A prospective series of 67 patients. *Brain.* 2007;130:3091-101.
70. Lin P-T, Chen S-P, Wang S-J. Update on primary headache associated with sexual activity and primary thunderclap headache. *Cephalalgia.* 2023;43(3):3331024221148657.
71. Shimoda M, Oda S, Shinematsu H, et al. Clinical significance of centripetal propagation of vasoconstriction in patients with reversible cerebral vasoconstriction syndrome: a retrospective case-control study. *Cephalalgia* 2018; 38(12):1864-75.
72. Pascual J. Other primary headaches. *Neurol Clin.* 2009;27:557-71.
73. 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.
74. Lu SR, Liao YC, Fuh JL, et al. Nimodipine for treatment of primary thunderclap headache. *Neurology.* 2004;62:1414-6.
75. Chen SP, Fuh JL, Wang SJ, et al. Magnetic resonance angiography in reversible cerebral vasoconstriction syndromes. *Ann Neurol.* 2010;67:648-56.
76. Mattsson P. Headache caused by drinking cold water is common and related to active mi-graine. *Cephalalgia.* 2001;21:230-5.
77. Fuh JL, Wang SJ, Lu SR, Juang KD. Ice-cream headache-a large survey of 8359 adolescents. *Cephalalgia.* 2003;23:977-81.
78. De Oliveira DA, Valença MM. The characteristics of head pain in response to an experimental cold stimulus to the palate: An observational study of 414 volunteers. *Cephalalgia.* 2012;32:1123-30.
79. Kraya T, Schulz-Ehlbeck M, Burow P, Watzke P, Zierz S. Prevalence and characteristics of headache attributed to ingestion or inhalation of a cold stimulus (HICS): A cross-sectional study. *Cephalalgia.* 2020;40:299-306.
80. Zierz AM, Meh 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;263:1106-10.
81. 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.
82. Selekler, HM, Budak F. Idiopathic Stabbing Headache and Experimental Ice Cream Head-ache (Short-Lived Headaches). *Eur Neurol.* 2003;51:6-9.
83. Sleight JW. Ice cream headache. Cerebral vasoconstriction causing decrease in arterial flow may have role. *BMJ.* 1997;315:609.
84. Chebini A, Dilli E. Cold stimulus headache. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2019;19:46.



85. 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.
86. Bonemazzi I, Pelizza MF, Berti G, et al. Cold-stimulus headache in children and adolescents. *Life.* 2023;13:973.
87. Harries M. Ice cream headache occurred during surfing in winter. *BMJ.* 1997;315:609.
88. Burkhart CG, Burkhart CN. Ice cream headaches with cryotherapy of actinic keratoses. *Int J Dermatol.* 2006;45:1116-7.
89. Bird N, MacGregor EA, Wilkinson MIR. Ice cream headache - Site, duration, and relation-ship to migraine. *Headache.* 1992;32:35-8.
90. Mages S, Hensel O, Zierz AM, Kraya T, Zierz S. Experimental provocation of 'ice-cream headache' by ice cubes and ice water. *Cephalalgia.* 2016;37:464-9.
91. Krymchantowski AV, Barbosa JS, Cvaigman M, et al. Helmet related, external compression headache among police officers in Rio de Janeiro. *Med Gen Med.* 2004;6:45.
92. Ansari HN, Solomon GD. Hijab (headscarf) headache. *Headache.* 2015;55:437-8.
93. Fernández-Garza LE, Marfil A. Neurological aspects that should not be forgotten during the COVID-19 pandemic. *Int J Med Health.* 2020;3:1-3.
94. Krymchantowski AV. Headaches due to external compression. *Curr Pain Headache Rep.* 2010;14:321-4.
95. Blau JN. Ponytail headache: a pure extracranial headache. *Headache.* 2004;44:411-3.
96. Rahmani Z, Kochanek A, Astrup JJ, et al. Helmet-induced headache among Danish military personnel. *Scand J Public Health.* 2017;45:818-23.
97. Kharbanda GC, Ganjoo AR, Chadha WC. A strange case of headache in a fighter aircrew: a case study. *Indian J Aerospace Med.* 2008;52:20-5.
98. Sjaastad O, Pettersen H, Bakkevig LS. The Vågå study; epidemiology of headache I: the prevalence of ultrashort paroxysms. *Cephalalgia.* 2001;21:207-15.
99. Kim BK, Chu MK, Yu SJ, et al. Prevalence rates of primary headache disorders and evaluation and treatment patterns among Korean neurologists. *J Clin Neurol.* 2022;18:571-80.
100. Pedraza MI, Guerrero-Peral AL, Herrero-Velázquez S, et al. Cefalea primaria punzante: características clínicas y respuesta a tratamiento de una serie de 67 pacientes. *Rev Neurol.* 2012;55:469-74.
101. Guerrero AL, Herrero S, Peñas ML, et al. Incidence and influence on referral of primary stabbing headache in an outpatient headache clinic. *J Headache Pain.* 2011;12:311-3.
102. Kim BK, Cho SJ, Kim BS, et al. Comprehensive application of the International Classification of Headache Disorders Third Edition, Beta Version. *J Korean Med Sci.* 2016;31:106-13.
103. Pareja JA, Sjaastad O. Primary stabbing headache. *Handb Clin Neurol.* 2010;97:453-7.

104. Hagler S, Ballaban-Gil K, Robbins MS. Primary stabbing headache in adults and pediatrics: a review. *Curr Pain Headache Rep*. 2014;18:450.
105. Fuh JL, Kuo KH, Wang SJ. Primary stabbing headache in a headache clinic. *Cephalalgia*. 2007;27:1005-9.
106. Soriani S, Battistella PA, Arnaldi C, et al. Juvenile idiopathic stabbing headache. *Headache*. 1996;36:565-7.
107. Kim DY, Lee MJ, Choi HA, et al. Clinical patterns of primary stabbing headache: a single clinic-based prospective study. *J Headache Pain*. 2017;18:44.
108. Kwon S, Lee MJ, Kim M. Epicranial headache part 1: Primary stabbing headache. *Cephalalgia*. 2023;43:1-11.
109. Liang X, Ying G, Huang Q, et al. Characteristics of primary stabbing headache in a tertiary neurological clinic in China. *Pain Med*. 2014;15:871-5.
110. Pareja JA, Ruiz J, De Isla C, et al. Idiopathic stabbing headache (jabs and jolts syndrome). *Cephalalgia*. 1996;16:93-6.
111. Abdo H, Calvo-Enrique L, Lopez JM, et al. Specialized cutaneous Schwann cells initiate pain sensation. *Science* 2019;365:695-9.
112. Rinwa P, Calvo-Enrique L, Zhang MD, et al. Demise of nociceptive Schwann cells causes nerve retraction and pain hyperalgesia. *Pain*. 2021;162:1816-27.
113. Cabral G, Saraiva M, Serodio M, et al. Clinical pattern and response to treatment of primary stabbing headache: Retrospective case series study from a Portuguese tertiary hospital. *Headache*. 2022;62:1053-8.
114. 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.
115. Ziegeler C, Daneshkhah S, May A. Stabbing facial pain reminiscent of primary stabbing headache. *Cephalalgia*. 2020;40:1079-83.
116. Lee M, Chu MK, Lee J, et al. Field testing primary stabbing headache criteria according to the 3rd beta edition of International Classification of Headache Disorders: a clinic-based study. *J Headache Pain*. 2016;17:21.
117. Guerrero AL, Cortijo E, Herrero-Velázquez S, et al. Nummular headache with and without exacerbations: characteristics in a series of 72 patients. *Cephalalgia*. 2012;32:649-53.
118. Ossipov MH, Dussor GO, Porreca F. Central modulation of pain. *J Clin Invest*. 2010;120:3779-87.
119. Pareja JA, Caminero AB, Serra J, et al. Nummular headache: a coin-shaped cephalgia. *Neurology*. 2002;58:1678-9.
120. Pareja JA, Pareja J, Barriga FJ, et al. Nummular headache. A prospective series of 14 new cases. *Headache*. 2004;44:611-4.
121. Trigo J, García-Azorín D, Martínez-Pías E, Sierra A, Chavarría A, Guerrero AL. Clinical characteristics of numular headache and differentiation between spontaneous and post-traumatic variant: an observational study. *J Headache Pain*. 2019;20:34.



122. Cuadrado ML. Epicranial headaches part 2: Nummular headache and epicrania fugax. *Cephalalgia*. 2023;43(4):1-17.
123. Guerrero AL, Cuadrado ML, Garcia-Garcia ME, et al. Bifocal nummular headache: a series of 6 new cases. *Headache*. 2011;51:1161-6.
124. Pareja JA, Pareja J, Yanguela J. Nummular headache, trochleitis, supraorbital neuralgia, and other epicranial headaches and neuralgias: The epicranias. *J Headache Pain*. 2003;4:125-31.
125. García-Iglesias C, Martínez-Badillo C, García-Azorín D, Trigo-López J, Martínez-Pías E, Guerrero-Peral ÁL. Secondary nummular headache: a new case series and review of the literature. *Pain Med*. 2021;22(11):2718-27.
126. Sánchez-Soblechero A, Luque-Buzo E, Lozano-Ros A, Guillem A. Secondary nummular headache: Are they more common than we thought? *Headache*. 2025;65(3):39-451.
127. Liu Y, Chu X, Dong X et al. A case report: new-onset nummular headache after stenting of the middle cerebral artery. *BMC Neurol*. 2024;24(1):69.
128. Ighodaro ET, Ghislain B, Scharf EL, Robertson CE. Pearls & oysters: Postpipeline headache phenomenon: nummular headache presenting after intracranial aneurysm stenting. *Neurology*. 2022;99(16):718-20.
129. García-Iglesias C, González-Celestino A, Sierra Mencía Á, et al. Long-term outcomes of nummular headache: A series of 168 patients and 1198 patient-years of follow-up. *Cephalalgia*. 2023;43(9):3331024231201576.
130. García-Iglesias C, Puleda F, Echavarría-Iñiguez A, et al. Treatment of primary nummular headache: a series of 183 patients from the NUMITOR Study. *J Clin Med*. 2022;12(1):122.
131. García-Azorín D, Trigo-López J, Sierra A, 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.
132. Patel UK, Saleem S, Anwar A, et al. Characteristics and treatment effectiveness of the nummular headache: a systematic review and analysis of 110 cases. *BMJ Neurol Open*. 2020;2(1):e000049.
133. Baron J, Rodriguez C, Ruiz M, et al. Atypical nummular headache or circumscribed migraine: the utility of pressure algometry. *Pain Res Manag*. 2015;20:60-2.
134. 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.
135. Hall S, Vajramani G. Nummular headache successfully managed with percutaneous electrical nerve stimulation: a case report. *Neuromodulation*. 2021;24(6):1132-4.
136. Tayeb Z, Hafeez F, Shafiq Q. Successful treatment of nummular headache with TENS. *Cephalalgia*. 2008;28(8):897-8.
137. Guyuron B, Gatherwright J, Reed D, Ansari H, Knackstedt R. Treatment of dopplerable nummular headache with minimally invasive arterectomy under local anesthesia. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2018;71(7):1010-4.

138. Lanteri-Minet M. Hypnic headache. *Headache*. 2014;54:1556-9.
139. Silva-Neto RP, Santos PEMS, Peres MFP. Hypnic headache: A review of 348 cases published from 1988 to 2018. *J Neurol Sci*. 2019;401:103-9.
140. Mulero P, Guerrero-Peral AL, Cortijo-García E, et al. Cefalea hípica: características de una serie de 13 nuevos casos y propuesta de modificación de los criterios diagnósticos. *Rev Neurol*. 2012;54:129-36.
141. Ferretti A, Velardi M, Fanfoni C, et al. Pediatric hypnic headache: a systematic review. *Front Neurol*. 2023;14:1254567.
142. Holle D, Naegel S, Obermann M. Hypnic headache. *Cephalalgia*. 2013;33:1349-57.
143. Holle D, Naegel S, Krebs S, et al. Hypothalamic gray matter volume loss in hypnic headache. *Ann Neurol*. 2011;69:533-9.
144. Holle D, Wessendorf TE, Zaremba S, et al. Serial poly-somnography in hypnic headache. *Cephalalgia*. 2011;31:286-90.
145. 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.
146. Donnet A, Lanteri-Minet M. A consecutive series of 22 cases of hypnic headache in France. *Cephalalgia*. 2009;29:928-34.
147. Liang JF, Wang SJ. Hypnic headache: a review of clinical features, therapeutic options and outcomes. *Cephalalgia*. 2014;34:795-805.
148. Evers S, Goadsby PJ. Hypnic headache: clinical features, pathophysiology, and treatment. *Neurology*. 2003;60:905-9.
149. Gil-Gouveia R, Goadsby PJ. Secondary "hypnic headache". *J Neurol*. 2007;254:646-54.
150. 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.
151. Lisotto C, Mainardi F, Maggioni F, Zanchin G. Episodic hypnic headache? *Cephalalgia*. 2004;24:681-5.
152. Lisotto C, Rossi P, Tassorelli C, Ferrante E, Nappi G. Focus on therapy of hypnic headache. *J Headache Pain*. 2010;11(4):349-54.
153. Dodick DW, Jones JM, Capobianco DJ. Hypnic headache: another indomethacin responsive headache syndrome? *Headache*. 2000;40:830-5.
154. 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.
155. Marziniak M, Voss J, Evers S. Hypnic headache successfully treated with botulinum toxin type A. *Cephalalgia* 2007;27:1082-4.
156. Son BC, Yang SH, Hong JT, Lee SW. Occipital nerve stimulation for medically refractory hypnic headache. *Neuromodulation*. 2012;15:381-6.
157. Yamani N, Olesen J. New daily persistent headache: a systematic review on an enigmatic disorder. *J Headache Pain*. 2019;20:80-8.



158. Peng K-P, Rozen TD. Update in the understanding of new daily persistent headache. *Cephalalgia*. 2023;43(2):3331024221146314.
159. Cheema S, Stubberud A, Rantell K, Nachev P, Tronvik E, Matharu M. Phenotype of new daily persistent headache: subtypes and comparison to transformed chronic daily headache. *J Headache Pain*. 2023;24(1):109.
160. Fernández de las Peñas C, Navarro-Santana M, Gómez-Mayordomo V, et al. Headache as an acute and post-COVID-19 symptom in COVID-19 survivors: A meta-analysis of the current literature. *Eur J Neurol*. 2021;28(11):3820-5.
161. Rozen TD, Roth JM, Denenberg N. Cervical spine joint hypermobility: a possible predisposing factor for new daily persistent headache. *Cephalalgia*. 2006;26:1182-5.
162. Rozen TD. Triggering events and NDPH: age and gender differences and insights on pathogenesis - A clinic-based study. *Headache*. 2016;56:164-73.
163. Uniyal R, Paliwal VK, Tripathi A. Psychiatric comorbidity in new daily persistent headache: A cross-sectional study. *Euro J Pain*. 2017;21:1031-8.
164. Robbins MS, Grosberg BM, Napchan U, Crystal SC, Lipton RB. Clinical and prognostic subforms of new daily-persistent headache. *Neurology*. 2010;74:1358-64.
165. Evans RW, Seifert TD. The challenge of new daily persistent headache. *Headache*. 2011;51:145-54.
166. Papetti L, Sforza G, Tarantino S, et al. Features and management of new daily persistent headache in developmental-age patients. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(3):385.
167. Rozen TD. New daily persistent headache: an update. *Curr Pain Headache Rep*. 2014;18:431.
168. Ali A, Krieglner J, Tepper S, Vij B. New daily persistent headache and onabotulinumtoxinA therapy. *Clin Neuropharmacol*. 2019;42:1-3.
169. Greene KA, Gentile CP, Szperka CL, et al. Calcitonin gene-related peptide monoclonal anti-body use for the preventive treatment of refractory headache disorders in adolescents. *Pediatr Neurol*. 2021;114:62-7.
170. Joshi SG, Mathew P, Markley HG. New daily persistent headache and potential new therapeutic agents. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2014;14:425.
171. Riddle E, Smith J. New daily persistent headache: a diagnostic and therapeutic odyssey. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019;19:21.
172. Pareja JA, Cuadrado ML, Fernández de las Peñas C, et al. Epicrania fugax: an ultrabrief paroxysmal epicranial pain. *Cephalalgia*. 2008;28:257-63.
173. Cuadrado ML, Gómez-Vicente L, Porta-Etessam J, Marcos de Vega MA, Parejo Carbonell B, Matías Guiu J. Paroxysmal head pain with backward radiation: will epicrania fugax go in the opposite direction? *J Headache Pain*. 2010;11:75-8.
174. Herrero-Velázquez S, Guerrero-Peral AL, Mulero P, et al. Epicránea fugax: características clínicas de una serie de 18 pacientes. *Rev Neurol (Barc)*. 2011;53:531-7.
175. Cuadrado ML, Ordás CM, Sánchez-Lizcano M, et al. Epicrania fugax: 19 cases of an emerging headache. *Headache*. 2013;53:764-74.

176. Guerrero AL, Cuadrado ML, Porta-Etessam J, et al. Epicrania fugax: ten new cases and therapeutic results. *Headache*. 2010;50:451-8.
177. Herrero-Velázquez S, Guerrero AL, Pedraza MI, et al. Nummular headache and epicrania fugax: possible association of epicranias in eight patients. *Pain Medicine*. 2013;14:358-61.
178. De la Cruz C, Herrero-Velázquez S, Ruiz M, et al. Epicrania fugax with sagittal trajectory of the pain. *Pain Medicine*. 2015;16:1238-9.
179. Cuadrado ML, Aledo-Serrano A, Jiménez-Almonacid J, De Lera M, Guerrero AL. Facial pain radiating upwards: could the pain of epicrania fugax start in the lower face? *Headache*. 2015;55:690-5.
180. Casas-Limón J, Cuadrado ML, Ruiz M, et al. Pain Paroxysms with coronal radiation: case series and proposal of a new variant of epicrania fugax. *Headache*. 2016;56(6):1040-4.
181. Cuadrado ML, Aledo-Serrano A, Di Capua D, Pareja JA. A multidirectional epicrania fugax. *Cephalalgia*. 2015;35:835-6.
182. Gutiérrez-Sánchez M, García-Azorín D, Gutiérrez-Viedma Á, et al. Paroxysmal headache with extracephalic irradiation: Proposal for a new variant of epicrania fugax in a series of five patients. *Cephalalgia*. 2020;40(9):959-65.
183. 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.
184. 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.
185. Gutiérrez-Viedma Á, González-García N, Yus M, et al. Facial epicrania fugax: A prospective series of eight new cases. *Cephalalgia*. 2017;37(12):1145-51.
186. Cuadrado ML, Guerrero AL, Pareja JA. Epicrania fugax. *Curr Pain Headache Rep*. 2016;20(4):21.
187. Cuadrado ML, Aledo-Serrano A, Ruiz-Álvarez L. Eslicarbazepine acetate for a patient with highly resistant epicrania fugax. *Pain Pract*. 2015;15:E27.
188. Alberola-Amores FJ, Moral-Rubio J. Drug-resistant epicrania fugax: Responding to onabotulinumtoxinA. *Headache*. 2023;63(6):839-42.

CEFALEAS POR ALTERACIÓN DE LA PRESIÓN INTRACRANEAL

9

Coordinadores

J. Porta Etessam y N. Morollón Sánchez-Mateos

Autores

C. Calle de Miguel, C. Morales Hernández
y A. Sánchez Soblechero



1. FISIOLÓGÍA DEL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO, MEDICIÓN Y DATOS DE NORMALIDAD DE LA PRESIÓN INTRACRANEAL

1.1. Fisiología del líquido cefalorraquídeo

El líquido cefalorraquídeo (LCR) tiene una función bioquímica y mecánica fundamental. Su producción diaria sonda los 500 ml al día, y el global en una persona ronda de 120-150 ml, lo que significa que se repone 3-4 veces al día. Sin embargo, la relación de intercambio es variable entre las personas. La mayoría se produce en los ventrículos por los plexos coroideos y en una pequeña proporción por las células endoteliales¹. La circulación habitual es desde los ventrículos al espacio subaracnoideo, y se reabsorbe por el sistema venoso, las vellosidades de las granulaciones aracnoideas y, en menor medida, a través del espacio subaracnoideo adyacente al bulbo olfatorio. Habitualmente es necesario un gradiente de 3 a 5 mm Hg entre el espacio subaracnoideo y el sistema venoso para que se facilite el drenaje. El LCR presenta una densidad ligeramente superior al agua (1.005 g/cm³) y, en relación con el plasma, tiene unos niveles más bajos de glucemia, proteínas, potasio y escasas células, y un incremento en cloro².

Además de las funciones mecánicas de protección y de disminuir la tensión en las raíces raquídeas, se encarga de regular la presión intracraneal (PIC), de la limpieza de diferentes productos de degradación y tiene un cierto mecanismo protector de la isquemia. Forma parte activa del sistema linfático con el movimiento de nutrientes, toxinas y metabolitos, y del sistema homeostático hormonal.

De acuerdo con la teoría de Monro-Kellie, dado que el cráneo es inextensible y el cerebro poco plástico, los cambios en los volúmenes de LCR funcionarán como un sistema hidráulico cerrado; de tal manera que, si disminuye el LCR, los elementos que ocuparán el espacio serán los de menos resistencia y se producirá una dilatación de los senos venosos. Y si aumenta la presión, se producirá un colapso de los senos. Estos fenómenos son importantes a la hora de entender la fisiopatología y sintomatología de los cuadros clínicos³.

1.2. Medición y datos de normalidad

Habitualmente la PIC normal en supino ronda entre 6 y 20 cm H₂O (7-15 mm Hg) en un adulto y 1-10 cm H₂O (1-7 mm Hg) en los niños. En personas obesas, el límite está por encima de 25 cm H₂O (18 mm Hg). Sin embargo, a la hora de valorar enfermedades como la hipertensión intracraneal idiopática (HII), el límite en personas obesas se suele establecer entre 28 y 30 cm H₂O. La postura adecuada para su medición



es en decúbito lateral, con el paciente relajado, sin hacer prensa abdominal, dado que esta aumentará la presión al disminuir el retorno venoso. Se puede medir con un manómetro de mano, habitualmente en milímetros de mercurio (mm Hg) o con un sistema tubular abierto en centímetros de agua (cm H₂O).

Dado que la medición es un dato fundamental dentro de los trastornos de la presión del LCR, una vez realizada la punción lumbar, el paciente debe estirar lentamente las piernas y relajarse, momento ideal para hacer la medición de la presión.

En pacientes con dificultades para realizar la técnica en decúbito lateral se puede hacer en sedestación y posteriormente adoptar la postura adecuada para realizar la medición o utilizar las tablas de equivalencia⁴.

2. HIPERTENSIÓN INTRACRANEAL IDIOPÁTICA

2.1. Epidemiología

La HII se define como el incremento de la PIC sin una causa secundaria que lo justifique. Esta entidad presenta una incidencia anual estimada de 1-2 casos por 100.000 habitantes/año. La obesidad, el sexo femenino y estar en edad reproductiva suponen unos factores de riesgo que incrementan la incidencia en estos grupos poblacionales⁵⁻⁷ (**NE-III**). La incidencia ha ido aumentando de forma progresiva a lo largo del tiempo. Un estudio en Reino Unido mostró un incremento de 2,26 a 4,69 por 100.000 habitantes/año entre 2002 y 2016⁸ (**NE-III**). Dado que el aumento de peso predispone de forma notable al desarrollo de esta entidad, se espera que la incidencia aumente de forma proporcional al incremento de las tasas de obesidad en la población general.

Sin embargo, la HII no es una patología exclusiva de mujeres jóvenes, sino que puede darse también en hombres, niños y ancianos, siendo en estos casos aún más importante descartar causas secundarias^{9,10} (**NE-II**). En varones que desarrollan HII, la distribución por edad es similar al sexo femenino; en ellos es más frecuente la presentación con alteraciones visuales y pueden tener un peor pronóstico visual. La obesidad sigue siendo el principal factor de riesgo, y es más frecuente la asociación con la apnea obstructiva del sueño¹¹ (**NE-III**).

Con muy baja prevalencia, se han encontrado casos de HII en personas con normopeso, lo que es más frecuente en mujeres y conlleva mejor pronóstico visual¹² (**NE-III**).

2.2. Fisiopatología

Aunque el mecanismo etiopatogénico de la HII no se conoce por completo, existen diferentes factores que se han relacionado con esta entidad y que se describen a continuación.

2.2.1. Alteración de la dinámica del líquido cefalorraquídeo y aumento de la presión venosa

La HII se considera una enfermedad de la regulación del LCR, tanto por un aumento de la secreción en los plexos coroideos, como por una reducción en la reabsorción¹³. Un estudio reciente ha mostrado que la tasa de producción de LCR en pacientes con HII varía entre 86 y 94 ml/h (siendo lo normal entre 18 y 24 ml/h)¹⁴ (**NE-III**).

La alteración en la reabsorción de LCR, que depende del gradiente de la presión entre los senos venosos y el espacio subaracnoideo, puede desempeñar un papel fundamental. En pacientes con HII es frecuente encontrar estenosis de los senos venosos. Sin embargo, se desconoce si se trata de una causa o una consecuencia del aumento de la PIC¹⁵.

Cada vez disponemos de más datos que involucran al sistema glinfático en la etiopatogenia de la enfermedad. Alteraciones en la función de acuoporinas, la unidad neuroglivascular y un perfil proinflamatorio del LCR son los principales factores que se han relacionado con la disfunción del sistema glinfático¹⁶.

2.2.2. Factores hormonales y metabólicos

El aumento de peso y la obesidad suponen el principal factor de riesgo en el desarrollo de la HII, considerándose hoy en día una enfermedad metabólica inflamatoria. Se ha observado que la distribución de grasa en pacientes con HII es mayoritariamente a nivel troncal, lo cual se relaciona con la presión de apertura del LCR en la punción lumbar¹³. También se ha visto que las características de las células del tejido adiposo son diferentes en personas con obesidad, con y sin HII¹⁷. Además, la liberación de citocinas proinflamatorias a nivel del tejido adiposo de las personas con HII podría repercutir en el desarrollo de esta entidad¹⁸.

Un aumento de la resistencia a la insulina y la leptina respecto a personas del mismo sexo e índice de masa corporal (IMC) aporta más evidencia de que la HII es una enfermedad metabólica¹³. Además, el aumento de la leptina se ha relacio-



nado con un aumento de producción de LCR por un incremento de la actividad de la bomba sodio-potasio-ATPasa.

Por otro lado, la testosterona, que ha demostrado un incremento en la secreción de LCR¹⁹, se ha visto aumentada tanto a nivel sérico como en el LCR respecto a individuos obesos sin HII¹³.

2.3. Diagnóstico

2.3.1. Criterios diagnósticos

El diagnóstico de la HII es de exclusión, tras haber descartado otras etiologías que puedan conllevar un incremento de la PIC. Aunque se han descrito varios criterios diagnósticos para la HII, los más utilizados hoy en día son los criterios de Dandy modificados (Tabla I)²⁰. En la **tabla II** se muestran criterios de la tercera edición de la Clasificación Internacional de Cefaleas (CIC-3) para la cefalea atribuida a HII²¹.

2.3.2. Manifestaciones clínicas

La cefalea es la principal manifestación clínica de la HII. Aparece en aproximadamente el 90 % de los pacientes, convirtiéndose en el principal motivo de consulta²². En varones, la cefalea puede ser menos frecuente y presentarse únicamente con alteraciones visuales, siendo el diagnóstico más arduo¹¹. Las características del dolor son muy heterogéneas: puede ser holocraneal, de predominio frontal y/o retroorbitario, pulsátil u opresivo, de intensidad moderada-grave, y puede asociar náuseas y en ocasiones vómitos. Es de predominio matutino y puede acompañarse de síntomas de alarma como el empeoramiento con maniobras de Valsalva^{4,15,22,23}. El dolor no se correlaciona necesariamente con las cifras de PIC, y hasta en el 60 %

Tabla I. Criterios de Dandy modificados para el diagnóstico de hipertensión intracraneal idiopática

- Signos o síntomas de hipertensión intracraneal
- Ausencia de signos neurológicos localizadores salvo paresia unilateral o bilateral del VI nervio craneal
- Presión de apertura de líquido cefalorraquídeo aumentada, con composición normal
- Sin evidencia en neuroimagen de hidrocefalia, masa, lesión estructural o vascular
- No se ha identificado otra causa de hipertensión intracraneal

Tabla II. Criterios diagnósticos para la cefalea atribuida a hipertensión intracraneal idiopática de la Clasificación Internacional de Cefaleas, 3ª edición

A. Cefalea nueva o agravamiento significativo de una cefalea preexistente que cumple el criterio C

B. Las dos características siguientes:

1. Se ha diagnosticado HII
2. La presión del LCR supera los 250 mm LCR (o 280 mm LCR en niños obesos)

C. Cualquiera de las características siguientes:

1. La aparición de la cefalea o su agravamiento significativo guarda una relación temporal con la HII o condujo a su descubrimiento
2. La cefalea presenta una de las características siguientes, o ambas:
 - a) Acúfeno pulsátil
 - b) Papiledema

D. No se explica mejor por otro diagnóstico de la CIC-3

CIC-3: Clasificación Internacional de Cefaleas, 3ª edición; HII: hipertensión intracraneal idiopática; LCR: líquido cefalorraquídeo.

de los pacientes puede aparecer una cefalea persistente tras la normalización de la PIC, que reduce de forma considerable la calidad de vida^{4,22,23}.

Alrededor del 70 % de los pacientes refieren algún tipo de sintomatología visual¹⁵. Entre las más frecuentes se encuentran visión borrosa, visión doble (por afectación del VI nervio craneal de forma unilateral o bilateral) y oscurecimientos visuales (periodos de visión borrosa o pérdida de visión de corta duración, que se desencadenan con los cambios posturales o con maniobras de Valsalva)^{4,18}. Los oscurecimientos visuales se producen por una congestión tislular que altera la microcirculación de la cabeza del nervio óptico, llevando a cabo una isquemia transitoria^{15,24}. Son más frecuentes en pacientes con papiledema grave y pueden predecir una peor respuesta al tratamiento²⁴.

El 52-60 % de los pacientes describen acúfenos intermitentes, de características pulsátiles, unilaterales o bilaterales²⁴. Se considera que el flujo sanguíneo turbulento a través del seno venoso transversal está detrás de la aparición de este síntoma^{22,24}.

En los últimos años se han descrito otra serie de síntomas y comorbilidades asociadas a la HII. La disfunción cognitiva (que puede mejorar tras la reducción de



la PIC) puede aparecer en hasta un 20 % de los pacientes. También se ha descrito menor fertilidad y mayor riesgo de complicaciones durante la gestación. Además, presentan tasas más elevadas de ansiedad y depresión. Otras comorbilidades asociadas pueden ser la apnea obstructiva del sueño y la presencia de síndrome de ovario poliquístico^{13,15,22}.

Hasta un 25 % de los pacientes no presentan ningún síntoma, alcanzándose el diagnóstico de forma incidental tras objetivar un edema de papila²⁴.

2.3.3. Exploración neurooftalmológica

En cualquier paciente en el que se sospeche una HII es obligado realizar una exploración neurooftalmológica completa que incluya fondo de ojo, campimetría, agudeza visual y, si es posible, la tomografía de coherencia óptica (OCT), que permite un adecuado diagnóstico y seguimiento del papiledema.

El hallazgo más específico en la exploración es la presencia de papiledema, que aparece de forma bilateral y simétrica. Es importante el diagnóstico diferencial del pseudopapiledema (drusas del nervio óptico, discos inclinados, tracciones vítreas), dado que puede llevar a un error diagnóstico^{15,18,22-25}. El papiledema se clasifica según la escala de Frisén modificada (**Tabla III**)^{4,24}. En estadios evolucionados puede aparecer atrofia del nervio óptico.

Tabla III. Escala de Frisén modificada: clasificación del papiledema

Grado 1: Papiledema mínimo	Aparece un halo en forma de C en el borde nasal, sin borramiento del margen temporal
Grado 2: Papiledema leve	El halo es de toda la circunferencia del disco óptico y aparece una elevación del borde nasal
Grado 3: Papiledema moderado	Oscurecimiento de al menos un segmento de un vaso principal en su salida del disco, con todo el borde sobreelevado
Grado 4: Papiledema marcado	Oscurecimiento completo de un vaso principal en su salida del disco, con elevación de toda la cabeza del nervio óptico y oscurecimiento del borde
Grado 5: Papiledema grave	Oscurecimiento completo de todos los vasos sanguíneos del disco y de los que salen de él

La pérdida de visión suele ocurrir de forma lenta e insidiosa, pudiendo no ser apreciada por el paciente, por lo que es fundamental realizar una exploración campimétrica en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes, siendo el primer hallazgo el aumento de la mancha ciega. Otros datos que pueden aparecer con la evolución son la reducción periférica del campo visual y escotomas nasal inferior o arcuato central^{4,15,18,22,24,25}.

La pérdida de visión fulminante es poco frecuente, pero debe llevar a un tratamiento urgente para evitar secuelas graves permanentes (alrededor del 1-2 % de los casos)^{15,22,24,25}.

2.3.4. Pruebas de neuroimagen

La prueba de neuroimagen fundamental en el diagnóstico de la HII es la resonancia magnética (RM) cerebral con contraste, incluyendo secuencias para la correcta valoración del sistema venoso. El principal valor de la RM cerebral reside en descartar causas secundarias, aunque también se han descrito signos radiológicos que pueden ser sugestivos (pero no definitivos) de esta entidad (Tabla IV)^{4,26,27}.

Tabla IV. Signos radiológicos de la resonancia magnética cerebral en la hipertensión intracraneal idiopática	
Signos radiológicos	Frecuencia de aparición en la hipertensión intracraneal idiopática
Silla turca vacía o parcialmente vacía	26-68,8 %
Nervio óptico tortuoso	40-82 %
Distensión del espacio subaracnoideo perióptico	66,7-73,8 %
Aplanamiento posterior del globo ocular	43,3-80 %
Estenosis del seno venoso transversal	62,5 %
Protrusión del nervio óptico (papiledema)	3,3 %

2.4. Diagnóstico diferencial

Dentro del diagnóstico diferencial se incluyen las siguientes entidades (Tabla V)²⁴:

**Tabla V. Diagnóstico diferencial de la hipertensión intracraneal idiopática**

Obstrucción del drenaje venoso	• Trombosis cerebral de senos venosos • Trombosis de la vena yugular • Síndrome de la vena cava superior • Fístulas arteriovenosas • Infección del sistema nervioso central/hemorragia subaracnoidea previa que disminuya la absorción de líquido cefalorraquídeo
Fármacos	• Ciclosporina • Cimetidina • Corticoides (privación/descenso de los mismos) • Danazol • Fluorquinolonas • Hormona de crecimiento • Indometacina • Levonogestrel • Levotiroxina • Litio • Tamoxifeno • Tetraciclinas • Vitamina A (incluyendo isotretinoína y ácido transretinoico)
Enfermedades endocrinológicas	• Enfermedad de Addison • Hipoparatiroidismo • Hipertiroidismo • Hipotiroidismo • Insuficiencia adrenal • Síndrome de Cushing
Enfermedades hematológicas	• Anemia • Policitemia vera
Enfermedades sistémicas	• Enfermedad pulmonar obstructiva crónica • Hipertensión arterial maligna • Insuficiencia renal crónica • Lupus eritematoso sistémico • Psitacosis • Síndrome de apnea obstructiva del sueño
Síndromes	• Craneosinostosis • Síndrome de Down • Síndrome de Turner

- Patologías que dificultan el drenaje venoso.
- Fármacos que puedan provocar una elevación de la PIC.
- Enfermedades endocrinológicas.
- Enfermedades hematológicas.
- Enfermedades sistémicas.
- Determinados síndromes.

Por este motivo, es necesario ampliar el estudio, además de con la neuroimagen, con la determinación de presión arterial, una analítica que incluya hemograma, perfil renal, perfil tiroideo, hormona paratiroidea, cortisol, autoinmunidad y retinol; y si se sospecha apnea obstructiva del sueño, realizar también una polisomnografía.

2.5. Tratamiento

El tratamiento de primera línea se basa en dos pilares fundamentales: el tratamiento farmacológico y, sobre todo, la pérdida de peso.

2.5.1. Reducción de peso

Existen numerosos datos que respaldan el papel primordial de la obesidad en la fisiopatología de la HII:

- El fenotipo predominante de la HII es la obesidad, y más del 95 % de las personas que padecen la enfermedad también presentan obesidad ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$)¹⁵ **(NE-IV)**.
- El riesgo de desarrollar HII es mayor a partir de un aumento del 5-15 % del peso^{15,28} **(NE-III)**.
- Si disminuye el peso, se ha demostrado que disminuye la PIC, lo que conlleva una mejoría de la HII^{29,30} **(NE-I)**.
- Un aumento de la prevalencia de la HII corresponde a un aumento de las tasas globales de obesidad³¹ **(NE-II)**.

La reducción de peso en la HII es la única medida modificadora de la enfermedad. Se estima que con una reducción de entre un 15 % y un 24 % del peso se conseguiría la remisión de la patología^{29,32} **(NE-I)**. Si no hay pérdida visual fulminante, es el tratamiento de primera línea recomendado⁴ **(GR-A)**. Una revisión sistemática, publicada en 2023, que incluía 17 estudios sobre el manejo del peso en HII recomendaba pautar dieta más actividad física si el IMC era inferior a 35 kg/m^2 , y que se debía considerar la cirugía bariátrica en el caso de mujeres con HII y un IMC



de 35 kg/m² o superior³⁰ (**NE-II**). Respecto a la cirugía bariátrica, un metaanálisis sistemático de casos de HII describe una resolución del papiledema del 100 % en los tratados con cirugía bariátrica, frente a un 66,7 % en los que solo hacían dieta, y mejoría o resolución de la cefalea en un 90,2 % frente al 23,2 %, respectivamente³³ (**NE-III**).

En 2021 se publicaron los resultados del primer ensayo clínico abierto aleatorizado y controlado que comparaba la cirugía bariátrica frente a la dieta más ejercicio en pacientes con HII activa e IMC mayor de 35 kg/m². Los resultados fueron favorables para la cirugía bariátrica, con una respuesta mantenida durante 2 años, respecto a las variables de reducción de PIC, reducción de peso y mejoría en la calidad de vida³² (**NE-I**).

2.5.2. Tratamiento médico

2.5.2.1. Acetazolamida

La acetazolamida inhibe la acción de la anhidrasa carbónica en los plexos coroideos y, por ende, disminuye la producción de LCR. Un ensayo clínico aleatorizado controlado que comparó la acetazolamida frente a la dieta describió una mejoría modesta en el campo visual de pacientes con pérdida visual leve, y una mejoría de la calidad de vida a los 6 meses³⁴ (**NE-I**). Sin embargo, la última revisión Cochrane sobre el manejo de la HII concluyó que “no hay evidencia insuficiente para recomendar o rechazar la eficacia de esta intervención o cualquier otro tratamiento disponible en la actualidad, para el manejo de pacientes con HII”^{4,35} (**NE-II; GR-C**).

La dosis óptima de acetazolamida no está bien establecida, aunque la más usada de inicio es 250 mg dos o tres veces al día, con incrementos progresivos según la tolerabilidad. No ha demostrado mejorar la cefalea, y los efectos secundarios son frecuentes (diarrea, disgeusia, fatiga, náuseas, parestesias)³⁶. No se puede usar en embarazadas por su potencial efecto teratogénico³⁷.

2.5.2.2. Topiramato

El topiramato también tiene cierta actividad inhibitoria de la anhidrasa carbónica, además de suprimir el apetito. Se ha comparado con la acetazolamida en un estudio abierto no controlado para el tratamiento de la HII³⁸ (**NE-II**), con similar resultado sobre el campo visual, pero con mayor pérdida de peso. La dosis inicial recomendada es de 25-50 mg diarios, con incremento progresivo hasta un máximo

de 100 mg dos veces al día²⁴. En cuanto a los efectos secundarios, los más frecuentes son parestesias, afectación cognitiva y nefrolitiasis. También está contraindicado en el embarazo³⁷.

2.5.2.3. Furosemida

La furosemida se puede añadir, a dosis bajas o moderadas, a la acetazolamida para potenciar el efecto diurético, con controles periódicos de electrolitos en sangre y adición de suplementos de potasio. No se recomienda en monoterapia²⁴ (NE-IV).

2.5.2.4. Nuevas terapias

Actualmente se están llevando a cabo estudios con dos nuevas dianas terapéuticas. Estas terapias aún no cuentan con indicación aprobada para el tratamiento de la HII:

- **Agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1).** Se ha objetivado que el receptor GLP-1 (GLP-1R) se expresa a nivel de los plexos coroideos, provocando la reducción de la actividad de la bomba sodio-potasio-ATPasa y, por tanto, la disminución de la producción de LCR. Un agonista GLP-1, la exendina-4, ha demostrado en un ensayo clínico realizado en ratas reducir la PIC de forma significativa en el 60 % de los casos a los 30 minutos de la administración³⁹. Recientemente, un ensayo clínico doble ciego controlado con placebo fase II con exenatida ha demostrado la reducción de la PIC en 15 de los 16 pacientes que completaron el estudio, sin haber presentado efectos secundarios graves⁴⁰ (NE-I). También hay un estudio publicado de 39 pacientes con HII: 13 de ellos recibieron tratamiento con agonistas GLP-1 (semaglutida o liraglutida) y 26 fueron tratados solo con dieta. Se objetivó que había diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, a favor de los pacientes tratados con agonistas GLP-1, en las variables: pérdida de peso a los 6 meses, pérdida de más del 10 % del peso, reducción de días de cefalea al mes y reducción de dosis de acetazolamida⁴¹.
- **Inhibidores de la 11 β -hidroxisteroide-deshidrogenasa tipo 1 (11 β -HSD1).** La 11 β -HSD1 interviene en la conversión de cortisona en cortisol en el epitelio del plexo coroideo. Esto permite que el cortisol favorezca la secreción de LCR mediante su acción sobre los canales de sodio en la membrana apical. Al inhibir la 11 β -HSD1 se reduce la producción de LCR y, por ende, la PIC⁴² (NE-IV). Un ensayo clínico doble ciego controlado con placebo fase II llevado a cabo en 31 pacientes con HII y seguimiento de 12 semanas objetivó que, aunque transcurridas las 12 semanas había reducción de la PIC, la diferencia respecto al grupo placebo no era estadísticamente significativa⁴³ (NE-I).



2.5.3. Manejo de la cefalea debida a la hipertensión intracraneal idiopática

Los pacientes deben ser informados desde el inicio de los potenciales efectos que puede tener el uso excesivo de medicación analgésica. Como tratamiento sintomático se pueden utilizar antiinflamatorios no esteroideos y, en especial, indometacina, por su capacidad para reducir la PIC. Los bloqueos anestésicos del nervio occipital pueden ser de utilidad en algunos casos. Hay que evitar los opioides y los tratamientos preventivos que puedan favorecer el aumento de peso como β -bloqueantes, antidepresivos tricíclicos o flunarizina⁴.

Cuando, a pesar de los fármacos, no hay control de la patología, se recurre a terapias quirúrgicas, que se comentan en el **capítulo 15**.

3. HIPOTENSIÓN INTRACRANEAL

La hipotensión intracraneal es un síndrome clínico y radiológico causado por una fuga espinal de LCR, que puede tener una causa secundaria o bien ocurrir de forma espontánea.

3.1. Hipotensión intracraneal espontánea

3.1.1. Epidemiología

La hipotensión intracraneal espontánea (HIE) es una entidad cuya incidencia y prevalencia han sido poco estudiadas. La incidencia estimada en Estados Unidos es en torno a 3,7 casos por 100.000 habitantes/año, según dos estudios realizados en California (prospectivo) y Minesota (retrospectivo)^{44,45}. Según estos trabajos, se estima una incidencia mayor en mujeres que en varones (4,3 vs. 2,9 casos/100.000 habitantes y 3,2 vs. 2,5 casos/100.000 habitantes). El grupo de estudio californiano sugirió una posible prevalencia de 5 casos por cada 100.000 habitantes, tras encontrar 11 casos de HIE en un servicio de urgencias durante 4 años⁴⁶. Es posible que afecte con mayor frecuencia a mujeres entre 35 y 55 años.

3.1.2. Fisiopatología

El mecanismo fisiopatológico propuesto para explicar la clínica conlleva el descenso caudal de las estructuras cerebrales y la tracción de terminales nerviosas sensibles al dolor debido a una fuga de LCR a nivel espinal⁴⁷. El concepto de HIE

puede resultar confuso, puesto que no siempre es “espontánea” y no siempre se documenta una PIC baja ($< 60 \text{ mm H}_2\text{O}$). De hecho, en algunos pacientes la PIC puede ser normal o incluso superior a $20 \text{ cm H}_2\text{O}$ ⁴⁸. Por esto, se ha propuesto el término *hipovolemia de LCR*⁴⁹.

En un estudio observacional retrospectivo de 568 pacientes, los autores definieron tres tipos de fuga de LCR espinal espontáneas, aunque en un 28 % de los casos la etiología fue desconocida^{49,50}:

- **Fugas de tipo 1: desgarros derales (27 %).** Se trata de roturas del saco dural por la cara ventral debido a protrusiones óseas u osteofitos. Suelen estar localizados en la zona dorsal o cervical baja. Estas fugas producen rápidamente colecciones epidurales extensas.
- **Fugas de tipo 2: divertículos menígeos (42 %).** Son áreas de dehiscencia dural a través de la cual pueden protruir los componentes de la leptomeninge, generando una bolsa de pared más delgada y frágil, lo que conlleva el riesgo de rotura. Suelen estar localizados cerca de las raíces nerviosas en la zona dorsal o lumbar alta.
- **Fugas de tipo 3: fístulas venosas de LCR (3 %).** Se trata de una conexión directa entre el espacio subaracnoideo espinal y una vena paraespinal que hace que el LCR drene al sistema venoso directamente. Es más frecuente en la columna torácica.

Algunos trastornos del tejido conectivo pueden favorecer la existencia de estas fugas, como el síndrome de Marfan y el síndrome de Ehlers-Danlos⁵¹⁻⁵³. Se han descrito algunos casos de asociación de esta enfermedad en miembros de una misma familia⁵⁴. En ocasiones se puede documentar un antecedente de trauma trivial.

3.1.3. Diagnóstico

El síntoma más habitual de la HIE es una cefalea con componente ortostático, debido a la disminución de la PIC durante la postura de bipedestación, que puede ocurrir en hasta el 92 % de los pacientes⁵⁵. Esta cefalea suele ser de predominio occipital, aunque puede ocurrir en cualquier localización. Suele empeorar con maniobras de Valsalva o la tos, y en ocasiones puede presentarse en forma de cefalea en trueno o cefalea precipitada por un esfuerzo físico⁴. El componente ortostático puede desaparecer con el paso del tiempo. Los otros síntomas más habituales de la HIE son las náuseas y la rigidez cervical, que ocurren en el 54 % y 43 % de los pacientes, respectivamente⁵⁵.



Las manifestaciones cocleovestibulares como *tinnitus*, vértigo o mareo están presentes hasta en el 20-30 % de los pacientes⁵⁵ y tradicionalmente han sido atribuidas a tracción sobre el VIII par craneal, aunque algunos autores atribuyen estos síntomas a cambios de presión en el líquido peri/endolinfático del oído interno⁴. En pacientes mayores de 45 años estos síntomas pueden ser una de las primeras manifestaciones incluso sin cefalea⁵⁶.

Otras manifestaciones menos frecuentes son la diplopia por parálisis oculomotora del VI par craneal; somnolencia o disminución del nivel de consciencia en fases avanzadas por una tracción caudal excesiva; o radiculopatías, debidas a divertículos menínges cercanos a la raíz. Se han descrito también déficits cognitivos, desde fallos en la concentración, hasta síndromes que simulan una demencia frontotemporal (*brain sagging syndrome*); trastornos del movimiento como corea, parkinsonismo o temblor, o crisis epilépticas. La galactorrea, la hemosiderosis superficial y la diabetes insípida también han sido descritas como manifestaciones clínicas asociadas^{4,57}.

La CIC-3 diferencia entre cefalea atribuida a hipopresión de LCR y cefalea atribuida a HIE. Los criterios diagnósticos se recogen en las **tablas VI y VII**²¹. Como se puede observar en los criterios diagnósticos, aunque la cefalea ortostática es característica, no es una condición *sine qua non* para el diagnóstico. Tampoco se requiere siempre la realización de una punción lumbar, pues a veces los valores son normales o se puede empeorar la clínica del paciente.

La prueba principal para el diagnóstico de HIE es la RM craneal con gadolinio intravenoso y una RM espinal completa⁵⁸. No se recomienda la realización de punción

Tabla VI. Criterios diagnósticos de la cefalea atribuida a hipotensión de líquido cefalorraquídeo de la Clasificación Internacional de Cefaleas, 3ª edición

A. Cualquier cefalea que cumpla el criterio C

B. Alguno o ambos de los siguientes:

1. Presión de LCR inferior a 60 mm H₂O
2. Evidencia de fuga en neuroimagen

C. La aparición de la cefalea guarda una relación temporal con el descenso de la presión de LCR o la fístula de LCR, o ha motivado su descubrimiento

D. No se explica mejor por otro diagnóstico de la CIC-3

CIC-3: Clasificación Internacional de Cefaleas, 3ª edición; LCR: líquido cefalorraquídeo.

Tabla VII. Criterios diagnósticos de la cefalea atribuida a hipotensión intracraneal espontánea de la Clasificación Internacional de Cefaleas, 3ª edición

- A. Cefalea que cumpla los criterios de cefalea atribuida a hipotensión de líquido cefalorraquídeo
- B. Ausencia de intervención o traumatismo conocidos por causar pérdida de LCR
- C. La aparición de la cefalea guarda una relación temporal con la hipotensión del LCR o la pérdida de LCR, o ha conducido a su diagnóstico
- D. No se explica mejor por otro diagnóstico de la CIC-3

CIC-3: Clasificación Internacional de Cefaleas, 3ª edición; LCR: líquido cefalorraquídeo.

lumbar de rutina por la posibilidad de empeoramiento clínico y porque no siempre se objetiva una presión de apertura menor de 60 mm H₂O. La captación difusa de gadolinio en la paquimeninge es el signo radiológico más frecuente (80 %) (**Figura 1**), pudiendo asociar higromas o hematomas subdurales, ingurgitación de estructuras venosas, aumento del tamaño de la hipófisis o desplazamiento caudal del encéfalo (pseudo-Chiari). En un 20 % de los pacientes la RM craneal es normal^{56,59}. La escala de Bern establece el riesgo de encontrar una fuga de LCR en la neuroimagen medular según los hallazgos radiológicos en la RM craneal⁶⁰ (**Tabla VIII**).

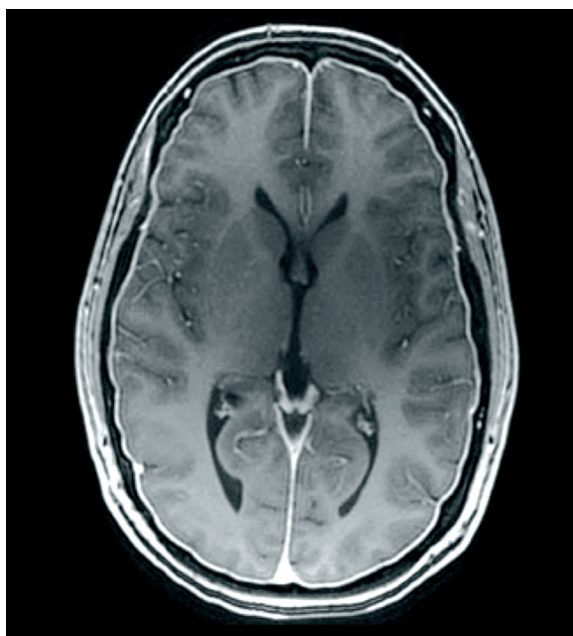


Figura 1. Captación paquimeningea de contraste, difusa y homogénea, en la resonancia magnética craneal de una mujer de 42 años con síndrome de hipotensión intracraneal espontáneo confirmado por manometría de líquido cefalorraquídeo mediante punción lumbar.

Cortesía de la Unidad de Cefaleas y Neuralgias del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona.



Tabla VIII. Escala de Bern. Signos radiológicos en la resonancia magnética craneal con gadolinio que hacen más probable una fuga de líquido cefalorraquídeo

- A. Criterios mayores (2 puntos):
- a) Ingurgitación de senos venosos
 - b) Captación paquimeníngea
 - c) Cisterna supraselar ≤ 4 mm

- B. Criterios menores (1 punto):
- a) Colecciones extraaxiales de fluidos
 - b) Cisterna prepontina ≤ 5 mm
 - c) Distancia mamilopontina $\leq 6,5$ mm

Bajo riesgo de HIE: ≤ 2 puntos; riesgo intermedio de HIE: 3-4 puntos; riesgo elevado de HIE: ≥ 5 puntos.

HIE: hipotensión intracraneal espontánea.

La recomendación, tras la realización de una RM craneal y una RM espinal con gadolinio y secuencia de supresión grasa, es la realización de tratamiento con parche hemático epidural de sangre autóloga "a ciegas". Si tras dos parches de forma secuencial no existe mejoría clínica, estaría indicado la realización de una de las siguientes pruebas de imagen, orientadas a localizar el punto de fuga de LCR^{4,58, 61}:

- **Cisternografía isotópica.** Tiene una sensibilidad variable, en torno al 40-100 %, y prácticamente se halla en desuso debido al isótopo radioactivo y a su menor resolución espacial respecto a las técnicas de RM.
- **Mielotomografía computarizada con contraste intravenoso.** Tiene una alta sensibilidad, de hasta el 74 %, inferior a la de la RM, aunque es una alternativa.
- **RM con gadolinio intratecal.** El uso del gadolinio intratecal se halla fuera de ficha técnica, y en un metaanálisis reciente no ha mostrado ser superior a la RM con contraste⁶¹.
- **Mielografía con contraste con sustracción digital.** Técnica no invasiva y que presenta la mayor sensibilidad en la detección de fugas de LCR. Puede objetivar colecciones extraaracnoideas, divertículos meníngeos e incluso fístulas de bajo flujo⁶².

3.2. Hipotensión intracraneal yatrógena

La hipotensión intracraneal yatrógena es una complicación de aquellos procedimientos que implican una punción dural, que puede ser no intencionada, como

durante el procedimiento de anestesia epidural, o intencionada, secundaria a un procedimiento de anestesia espinal o procedimientos invasivos. La incidencia varía entre el 2 % y el 40 % dependiendo de los factores de riesgo de cada paciente y del propio procedimiento (es menos frecuente en la anestesia epidural y más frecuente en las punciones lumbares)⁶³.

La *cefalea tras punción dural* es aquella que ocurre en los primeros 5 días tras un procedimiento que haya producido un desgarro en el saco dural y que ocasiona cefalea, generalmente con ortostatismo, además de poder asociar síntomas cocleovestibulares o de rigidez cervical (**Tabla IX**).

La fisiopatología se entiende como una fuga de LCR debida a la propia punción dural, que conlleva una tracción de las estructuras meníngeas, vasculares y nerviosas, provocando los síntomas^{63,64}.

Los principales factores de riesgo son la edad adulta joven y el sexo femenino^{63,65}. También se asocia, aunque con menor evidencia científica, a haber padecido algún tipo de cefalea con anterioridad, tener un IMC bajo, la percepción de procedimiento difícil por parte de la persona que lo realiza y su propia experiencia en el acto, el número de intentos llevados a cabo y el uso de una aguja con un calibre de elevado grosor^{63,66,67}. Para disminuir el riesgo de cefalea tras punción dural se recomienda realizar el procedimiento en decúbito lateral, siempre que se pueda, y usar agujas de 25 G o atraumáticas.

Los hallazgos radiológicos en la RM craneal de pacientes con cefalea tras punción dural son similares, aunque menos frecuentes a los de los pacientes con HIE⁶⁸. Generalmente se recomienda la realización de una neuroimagen, preferiblemente una RM craneal, si existe cualquier focalidad neurológica en la exploración, si la cefalea no tiene características ortostáticas desde el principio o deja de presentarlas en

Tabla IX. Criterios diagnósticos de cefalea tras punción dural

- A. Cefalea que cumple los criterios de Cefalea atribuida a a hipotensión de LCR y el criterio C
- B. Se realizó una punción dural
- C. La cefalea se desarrolló dentro de los 5 días posteriores a la punción dural
- D. No se explica mejor por otro diagnóstico de la CIC-3

CIC-3: Clasificación Internacional de Cefaleas, 3ª edición; LCR: líquido cefalorraquídeo.



los primeros días, o si la cefalea aparece pasados 5 días del procedimiento^{63,68}. En estos casos se intentará descartar complicaciones asociadas, como la presencia de hematomas subdurales o trombosis venosa cerebral.

3.3. Diagnóstico diferencial de la hipotensión intracraneal

El diagnóstico diferencial de la cefalea por hipotensión intracraneal, ya sea espontánea o yatrógena, debe realizarse con todas aquellas cefaleas con componente de ortostatismo (cambio del decúbito a la bipedestación) o que mejoren con el decúbito, como pueden ser:

- **Migraña y cefalea diaria persistente *de novo*.** La cefalea por hipotensión intracraneal puede tener fenotipo migrañoso, por lo que debería considerarse la hipotensión intracraneal como posibilidad diagnóstica en aquellas cefaleas crónicas refractarias al tratamiento, sobre todo la migraña crónica. Además, se han descrito casos semiológicamente compatibles con cefalea persistente diaria *de novo* que son secundarios a una hipotensión intracraneal^{69,70}.
- **Cefalea atribuida a malformación de Chiari tipo I.** Ambas entidades comparten síntomas similares como pueden ser la cefalea, mareos, alteraciones de equilibrio y neuropatías craneales⁷¹. Los episodios de cefalea en la malformación de Chiari suelen ser breves (< 5 minutos), mientras que los de la cefalea por hipotensión intracraneal pueden durar horas o ser crónicos. Por otro lado, los hallazgos de neuroimagen con descenso de las amígdalas pueden conllevar errores diagnósticos. En la hipotensión intracraneal se produce un descenso de todas las estructuras de la fosa posterior debido a la disminución de la PIC, mientras que en la malformación de Chiari se produce un descenso de las amígdalas debido a una fosa posterior anormalmente pequeña⁷². Por tanto, se recomienda buscar otros datos directos e indirectos de hipotensión intracraneal⁷³.
- **Hipotensión ortostática y síndrome de taquicardia ortostática postural.** La cefalea es una manifestación frecuente, y tanto el componente de ortostatismo como los resultados similares en la prueba de la mesa basculante pueden llevar a un diagnóstico erróneo⁷⁴⁻⁷⁶.
- **Cefalea postraumática.** Los traumatismos cervicales y craneoencefálicos pueden producir fugas de LCR, por lo que es importante distinguir estas dos entidades, sobre todo en casos resistentes a los tratamientos.
- **Cefalea de la tos primaria.** El agravamiento o aparición después de la tos y la localización de la cefalea a nivel occipital pueden confundir ambas entidades⁷⁷.
- **Cefaleas que empeoran con los movimientos cefálicos.** Algunas cefaleas como la migraña, la cefalea cervicogénica, la cefalea atribuida al consumo de alcohol,

la cefalea por ejercicio físico y las que se producen en la sinusitis o la meningitis pueden desencadenarse o agravarse con movimientos cefálicos, pero la provocada por hipotensión intracraneal se produce por el cambio postural, más que por los movimientos cefálicos, lo que puede ayudar a distinguirlas⁷⁸.

- **Cefalea en trueno.** La presentación aguda obliga a descartar causas de cefalea en trueno⁷⁸.

3.4. Tratamiento de la hipotensión intracraneal

3.4.1. Tratamiento conservador

No se dispone de datos de ensayos clínicos aleatorizados en el tratamiento conservador de la hipotensión intracraneal, por lo que la evidencia proviene principalmente de estudios observacionales y opinión de expertos.

Aproximadamente un 28 % de los pacientes van a mejorar con tratamiento conservador: reposo en cama, hidratación (2-2,5 litros al día), evitar maniobras de Valsalva y el uso de faja abdominal^{58,79} (**NE-IV; GR-C**). Sin embargo, no se recomienda mantener al paciente únicamente con tratamiento conservador durante más de 2 semanas⁵⁸ porque la mayoría de ellos (72 %) no responden únicamente a estas medidas, y el manejo precoz con tratamientos más específicos y dirigidos se ha relacionado con mejores tasas de respuesta^{80,81} (**NE-IV; GR-C**).

En cuanto a los fármacos, la mayoría de las guías y expertos recomiendan el uso de analgésicos como el paracetamol o los antiinflamatorios no esteroideos, pero su eficacia no se ha demostrado en ensayos clínicos^{4,58} (**NE-IV; GR-C**) y su empleo continuado podría condicionar un riesgo de cronificación de la cefalea y posibles efectos secundarios. En casos con náuseas y vómitos pueden usarse antieméticos.

La cafeína (a dosis de 75-300 mg por vía oral al día) y otras xantinas (teofilina, aminofilina) se han relacionado con una reducción de la intensidad de la cefalea tras punción dural, que suele ser transitoria⁸²⁻⁸⁴ (**NE-I**). Existe menor evidencia en la HIE. Hay que tener en cuenta que un consumo prolongado de estas sustancias es un factor de riesgo de cronificación de la cefalea, por lo que se deben realizar pautas cortas^{82,85-87} (**NE-IV; GR-C**). El bloqueo bilateral del nervio occipital mayor puede ser útil⁸⁸ (**NE-IV; GR-C**), aunque con un probable efecto transitorio.

Se han utilizado también otros fármacos como la gabapentina, la hidrocortisona intravenosa, el sumatriptán subcutáneo y la indometacina, pero con evidencia baja.



En casos de hipotensión intracraneal por punción dural preparto o HIE en el último trimestre existe controversia. Algunos autores recomiendan evitar los pujos durante el parto vaginal por riesgo de empeoramiento de la fuga, mientras que otros sugieren que el aumento de la presión a nivel abdominal podría tener un efecto paradójico beneficioso disminuyendo el flujo de LCR hacia la fuga. Se necesita más evidencia e individualizar cada caso⁸⁹.

3.4.2. Tratamientos no dirigidos: parche hemático epidural autólogo

El tratamiento específico de la HIE o de la hipotensión intracraneal yatrógena con un parche hemático epidural autólogo (PHEA) tiene como finalidad cerrar el punto de fuga de LCR. Su eficacia ha sido demostrada de forma empírica y se dispone de numerosas revisiones y un metaanálisis reciente que lo avalan⁹⁰⁻⁹⁵ (**NE-III; GR-B**). En el caso de la HIE, en muchas ocasiones se realizará de forma no dirigida, al desconocer, inicialmente, el punto de fuga del LCR.

El PHEA no dirigido tiene un doble efecto: la sangre inyectada se distribuye por el espacio epidural en sentido craneal y caudal, condicionando un aumento del volumen del espacio epidural y la compresión del saco dural, lo que permite el cierre de la fuga, incluso a distancia. Por otro lado, la formación de coágulos de fibrina y una reacción inflamatoria dural facilitan la reparación y cierre del punto de fuga^{78,96}.

Los PHEA no dirigidos se realizarán, habitualmente, en el área lumbar. La sangre se extrae *in situ* de vena antecubital del paciente⁷⁸, utilizando un volumen de 10-25 ml. Los volúmenes de más de 20 ml se han asociado con mayor tasa de éxito, pero también con mayor riesgo de efectos secundarios^{78,97,98}. Tras la realización del PHEA, el paciente debe permanecer entre 2 y 24 horas en posición de decúbito supino o Trendelenburg (para facilitar el movimiento craneal de la sangre). Y posteriormente, debe mantener reposo relativo durante 24-72 horas y evitar maniobras de Valsalva de 4 a 6 semanas^{58,78,80,96-98}.

Aproximadamente un 43-64 % de los pacientes con HIE responden al primer PHEA no dirigido, aunque este porcentaje podría estar sobreestimado⁹⁵. En casos de fugas de tipo 3 (fístulas venosas de LCR), esta efectividad es muy inferior, por lo que no está indicado este tratamiento⁹⁹⁻¹⁰². Se considera que el PHEA ha sido ineficaz si los síntomas no remiten en las siguientes 48 horas, y se recomienda repetirlo a las 2-4 semanas⁵⁸ (**NE-IV**).

Dentro de las complicaciones del PHEA se describen: lumbalgia, que puede durar varias semanas e irradiarse a extremidades inferiores con parestesias y disestesias por el efecto irritativo de la sangre; aracnoiditis, meningitis o ventriculitis; empeoramiento de la hipotensión intracraneal por punción transdural, u otras complicaciones graves como hematoma subdural, trombosis venosa o síndrome de cauda equina¹⁰³⁻¹⁰⁶.

Una complicación relativamente frecuente es sufrir hipertensión intracraneal de rebote. Ocurre a las 24-48 horas del PHEA y se presenta como una cefalea postural con características invertidas (mejora en sedestación y bidepestación y empeora en decúbito). En ocasiones precisa tratamiento para disminuir la PIC: elevar el cabecero de la cama a 30°, acetazolamida u otros inhibidores de la anhidrasa carbónica^{103,107}.

3.4.3. Tratamientos dirigidos

Aquellos pacientes en los se haya identificado el lugar de la fuga y en los que hayan fallado tanto el tratamiento conservador como al menos dos PHEA no dirigidos, pueden beneficiarse de otros procedimientos como la cirugía, tratamiento endovascular con embolización venosa (en caso de fístulas LCR-venosas)¹⁰⁸ o PHEA dirigido¹⁰⁹ (**NE-IV; GR-C**).

Los adhesivos de fibrina pueden ser una alternativa en los tratamientos dirigidos tras el fracaso de al menos un PHEA^{8,101} (**NE-IV**) y como tratamiento de las fístulas venosas de LCR¹¹⁰ (**NE-IV; GR-C**).

La decisión de adoptar estos tratamientos dependerá de la experiencia del centro donde se realice, el lugar de localización de la fuga y el tipo de fuga⁵⁸.

3.4.4. Otros tratamientos

Hay casos descritos de mejoría de la cefalea con el uso de la toxina botulínica según protocolo PREEMPT¹⁰⁶ (**NE-IV**), así como bloqueos anestésicos de los nervios occipitales^{88,111} (**NE-IV; GR-C**). Además, en casos de hipotensión intracraneal grave con alteración del nivel de consciencia, como medida temporal y emergente se ha realizado infusión de suero salino intratecal o epidural, pero solo hay evidencia en unos pocos casos aislados¹⁰⁹ (**NE-IV; GR-C**).



Bibliografía

1. Javed K, Reddy V, Lui F. Neuroanatomy, Choroid Plexus. 2023 Jul 24. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. PMID: 30844183.
2. Huff T, Tadi P, Weisbrod LJ, Varacallo M. Neuroanatomy, Cerebrospinal Fluid. 2023 Aug 28. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. PMID: 29262203.
3. Adigun OO, Al-Dhahir MA. Anatomy, Head and Neck: Cerebrospinal Fluid. 2023 Jul 17. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. PMID: 29083815.
4. García-Ull J, González-García N, Torres-Ferrús M, et al. Diagnosis and treatment of disorders of intracranial pressure: consensus statement of the Spanish Society of Neurology's Headache Study Group. *Neurologia (Engl Ed)*. 2025 Jan-Feb;40(1):118-37.
5. Raoof N, Sharrack B, Pepper IM, Hickman SJ. The incidence and prevalence of idiopathic intracranial hypertension in Sheffield, UK. *Eur J Neurol*. 2011;18(10):1266-8.
6. Radhakrishnan K, Ahlskog JE, Cross SA, Kurland LT, O'Fallon WM. Idiopathic intracranial hypertension (pseudotumor cerebri): descriptive epidemiology in Rochester, Minn, 1976-1990. *Arch Neurol*. 1993;50(1):78-80.
7. Durcan FJ, Corbett JJ, Wall M. The incidence of pseudotumor cerebri: population studies in Iowa and Louisiana. *Arch Neurol*. 1988;45(8):875-7.
8. Mollan SP, Aguiar M, Evison F, Frew E, Sinclair AJ. The expanding burden of idiopathic intracranial hypertension. *Eye (Lond)*. 2018;33(3):478-85.
9. Gaier ED, Heidary G. Pediatric Idiopathic Intracranial Hypertension. *Semin Neurol*. 2019;39(6):704-10.
10. Downie PA, Chen JJ, Bhatti MT, et al. Clinical Characteristics of Idiopathic Intracranial Hypertension in Patients Over 50 Years of Age: A multicenter clinical cohort study. *Am J Ophthalmol*. 2021;224:96-101.
11. Bruce BB, Kedar S, Van Stavern GP, et al. Idiopathic intracranial hypertension in men. *Neurology*. 2009;72(4):304-9.
12. Bruce BB, Kedar S, Van Stavern GP, Corbett JJ, Newman NJ, Biousse V. Atypical idiopathic intracranial hypertension: normal BMI and older patients. *Neurology*. 2010;74(22):1827-32.
13. Yiangou A, Mollan SP, Sinclair AJ. Idiopathic intracranial hypertension: a step change in understanding the disease mechanisms. *Nat Rev Neurol*. 2023;19(12):769-85.
14. Tariq K, Toma A, Khawari S, et al. Cerebrospinal fluid production rate in various pathological conditions: a preliminary study. *Acta Neurochir (Wien)*. 2023;165(8):2309-19.
15. Markey KA, Mollan SP, Jensen RH, Sinclair AJ. Understanding idiopathic intracranial hypertension: mechanisms, management, and future directions. *Lancet Neurol*. 2016;15(1):78-91.

16. Steinruecke M, Tiefenbach J, Park JJ, Kaliaperumal C. Role of the glymphatic system in idiopathic intracranial hypertension. *Clin Neurol Neurosurg.* 2022;222:107446.
17. Westgate CS, Botfield HF, Alimajstorovic Z, et al. Systemic and adipocyte transcriptional and metabolic dysregulation in idiopathic intracranial hypertension. *JCI Insight.* 2021;24;6(10):e145346.
18. Grech O, Mollan SP, Wakerley BR, Alimajstorovic Z, Lavery GG, Sinclair AJ. Emerging themes in idiopathic intracranial hypertension. *J Neurol.* 2020;267(12):3776-84.
19. Wardman JH, Jensen MN, Andreassen SN, et al. Modelling idiopathic intracranial hypertension in rats: contributions of high fat diet and testosterone to intracranial pressure and cerebrospinal fluid production. *Fluids Barriers CNS.* 2023;16;20(1):44.
20. Thurtell MJ, Wall M. Idiopathic intracranial hypertension (pseudotumor cerebri): recognition, treatment, and ongoing management. *Curr Treat Options Neurol.* 2013 Feb;15(1):1-12.
21. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia.* 2018;1:1-211.
22. 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.
23. Friedman DI, Quiros PA, Subramanian PS, et al. Headache in idiopathic intracranial hypertension: findings from the idiopathic intracranial hypertension treatment trial. *Headache.* 2017;57(8):1195-205.
24. Thurtell MJ. Idiopathic Intracranial Hypertension. *Continuum.* 2019;25:1289-309.
25. Raoof N, Hoffmann J. Diagnosis and treatment of idiopathic intracranial hypertension. *Cephalalgia.* 2021;41(4):472-8.
26. Barkatullah AF, Leishangthem L, Moss HE. MRI findings as markers of idiopathic intracranial hypertension. *Curr Opin Neurol.* 2021 Feb 1;34(1):75-83.
27. Prabhat N, Chandel S, Takkar DA, et al. Sensitivity and specificity of neuroimaging signs in patients with idiopathic intracranial hypertension. *Neuroradiol J.* 2021;34(5):421-7.
28. Yri HM, Rönnbäck C, Wegener M, Hamann S, Jensen RH. The course of headache in idiopathic intracranial hypertension: a 12-month prospective follow-up study. *Eur J Neurol.* 2014;21:1458-64.
29. Mollan SP, Mitchell JL, Yiangou A, et al. Association of amount of weight lost after bariatric surgery with intracranial pressure in women with idiopathic intracranial hypertension. *Neurology.* 2022;14:542.
30. Abbott S, Chan F, Tahrani AA, et al. Weight Management Interventions for Adults With Idiopathic Intracranial Hypertension: A Systematic Review and Practice Recommendations. *Neurology.* 2023 Nov 21;101(21):e2138-e2150.
31. Adderley NJ, Subramanian A, Nirantharakumar K, et al. Association Between Idiopathic Intracranial Hypertension and Risk of Cardiovascular Diseases in Women in the United Kingdom. *JAMA Neurol.* 2019 Sep 1;76(9):1088-98.



32. Mollan SP, Mitchell JL, Ottridge RS, et al. Effectiveness of bariatric surgery vs community weight management intervention for the treatment of idiopathic intracranial hypertension: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2021;78:678-86.
33. Manfield JH, Yu KH, 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.
34. Wall M, McDermott MP, Kieburtz KD, et al.; NORDIC Idiopathic Intracranial Hypertension Study Group Writing Committee. Effect of acetazolamide on visual function in patients with idiopathic intracranial hypertension and mild visual loss: the idiopathic intracranial hypertension treatment trial. *JAMA.* 2014;311:1641-51.
35. Piper RJ, Kalyvas AV, Youns AM, Hughes MA, Jamjoom AA, Fouyas IP. Interventions for idiopathic intracranial hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;8:CD003434.
36. Mollan SP, Davies B, Silver NC, et al. Idiopathic intracranial hypertension: consensus guidelines on management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018;89:1088-100.
37. Thaller M, Wakerley BR, Abbott S, Tahrani AA, Mollan SP, Sinclair AJ. Managing idiopathic intracranial hypertension in pregnancy: practical advice. *Pract Neurol.* 2022 Aug;22(4):295-300.
38. Celebisoy N, Gökçay F, Sirin H, Akyurekli O. Treatment of idiopathic intracranial hypertension: topiramate vs acetazolamide, an open-label study. *Acta Neurol Scand.* 2007;116:322-7.
39. Botfield HF, Uldall MS, Westgate CSJ, et al. A glucagon-like peptide-1 receptor agonist reduces intracranial pressure in a rat model of hydrocephalus. *Sci Transl Med.* 2017;9:eaan0972.
40. Mitchell JL, Lyons HS, Walker JK, et al. The effect of GLP-1RA exenatide on idiopathic intracranial hypertension: a randomized clinical trial. *Brain.* 2023;146:1821-30.
41. Krajnc N, Itariu B, Macher S, et al. Treatment with GLP-1 receptor agonists is associated with significant weight loss and favorable headache outcomes in idiopathic intracranial hypertension. *J Headache Pain.* 2023;24(1):89.
42. Mitchell JL, Mollan SP, Vijay V, Sinclair AJ. Novel advances in monitoring and therapeutic approaches in idiopathic intracranial hypertension. *Curr Opin Neurol.* 2019;32:422-31.
43. Markey K, Mitchell J, Botfield H, et al. 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibition in idiopathic intracranial hypertension: a double-blind randomized controlled trial. *Brain Commun.* 2020;2(1):fcz050.
44. Schievink WI, Maya MM, Moser FG, Simon P, Nuño M. Incidence of spontaneous intracranial hypotension in a community: Beverly Hills, California, 2006-2020. *Cephalalgia.* 2022 Apr;42(4-5):312-6.
45. Pradeep A, Madhavan AA, Brinjikji W, Cutsforth-Gregory JK. Incidence of spontaneous intracranial hypotension in Olmsted County, Minnesota: 2019-2021. *Interv Neuroradiol.* 2025 Jun;31(3):364-8.

46. Schievink WI, Maya MM, Moser F, Tourje J, Torbati S. Frequency of spontaneous intracranial hypotension in the emergency department. *J Headache Pain*. 2007 Dec;8(6):325-8.
47. Schievink W. Spontaneous Intracranial Hypotension. *N Engl J Med*. 2021;385:2173-8.
48. Kranz PG, Tanpitukpongse TP, Choudhury KR, Amrhein TJ, Gray L. How common is normal cerebrospinal fluid pressure in spontaneous intracranial hypotension? *Cephalalgia*. 2016;36:1209-17.
49. Kranz PG, Gray L, Malinzak MD, Amrhein TJ. Spontaneous Intracranial Hypotension. Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Neuroimag Clin N Am*. 2019;29:581-94.
50. Schievink WI, Maya MM, Jean-Pierre S, Nuño M, Prasad RS, Moser FG. A classification system of spontaneous spinal CSF leaks. *Neurology* 2016;87:673-9.
51. Liu F-C, Fuh J-L, Wang Y-F, Wang S-J. Connective tissue disorders in patients with spontaneous intracranial hypotension. *Cephalalgia* 2011, 31(6) 691-695.
52. Schievink WI, Gordon OK, Tourje J. Connective tissue disorders with spontaneous spinal cerebrospinal fluid leaks and intracranial hypotension: a prospective study. *Neurosurgery*. 2004;54:65-71.
53. Mokri B. Familial Occurrence of Spontaneous Spinal CSF Leaks: Underlying Connective Tissue Disorder. *Headache*. 2008;48:146-63.
54. Larrosa D, Vázquez JL, Mateo I, Infante J. Síndrome de hipotensión intracraneal espontánea de presentación familiar. *Neurología*. 2009;24(7):485-7.
55. D'Antona L, Merchan MAJ, Vassiliou A, et al. Clinical Presentation, Investigation Findings, and Treatment Outcomes of Spontaneous Intracranial Hypotension Syndrome. *JAMA Neurol*. 2021;78(3):329-37.
56. Ferrante E, Trimboli M, Rubino F. Spontaneous intracranial hypotension: review and expert opinion. *Acta Neurol Belg*. 2020 Feb;120(1):9-18.
57. Pérez-Vega C, Robles-Lomedín P, Robles-Lomedín I, García-Navarro V. Spontaneous intracranial hypotension: key features for a frequently misdiagnosed disorder. *Neurol Sci*. 2020 Sep;41(9):2433-41.
58. Cheema S, Anderson J, Angus-Leppan H, et al. Multidisciplinary consensus guideline for the diagnosis and management of spontaneous intracranial hypotension. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2023;94:835-43.
59. Wang S-J. Spontaneous Intracranial Hypotension. *Continuum (Minneapolis)*. 2021;27(3, Headache):746-66.
60. Dobrocky T, Grunder L, Breiding PS, et al. Assessing Spinal Cerebrospinal Fluid Leaks in Spontaneous Intracranial Hypotension With a Scoring System Based on Brain Magnetic Resonance Imaging Findings. *JAMA Neurol*. 2019;76:580-7.
61. Lee SJ, Kim D, Suh CH, et al. Diagnostic yield of MR myelography in patients with newly diagnosed spontaneous intracranial hypotension: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2022;32:7843-53.



62. Galván J, Maya M, Prasad RS, Wadhwa VS, Schievink W. Spinal cerebrospinal fluid leak localization with digital subtraction myelography: tips, tricks and pitfalls. *Radiol Clin North Am.* 2024 Mar;62(2):321-32.
63. Uppal V, Russel R, Sondekoppam R, et al. Consensus Practice Guidelines on Postdural Puncture Headache From a Multisociety, International Working Group A Summary Report. *JAMA Network Open.* 2023;6(8):e2325387.
64. Vallejo MC, Zakowski MI. Post-dural puncture headache diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2022 May;36(1):179-89.
65. Uppal V, Russel R, Sondekoppam R, et al. Evidence-based clinical practice guidelines on postdural puncture headache: a consensus report from a multisociety international working group. *Reg Anesth Pain Med.* 2024;49:471-501.
66. Patel R, Urits I, Orhurhu V, et al. A Comprehensive Update on the Treatment and Management of Postdural Puncture Headache. *Curr Pain Headache Rep.* 2020 Apr 22;24(6):24.
67. Rodríguez-Camacho M, Guirado-Ruiz PA, Barrero-Hernández FJ. Risk factors in post-dural puncture headache. *Rev Clin Esp (Barc).* 2023 Jun-Jul;223(6):331-9.
68. Lee G-H, Kim J, Kim H-W, Cho JW. Comparisons of clinical characteristics, brain MRI findings, and responses to epidural blood patch between spontaneous intracranial hypotension and post-dural puncture headache: retrospective study. *BMC Neurol.* 2021;21:253.
69. Callen AL, Lennarson P, Carroll I. A causative role for remote dural puncture and resultant arachnoid bleb in new daily persistent headache: A case report. *Headache.* 2023 Jul-Aug;63(7):981-3.
70. Goadsby PJ. New Daily Persistent Headache: A Syndrome Not a Discrete Disorder. *Headache.* 2011 Apr;51(4):650-3.
71. Langridge B, Phillips E, Choi D. Chiari Malformation Type 1: A Systematic Review of Natural History and Conservative Management. *World Neurosurg.* 2017 Aug;104:213-9.
72. Houk JL, Amrhein TJ, Gray L, Malinzak MD, Kranz PG. Differentiation of Chiari malformation type 1 and spontaneous intracranial hypotension using objective measurements of midbrain sagging. *J Neurosurg.* 2022 Jun 1;136(6):1796-803.
73. Bin Wan Hassan WMN, Mistretta F, Molinaro S, et al. Overview of Spontaneous Intracranial Hypotension and Differential Diagnosis with Chiari I Malformation. *J Clin Med.* 2023 May 5;12(9):3287.
74. Mueller BR, Robinson-Papp J. Postural orthostatic tachycardia syndrome and migraine: A narrative review. *Headache.* 2022 Jul;62(7):792-800.
75. Graf N, Fernandes Santos AM, Ulrich CT, et al. Clinical symptoms and results of autonomic function testing overlap in spontaneous intracranial hypotension and postural tachycardia syndrome. *Cephalalgia Rep.* 2018 Jan;1:251581631877377.
76. Vernino S, Bourne KM, Stiles LE, et al. Postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS): State of the science and clinical care from a 2019 National Institutes of Health Expert Consensus Meeting - Part 1. *Auton Neurosci.* 2021 Nov;235:102828.

77. Bahra A. Other primary headaches-thunderclap-, cough-, exertional-, and sexual headache. *J Neurol*. 2020 Mar 4;267(5):1554-66.
78. Belvís R, Cuadrado L, González García N, Morollón Sánchez-Mateos N. Manual práctico de procedimientos invasivos y quirúrgicos en cefaleas y neuralgias. International Marketing & Communication; 2018.
79. Mehta D, Cheema S, Davagnanam I, Matharu M. Diagnosis and treatment evaluation in patients with spontaneous intracranial hypotension. *Front Neurol*. 2023 Mar 10;14:1145949.
80. Cheema S, Mehta D, Qureshi A, et al. Spontaneous intracranial hypotension. *Pract Neurol*. 2024 Mar 19;24(2):98-105.
81. Häni L, Fung C, Jesse CM, et al. Outcome after surgical treatment of cerebrospinal fluid leaks in spontaneous intracranial hypotension-a matter of time. *J Neurol*. 2022 Mar;269(3):1439-46.
82. Basurto Ona X, Uriona Tuma SM, Martínez García L, Solà I, Bonfill Cosp X. Drug therapy for preventing post-dural puncture headache. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Feb 28;2013(2):CD001792.
83. Wu C, Guan D, Ren M, et al. Aminophylline for treatment of postdural puncture headache: A randomized clinical trial. *Neurology*. 2018 Mar 23;90(17):e1523-1529.
84. Camann WR, Murray RS, Mushlin PS, Lambert DH. Effects of oral caffeine on postdural puncture headache. *Anesth Analg*. 1990 Feb;70(2):181-4.
85. Basurto Ona X, Martínez García L, Solà I, Bonfill Cosp X. Drug therapy for treating post-dural puncture headache. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Aug 10;(8):CD007887.
86. Basurto Ona X, Osorio D, Bonfill Cosp X. Drug therapy for treating post-dural puncture headache. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jul 15;(7):CD007887.
87. Arévalo-Rodríguez I, Ciapponi A, Roqué i Figuls M, Muñoz L, Bonfill Cosp X. Posture and fluids for preventing post-dural puncture headache. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Mar 7;3(3):CD009199.
88. 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 May 2;57(6):952-5.
89. Rohatgi VK, Robbins MS, Roytman M, Levi Chazen J. Spontaneous Intracranial Hypotension in Pregnancy. *Curr Pain Headache Rep*. 2023 Nov;27(11):685-93.
90. Lin J, Zhang S, He F, Liu M, Ma X. The status of diagnosis and treatment to intracranial hypotension, including SIH. *J Headache Pain*. 2017 Dec;18(1):4.
91. Tubben RE, Jain S, Murphy PB. Epidural Blood Patch [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
92. Sun-Edelstein C, Lay CL. Spontaneous intracranial hypotension: treatment and prognosis. In: Swanson JW, Tung GA (Ed) August 25, 2022.
93. Amrhein TJ, Kranz PG, Cantrell S, et al. Efficacy of epidural blood patching or surgery in spontaneous intracranial hypotension: an evidence map protocol. *Syst Rev*. 2022 Jun 7;11(1):116.



94. Bateman BT, Cole N, Sun-Edelstein C, Lay CL. Postdural puncture headache. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan.
95. D'Antona L, Jaime Merchan MA, Vassiliou A, et al. Clinical Presentation, Investigation Findings, and Treatment Outcomes of Spontaneous Intracranial Hypotension Syndrome. *JAMA Neurol.* 2021 Mar 1;78(3):329.
96. Ferrante E, Arpino I, A Citterio. Is it a rational choice to treat with lumbar epidural blood patch headache caused by spontaneous cervical CSF leak? *Cephalalgia.* 2006 Sep 8;26(10):1245-6.
97. Wu JW, Hseu SS, Fuh JL, et al. Factors predicting response to the first epidural blood patch in spontaneous intracranial hypotension. *Brain.* 2017 Jan 2;140(2):344-52.
98. Pagani-Estévez GL, Cutsforth-Gregory JK, Morris JM, et al. Procedural predictors of epidural blood patch efficacy in spontaneous intracranial hypotension. *Reg Anesth Pain Med.* 2019 Jan 13:rapm-2018-000021.
99. Kranz PG, Amrhein TJ. The promise and challenges of CSF-venous fistula treatment. *J Neurointerv Surg.* 2022 Feb 2;14(10):951-2.
100. Shlobin NA, Shah VN, Chin CT, Dillon WP, Tan LA. Cerebrospinal Fluid-Venous Fistulas: A Systematic Review and Examination of Individual Patient Data. *Neurosurgery.* 2021 Apr 15;88(5):931-41.
101. Elwood JJ, Dewan M, Smith JM, Mokri B, Mauck WD, Eldridge JS. Efficacy of epidural blood patch with fibrin glue additive in refractory headache due to intracranial hypotension: preliminary report. *SpringerPlus.* 2016 Mar 11;5(1):317.
102. Ghavanini AA, Scott CA, Chan DK, Tang-Wai DF. Management of patients with spontaneous intracranial hypotension causing altered level of consciousness: Report of two cases and review of literature. *Cephalalgia.* 2012 Nov 9;33(1):43-51.
103. Callen AL, Friedman DI, Parikh S, et al. Diagnosis and Treatment of Spontaneous Intracranial Hypotension: Role of Epidural Blood Patching. *Neurol Clin Pract.* 2024 Jun;14(3):e200290.
104. Rettenmaier LA, Park BJ, Holland MT, et al. Value of Targeted Epidural Blood Patch and Management of Subdural Hematoma in Spontaneous Intracranial Hypotension: Case Report and Review of the Literature. *World Neurosurg.* 2017 Jan;97:27-38.
105. Davidson B, Nassiri F, Mansouri A, et al. Spontaneous Intracranial Hypotension: A Review and Introduction of an Algorithm For Management. *World Neurosurg.* 2017 May;101:343-9.
106. Shin HY. Recent update on epidural blood patch. *Anesth Pain Med (Seoul).* 2022 Jan;17(1):12-23.
107. Parikh SK. Rebound Intracranial Hypertension. *Curr Pain Headache Rep.* 2024 May;28(5):395-401.
108. Orselik A, Senol YC, Musmar B, et al. Endovascular embolization of cerebrospinal fluid-venous fistula: a comprehensive systematic review on its efficacy and safety

- for the management of spontaneous intracranial hypotension. *Neurosurg Rev.* 2024 Jan 2;47(1):28.
109. Brinjikji W, Savastano LE, Atkinson JLD, Garza I, Farb R, Cutsforth-Gregory JK. A Novel Endovascular Therapy for CSF Hypotension Secondary to CSF-Venous Fistulas. *Am J Neuroradiol.* 2021 May;42(5):882-7.
110. Bortolato A, Simonato D, Garri F, et al. Greater Occipital Nerve Block as a Tool to Diagnose Spontaneous Intracranial Hypotension Before Epidural Blood Patch: A Case Report. *A&A Practice.* 2019 Sep 23;14(1):6-8.

NEURALGIA DEL TRIGÉMINO

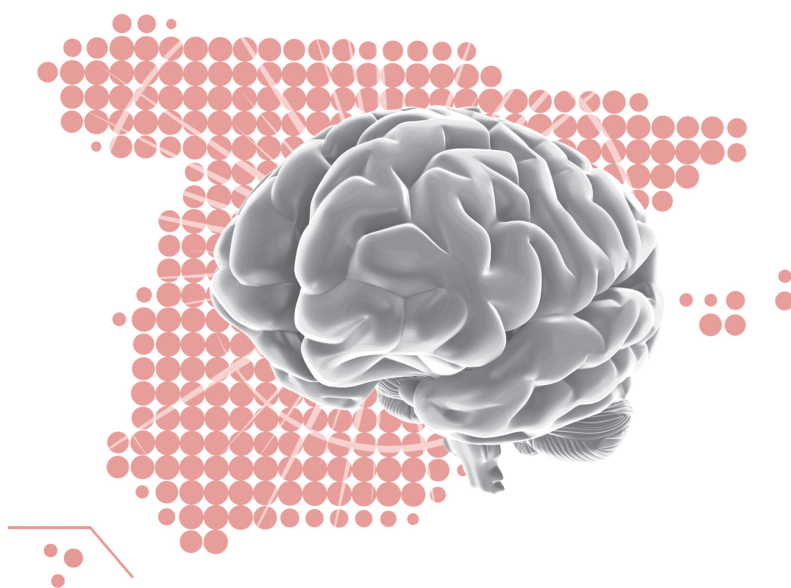
10

Coordinador

G. Latorre González

Autores

A. Muñoz Vendrell, M. Ruibal Salgado
y M. O. Lozano Caballero



1. INTRODUCCIÓN

Las neuralgias craneofaciales se encuentran recogidas en la parte III, epígrafe 13, de la Clasificación Internacional de Cefaleas (CIC-3)¹. Dentro de este epígrafe se engloban, en el siguiente orden, el dolor atribuido a lesión o enfermedad del nervio trigémino (13.1), del glosofaríngeo (13.2), del nervio intermedio (13.3) y la neuralgia occipital (13.4). También se encuentran recogidos aquí otros dolores craneofaciales de origen central, entre los cuales se incluyen el síndrome cervicogloso (13.5), la neuritis óptica dolorosa (13.6), la cefalea atribuida a parálisis oculomotora de origen isquémico (13.7), el síndrome de Tolosa-Hunt (13.8), el síndrome oculosimpático paratrigeminal de Raeder (13.9), la neuropatía oftalmopléjica dolorosa recurrente (13.10), el síndrome de la boca ardiente (13.11), el dolor facial idiopático persistente (13.12) y el dolor neuropático de origen central (13.13).

Las enfermedades del trigémino se subdividen en neuralgia del trigémino (NT) (13.1.1) y neuropatía dolorosa del trigémino (13.1.2). Las neuralgias de rama terminal del nervio trigémino, por el momento, no se encuentran recogidas en esta clasificación. En este capítulo nos vamos a centrar en las dos primeras entidades. El resto de patologías serán descritas en otros lugares de este manual.

En primer lugar, conviene recordar la diferencia entre neuralgia y neuropatía dolorosa. Según la International Association for the Study of Pain (IASP)², la *neuralgia* consiste en un dolor circunscrito al territorio de distribución de un nervio periférico, sin que se objetiven signos o síntomas de disfunción sensitiva en dicho territorio. El criterio diagnóstico es puramente anatómico, ya que las características del dolor pueden ser variables y no son definitivas para su diagnóstico. Debe desterrarse la idea de que las neuralgias únicamente se presentan como dolor paroxístico de cualidad eléctrica. Por otro lado, la *neuropatía dolorosa* es aquel dolor circunscrito al territorio de distribución de un nervio periférico y que además se acompaña de signos o síntomas propios de disfunción sensitiva (hiperalgesia, alodinia, hipoestesia, hipoalgesia), atribuible a una lesión directa sobre el nervio. En la NT se sobreentiende, por sus etiologías y asociaciones clínicas, que se produce por alguna distorsión en la zona de transición de la raíz del nervio y tiene un carácter más desmielinizante, mientras que la neuropatía es más distal y suele ser una afectación de tipo axonal.

La NT, por tanto, consiste en un dolor facial y frontal atribuible a una lesión o patología del nervio trigémino, que afecta al menos a una de sus ramas y que se caracteriza por la aparición de paroxismos de dolor de breve duración, de cualidad



eléctrica, punzante o lancinante, y frecuentemente desencadenados por estímulos exteroceptivos inocuos en el área de inervación (cepillarse los dientes, hablar, masticar, etc.) o incluso en territorios trigeminales adyacentes (zonas gatillo). Es característica la presencia de un período refractario entre los paroxismos de dolor. Lo más frecuente es que se presente inicialmente en una de las ramas, sobre todo la maxilar y mandibular, siendo la oftálmica la rama menos frecuentemente afectada al inicio de la enfermedad (menos del 5 % de los casos). En su evolución puede afectar a dos e incluso las tres ramas. Excepcionalmente puede presentarse de forma bilateral³.

A pesar de que existen unos criterios diagnósticos establecidos y bien definidos, se trata de una patología frecuentemente diagnosticada de manera errónea, tanto por sobrediagnóstico como por infradiagnóstico. Y es que muchos pacientes con dolor facial o frontal intenso de origen odontógeno, sinus, oftalmológico u osteomuscular son erróneamente diagnosticados de NT. Por otro lado, los pacientes con NT frecuentemente consultan varios especialistas antes de ser diagnosticados, siendo sometidos a fármacos o procedimientos invasivos innecesarios, como extracciones dentales o cirugías craneofaciales, lo que conlleva una importante repercusión en su calidad de vida. Estudios recientes han mostrado los fallos frecuentes en el diagnóstico de NT, como una precisión en la primera visita de tan solo el 17 %, así como un tiempo medio de 7 meses en recibir el diagnóstico⁴.

2. EPIDEMIOLOGÍA E IMPACTO

Los estudios epidemiológicos son escasos y, en general, incluyen un número reducido de pacientes. Se estima que la NT tiene una prevalencia poblacional del 0,3 %⁵ y una incidencia global de 12 casos por 100.000 personas/año. La incidencia aumenta progresivamente con la edad, de tal forma que en la franja de edad de 60-69 años es de 17 por 100.000 personas/año, mientras que en mayores de 70 años aumenta a 25 por 100.000 personas/año⁶.

La edad media de inicio de la enfermedad es de 53 años, y afecta con mayor frecuencia a mujeres (60 %) ⁷. En el sexo femenino es más probable la causa idiopática⁸ (**NE-III**). No se han identificado diferencias raciales o geográficas respecto a la incidencia de la enfermedad, pero sí existe mayor riesgo de presentar NT en otras enfermedades, como la esclerosis múltiple (EM)⁹. En los últimos años están surgiendo trabajos que apuntan a considerar la NT como una manifestación cardinal de EM¹⁰⁻¹².

Los casos familiares son excepcionales, pero pueden presentarse en el 1-2 % de los pacientes. Se han publicado casos en familias en las que el patrón de herencia que predomina es el autosómico dominante, con un fenómeno de anticipación genética¹³. Gracias a los estudios de secuenciación genómica masiva se han comenzado a identificar alteraciones genéticas responsables de los casos familiares, como las mutaciones en el gen *MARS1*, identificadas en tres familias chinas afectas de NT familiar¹⁴.

La NT supone una importante repercusión tanto a nivel individual como poblacional. El impacto sobre la calidad de vida de los pacientes que la padecen es muy relevante, debido a la naturaleza y a la intensidad del dolor. El sufrimiento de estos pacientes se relaciona con el retraso diagnóstico, la imprevisibilidad de los paroxismos, los efectos secundarios derivados del tratamiento y la falta de apoyo psicológico. Por otro lado, el impacto económico puede llegar a ser considerable, dado que el inicio de la enfermedad se produce a una edad en la que los pacientes están activos laboralmente, y en más del 50 % de los casos se presentan limitaciones, con la correspondiente pérdida de productividad laboral¹⁵.

La incidencia de depresión y ansiedad en pacientes con NT es casi tres veces mayor que en la población general, y se relaciona con la intensidad del dolor y la duración de la enfermedad¹⁶. Otras manifestaciones de la esfera biopsicosocial que pueden acompañar a la NT son un bajo rendimiento en las actividades de la vida diaria, tendencia al aislamiento social, alteraciones del sueño, fatiga y anorexia. Por todo ello, es preciso considerar una aproximación terapéutica junto a profesionales de salud mental para ofrecer la mejor atención a nuestros pacientes.

3. ANATOMÍA

El nervio trigémino (V nervio craneal) es un nervio mixto, motor y sensitivo, con una clara predominancia de fibras sensitivas. Su origen se encuentra repartido a lo largo de todo el troncoencéfalo, desde el mesencéfalo hasta los primeros segmentos medulares cervicales, y tiene cuatro núcleos de origen, uno motor y tres sensitivos, que dan lugar a las raíces motoras y sensitivas del nervio:

- **Núcleo motor del trigémino.** Se localiza en la protuberancia y de él se originan las fibras motoras destinadas a inervar los músculos masticatorios.
- **Núcleo sensitivo principal del trigémino.** Se localiza en la protuberancia y a él llegan las fibras aferentes sensitivas correspondientes a la sensibilidad táctil y propioceptiva.



- **Núcleo espinal del trigémino.** Se encuentra distribuido desde la protuberancia hasta la médula cervical alta y a él llegan las fibras aferentes sensitivas correspondientes a la sensibilidad térmica y dolorosa. Se le suponen conexiones anatómicas y funcionales con las tres primeras raíces cervicales a través de los nervios occipitales (complejo trigémino-cervical).
- **Núcleo mesencefálico del trigémino.** Se localiza en el mesencéfalo y a él llegan las fibras aferentes sensitivas correspondientes a la sensibilidad propioceptiva de los músculos masticatorios, periodonto y mandíbula.

Los somas de las neuronas sensitivas se organizan conformando el ganglio de Gasser¹⁷, alojado en el *cavum* de Meckel lateral al seno cavernoso, y de él emergen sus tres ramas principales:

- **Rama oftálmica (V1).** Proporciona inervación de la piel de la mayor parte de la nariz (puente, laterales, pared lateral de la cavidad nasal y *septum*), la frente, el párpado superior, el globo ocular y la glándula lacrimal. Emerge del cráneo a través de la fisura orbitaria superior.
- **Rama maxilar (V2).** Proporciona inervación de la piel de la zona cigomática, las alas nasales, el labio superior, la arcada dentaria superior, el paladar, la nasofaringe, la cavidad nasal posterior y las meninges de la fosa craneal anterior y media. Emerge del cráneo a través del foramen redondo.
- **Rama mandibular (V3).** Proporciona inervación de la mucosa yugal, la sien, el cuero cabelludo lateral, el meato auditivo externo, la membrana timpánica, la articulación temporomandibular, la mandíbula, la arcada dentaria inferior, los dos tercios anteriores de la lengua, el labio inferior y el mentón. Emerge del cráneo a través del foramen oval.

La raíz motora se origina en el núcleo motor, emerge desde la protuberancia lateral y discurre anteromedial a la raíz sensitiva, tras lo cual se integra junto a las fibras sensitivas de la rama mandibular (V3). Esta emerge del cráneo a través del foramen oval y proporciona inervación a los músculos masticatorios (masetero, temporal, pterigoideo medial, pterigoideo lateral), además de otros grupos musculares (milohioideo, vientre anterior del músculo digástrico, tensor del velo del paladar y tensor de la cuerda del tímpano)¹⁸.

Las fibras nociceptivas se pueden clasificar en A δ (poco mielinizadas) y fibras C (amielínicas, de conducción lenta)¹⁹.

4. FISIOPATOLOGÍA

El hecho de que la sintomatología en la NT sea prácticamente igual con independencia de la etiología sugiere que debe existir una lesión de la raíz sensitiva en la entrada de la protuberancia (extraaxial) o en el fascículo (intraaxial). Se han descrito numerosas alteraciones en el nervio trigémino secundarias a la compresión por estructuras vasculares, como la desmielinización focal en la raíz de entrada a la protuberancia, la atrofia de los axones y el daño tanto a las células de Schwann/oligodendrocitos como a la mielina¹⁹.

Aunque existen varias hipótesis fisiopatológicas, la más aceptada fue propuesta por Devor *et al.*²⁰, que trata de correlacionar las características paroxísticas del dolor y las alteraciones estructurales. Se propone que la desmielinización focal en la zona de entrada de la raíz (ZER) a la protuberancia constituye la causa fundamental de la NT. La ZER incluye la zona transicional o de Obersteiner-Redlich, que es el lugar donde cambia la mielina central (sintetizada por los oligodendrocitos) a la mielina periférica (sintetizada por las células de Schwann). Se trata de un segmento de 2-2,5 mm incluido en la ZER, especialmente susceptible al daño ante una compresión extrínseca (bucle vascular, meningioma, etc.)²¹. La compresión local del nervio en la zona transicional induce la desmielinización focal de las fibras propioceptivas, que transmiten estímulos táctiles de la piel o mucosas de la cara, y facilita que sus axones expuestos entren en contacto con los axones amielínicos de las fibras nociceptivas. El contacto provoca una transmisión efáptica de los potenciales de acción entre ellos. Esta transmisión a través de la membrana, con reclutamiento de haces de fibras próximos (*firing*) entre las que vehiculan información de tacto fino y las que llevan información nociceptiva, podría ser la responsable de que los ataques de dolor se desencadenen tras estímulos táctiles en zonas faciales²².

Una segunda hipótesis explicaría el dolor con la idea de que la desmielinización focal causaría cambios en el metabolismo energético y mitocondrial, afectando a la función de la bomba sodio-potasio, que tienen una mayor concentración en los nódulos de Ranvier. Esto causaría una despolarización mantenida y, como consecuencia, una hiperexcitabilidad neuronal continua que desencadenaría potenciales de acción efápticos^{21,23}. La crisis de dolor de gran intensidad y sus características hiperagudas podrían deberse a la presencia de descargas prolongadas en el soma de las neuronas sensitivas desencadenadas por el tacto, que se difunden al resto de neuronas adyacentes. Los impulsos efápticos también podrían explicar el dolor continuo de algunos casos, aunque esto también podría relacionarse con



alteraciones en el sistema central de procesamiento del dolor, reduciéndose los mecanismos descendentes inhibitorios. De hecho, los pacientes con NT presentan cambios en el reflejo de parpadeo (*blink reflex*) y en potenciales evocados troncoencefálicos²³. Sin embargo, un estudio reciente puso de manifiesto que la afectación del *blink reflex* no varió en relación con la etiología de la neuralgia, ya fuera clásica o idiopática, por lo que no es útil para realizar el diagnóstico diferencial de estas etiologías²⁴ y no se recomienda de forma generalizada en la valoración clínica de los pacientes con NT.

5. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la NT es clínico y se realiza en función de los criterios diagnósticos recogidos en la CIC-3 (**Tabla I**). Las pruebas complementarias, fundamentalmente la resonancia magnética (RM) cerebral, serán de utilidad para la clasificación y el diagnóstico diferencial de la NT, no así para su diagnóstico.

Tabla I. Criterios diagnósticos de la neuralgia del trigémino de la Clasificación Internacional de Cefaleas, 3ª edición

- A. Al menos tres ataques de dolor facial unilateral que cumplen los criterios B y C
- B. Se localiza en una o más ramas de la división del nervio trigémino, sin irradiación más allá del área de inervación
- C. El dolor tiene al menos tres de las siguientes características:
 - 1. Dura entre una fracción de segundo y 2 minutos
 - 2. Intensidad grave
 - 3. Calidad eléctrica, punzante o lancinante
 - 4. Precipitado por estímulos inocuos en el área de inervación
- D. Sin déficits neurológicos clínicamente evidentes
- E. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la CIC-3

CIC-3: Clasificación Internacional de Cefaleas, 3ª edición.

6. CLASIFICACIÓN

La CIC-3 distingue el dolor atribuible a una lesión o enfermedad del nervio trigémino en NT y neuropatía trigeminal dolorosa (NTD). A su vez, divide la NT en tres tipos en función de su etiología: clásica, idiopática y secundaria. Además, distingue entre las formas de presentación exclusivamente paroxísticas y aquellas con dolor continuo concomitante, que se corresponderían con el tipo 1 y 2, respecti-

Tabla II. Clasificación de la neuralgia del trigémino

- **Neuralgia del trigémino:**
 - Neuralgia del trigémino clásica:
 - Exclusivamente paroxística
 - Con dolor continuo concomitante
 - Neuralgia del trigémino secundaria:
 - Neuralgia del trigémino atribuida a esclerosis múltiple
 - Neuralgia del trigémino atribuida a lesión ocupante de espacio
 - Neuralgia del trigémino atribuida a otra causa
 - Neuralgia del trigémino idiopática:
 - Exclusivamente paroxística
 - Con dolor continuo concomitante
- **Neuropatía trigeminal dolorosa:**
 - Neuropatía trigeminal dolorosa atribuida a herpes zóster
 - Neuralgia trigeminal posherpética
 - Neuropatía trigeminal dolorosa postraumática
 - Neuropatía trigeminal dolorosa atribuida a otro trastorno
 - Neuropatía trigeminal dolorosa idiopática

vamente, de la clasificación de Burchiel²⁵. Por su parte, también divide la NTD en varios tipos dependiendo de su etiología (**Tabla II**).

6.1. Neuralgia del trigémino clásica

La NT clásica abarca aquellos casos en los que el cuadro se produce por la compresión vascular del nervio en la ZER, generalmente por un vaso tortuoso. Esta causa supone en torno al 60-65 % de los casos, según las series publicadas. Con mayor frecuencia el vaso responsable es arterial, seguido muy de lejos de las compresiones venosas. En la mayoría de los casos (58-75 %) el vaso implicado es la arteria cerebelosa superior, aunque se han descrito casos en relación con la arteria cerebelosa anteroinferior, posteroinferior o incluso por la arteria basilar²⁶. Según los criterios diagnósticos de la CIC-3 (**Tabla III**), es preciso demostrar la compresión vascular mediante RM con secuencias específicas o en el propio acto quirúrgico. Además, se requiere la presencia de cambios morfológicos en la raíz trigeminal, más allá del simple contacto. Hay definidos tres grados de conflicto neurovascular: grado I (contacto), grado II (distorsión) y grado III (indentación). Esto se debe a que el contacto simple es muy frecuente en la población general y no se considera patológico. En autopsias de pacientes que nunca sufrieron NT se encuentran contactos vasculares que no producen una compresión neurovascular significa-



Tabla III. Criterios diagnósticos de la neuralgia del trigémino clásica de la Clasificación Internacional de Cefaleas, 3ª edición

- A. Paroxismos recurrentes de dolor facial unilateral que cumplen los criterios de neuralgia del trigémino
- B. Demostración con resonancia magnética, o durante el acto quirúrgico, de compresión neurovascular (no simple contacto) con cambios morfológicos* en la raíz trigeminal
- C. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la CIC-3

*Típicamente atrofia o desplazamiento.

CIC-3: Clasificación Internacional de Cefaleas, 3ª edición.

tiva hasta en el 17,5 % de los casos²⁶. Las técnicas de imagen permiten identificar el conflicto neurovascular significativo, diferenciándolo del simple contacto, y contribuyen a seleccionar mejor a los candidatos quirúrgicos²⁷. En series clásicas, hasta el 30 % de los pacientes intervenidos quirúrgicamente no mejoró tras la cirugía de descompresión microvascular²⁸.

6.2. Neuralgia del trigémino secundaria

La NT secundaria comprende aquellos casos en los que la desmielinización se encuentra producida por una lesión identificable, ya sea a nivel central (EM, tumores intraaxiales, etc.) o periférico (tumores del ángulo pontocerebeloso, aneurismas etc.). Su diagnóstico requiere, además de cumplir los criterios diagnósticos de NT, la demostración de una enfermedad subyacente documentada como causante del dolor y que explica la neuralgia. Supone en torno al 15 % de los casos²⁹. Las características clínicas que deben hacer sospechar una etiología secundaria son: a) inicio antes de los 50 años, b) afectación bilateral, c) afectación de la primera rama trigeminal y d) síntomas o signos de disfunción sensitiva acompañantes al dolor.

En adultos, la causa más frecuente de NT secundaria es por compresión extraaxial, producida sobre todo por tumores, suponiendo del 3 % al 9,4 % de los casos. El tumor puede localizarse a lo largo del trayecto del nervio (meningiomas, schwannomas, tumores epidermoides, carcinomatosis meníngea) o en la fosa posterior (meningiomas, schwannomas, tumores epidermoides)³⁰.

En pacientes jóvenes, en cambio, es típicamente intraaxial, sobre todo por EM. Esta causa supone entre el 2 % y el 11 % de los casos. El riesgo de NT se multiplica por 20 en esta enfermedad, y afecta al 2-5 % de los pacientes³¹. De hecho, en los

últimos años están surgiendo trabajos que apuntan a considerar la NT como una manifestación cardinal de la EM¹⁰⁻¹².

El 3,6 % restante de las NT secundarias se deben a etiologías muy variadas, como enfermedad ósea craneal, malformaciones arteriovenosas, fístulas durales, infartos, tuberculomas, aracnoiditis, hidrocefalia, etc.²⁹.

6.3. Neuralgia del trigémino idiopática

La NT idiopática abarcaría, por tanto, el grupo de pacientes en los que no se ha identificado una etiología y en los que no existen alteraciones en las pruebas complementarias. Supone el 15-20 % de los casos.

6.4. Neuralgia del trigémino con dolor continuo

La CIC-3 admite que los pacientes con formas idiopáticas o clásicas de NT pueden presentar, además de los paroxismos dolorosos, un dolor concomitante continuo o casi continuo entre los ataques. Previamente se denominaba a esta entidad NT tipo 2 (Burchiel tipo 2) o NT atípica, en contraposición a la forma puramente paroxística o tipo 1 (Burchiel tipo 1)²⁵. Este dolor de fondo puede aparecer hasta en el 24-49 % de los pacientes y puede describirse como urente, quemante o pulsátil³².

Los datos más recientes no apoyan por completo la hipótesis que establecía que el dolor continuo se desarrollaba como consecuencia de una NT de larga duración³³. El mecanismo fisiopatológico subyacente no ha sido del todo aclarado, pero se han postulado circunstancias relacionadas con la sensibilización central y con el daño de las fibras C en la raíz del nervio. La pérdida de fibras amielínicas podría causar una actividad anormalmente aumentada en las neuronas de segundo orden del tronco del encéfalo³⁴. Dado que se postula que el dolor continuo es una forma de dolor neuropático central, estos pacientes podrían ser tratados con moduladores del dolor como antidepresivos (amitriptilina, duloxetina) o antiepilépticos, si bien los niveles de evidencia son normalmente bajos³⁵.

7. SEMIOLOGÍA

Dado el carácter clínico de diagnóstico, es esencial una anamnesis detallada y una exploración exhaustiva tanto sistémica como neurológica.



La localización del dolor habitualmente es unilateral y facial en una o más divisiones del nervio, sin irradiación a otras zonas. Ocasionalmente puede ser bilateral, pero no se afectan ambos lados simultáneamente³. Suele percibirse sobre todo en el territorio de las ramas V2 (maxilar) y V3 (mandibular), siendo el área correspondiente a V1 (oftálmica) mucho menos frecuente¹. En su evolución a lo largo de los años, la NT puede extenderse y afectar a dos o incluso a las tres ramas trigeminales.

El dolor es de intensidad grave y se describe como una sensación de descarga eléctrica, o dolor fulgurante, punzante o agudo, de inicio y fin abruptos. La duración de los paroxismos dolorosos varía entre una fracción de segundo hasta 2 minutos. Al finalizar dichos paroxismos es característica la existencia de un periodo refractario de minutos de duración durante el cual no puede desencadenarse de nuevo el dolor. El número de paroxismos es muy variable incluso en el mismo paciente, desde unos pocos, hasta cientos de ellos al día⁷.

El dolor puede hacer su aparición de forma espontánea o ser desencadenado por estímulos inocuos exteroceptivos sobre determinados puntos sensibles o puntos gatillo, dentro de la distribución del nervio afectado o en zonas adyacentes. Dichos puntos gatillo pueden ser tanto intraorales (masticar, cepillarse los dientes, hablar), como extraorales (tocarse la cara, una corriente de aire frío, etc.)³⁶. Usualmente los ataques de dolor no ocurren durante el sueño, aunque la estimulación de un punto gatillo durante el mismo puede despertar al paciente.

Los ataques de dolor pueden acompañarse de signos autonómicos como rinorrea, lagrimeo e inyección conjuntival, menos pronunciados y más breves que los que aparecen en las cefaleas trigémino-autonómicas de corta duración como la cefalea neuralgiforme unilateral de breve duración con hiperemia conjuntival y lagrimeo (SUNCT) y la cefalea neuralgiforme unilateral de breve duración con síntomas autonómicos craneales (SUNHA)^{37,38}.

En las formas idiopáticas o clásicas de la NT, hasta el 14-50 % de los pacientes pueden presentar de forma concomitante un dolor continuo o casi continuo en la misma localización que los paroxismos^{39,40}. También puede suceder en las formas secundarias. Es un dolor de carácter más sordo, urente, quemante o pulsátil, de menor intensidad que los paroxismos y que puede prolongarse desde horas a días.

Debe sospecharse una forma sintomática de NT en caso de presentación bilateral, afectación de primera rama trigeminal y presencia de signos y síntomas de disfunción sensitiva, aparte del dolor³.

Se debe examinar cuidadosamente la cara (articulación temporomandibular, músculos masticadores, senos paranasales), la boca (encías, dientes, mucosa gingival) y el cuello (movilidad, adenopatías). En las formas de NT clásica e idiopática la exploración neurológica es normal. En la exploración debemos intentar identificar los puntos gatillo, que al ser estimulados generan el episodio de dolor que describe el paciente, permitiéndonos identificar su localización, la duración del mismo y la existencia del periodo refractario²¹. También podemos observar la presencia o no de signos autonómicos acompañantes. En las formas secundarias la exploración puede mostrar síntomas sensitivos deficitarios (hipoestesia, hipoalgesia) o irritativos (alodinia, hiperestesia) en el territorio de la rama o ramas trigeminales afectadas. Asimismo, puede existir alteración del reflejo corneal o del reflejo mandibular.

8. NEUROIMAGEN

Se recomienda realizar una RM craneal a todo paciente con diagnóstico clínico de NT para descartar que se trate de una forma secundaria⁴¹ (**NE-II**). Si la RM está contraindicada, debe realizarse una tomografía computarizada craneal para descartar lesiones en la zona.

En pacientes con diagnóstico clínico de NT, la imagen en la RM del mero contacto entre el vaso y el nervio es insuficiente para diagnosticar la compresión vascular como causa de la neuralgia; se requiere la presencia de cambios morfológicos como dislocación, distorsión, atrofia o compresión del nervio trigémino en la ZER⁴². Para detectar dicho conflicto neurovascular es estrictamente necesario aplicar protocolos de imagen FIESTA, DRIVE O CISS (que incluyen secuencias T2 + 3D, angio-RM con secuencias TOF y T1 con gadolinio y reconstrucciones en 3D). Su comparación con la presencia de conflicto neurovascular en la cirugía muestra una sensibilidad del 98 % y una especificidad del 100 %¹. Idealmente, el estudio debería ser ciego para el radiólogo en cuanto al lado sintomático.

Una RM positiva para la existencia de conflicto neurovascular en el lado sintomático debe considerarse como altamente predictiva y, además, indica una mayor probabilidad de éxito de la cirugía de descompresión microvascular. En ocasiones, una RM negativa para la existencia de un conflicto neurovascular no excluye la posibilidad de encontrar una compresión del trigémino durante la cirugía por vasos de pequeño calibre, engrosamientos aracnoideos u otras causas no detectadas con la RM⁴³.



9. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Las patologías más frecuentes con las que debe realizarse el diagnóstico diferencial de la NT son las siguientes:

- **Cefaleas trigémino-autonómicas:** especialmente con SUNCT y SUNHA, aunque en estas el dolor se limita a V1, la duración de los ataques es mayor, no hay periodo refractario y los síntomas vegetativos son más prominentes^{37,38}.
- **Otras neuralgias craneofaciales:** como la neuralgia del glosofaríngeo (dolor en base de lengua, fosa amigdalara, ángulo mandibular y oído), la neuralgia del nervio intermediario (dolor en el conducto auditivo externo y parte del pabellón auricular y mastoides) o las neuralgias de rama terminal, en las que la circunscripción anatómica y la respuesta al bloqueo selectivo son los datos clave⁴⁴.
- **Otras causas de dolor craneofacial:** odontológicas, patología de la articulación temporomandibular, el dolor facial idiopático persistente (cuya distribución no corresponde con la de un nervio periférico) y la NTD.

10. TRATAMIENTO

Globalmente, la evidencia científica disponible respecto al tratamiento de la NT es escasa. Los tratamientos farmacológicos evaluados en ensayos clínicos son pocos, además de tratarse de estudios antiguos y de muestras pequeñas. Sí existen series más amplias con respecto a las técnicas quirúrgicas, pero no ensayos clínicos controlados.

10.1. Tratamiento farmacológico de mantenimiento

El principal grupo farmacológico indicado en la NT son los bloqueadores de los canales de sodio, con el objetivo de inhibir las descargas ectópicas focales que definen la fisiopatología de la enfermedad.

En general, estos tratamientos funcionan mejor en la neurálgica clásica (respecto a la secundaria o idiopática) y en los casos en los que predomina el dolor paroxístico puro (Burchiel tipo 1, respecto a los casos con dolor concomitante continuo o Burchiel tipo 2)^{45,46}.

Por la evidencia clínica disponible, solo la carbamazepina y la oxcarbazepina se consideran tratamientos de primera elección, aunque se incluye la eslicarbazepina por formar parte del mismo grupo. El resto de tratamientos estudiados no cuentan con niveles de evidencia tan elevados.

Son tratamientos de *primera línea* los siguientes (**Tabla IV**):

- **Carbamazepina.** Se considera el tratamiento de elección, dado que dispone de ensayos clínicos contra placebo que demuestran su eficacia^{47,48}. En la vida real se han reportado tasas de respuesta de hasta el 88,3 %, con un 43,6 % de efectos adversos⁴⁵.
- **Oxcarbazepina.** Se ha demostrado una eficacia similar a la de carbamazepina en un ensayo clínico⁴⁹, con efectos adversos semejantes, aunque de menor incidencia (excepto hiponatremia). En la vida real se reportan tasas de respuesta del 90,9 % con un 30,3 % de efectos secundarios⁴⁵.
- **Eslicarbazepina.** Dispone de un perfil de efectos adversos y una posología mejoradas respecto a la carbamazepina y la oxcarbazepina. Sin embargo, no existen estudios que avalen su utilidad en la NT, ya que solo se dispone de una serie retrospectiva, a pesar de su creciente uso clínico basado en su posología y mejor tolerabilidad, no exento sin embargo de riesgos⁵⁰.

Los tratamientos de *segunda línea* incluyen (**Tabla V**):

- **Lamotrigina.** Existe un pequeño ensayo clínico que demuestra su eficacia respecto a placebo⁵¹. Se puede usar en monoterapia en caso de contraindicación o intolerancia a los fármacos de primera línea. Sus principales problemas son la necesidad de una subida muy lenta de dosis para minimizar el riesgo de exantema y el hecho de que las dosis necesarias para obtener un beneficio suelen ser altas.
- **Baclofeno.** Dispone de un único ensayo clínico en el que demuestra eficacia frente a placebo en un pequeño grupo de pacientes y una fase abierta en que se amplió la muestra⁵². Se demostró una tasa de respuesta mayor cuando se usaba en combinación con carbamazepina, por lo que se suele emplear como adyuvante con otros fármacos. Sin embargo, suele perder eficacia a largo plazo. Es especialmente útil en pacientes con neuralgia secundaria a EM.
- **Gabapentina.** Se dispone de un metaanálisis que recoge 14 pequeños ensayos clínicos en que se comparó con carbamazepina, reportando una eficacia similar y menor tasa de efectos secundarios⁵³. Sin embargo, muchos de los estudios incluidos no están disponibles en inglés, y se han criticado por no poderse evaluar el uso de criterios de diagnóstico, el procedimiento de asignación y enmascaramiento, ni los cálculos del tamaño muestral²³.
- **Pregabalina.** Puede suponer una alternativa por su eficacia en el dolor neuropático. Solo se dispone de un ensayo abierto y dos series de casos que apoyan su uso en la NT⁵⁴⁻⁵⁶, aunque se ha cuestionado si se incluyeron también pacientes con dolor facial atípico⁵⁷. Los gabapentinoides en general se usan en combina-



Tabla IV. Tratamientos de primera línea de la neuralgia del trigémino

Fármaco	Nivel de evidencia y grado de recomendación	Dosis	Efectos adversos comunes	Efectos adversos graves
Carbamazepina	NE-I; GR-A	Inicial: 100-200 mg/12 h Mantenimiento: 100-400 mg/8 h Máxima diaria: 1.600 mg	Mareo Náuseas Somnolencia Cefalea Diplopia Síntomas cognitivos Hiperlipemia Crisis epilépticas (en caso de supresión brusca)	Mielosupresión (controles hematológicos iniciales) Hiponatremia, SIADH Bloqueo auriculoventricular (ECG previo) Daño hepático Anaflaxia Necrólisis epidérmica tóxica Síndrome de Stevens-Johnson Pensamientos suicidas Teratogénesis
Oxcarbazepina	NE-II; GR-B	Inicial: 150 mg/12 h Mantenimiento: 150-900 mg/12 h Máxima diaria: 1.800-2.400 mg	Similares a los de carbamazepina (menos frecuentes)	Similares a los de carbamazepina (hiponatremia más frecuente)

ECG: electrocardiograma; SIADH: síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética.

ción o en monoterapia cuando no se pueden usar otras líneas. La gabapentina puede tener mayor interés en ancianos o en la EM, por su buena tolerabilidad.

- **Toxina botulínica tipo A.** Puede ser una opción terapéutica válida mediante su aplicación subcutánea en diversos puntos incluidos en el territorio afecto, separando unos 15 mm cada punto (**Figura 1**). Su eficacia se ve respaldada por un metaanálisis que recoge cuatro ensayos clínicos con metodología dispar que reportaron respuesta en hasta el 77 % de los casos, siendo la asimetría facial (transitoria) el efecto adverso más frecuente⁵⁸. Es frecuente su uso como adyuvante o para intentar reducir dosis en casos de toxicidad a fármacos.



Figura 1. Esquema de infiltración de toxina botulínica en la neuralgia del trigémino.

Otros tratamientos son (**Tabla V**):

- **Pimozida.** Se comparó con carbamazepina en un ensayo clínico doble ciego cruzado, en el que se consideró superior en términos de respuesta al tratamiento⁵⁹. Sin embargo, su uso clínico se ha reducido debido a los potenciales efectos adversos, que incluyen sedación, alargamiento del QT, efectos anticolinérgicos y efectos extrapiramidales.
- **Fenitoína.** Se trata de un bloqueador de los canales del sodio de similar tolerancia que la carbamazepina. No existen ensayos clínicos que valoren su uso en la NT, pero algunas series antiguas apoyan su similitud con la carbamazepina⁶⁰. Resulta interesante su presentación intravenosa como potencial tratamiento rápido para las exacerbaciones agudas de dolor (*véase más abajo*).



Tabla V. Tratamientos de segunda línea y otros tratamientos de la neuralgia del trigémino

Fármaco	Nivel de evidencia y grado de recomendación	Dosis	Efectos adversos comunes	Efectos adversos graves
Lamotrigina	NE-II; GR-B	Inicial: 25 mg/24 h (incremento 25 mg cada 7 días, 50 mg cada 7 días tras la 3ª semana) Mantenimiento: 100-200 mg/12 h Máxima diaria: 600 mg	Mareo Náuseas Visión borrosa Ataxia Insomnio Irritabilidad	Exantema Necrólisis epidérmica tóxica Síndrome de Stevens-Johnson
Baclofeno	NE-II; GR-B	Inicial: 5-10 mg/8 h Mantenimiento: 25-35 mg/8 h Máxima diaria: 105 mg	Somnolencia Mareo Náuseas y vómitos Debilidad Fatiga Efectos anticolinérgicos	Síndrome de abstinencia (incluidas crisis epilépticas) si se retira bruscamente
Gabapentina	NE-II; GR-B	Inicial: 100 mg/8 h Mantenimiento: 600-1.200 mg/8 h Máxima diaria: 3.600 mg	Mareo Somnolencia Fatiga Ataxia Mioclonías Edemas Aumento de peso	Anafilaxia Pensamientos suicidas Depresión respiratoria

Pregabalina	NE-IV; GR-C	Inicial: 75 mg/12 h Mantenimiento: 75-300 mg/12 h Máxima diaria: 600 mg	Similares a los de gabapentina (más frecuentes)	Similares a los de gabapentina
Toxina botulínica tipo A	NE-II; GR-B	25-100 UI (2,5-5 UI por punto), separando unos 15 mm cada punto en el mapa del área dolorosa Aplicación cada 3 meses	Asimetría facial Edema local	Hematoma local
Eslicarbazepina	NE-IV; GR-C	Inicial: 400 mg/24 h Mantenimiento: 800-1.200 mg/24 h Máxima diaria: 1.600 mg	Similares a los de carbamazepina (menos frecuentes)	Similares a los de carbamazepina (menos frecuentes)
Fenitoína	NE-IV; GR-C	Inicial: 100 mg/8 h Mantenimiento: 100-150 mg/8 h Máxima diaria: 600 mg	Mareo Somnolencia Pícor Nistagmo o diplopia Ataxia Náuseas y vómitos	Mielosupresión (controles hematológicos iniciales) Bloqueo aurículoventricular (ECG previo) Daño hepático Anaflaxia Necrólisis epidérmica tóxica Síndrome de Stevens-Johnson Osteoporosis Pensamientos suicidas Teratogénesis
Lacosamida	NE-IV; GR-C	Inicial: 50 mg/12 h Mantenimiento: 100-150 mg/24 h Máxima diaria: 400 mg	Mareo Somnolencia Náuseas Nistagmo o diplopia	Bloqueo aurículoventricular (ECG previo) Pensamientos suicidas

ECG: electrocardiograma.



- **Lacosamida.** De forma similar a la eslicarbazepina, la lacosamida reduce la disponibilidad de los canales de sodio dependientes de voltaje potenciando la inactivación lenta, lo que traduce un mejor perfil de tolerabilidad e interacciones. No se dispone de evidencia sólida sobre su eficacia, pero una serie retrospectiva reportó una tasa de respuesta del 66 % en la NT refractaria⁶¹. También dispone de presentación intravenosa, por lo que puede ser útil en el tratamiento de las exacerbaciones agudas (*véase más abajo*).

Existen pequeñas series de casos que proponen otros tratamientos alternativos con muy bajo nivel de evidencia: topiramato⁶², levetiracetam^{63,64}, valproato⁶⁵, amitriptilina⁶⁶, clonazepam⁶⁷, duloxetina⁶⁸ o tocainida⁶⁹. Los anticuerpos anti-CGRP no han demostrado eficacia en la NT, evaluada en un ensayo clínico aleatorizado con erenumab frente a placebo⁷⁰.

Por lo que respecta al algoritmo terapéutico de mantenimiento, se recomienda iniciar el tratamiento con carbamazepina (200-1.200 mg/día) u oxcarbazepina (300-1.800 mg/día) y ajustar la dosis según la respuesta. Sin embargo, si el tratamiento resulta ineficaz o mal tolerado, se deben considerar otras opciones: basadas en una calidad de evidencia baja, se recomiendan gabapentina, baclofeno, lamotrigina, toxina botulínica tipo A, pregabalina, fenitoína, eslicarbazepina o lacosamida. Se pueden usar en monoterapia o combinadas con carbamazepina u oxcarbazepina en función de la respuesta y tolerancia inicial a estas. Se debe alentar a los pacientes a modificar las dosis según el dolor y los efectos secundarios, ya que son frecuentes los periodos de remisión y exacerbación, y es fundamental que lo hagan con ascensos y descensos progresivos a lo largo de varios días. No es esencial probar todos los fármacos antes de derivar al paciente a valorar un tratamiento neuroquirúrgico.

Como se ha comentado, existe un subgrupo de pacientes que presentan un dolor concomitante continuo o casi continuo entre los ataques en la rama del trigémino afectada (Burchiel tipo 2). Dado que se postula que el dolor continuo es una forma de dolor neuropático, estos pacientes podrían ser tratados con moduladores del dolor como antidepresivos (amitriptilina, duloxetina), antiepilépticos u otros, si bien los niveles de evidencia son normalmente bajos³⁵.

10.2. Tratamiento de rescate

La NT suele presentar un patrón fluctuante con periodos de remisión y exacerbación, lo que lleva a los pacientes a buscar frecuentemente ayuda en urgencias debido al aumento de la intensidad y frecuencia del dolor.

Inicialmente se recomienda ajustar el tratamiento de base a dosis óptimas y realizar una rehidratación general debido a la frecuente deshidratación causada por la incapacidad de beber o tragar. Sin embargo, a menudo el control del dolor es insuficiente, y el manejo farmacológico recomendado en estas circunstancias tiene una evidencia muy débil:

- **Lidocaína.** Se ha estudiado su administración tópica e intravenosa en varios ensayos abiertos y estudios observacionales. Estos estudios disponen de muestras pequeñas y su metodología ha sido cuestionada por la falta de aleatorización, falta de doble ciego y resultados incompletos. Tres ensayos clínicos evalúan su uso en diferentes presentaciones: espray nasal⁷¹, aplicación tópica en la mucosa oral⁷² e infusión intravenosa⁷³. Todos reportan una reducción en la intensidad del dolor, en general transitoria, sin evidenciarse efectos adversos graves. Sin embargo, se ha informado de efectos adversos graves con los anestésicos intravenosos, sobre todo efectos cardíacos, por lo que su uso se debe limitar a casos muy refractarios, aplicarse por profesionales con experiencia y con una adecuada monitorización.
- **Sumatriptán (subcutáneo).** Existe un pequeño ensayo clínico contra placebo que reportó una reducción sustancial de la intensidad del dolor, con una duración media de 8 horas y escasos efectos adversos⁷⁴.
- **Fenitoína (intravenosa).** Se han publicado varias series de casos que reportan una efectividad significativa con pocos efectos adversos^{75,76}. Un estudio prospectivo con 15 pacientes informó de que el 100 % de los pacientes presentaron mejoría del dolor 1 hora después de una infusión de 20 mg/kg de fenitoína en 14 minutos, con una persistencia de la respuesta al dolor en el 60 % de los casos a las 24 horas y en algunos casos también a los 7 días. Sin embargo, se observó un 100 % de efectos adversos, siendo los más frecuentes la hipotensión y el mareo⁷⁷.
- **Lacosamida (intravenosa).** Dispone de un mejor perfil de tolerabilidad e interacciones con respecto a la fenitoína, pero existe muy escasa evidencia de su uso en la NT. Un estudio retrospectivo en vida real reporta una efectividad del 77,8 % y una proporción de efectos secundarios de solo el 1,6 % en 63 casos⁷⁵.
- **Bloqueos anestésicos (subcutáneos).** No existen ensayos clínicos contra placebo, pero se han publicado diversas series de casos y ensayos abiertos en los que se reporta eficacia en la reducción del dolor, que en varias ocasiones es sostenida, y con un buen perfil de seguridad⁷⁸⁻⁸⁶. Las técnicas recogidas consisten en la infiltración de anestésico local, con o sin corticoide, en las emergencias de las ramas terminales del territorio afecto (nervios supraorbitario, infraorbitario, supratroclear, auriculotemporal o mentoniano), a nivel proximal (nervios maxilar o mandibular) o en los puntos gatillos identificados en la exploración.



Otras opciones intravenosas propuestas en pequeñas series incluyen valproato⁶⁵, levetiracetam^{63,64} o sulfato de magnesio^{87,88}. Se desaconseja por completo el uso de opiáceos, por su ineficacia^{3,21,23,41} y mal perfil de seguridad.

Estas estrategias pueden proporcionar una ventana temporal para la titulación de otros medicamentos o la planificación de una cirugía.

En la **figura 2** se propone un algoritmo terapéutico para el control de las exacerbaciones agudas de la NT.

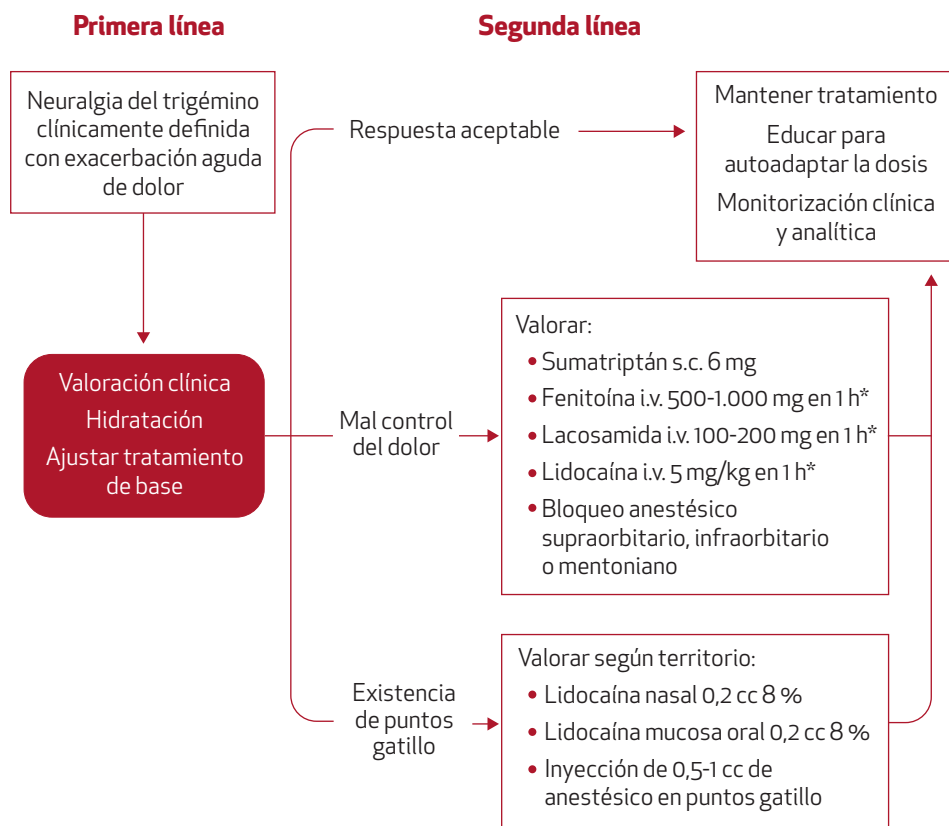


Figura 2. Algoritmo terapéutico para el tratamiento en urgencias de las exacerbaciones agudas de la neuralgia del trigémino.

*Requieren estudio electrocardiográfico previo y monitorización cardiovascular durante el tratamiento.

i.v.: vía intravenosa; s.c.: vía subcutánea.

10.3. Tratamiento quirúrgico

Alrededor del 12 % de los pacientes con NT no responden al tratamiento médico y son candidatos a cirugía⁸⁹. El momento adecuado para una intervención no está establecido, pero es razonable no demorarla en exceso, y debe considerarse tras el primer año de ausencia de respuesta o intolerancia al tratamiento médico. En general, no cabe esperar un beneficio significativo del tratamiento médico si se han probado ya fármacos de tres grupos terapéuticos distintos, con mecanismo de acción diferente, ya sea por separado o en combinación, a las dosis adecuadas y durante un periodo máximo de 3 meses en cada fármaco para determinar la falta de eficacia. Algunos autores proponen la falta de eficacia, la falta de tolerabilidad y/o la inegibilidad para un bloqueador de los canales del sodio de primera línea (carbamazepina u oxcarbazepina) como criterio suficiente de refractariedad para proponer un tratamiento quirúrgico. Parece razonable informar a los pacientes precozmente de las posibilidades terapéuticas en su conjunto. Se recomienda la creación de un comité hospitalario local y multidisciplinar de dolor craneofacial para el abordaje de los casos refractarios.

Las técnicas quirúrgicas disponibles se basan en tres métodos de intervención sobre el nervio trigémino: descompresión microvascular, técnicas ablativas percutáneas y cirugía estereotáctica.

Otra opción es la neuromodulación, y está en desarrollo la terapia con ultrasonidos focalizados de alta intensidad (HIFU). Si bien no existe una indicación absoluta para la selección de una u otra técnica, las características clínicas de la neuralgia, su etiología, la edad y las comorbilidades del paciente pueden orientar hacia una elección adecuada⁹⁰. En pacientes jóvenes con compresión neurovascular confirmada por RM se considera de elección la descompresión microvascular, mientras que las técnicas percutáneas o la radiocirugía se reservan para pacientes no operables, de mayor edad y con etiología idiopática o secundaria a EM, así como cuando han fracasado otras técnicas quirúrgicas³. La **figura 3** propone un algoritmo de manejo quirúrgico de esta entidad.

Se resume a continuación la evidencia para cada una de las técnicas:

- **Descompresión microvascular.** Este procedimiento implica la liberación del nervio trigémino del contacto con los vasos sanguíneos implicados mediante una cirugía abierta de la fosa posterior con trasposición de los vasos y colocación de fragmentos de teflón y fijación con fibrina. Estudios comparativos han

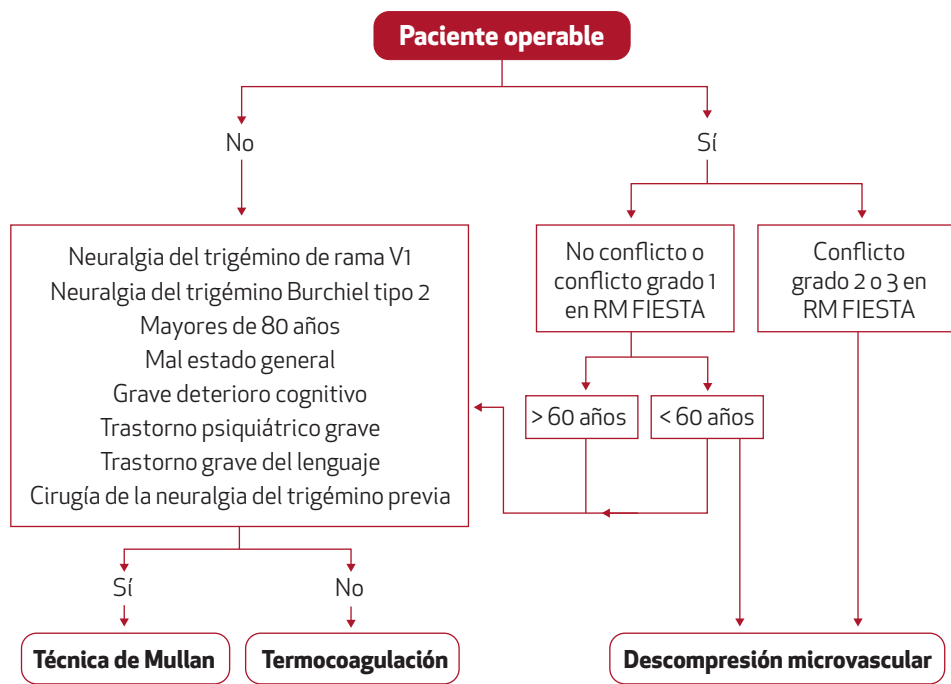


Figura 3. Propuesta de algoritmo de toma de decisiones quirúrgicas en la neuralgia del trigémino.

RM: resonancia magnética.

demostrado una mayor eficacia sostenida en comparación con las otras técnicas, con un 77 % (rango 62-89 %) de pacientes libres de dolor sin medicación a lo largo del seguimiento (68-88 % a 1-2 años y 61-80 % a 4-5 años)⁴¹. Aunque las complicaciones asociadas son de baja incidencia, pueden ser moderadas (parálisis de pares craneales 4 %, pérdida auditiva 1,8 % o hipoestesia facial 3 %) o graves (ictus 0,6 %, anestesia dolorosa 0,02 %, meningitis 0,4 % o muerte 0,3 %)^{23,90}. Se recomienda realizarla por equipos con gran experiencia.

En casos de NT idiopática, donde no se ha demostrado conflicto neurovascular por RM, la indicación de descompresión microvascular es más controvertida, pues las tasas de éxito son menores que en pacientes con NT clásica²³ (**NE-IV**). Por lo tanto, las recomendaciones actuales sugieren considerar técnicas ablativas si no se evidencia contacto neurovascular^{41,90}, excepto en menores de 60 años, con bajo riesgo quirúrgico, especialmente si hay una compresión de grado I.

- **Técnicas ablativas percutáneas.** Implican la introducción de una cánula a través del foramen oval y la posterior lesión controlada del ganglio o raíz del trigémino mediante diferentes métodos:

- **Termocoagulación (radiofrecuencia térmica).** Se precisa la colaboración del paciente o una monitorización neurofisiológica para identificar la rama a tratar, donde se aplica una radiofrecuencia térmica controlada. No se recomienda en la NT de rama V1 por la posibilidad de que provoque un déficit sensitivo que afecte a la córnea.
- **Compresión con balón (técnica de Mullan).** Se realiza bajo radioscopia y anestesia general, pues no precisa la colaboración del paciente. Se introduce una sonda con un balón de Fogarty a través del foramen oval, se hincha con contraste para provocar una presión controlada durante 1 y 2 minutos y se procede a la retirada. Típicamente, durante el hinchado se visualiza en la radioscopia el balón en forma de pera invertida o de reloj de arena en el *cavum* de Meckel. El hinchado del balón puede comportar bradicardia y crisis/emergencia hipertensiva.
- **Rizotomía química percutánea retrogasseriana con glicerol.** Consiste en la inyección de 0,2-0,5 cc de glicerol tras acceder al ganglio de Gasser con una aguja espinal a través del agujero oval, con anestesia local y realizando previamente una cisternografía con contraste. Sus principales desventajas son que el dolor puede tardar en mejorar de 7 a 19 días, los fracasos iniciales son elevados y existe un alto grado de posibilidad de recurrencia. Esta técnica está totalmente en desuso, pero puede indicarse en la NT de rama V1 y en NT bilaterales por EM⁹¹. Los análisis globales han reportado que, con un seguimiento de 3 a 11 años, el 68 % (rango 55-80 %) de los pacientes (n = 755) permanecen libres de dolor después de la compresión con balón, el 58 % (26-82 %) (n = 4.533) después de la termocoagulación por radiofrecuencia y el 28 % (19-58 %) (n = 289) después de la inyección de glicerol. Las complicaciones más comunes incluyen hipoestesia facial (19 %), hipoestesia corneal (5 %) y debilidad motora trigeminal (5 %), que suelen ser de tipo transitorio en el caso de la compresión con balón y la inyección de glicerol, pero pueden ser más graves y duraderas tras la termocoagulación por radiofrecuencia. La meningitis (0,7 %) y la anestesia dolorosa (0,5 %) son complicaciones raras pero graves^{3,23,35,41,92}.
- **Radiocirugía estereotáctica.** Se trata de la única técnica no invasiva pero destructiva que dirige un haz de radiación focalizado hacia la ZER del trigémino para lograr un efecto similar a las técnicas ablativas percutáneas. A diferencia de las técnicas previamente descritas, el alivio del dolor tras la cirugía estereotáctica no es inmediato y suele ocurrir entre 6 y 8 semanas tras la intervención. En una revisión con más de 6400 pacientes se ha analizado el beneficio de las distintas modalidades, reportando una eficacia similar entre ellas: Gamma Knife 53 %, acelerador lineal 49 % y CyberKnife 56 %. La tasa de recurrencia es del 24-32 %. Dos estudios han informado



de que el 30-45 % de los pacientes tratados se mantuvieron sin dolor ni fármacos durante un seguimiento de 10 años. El efecto adverso más frecuente es la hipoestesia trigeminal (0-68 %). Otros son: disestesias, parestesias, sequedad ocular, dolor por desaferentización y queratitis⁹³. Por lo general, se puede repetir la técnica en caso de recurrencia del dolor.

Varios metaanálisis han mostrado que la cirugía de descompresión microvascular es más eficaz en el control del dolor a corto y a largo plazo (96 %) que la radiocirugía estereotáctica (71%) y además es más barata. Por ello, la radiocirugía se reserva para pacientes con contraindicación para la cirugía o en pacientes con EM⁹⁴⁻⁹⁷.

Se ha reportado el uso de otras técnicas:

- **HIFU.** Se trata de una terapia no invasiva, pero lesional, aprobada en la actualidad para el tratamiento de dolor neuropático refractario. Consiste en la aplicación de ultrasonidos a nivel talámico. Aunque prometedora, su eficacia está basada en casos aislados y no está establecido por completo su lugar en el algoritmo terapéutico⁹⁸.
- **Neuromodulación:**
 - **Estimulación cortical motora.** Se indica en la NTD y el dolor neuropático central. Bajo anestesia, se realiza una craneotomía guiada por un neuronavegador y se localiza el área de la mano mediante potenciales evocados somatosensoriales intraoperatorios. Los electrodos, generalmente cuatro en una placa, se pueden fijar a nivel epidural o subdural, y se conectan a un generador subclavicular mediante la tunelización subcutánea del cableado. La eficacia se sustenta en pequeñas series de pacientes que, incluyendo un total de unos 50 sujetos con un seguimiento inferior a 40 meses, informan de una reducción del 50 % del dolor en el 45-75 % de los pacientes. Las complicaciones observadas son infección, hematoma epidural, convulsiones y efectos adversos cognitivos⁹⁹.
 - **Estimulación talámica.** La estimulación cerebral profunda en la NT es excepcional y se ha realizado en casos secundarios a EM y posherpética, o en dolor facial por desaferentización. En otras ocasiones se habla de NT intratable, sin más. El objetivo habitual es el núcleo ventroposteromedial del tálamo o la sustancia gris periventricular/periacueductal, o ambos. Consigue una reducción del dolor en el 37-75 % en 15 casos comunicados con un seguimiento inferior a 30 meses¹⁰⁰.

La **tabla VI** muestra la eficacia y seguridad reportadas de las técnicas quirúrgicas más empleadas para la NT^{23,41,101,102} (**NE-II**).

Tabla VI. Eficacia y seguridad de las técnicas quirúrgicas más empleadas en la neuralgia del trigémino

Técnica	n	Respuesta inicial	Respuesta largo plazo (años)	Efectos secundarios
Descompresión microvascular	5.149	92 % (75-98 %)	77 % (62-89 %) (3-11 años)	Hipoestesia (3 %), parestesias (2-7 %), disestesias (2-7 %), anestesia dolorosa (0,02 %), parálisis facial (0-1 %), diplopia (0,5-1 %), alteración auditiva (1,8 %), ataxia (0,8-4,5 %), fuga de LCR (2-17 %), ictus (0,6 %), meningitis (0,4 %), mortalidad (0,3 %)
Termocoagulación por radiofrecuencia	7.483	94 % (81-98 %)	58 % (26-82 %) (3-9 años)	Parestesias (11-93 %), disestesias (1-24 %), anestesia dolorosa (1,5-6,6 %), alteración del reflejo corneal (1-35 %), queratitis (0,6-2,5 %), debilidad maseterina (4-10 %), alteración lacrimal (20 %), alteración salival (20 %), alteración auditiva (0,4 %), diplopia (0,2-4 %), fuga de LCR (0,1-0,2 %), meningitis (0,3 %), mortalidad (0-0,2 %)
Compresión con balón	1.404	96 % (82-100 %)	68 % (55-80 %) (4-11 años)	Parestesias (4-77 %), debilidad maseterina (4-17 %), meningitis (33 %), mortalidad (0-0,02 %)
Rizotomía con glicerol	1.331	70 % (42-84 %)	28 % (19-58 %) (4-8 años)	Parestesias (6-30 %), disestesias (1-20 %), anestesia dolorosa (0,8 %), queratitis (5 %), debilidad maseterina (4 %), meningitis (1,5 %)
Radiocirugía estereotáctica	6.461	Gamma Knife: 53 % (29-100 %) Acelerador lineal (LINAC): 49 % (17-76 %) CyberKnife: 53 % (40-72 %)	30-45,3 % (10 años)	Hipoestesia (0-68 %), disestesias, parestesias, ojo seco, dolor por desaferentización, queratitis

LCR: líquido cefalorraquídeo.



11. NEUROPATÍA TRIGEMINAL DOLOROSA

La diferenciación sindrómica entre neuralgia y neuropatía trigeminal tiene como objeto distinguir de forma pragmática afecciones con etiologías, cuadros clínicos y manejos diferentes, aunque no siempre se base en criterios fisiopatológicos exactos. El conjunto de enfermedades englobadas en el concepto de *neuropatía trigeminal dolorosa* (NTD) se clasifican en el epígrafe 13.1.2. de la CIC-3¹ y se define como dolor en una o más ramas del nervio trigémino, indicativo de daño neural.

El dolor primario suele ser continuo o casi continuo y descrito como urente, constrictivo, como una parestesia. Pueden superponerse paroxismos, pero no es lo predominante. Existen, además, déficits sensitivos clínicamente detectables en áreas anatómicas congruentes, y es frecuente la alodinia y la hiperalgnesia al frío (tal y como define la IASP el dolor de tipo neuropático). Estas áreas alodínicas suelen ser mucho mayores que los puntos gatillos descritos en la NT.

La clasificación admite los siguientes subtipos de NTD:

- **NTD atribuida a herpes zóster.** Por definición dura menos de 3 meses. La relación con la infección por el virus de la varicela zóster se debe demostrar bien por un brote de vesículas en el territorio, por su hallazgo en líquido cefalorraquídeo mediante la reacción en cadena de la polimerasa o bien mediante inmunofluorescencia para el antígeno del virus de la varicela zóster o reacción en cadena de la polimerasa para ADN viral en la base de las lesiones (biopsia de piel). En el 10-15 % de las infecciones agudas se afecta el ganglio de Gasser, siendo la división oftálmica la más dañada (80 %) ¹⁰³. El dolor puede aparecer sin afectación cutánea (*zoster sine herpette*), en cuyo caso se debe demostrar la infección por alguna de las técnicas indicadas ¹⁰⁴. Los herpes oculares pueden asociarse a alteraciones de otros nervios craneales adyacentes. Es más frecuente en inmunodeprimidos (10 % en pacientes con linfomas, 25 % en aquellos con enfermedad de Hodgkin). El dolor suele ser punzante, hormigueante, fulgurante o sordo, y acompañarse de alodinia. El manejo de esta patología incluye el uso de antivirales sistémicos, normalmente aciclovir, vanciclovir o valaciclovir por vía oral, considerándose el uso intravenoso en pacientes inmunosuprimidos. También se deben extremar los cuidados locales a nivel corneal y utilizar analgesia en función de la evolución del caso. Los estudios en general son de baja calidad, con grados de recomendación limitados ¹⁰⁵.
- **NTD posherpética.** Por definición es aquel dolor que dura más de 3 meses tras la infección aguda por el virus de la varicela zóster y guarda una relación

temporal congruente con la misma. En ocasiones el dolor puede aparecer tras la infección aguda, y en estos casos habrá que buscar cicatrices cutáneas de la misma o realizar una adecuada anamnesis. Aunque se sigue admitiendo el concepto de *neuralgia posherpética*, realmente se trata de una neuropatía o una neuronopatía, habiéndose descrito cambios en la raíz, el ganglio y el propio nervio, así como en el complejo trigeminal troncoencefálico. Su aparición es epidemiológicamente más frecuente en ancianos y en la primera rama. El dolor suele ser de tipo quemazón y prurito ocasionalmente muy intenso y molesto. Es frecuente la hipoestesia y la alodinia mecánica dinámica o reacciones dolorosas exacerbadas a estímulos térmico y/o puntiformes. En su tratamiento, los fármacos de elección son la gabapentina o la pregabalina. El uso de alternativas como amitriptilina, duloxetina o venlafaxina y otros neuromoduladores (carbamazepina, oxcarbazepina, valproato sódico o lamotrigina) está basado en series de casos o en su utilidad en otros síndromes de dolor neuropático. Pueden ser alternativas para emplearlas en politerapia o en pacientes con contraindicaciones para fármacos de primera línea. Otras opciones incluyen capsaicina tópica, parches de lidocaína, toxina botulínica o bloqueos. En casos refractarios hay experiencias puntuales con estimuladores implantados quirúrgicamente a nivel periférico o central¹⁰⁶.

- **NTD postraumática.** Antes llamada *anestesia dolorosa*. El diagnóstico de esta entidad requiere la presencia de signos de disfunción del nervio positivos y/o negativos y una relación temporal con un traumatismo no más de 6 meses antes. El traumatismo puede ser mecánico, pero también térmico, eléctrico, químico o por radiación, y, por tanto, puede tener una etiología yatrógena y aparecer tras una cirugía ablativa del nervio (y, en consecuencia, coexistir con una NT como tal). El fenotipo del dolor suele ser muy variable, oscilando entre lo paroxístico y lo continuo. El manejo incluye fármacos moduladores del dolor, como se ha sido descrito en otros lugares de este manual.
- **NTD atribuida a otros trastornos.** Se incluyen aquí afecciones como la EM, tumores o conectivopatías, entre otras. La diferenciación con una NT puede basarse solamente en sus rasgos clínicos (dolor espontáneo, dolor evocado, dolor continuo y déficits sensoriales). En enfermedades autoinmunes y en los casos hereditarios es frecuente que sea bilateral, aunque su inicio suele ser asimétrico o asíncrono. Los reflejos trigeminales son tardíos o inexistentes, y en ocasiones la RM puede ser normal. El manejo dependerá de la etiología concreta, pudiéndose hacer un abordaje general del dolor neuropático con el arsenal terapéutico utilizado en otras patologías, si bien no existen ensayos controlados.
- **NTD idiopática.** Aglutina el resto de casos en los que no se identifica un agente causal.



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. Latorre G, González-García N, García-Ull J, et al. Diagnosis and treatment of trigeminal neuralgia: Consensus statement from the Spanish Society of Neurology's Headache Study Group. Neurologia (Engl Ed). 2023 Jun;38 Suppl 1:S37-S52.
4. Antonaci F, Arceri S, Rakusa M, et al.; Headache and Pain Scientific Panels of the European Academy of Neurology (EAN). Pitfalls in recognition and management of trigeminal neuralgia. J Headache Pain. 2020 Jun 30;21(1):82.
5. Mueller D, Obermann M, Yoon MS, et al. Prevalence of trigeminal neuralgia and persistent idiopathic facial pain: A population-based study. Cephalalgia. 2011;31:1542.
6. Koopman JS, Dieleman JP, Huygen FJ, de Mos M, Martin CG, Sturkenboom MC. Incidence of facial pain in the general population. Pain. 2009;147:122-7.
7. Maarbjerg S, Gozalov A, Olesen J, Bendtsen L. Trigeminal neuralgia: A prospective systematic study of clinical characteristics in 158 patients. Headache. 2014;54:1574-82.
8. De Stefano G, Litewczuk D, Mollica C, et al. Sex differences in trigeminal neuralgia: a focus on radiological and clinical characteristics. Neurol Sci. 2023 Dec;44(12):4465-72.
9. Houshi S, Tavallaei MJ, Barzegar M, et al. Prevalence of trigeminal neuralgia in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. Mult Scler Relat Disord. 2022 Jan;57:103472.
10. Mousavi SH, Lindsey JW, Gupta RK, Wolinsky JS, Lincoln JA. Trigeminal neuralgia in multiple sclerosis: Association with demyelination and progression. Mult Scler Relat Disord. 2023 Jun;74:104727.
11. Tohyama S, Oh J, Timm M, et al. Should trigeminal neuralgia be considered a clinically isolated syndrome? Mult Scler. 2023 Apr;29(4-5):637-41.
12. Rabadi MH. Multiple sclerosis relapse presenting as trigeminal neuralgia. Radiol Case Rep. 2024 Jun 5;19(8):3545-7.
13. Fernández Rodríguez B, Simonet C, Cerdán DM, et al. Familial classic trigeminal neuralgia. Neurologia. 2019;34:229-33.
14. Wang A, Song Z, Zhang X, et al. MARS1 mutations linked to familial trigeminal neuralgia via the integrated stress response. J Headache Pain. 2023 Jan 14;24(1):4.
15. Zakrzewska JM, Wu J, Mon-Williams M, Phillips N, Pavitt SH. Evaluating the impact of trigeminal neuralgia. Pain. 2017;158:1166-74.

16. Wu TH, Hu LY, Lu T, et al. Risk of psychiatric disorders following trigeminal neuralgia: A nationwide population-based retrospective cohort study. *J Headache Pain*. 2015;16:64.
17. Campbell WW, Barohn RJ, Col L, Ziegler D. DeJong's. *The Neurologic Examination*. 8th edition. Wolters Kluwer; 2020.
18. Huff T, Weisbrod LJ, Daly DT. Neuroanatomy, Cranial Nerve 5 (Trigeminal). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. 2024 Apr 20.
19. Gambeta E, Chichorro JG, Zamponi WG. Trigeminal neuralgia: An overview from pathophysiology to pharmacological treatments. *Mol Pain*. 2020;16:1744806920901890.
20. Devor M, Amir R, Rappaport ZH. Pathophysiology of trigeminal neuralgia: The ignition hypothesis. *Clin J Pain*. 2002;18:4-13.
21. Maarbjerg S, di Stefano G, Bendtsen L, Cruccu G. Trigeminal neuralgia: Diagnosis and treatment. *Cephalalgia*. 2017;37:648-57.
22. Love S. Trigeminal neuralgia: Pathology and pathogenesis. *Brain*. 2001;124:2347-60.
23. Bendtsen L, Zakrzewska JM, Heinskou TB, et al. Advances in diagnosis, classification, pathophysiology, and management of trigeminal neuralgia. *Lancet Neurol*. 2020;19:784-96.
24. Bjerring B, Maarbjerg S, Heinskou T, et al. Comparison of the blink reflex in classical and idiopathic trigeminal neuralgia. *Cephalalgia*. 2023 Jul;43(7):3331024231191136.
25. Burchiel KJ. A new classification for facial pain. *Neurosurgery*. 2003 Nov;53(5):1164-6; discussion 1166-7.
26. Kress B, Schlindler M, Rasche D, Hähnel S, Tronnier V, Sartor K. Trigeminal neuralgia: How often are trigeminal-nerve vessel contacts found by MRI in normal volunteers? *Rofo*. 2006;178:313-5.
27. Blitz AM, Northcutt B, Shin J, et al. Contrast-enhanced CISS imaging for evaluation of neurovascular compression in trigeminal neuralgia: Improved correlation with symptoms and prediction of surgical outcomes. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2018;39:1724-32.
28. Jannetta PJ. Arterial compression of the trigeminal nerve at the pons in patients with trigeminal neuralgia. *J Neurosurgery*. 1967;26:159-62.
29. Cruccu G, Gronseth G, Alksne J, et al.; American Academy of Neurology Society; European Federation of Neurological Society. AAN-EFNS guidelines on trigeminal neuralgia management. *Eur J Neurol*. 2008;15:1013-28.
30. Leclercq D, Thiebaut JB, Héran F. Trigeminal neuralgia. *Diagn Interv Imaging*. 2013;94:993-1001.
31. Brisman R. Trigeminal neuralgia and multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 1987;44:379-81.
32. Di Stefano G, Maarbjerg S, Nurmikko T, Truini A, Cruccu G. Triggering trigeminal neuralgia. *Cephalalgia*. 2018;38:1049-56.



33. Maarbjerg S, Gozalov A, Olesen J, Bendtsen L. Concomitant persistent pain in classical trigeminal neuralgia: Evidence for different subtypes. *Headache*. 2014;54:1173-83.
34. Truini A, García-Larrea L, Cruccu G. Reappraising neuropathic pain in humans: How symptoms help disclose mechanisms. *Nat Rev Neurol*. 2013;9:572-82.
35. Cruccu G, Di Stefano G, Truini A. Trigeminal neuralgia. *N Engl J Med*. 2020;383:754-62.
36. Maarbjerg S, Gozalov A, Olesen J, Bendtsen L. Concomitant persistent pain in classical trigeminal neuralgia--evidence for different subtypes. *Headache*. 2014;54:1173.
37. Pareja JA, Cuadrado ML, Caminero AB, Barriga FJ, Barón M, Sánchez-del-Río M. Duration of attacks of first division trigeminal neuralgia. *Cephalalgia*. 2005;25:305-8.
38. Sjaastad O, Pareja JA, Zukerman E, et al. Trigeminal neuralgia. clinical manifestations of first division involvement. *Headache*. 1997;37:346-57.
39. Lambu G, et al. Trigeminal neuralgia: a practical guide. *Pract Neurol* 2021;21:392-402.
40. Cruccu G. Trigeminal Neuralgia. *Continuum (Minneap Minn)*. 2017;23:396.
41. Bendtsen L, Zakrzewska JM, Abbott J, et al. European Academy of Neurology guideline on trigeminal neuralgia. *Eur J of Neurol*. 2019;26:831-8.
42. Ho CC, Khan SA, Whealy MA. Trigeminal neuralgia. Up to Date. 2024.
43. Ruiz-Juretschke F, Guzmán-de-Villoria JG, García-Leal R, Sañudo JR. Predictive value of magnetic resonance imaging for identifying neurovascular compressions in trigeminal neuralgia. *Neurología*. 2019;34:510-9.
44. Gilkey SJ, Plaza-Villegas F. Evaluation and management of orofacial pain. *JAAPA*. 2017;30:16-22.
45. DiStefano G, De Stefano G, Leone C, et al. Real-world effectiveness and tolerability of carbamazepine and oxcarbazepine in 354 patients with trigeminal neuralgia. *Eur J Pain*. 2021 May;25(5):1064-71.
46. Tyler-Kabara EC, Kassam AB, Horowitz MH, et al. Predictors of outcome in surgically managed patients with typical and atypical trigeminal neuralgia: comparison of results following microvascular decompression. *J Neurosurg*. 2002 Mar;96(3):527-31.
47. Campbell FG, Graham JG, Zilkha KJ. Clinical trial of carbamazepine (tegretol) in trigeminal neuralgia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1966 Jun;29(3):265-7.
48. Nicol CF. A four year double-blind study of tegretol(r) in facial pain. *Headache*. 1969 Apr;9(1):54-7.
49. Liebel J, Menger N, Langohr H. Oxcarbazepine in der Behandlung der Trigeminalneuralgie. *Nervenheilkunde*. 2001;20: 461-5.
50. Sanchez-Larsen A, Sopelana D, Diaz-Maroto I, et al. Assessment of efficacy and safety of eslicarbazepine acetate for the treatment of trigeminal neuralgia. *Eur J Pain*. 2018 Jul;22(6):1080-7.
51. Zakrzewska JM, Chaudhry Z, Nurmikko TJ, Patton DW, Mullens LE. Lamotrigine (lamictal) in refractory trigeminal neuralgia: results from a double-blind placebo controlled crossover trial. *Pain*. 1997 Nov;73(2):223-30.

52. Fromm GH, Terrence CF, Chattha AS. Baclofen in the treatment of trigeminal neuralgia: double-blind study and long-term follow-up. *Ann Neurol.* 1984 Mar;15(3):240-4.
53. Yuan M, Zhou HY, et al. Efficacy and safety of gabapentin vs. Carbamazepine in the treatment of trigeminal neuralgia: A meta-analysis. *Pain Pract.* 2016 Nov;16(8):1083-91.
54. Obermann M, Yoon MS, Sensen K, Maschke M, Diener HC, Katsarava Z. Efficacy of Pregabalin in the Treatment of Trigeminal Neuralgia. *Cephalalgia.* 2008 Feb;28(2):174-81.
55. Pérez C, Navarro A, Saldaña MT, Martínez S, Rejas J. Patient-Reported Outcomes in Subjects with Painful Trigeminal Neuralgia Receiving Pregabalin: Evidence from Medical Practice in Primary Care Settings. *Cephalalgia.* 2009 Jul;29(7):781-90.
56. Pérez C, Saldaña MT, Navarro A, Martínez S, Rejas J. Trigeminal Neuralgia Treated With Pregabalin in Family Medicine Settings: Its Effect on Pain Alleviation and Cost Reduction. *J Clin Pharmacol.* 2009 May;49(5):582-90.
57. Di Stefano G, Truini A. Pharmacological treatment of trigeminal neuralgia. *Expert Rev Neurother.* 2017 Oct;17(10):1003-11.
58. Morra ME, Elgebaly A, Elmaraezy A, et al. Therapeutic efficacy and safety of Botulinum Toxin A Therapy in Trigeminal Neuralgia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Headache Pain.* 2016 Dec;17(1):63.
59. Lechin F, van der Dijs B, Lechin ME, et al. Pimozide Therapy for Trigeminal Neuralgia. *Arch Neurol.* 1989 Sep;46(9):960-3.
60. Keppel Hesselink, J, Schatman M. Phenytoin and carbamazepine in trigeminal neuralgia: marketing-based versus evidence-based treatment. *J Pain Res.* 2017 Jul 17;10:1663-6.
61. Muñoz-Vendrell A, Tena-Cucala R, Campoy S, et al. Oral lacosamide for the treatment of refractory trigeminal neuralgia: A retrospective analysis of 86 cases. *Headache.* 2023 Apr;63(4):559-64.
62. Domingues RB, Kuster GW, Aquino CC. Treatment of trigeminal neuralgia with low doses of topiramate. *Arq Neuropsiquiatr.* 2007 Sep;65(3B):792-4.
63. Jorns TP, Johnston A, Zakrzewska JM. Pilot study to evaluate the efficacy and tolerability of levetiracetam (Keppra®) in treatment of patients with trigeminal neuralgia. *Eur J Neurol.* 2009 Jun;16(6):740-4.
64. Mitsikostas DD, Pantes GV, Avramidis TG, et al. An observational trial to investigate the efficacy and tolerability of levetiracetam in trigeminal neuralgia. *Headache.* 2010 Sep;50(8):1371-7.
65. Peiris JB, Perera GL, Devendra SV, Lionel ND. Sodium valproate in trigeminal neuralgia. *Med J Aust.* 1980 Sep 6;2(5):278.
66. Do TM, Unis GD, Kattar N, Ananth A, McCoul ED. Neuromodulators for Atypical Facial Pain and Neuralgias: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Laryngoscope.* 2021 Jun;131(6):1235-53.
67. Smirne S, Scarlato G. Clonazepam in cranial neuralgias. *Med J Aust.* 1977;1(4):93-4.



68. Anand KS, Dhikav V, Prasad A, Shewtengna. Efficacy, safety and tolerability of duloxetine in idiopathic trigeminal neuralgia. *J Indian Med Assoc.* 2011;109(4):264-6.
69. Lindström P, Lindblom U. The analgesic effect of tocainide in trigeminal neuralgia. *Pain.* 1987;28(1):45-50.
70. Schott Andersen AS, Maarbjerg S, Noory N, et al. Safety and efficacy of erenumab in patients with trigeminal neuralgia in Denmark: a double-blind, randomised, placebo-controlled, proof-of-concept study. *Lancet Neurol.* 2022;21(11):994-1003.
71. Kanai A, Suzuki A, Kobayashi M, Hoka S. Intranasal lidocaine 8% spray for second-division trigeminal neuralgia. *Br J Anaesth.* 2006;97(4):559-63.
72. Niki Y, Kanai A, Hoshi K, Okamoto H. Immediate analgesic effect of 8% lidocaine applied to the oral mucosa in patients with trigeminal neuralgia. *Pain Med.* 2014;15(5):826-31.
73. Stavropoulou E, Argyra E, Zis P, Vadalouca A, Siafaka I. The effect of intravenous lidocaine on trigeminal neuralgia: a randomized double blind placebo controlled trial. *ISRN Pain.* 2014;2014:1-5.
74. Kanai A, Saito M, Hoka S. Subcutaneous sumatriptan for refractory trigeminal neuralgia. *Headache.* 2006;46(4):574-7.
75. Muñoz-Vendrell A, Teixidor S, Sala-Padró J, Campoy S, Huerta-Villanueva M. Intravenous lacosamide and phenytoin for the treatment of acute exacerbations of trigeminal neuralgia: a retrospective analysis of 144 cases. *Cephalalgia.* 2022;42(10):1031-8.
76. Schnell S, Marrodan M, Acosta JN, Bonamico L, Goicochea MT. Trigeminal neuralgia crisis – intravenous phenytoin as acute rescue treatment. *Headache.* 2020;60(10):1–7. doi:10.1111/head.13963
77. Andersen ASS, Heinskou TB, Asghar MS, et al. Intravenous fosphenytoin as treatment for acute exacerbation of trigeminal neuralgia: a prospective systematic study of 15 patients. *Cephalalgia.* 2022;42(11-12):1138-47.
78. Almeida A. Effectiveness of the association between carbamazepine and peripheral analgesic block with ropivacaine for the treatment of trigeminal neuralgia. *J Pain Res.* 2010;2010:1-5.
79. Balta S, Köknel Talu G. Clinical effectiveness of peripheral nerve blocks with lidocaine and corticosteroid in patients with trigeminal neuralgia. *Agri.* 2021 Oct;33(4):237-42.
80. Ertilav E, Aydın ON. Evaluation of the effectiveness duration of peripheral blocks applied with high concentration local anesthetic and steroid in trigeminal neuralgia. *Agri.* 2022 Oct;34(4):264-71.
81. Goto F, Ishizaki K, Yoshikawa D, Obata H, Arii H, Terada M. The long lasting effects of peripheral nerve blocks for trigeminal neuralgia using a high concentration of tetracaine dissolved in bupivacaine. *Pain.* 1999;79(1):101-3.
82. Han KR, Kim C, Chae YJ, Kim DW. Efficacy and safety of high concentration lidocaine for trigeminal nerve block in patients with trigeminal neuralgia. *Int J Clin Pract.* 2007;62(2):248-54.

83. Jacques N, Karoutsos S, Marais L, Nathan-Denizot N. Quality of life after trigeminal nerve block in refractory trigeminal neuralgia: a retrospective cohort study and literature review. *J Int Med Res.* 2022;50(10):030006052211320.
84. Perloff MD, Chung JS. Urgent care peripheral nerve blocks for refractory trigeminal neuralgia. *Am J Emerg Med.* 2018;36(11):2058-60.
85. Seo HJ, Park CK, Choi MK, Ryu J, Park BJ. Clinical outcome of percutaneous trigeminal nerve block in elderly patients in outpatient clinics. *J Korean Neurosurg Soc.* 2020;63(6):814-20.
86. DiStani F, Ojango C, Dugoni D, et al. Combination of pharmacotherapy and lidocaine analgesic block of the peripheral trigeminal branches for trigeminal neuralgia: a pilot study. *Arq Neuropsiquiatr.* 2015;73(8):660-4.
87. Arai YCP, Hatakeyama N, Nishihara M, Ikeuchi M, Kurisuno M, Ikemoto T. Intravenous lidocaine and magnesium for management of intractable trigeminal neuralgia: a case series of nine patients. *J Anesth.* 2013;27(6):960-2.
88. Soleimanpour H, Aghamohammadi D, Ghaffarzad A, Golzari SE, Safari S, Soleimanpour M. Novel treatment in refractory tic douloureux. *J Clin Anesth.* 2014;26(6):495-6.
89. Zakrzewska JM, Wu N, Lee JYK, Werneburg B, Hoffman D, Liu Y. Characterizing treatment utilization patterns for trigeminal neuralgia in the United States. *Clin J Pain.* 2018;34(8):691-9.
90. Bick SKB, Eskandar EN. Surgical treatment of trigeminal neuralgia. *Neurosurg Clin N Am.* 2017;28(3):429-38.
91. Pickett GE, Bisnaire D, Ferguson GG. Percutaneous retrogasserian glycerol rhizotomy in the treatment of tic douloureux associated with multiple sclerosis. *Neurosurgery.* 2005;56(3):537-45; discussion 537-45.
92. Pollock BE. Surgical management of medically refractory trigeminal neuralgia. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2012;12(2):125-31.
93. Tuleasca C, Régis J, Sahgal A, et al. Stereotactic radiosurgery for trigeminal neuralgia: a systematic review. *J Neurosurg.* 2018;130(3):733-57.
94. Ali SMS, Shafique MA, Mustafa MS, et al. Effectiveness of gamma knife radiosurgery in the management of trigeminal neuralgia associated with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurg Rev.* 2023;47(1):12.
95. Alizadeh Y, Hayak H, Khoshnevisan A. Microvascular decompression versus gamma knife surgery in patients with drug-resistant trigeminal neuralgia: a systematic review and meta-analysis. *World Neurosurg.* 2022;167:67-73.
96. Rheume AR, Pietrosanu M, Ostertag C, Sankar T. Repeat Surgery for Recurrent or Refractory Trigeminal Neuralgia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg.* 2024 May;185:370-380.e2.
97. Sharma R, Phalak M, Katiyar V, Borkar S, Kale SS, Mahapatra AK. Microvascular decompression versus stereotactic radiosurgery as primary treatment modality for trigeminal neuralgia: A systematic review and meta-analysis of prospective comparative trials. *Neurol India.* 2018 May-Jun;66(3):688-94.



98. Ma Y, Hsu G, Zhang F. The applicability and efficacy of magnetic resonance-guided high intensity focused ultrasound system in the treatment of primary trigeminal neuralgia. *Med Hypotheses*. 2020 Jun;139:109688.
99. Weber K. Neuromodulation and Devices in Trigeminal Neuralgia. *Headache*. 2017 Nov;57(10):1648-53.
100. Belvis R, Irimia P, Seijo-Fernández F, et al. Neuromodulation in headache and craniofacial neuralgia: guidelines from the Spanish Society of Neurology and the Spanish Society of Neurosurgery. *Neurologia (Engl Ed)*. 2021 Jan-Feb;36(1):61-79.
101. Holste K, Chan AY, Rolston JD, Englot DJ. Pain Outcomes Following Microvascular Decompression for Drug-Resistant Trigeminal Neuralgia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neurosurgery*. 2020 Feb 1;86(2):182-90.
102. Kalkanis SN, Eskandar EN, Carter BS, Barker FG 2nd. Microvascular decompression surgery in the United States, 1996 to 2000: mortality rates, morbidity rates, and the effects of hospital and surgeon volumes. *Neurosurgery*. 2003 Jun;52(6):1251-61; discussion 1261-2.
103. Liesegang TJ. Herpes zoster ophthalmicus. Natural history, risk factors, clinical presentation, and morbidity. *Ophthalmology*. 2008;115(2 suppl.):S3-12.
104. Haanpää M, Dastidar P, Weinberg A, et al. Characteristics of cerebrospinal fluid and magnetic resonance imaging findings in patients with acute herpes zoster. *Neurology*. 1998;51:1405-11.
105. Litt J, Cunningham AL, Arnalich-Montiel F, Parikh R. Herpes Zoster Ophthalmicus: Presentation, Complications, Treatment, and Prevention. *Infect Dis Ther*. 2024 Jul;13(7):1439-59.
106. Niemeyer CS, Harlander-Locke M, Bubak AN, Rzasa-Lynn R, Birlea M. Trigeminal Postherpetic Neuralgia: From Pathophysiology to Treatment. *Curr Pain Headache Rep*. 2024 Apr;28(4):295-306.

OTRAS CEFALEAS SECUNDARIAS

11

Coordinadores

M. Huerta Villanueva y C. González Oria

Autores

A. Mínguez-Olaondo y C. Nieves Castellanos



1. INTRODUCCIÓN

La 3ª edición de la Clasificación Internacional de Cefaleas (CIC-3)¹ divide las cefaleas en dos grandes grupos: las *cefaleas primarias*, definidas por unos criterios diagnósticos, en los que la cefalea constituye una patología *per se*, y las *cefaleas secundarias*, en las que la cefalea se atribuye a otros trastornos al existir evidencia de una relación causal o estrecha relación temporal con tales trastornos que pueden producir cefalea. En general, los criterios diagnósticos de estas cefaleas en la CIC-3 se estructuran como se muestra en la **tabla I**.

Sin embargo, los pacientes con frecuencia sufren cefaleas primarias de base preexistentes y los trastornos causantes de cefaleas secundarias pueden empeorar la frecuencia, la gravedad o cronificar una cefalea primaria. Si dicho empeoramiento guarda una estrecha relación temporal, se deberían asignar tanto el diagnóstico primario como el secundario.

Con frecuencia, las características clínicas de las cefaleas secundarias están poco definidas en la literatura especializada y solo en ocasiones presentan características más específicas, como la presentación aguda con máxima intensidad en los primeros minutos (en trueno) en varias cefaleas vasculares, o la aparición en relación con maniobras de Valsalva en la cefalea atribuida a la malformación de Chiari, o el carácter ortostático en la cefalea por hipotensión del líquido cefalorraquídeo (LCR), que nos obligan a estudiar determinadas etiologías como causantes de la cefalea.

Tabla I. Criterios diagnósticos generales para las cefaleas secundarias según la Clasificación Internacional de Cefaleas, 3ª edición¹

- A. Cefalea nueva o que ha empeorado significativamente que cumple el criterio C
- B. Diagnóstico de un trastorno documentado como causante de la cefalea
- C. Demostración de la causalidad del trastorno por al menos dos de las siguientes características:
 - 1. Por su relación temporal con el inicio de la cefalea
 - 2. Por el agravamiento de ambos o el alivio de ambos simultáneamente
 - 3. Por las características típicas de la cefalea asociada a dicho trastorno
 - 4. Por otras pruebas que demuestran la causalidad
- D. No atribuible a otro diagnóstico de la CIC-3, lo que puede implicar que exploraciones pertinentes han descartado otras causas

CIC-3: Clasificación Internacional de Cefaleas, 3ª edición.



Los niveles de evidencia y grados de recomendación para el diagnóstico y tratamiento de estas cefaleas suelen ser bajos y son fruto en general de recomendaciones de expertos.

Por la extensión de este manual, no se abordan todos los tipos de cefaleas secundarias y se pone más énfasis en aquellos que se han considerado más trascendentes.

2. CEFALEA ATRIBUIDA A TRAUMATISMO CRANEAL Y/O CERVICAL

Las cefaleas atribuidas a traumatismo craneal y/o cervical son unas de las cefaleas secundarias más habituales, y con repercusiones psicológicas, sociales, laborales y legales relevantes².

No existen unas características específicas de la cefalea que puedan diferenciarlas. A menudo presentan características similares a la cefalea de tipo tensión (CTT) y otras características de migraña. Su diagnóstico depende de que exista una estrecha relación temporal entre el traumatismo y el inicio de la cefalea. Los criterios diagnósticos requieren la aparición de la cefalea en los 7 días siguientes al traumatismo o a la recuperación del nivel de consciencia y la capacidad para sentir y expresar dolor en el caso de que esto fuera imposible inicialmente. La cefalea puede ser nueva de inicio o tratarse del agravamiento de una cefalea preexistente, que se hace de mayor frecuencia y/o intensidad o se cronifica. La cefalea puede aparecer aislada o en el contexto de un síndrome postraumático, en este caso junto a mareo, astenia, enlentecimiento psicomotor, alteración de la capacidad de atención y concentración, trastorno de memoria, insomnio, ansiedad e irritabilidad¹.

Según la CIC-3, las cefaleas atribuidas a traumatismos se pueden clasificar atendiendo a la causa, la duración y la gravedad del traumatismo craneal (**Tabla II**)¹, aunque se han considerado limitaciones no incluir los mecanismos del traumatismo, el carácter abierto o cerrado y la presencia o no de lesiones en neuroimagen³.

Aunque la fisiopatología de estas cefaleas no está clara^{1,3}, los pacientes con cefalea persistente postraumatismo craneal muestran niveles de péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) aumentados⁴, y la infusión tanto de CGRP⁵ como de péptido activador de la adenilato-ciclasa hipofisaria 38 (PACAP-38)⁶ induce una exacerbación de la cefalea con ataques similares a la migraña, lo que sugiere que existen mecanismos fisiopatológicos compartidos con esta.

Tabla II. Clasificación de las cefaleas atribuidas a traumatismos

Según la causa	Atribuida a traumatismo craneal	Moderado o grave
		Leve
	Atribuida a latigazo cervical	
	Poscraneotomía	
Según la duración	Agudas (< 3 meses)	
	Persistentes (≥ 3 meses)	

2.1. Cefalea atribuida a traumatismo craneal o postraumática

Es la cefalea que aparece como resultado de un traumatismo craneoencefálico, entendido este como la lesión estructural o funcional producida por la acción de fuerzas externas sobre la cabeza, como golpearse con un objeto, la penetración de un cuerpo extraño, explosiones, ondas expansivas, y otras fuerzas¹. El traumatismo craneal se clasifica en moderado o grave y leve (Tabla III).

Tabla III. Clasificación de la gravedad del traumatismo en la cefalea atribuida a traumatismo craneal

Traumatismo moderado o grave	Traumatismo leve
Al menos una de las siguientes características: • Pérdida de consciencia de una duración > 30 minutos • Escala de Glasgow < 13 • Amnesia postraumática > 24 horas • Alteración del nivel de consciencia > 24 horas • Evidencia por la imagen de una lesión traumática craneal como una fractura de cráneo, hemorragia intracraneal y/o contusión cerebral	• Ausencia de las características descritas para el traumatismo moderado-grave • Presencia de alguno de los siguientes: – Confusión, desorientación o alteración transitoria de la consciencia – Alteración de la memoria para eventos inmediatamente previos o posteriores al traumatismo – Dos o más de los siguientes: náuseas, vómitos, alteraciones visuales, mareo y/o vértigo, inestabilidad postural o de la marcha o alteraciones de la memoria y/o la concentración



Este tipo de cefalea carece de características clínicas específicas, siendo el fenotipo más habitual el de la migraña³ tanto en las formas agudas⁷ como en las persistentes⁸, seguido de la CTT, la cefalea cervicógena y la cefalea inclasificable⁹.

Son precisos grandes estudios de cohortes para confirmar si la gravedad del traumatismo craneal se asocia con la aparición de cefalea postraumática³. Son factores de riesgo para su desarrollo el sexo femenino, la menor edad, el menor nivel educativo, la historia de migraña, la comorbilidad psiquiátrica, la alteración del nivel de consciencia y la presencia de lesiones en la neuroimagen, la gravedad del traumatismo y la presencia de cefalea inicial¹⁰⁻¹² (**NE-III**). A estos factores se unen el uso excesivo de medicación sintomática, haber sufrido el traumatismo bajo los efectos del alcohol y la presencia de problemática psicosocial o de traumatismos craneales previos, que facilitan la cronificación del trastorno.

El diagnóstico diferencial incluye alteraciones musculoesqueléticas, vestibulares, del estado de ánimo y la cefalea por uso excesivo de medicación. Cuando la clínica o la evolución lo requieran, puede ser preciso descartar hematomas subdurales, epidurales, disección de carótida/vertebral, fistula de LCR y trombosis de senos, entre otras. Las pruebas de neuroimagen están indicadas en la cefalea postraumática moderada-grave o cuando esta se asocia a focalidad neurológica o trastorno conductual.

No existen tratamientos específicos para la cefalea postraumática, ni ensayos clínicos o estudios de calidad en relación con su tratamiento agudo o preventivo¹³. El tratamiento recomendado en la actualidad se muestra en la **figura 1**³. La International Headache Society (IHS) ha elaborado unas guías para el desarrollo futuro de ensayos clínicos controlados para el tratamiento preventivo de la cefalea postraumática persistente atribuida a traumatismo craneoencefálico leve¹⁴. Además del tratamiento sintomático y preventivo farmacológico, se aconseja fisioterapia en caso de disfunción vestibular o cervicalgia, realizar ejercicio moderado, evitar el uso excesivo de medicación y, si fuera preciso, apoyo psicológico.

Las cefaleas postraumáticas leves suelen resolverse en un periodo de entre varias semanas y pocos meses, aunque el 25-58 % pueden persistir al cabo de 1 año^{11,12,15}.

2.2. Cefalea atribuida a latigazo cervical

La cefalea secundaria a latigazo cervical está originada por movimientos bruscos de aceleración/desaceleración de la cabeza con flexoextensión del cuello¹.

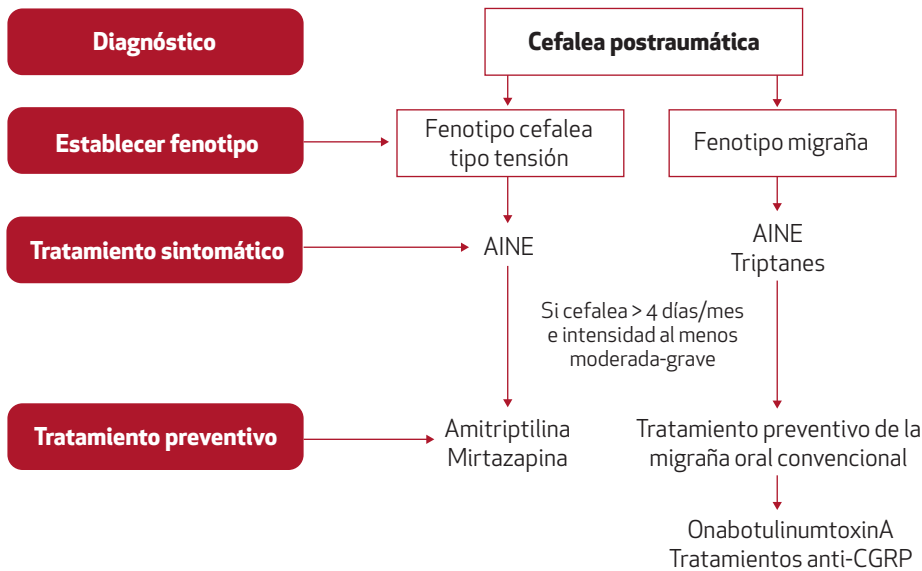


Figura 1. Algoritmo de tratamiento farmacológico de la cefalea atribuida a traumatismo craneal en función del fenotipo de la cefalea.

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; CGRP: péptido relacionado con el gen de la calcitonina. Adaptada y modificada de Ashina et al.³

La causa más frecuente de latigazo cervical son los accidentes de tráfico¹. En los 7 primeros días hasta un 68-95 % de los pacientes presentan cervicalgia y hasta un 46-73 % cefalea. Tras 1 año persiste la cervicalgia en un 32-45 % y la cefalea en un 18-60 %¹⁶. El cuadro clínico, tanto en su variedad aguda (<3 meses) como persistente (≥ 3 meses), se acompaña de dolor craneal y cervical, 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 cervicógena, seguido de la neuralgia occipital, la CTT y la migraña¹⁷. 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) cervical¹⁶. El tratamiento es similar al de la cefalea atribuida a traumatismo craneal¹⁷.

2.3. Cefalea atribuida a craneotomía

Una proporción considerable de pacientes que se someten a craneotomías presentan cefalea (60-90%)^{18,19}. En la mayoría comienza durante los primeros días



después de la craneotomía y remite dentro del periodo postoperatorio agudo. El dolor suele ser de máxima intensidad en el lugar de la craneotomía, pero puede ser más difuso y parecerse al dolor de tipo tensión o migrañoso¹. Es más habitual en las intervenciones de la base del cráneo, y una cuarta parte de los pacientes con cefalea aguda poscraneotomía desarrollan cefalea persistente, especialmente tras craniectomía o craneotomía suboccipital o subtemporal. La cefalea se ha relacionado con la tracción dural, la destrucción muscular cervical, el tejido cicatricial que engloba los nervios occipitales, adherencias musculares, óseas, dures y cerebrales o fístulas de LCR^{18,19}.

Es necesario considerar otras cefaleas secundarias que puedan aparecer como consecuencia de la craneotomía, especialmente la cefalea cervicógena (debido a la postura durante la intervención), la cefalea por pérdida de LCR, las infecciones, la meningitis aséptica, la hidrocefalia y la hemorragia intracraneal^{1,19}.

Para evitar la cefalea y su cronificación se ha propuesto el tratamiento precoz sintomático en la fase aguda o acciones preventivas con antiinflamatorios no esteroideos (AINE), opiáceos intravenosos o bloqueos anestésicos antes de la incisión y tras su cierre^{18,19}. Se ha propuesto el tratamiento de la forma persistente con AINE, gabapentina, bloqueos anestésicos, radiofrecuencia, fisioterapia y terapia preventiva similar a la cefalea postraumatismo craneal¹⁸, incluidas las inyecciones de onabotulinumtoxinA sobre la cicatriz de craneotomía y las líneas de suturas craneales²⁰.

3. CEFALEA ATRIBUIDA A TRASTORNO VASCULAR CRANEAL Y/O CERVICAL

Se trata de cefaleas que aparecen en relación con trastornos neurovasculares o sus procedimientos terapéuticos, son generalmente agudas, con frecuencia de inicio súbito y a menudo acompañan a signos neurológicos focales y/o disminuciones del nivel de consciencia que orientan el diagnóstico. Sin embargo, en ocasiones estas cefaleas pueden ser el síntoma más prominente o el síntoma inicial de algunas patologías vasculares, por lo que reconocer sus asociaciones puede ser clave para un diagnóstico precoz de enfermedades potencialmente devastadoras¹. En general se tratan con analgésicos y AINE¹⁷.

3.1. Cefalea atribuida a episodio isquémico cerebral

Un tercio de los *ictus isquémicos* asocian cefalea, aunque rara vez es el síntoma inicial o el más prominente. De características inespecíficas, generalmente bilate-

ral o ipsilateral al ictus, es más habitual en los infartos del territorio vertebrobasilar, cuya vasculatura presenta una inervación más densa. A nivel supratentorial es más frecuente en infartos de la ínsula o el opérculo²¹. La cefalea asociada a ictus isquémico es persistente (≥ 3 meses) en el 10-23 % de los pacientes²² y es más frecuente en los infartos cerebelosos²³, suele tener características de CTT y afecta más a mujeres con antecedentes de cefalea, depresión o ansiedad. Parece razonable tratar esta cefalea según su semiología, evitando fármacos con potencial efecto vasoconstrictor¹⁷.

Los *ataques isquémicos transitorios* asocian cefalea en el 16-36 % de los casos, planteando el diagnóstico diferencial con la migraña con aura (**Tabla IV**)²⁴⁻²⁶.

En cuanto al riesgo aumentado de ictus en los pacientes con migraña, se han sugerido varios mecanismos causales, que se muestran en la **tabla V**²⁷.

Tabla IV. Diagnóstico diferencial entre ataque isquémico transitorio y aura migrañosa ²⁴⁻²⁶		
	Ataque isquémico transitorio	Aura migrañosa
Edad	≥ 55 años	< 55 años
Factores de riesgo vascular	Sí	No
Inicio del episodio	Brusco Máxima intensidad inicial	Gradual Posible difusión secuencial de diferentes modalidades
Duración	Generalmente < 10 minutos	< 60 minutos
Síntomas predominantes	Motores Síntomas negativos	Visuales y sensitivos Síntomas positivos que se pueden seguir de negativos
Cefalea	Rara	Frecuente
Hallazgos en la RM	Hasta la mitad muestran cambios agudos en la RM de difusión	Hallazgos normales

RM: resonancia magnética.

**Tabla V. Mecanismos potenciales de infartos migrañosos y no migrañosos en pacientes con migraña²⁷**

Tipo de infarto cerebral	Infarto migrañoso	Infarto no migrañoso
Síntomas de migraña con aura	Típicos	Atípicos o ausentes
Mecanismos de ictus	Específicos de migraña: • Depresión cortical prolongada/oligohemia y vasoespasmos • <i>Mismatch</i> • Síndromes genéticos/predisposición genética • Factores circulantes protrombóticos • Disfunción endotelial • Aumento de agregación plaquetaria	No específicos de migraña: • Fármacos sintomáticos vasoconstrictores • Predisposición a perfil vascular desfavorable • Fibrilación auricular • Foramen oval permeable/embolismo paradójico • Disecciones arteriales • Otros mecanismos de ictus clásicos

No se recomienda el cierre del foramen oval permeable como tratamiento de la migraña tras los resultados de tres ensayos clínicos²⁸⁻³⁰ (**NE-I; GR-A**), aunque, según datos observacionales, algunos de los pacientes en los que se cierre el foramen oval permeable por otras indicaciones podrían ver alguna mejoría en sus migrañas³¹. La terapia hormonal combinada parece aumentar el riesgo de ictus en mujeres con migraña con aura en función de la dosis de estrógenos y cuando se asocia el consumo de tabaco³².

3.2. Cefalea atribuida a hemorragia intracraneal no traumática

3.2.1. Hemorragia intraparenquimatosa no traumática

La cefalea es uno de los síntomas principales de la hemorragia intraparenquimatosa no traumática. Suele ser de inicio brusco (incluso en trueno), y es más frecuente en las hemorragias de localización cerebelosa y occipital. Su aparición precoz se asocia a una mayor mortalidad a los 30 días³³. 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.

3.2.2. Hemorragia subaracnoidea

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 (cefalea en trueno) 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, mientras que en los casos en que cursa con cefalea obliga a estudiar otras etiologías como la vasoconstricción cerebral reversible o la trombosis venosa cerebral^{1,34}.

En hasta un tercio de los casos la cefalea puede ser el único síntoma de la HSA. Ante toda cefalea en trueno, la HSA debe ser el foco del estudio inicial, dada su alta morbilidad y el empeoramiento del pronóstico por resangrado si no se diagnostica. En la exploración se debe buscar la presencia de rigidez de nuca, que puede aparecer tras 3-12 horas.

El 25-50 % de las HSA no se reconocen en el momento inicial y se diagnostican de forma incorrecta como migraña¹. Ante una cefalea aguda nueva, sin déficits neurológicos, que alcanza su máxima intensidad en menos de 1 hora, la positividad de uno de los criterios de Ottawa (mayor de 40 años, dolor cervical o rigidez de nuca, disminución del nivel de consciencia, cefalea de inicio durante algún esfuerzo, cefalea en trueno y limitación para la flexión cervical en la exploración) tiene una sensibilidad del 100 % y una especificidad del 15,9 % para el diagnóstico de HSA³⁵. Por tanto, sirve de guía para seleccionar aquellos pacientes que requieren estudio para descartar HSA, aunque su valor clínico está limitado por la baja especificidad³⁶.

El diagnóstico de HSA se confirma mediante TC sin contraste (con una sensibilidad cercana al 99 % en las primeras 6 horas, del 98 % hasta las 12 horas, pero baja hasta un 50 % a los 5 días). Se considera que para los pacientes con cefalea aguda sin déficit neurológico estudiados en las 6 primeras horas con una TC de alta calidad con resultados evaluados por un radiólogo experimentado, el estudio puede excluir la HSA aneurismática³⁷⁻³⁹. Más allá de las 6 horas y en aquellos pacientes con un déficit neurológico nuevo, crisis, síncope o dolor cervical primario, si la TC no es diagnóstica, la punción lumbar es fundamental³⁶, ya que la xantocromía es detec-

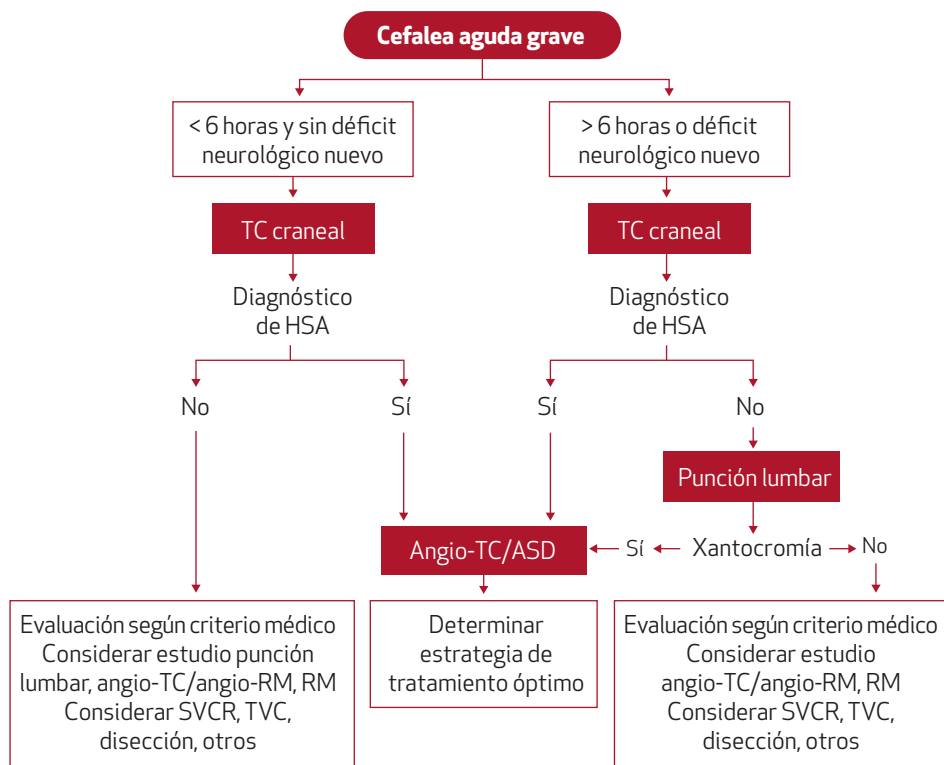


Figura 2. Algoritmo de estudio propuesto ante la sospecha de hemorragia subaracnoidea.

ASD: angiografía por sustracción digital; HSA: hemorragia subaracnoidea; RM: resonancia magnética; SVCR: síndrome de vasoconstricción cerebral reversible; TC: tomografía computarizada; TVC: trombosis venosa cerebral.

Modificada de Hoh *et al.*³⁸

table entre las 12 horas y las 2 semanas de evolución (**Figura 2**)³⁸. Las secuencias FLAIR y eco de gradiente potenciadas en T2 de la RM pueden ser útiles si la TC es normal y el LCR es patológico. Diagnosticada la HSA, la siguiente medida urgente es identificar el aneurisma roto, responsable del 80 % de los casos.

3.2.3. Hemorragia subdural no traumática

La hemorragia subdural no traumática es una urgencia neuroquirúrgica poco frecuente, ya que la mayoría son postraumáticas. Cursa con cefalea en trueno de localización concordante con la hemorragia y acompañada o seguida de signos focales y disminución del nivel de consciencia¹.

3.3. Cefalea atribuida a malformaciones vasculares sin ruptura

3.3.1. Aneurisma sacular no roto

Entre uno de cada dos y uno de cada cuatro pacientes con HSA secundaria a rotura aneurismática sufre episodios de cefalea brusca grave en las semanas previas^{1,40}, bien por aumento de tamaño, estiramiento, disección o microsangrados en la pared arterial (cefaleas centinela), o bien por una HSA leve no diagnosticada. Las pruebas de la existencia real de la cefalea centinela son poco concluyentes.

Una quinta parte de los pacientes con aneurisma sacular sin ruptura padece cefalea, pero se desconoce si dicha asociación es fortuita o causal. Los mecanismos por los que un aneurisma genera cefalea se han relacionado con la distensión de la pared arterial o la compresión de estructuras vecinas sensibles⁴¹.

Diversas secuencias de RM (VWI, QSM, SWI) en equipos de alto campo permiten apreciar cambios cualitativos y cuantitativos en la pared del aneurisma, su realce o cambios focales compatibles con áreas de microsangrado, que podrían ayudar a diferenciar aquellos con riesgo de rotura (cefaleas centinela) de los asintomáticos⁴²⁻⁴⁴.

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 con aumento de tamaño y riesgo de ruptura.

3.3.2. Malformaciones arteriovenosas

Las malformaciones arteriovenosas pueden manifestarse con cefalea ipsilateral generalmente de características migrañosas con aura o cefaleas con síntomas trigémino-autonómicos pero rasgos atípicos. Las malformaciones arteriovenosas de localización occipital son las que con mayor frecuencia se asocian a cefaleas con síntomas visuales compatibles con migraña con aura con hemilateralidad estricta⁴⁵.

3.3.3. Fístulas arteriovenosas durales

Las fístulas arteriovenosas durales pueden presentarse como cefalea aislada o acompañada de acúfenos pulsátiles u oftalmoplejia. La cefalea suele ser gradual, más intensa por la mañana o empeorar con maniobras de Valsalva, con caracte-



rísticas de hipertensión intracraneal por disminución del flujo venoso. La fístula carotidocavernosa puede debutar como una oftalmoplejia dolorosa. La cefalea con características migrañosas es más frecuente en las fistulas durales de otras localizaciones que en las carotidocavernosas⁴⁶.

3.4. Cefalea atribuida a arteritis

3.4.1. Arteritis de células gigantes

La arteritis de células gigantes es una panarteritis sistémica que puede producir inflamación de las arterias craneales, especialmente ramas de la carótida externa, y afecta generalmente a pacientes mayores de 60 años. La cefalea puede ser el único síntoma de esta arteritis y es el más frecuente. La cefalea suele seguir el trayecto de la arteria temporal superficial y se incrementa al tocar la zona (hipersensibilidad del cuero cabelludo). Puede acompañarse de claudicación mandibular, síntomas constitucionales y visuales, con riesgo de pérdida visual brusca irreversible (8-30 %), de ictus (3-10 %) y de otras complicaciones isquémicas⁴⁷ (**Figura 3**).

La elevación de la velocidad de sedimentación globular y la proteína C reactiva, así como el signo del halo en la ecografía Doppler de la arteria temporal, apoyan la sospecha clínica, por lo que se recomienda su práctica⁴⁷. El diagnóstico definitivo es histológico (biopsia de la arteria temporal) pero la sensibilidad es variable (39-90 %) por la afectación parcheada⁴⁸, por lo que los nuevos criterios diagnósticos del American College of Rheumatology (ACR) dan tanto valor al signo del halo como a la biopsia⁴⁹. En determinados casos la detección de actividad en la aorta o en grandes vasos en la tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (PET-FDG), o de daño luminal en grandes vasos en estudios de angiografía, angio-TC, angio-RM, o el signo del halo en estudios ecográficos, apoyan el diagnóstico^{47,49}. La variabilidad clínica es alta y exige que, ante toda cefalea persistente de inicio reciente o distinta de la habitual en pacientes mayores de 50 años, se soliciten las exploraciones apropiadas para el estudio de la arteritis de células gigantes. En caso de alta sospecha clínica, debe instaurarse tratamiento esteroideo precoz para evitar las complicaciones isquémicas asociadas. Se recomiendan altas dosis por vía oral⁴⁷. Si existe amenaza visual o ictus, se recomienda metilprednisolona 500-1.000 mg intravenosa durante 3 días, seguida de la pauta oral descendente^{47,50}. Tras el inicio de este tratamiento a altas dosis la cefalea debería remitir o mejorar de manera significativa en 3 días. En los pacientes con diagnóstico confirmado de arteritis de células gigantes y falta de respuesta a corticoides o comorbilidades exacerbadas por corticoides debe considerarse el uso de tocilizumab^{47,51}.

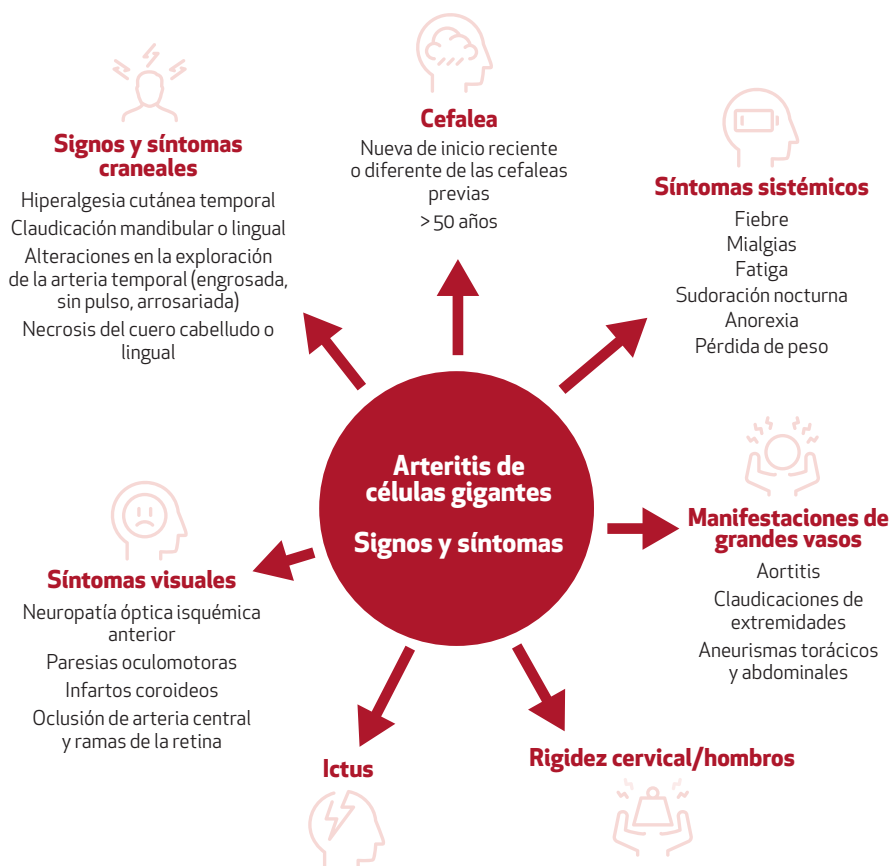


Figura 3. Manifestaciones clínicas: signos y síntomas de la arteritis de células gigantes.

3.4.2. Vasculitis primaria o secundaria del sistema nervioso central

La cefalea atribuida a vasculitis primaria o secundaria del sistema nervioso central (SNC) carece de características específicas. Las alteraciones del LCR (ligera pleocitosis linfocitaria) y los hallazgos de la neuroimagen (RM encefálica y angiografía) suelen orientar hacia el diagnóstico, que en ocasiones precisa de confirmación histológica⁵².

La vasculitis primaria del SNC puede presentar hallazgos angiográficos de estenosis focales de las arterias intracraneales similares a los del síndrome de vasoconstricción cerebral reversible, pero las cefaleas en trueno recurrentes deben sugerir el diagnóstico de síndrome de vasoconstricción cerebral reversible^{1,52}.



3.5. Cefalea atribuida a disecciones arteriales

La cefalea es el síntoma más frecuente de las disecciones tanto cervicales de las arterias carótidas y vertebrales como intracraneales, y es el síntoma inicial hasta en el 86 % de las cervicales⁵³. Su inicio es muchas veces repentino (incluso en trueno), y con frecuencia intenso y persistente. La cefalea es habitualmente unilateral, ipsilateral, generalmente temporal y frontal en la disección carotídea, y occipital y cervical posterior en la disección vertebral. Se suele acompañar de otras manifestaciones como soplos, mareos, dolor cervical, síncope, amaurosis *fugax*, síndrome de Horner, acúfenos, tumefacción facial, disgeusia, parálisis de pares craneales o signos focales de ictus dependiendo de la localización de la disección⁵³. La migraña asocia un riesgo aumentado de presentar disección arterial. El diagnóstico se suele confirmar mediante RM con secuencias de supresión grasa, ultrasonografía, angio-RM o angio-TC y angiografía convencional. No habiéndose demostrado superioridad de ningún régimen antitrombótico, es razonable individualizar el tratamiento anticoagulante o antiagregante durante 3-6 meses según el riesgo de infarto isquémico y hemorragia cerebral en un proceso de decisión compartida con el paciente⁵⁴.

3.6. Cefalea atribuida a procedimientos vasculares y angiografía

La endarterectomía carotídea y la angioplastia o implantación de *stents* pueden asociar cefalea en la semana siguiente, a veces con dolor leve difuso y otras con dolor de tipo cefalea en racimos, que dura 2-3 horas y que obliga a descartar la existencia de disección carotídea³². En el caso del síndrome de hiperperfusión, la cefalea suele preceder a un aumento de la presión arterial, crisis epilépticas y déficits neurológicos, pudiendo aparecer una hemorragia cerebral.

Se ha descrito cefalea como consecuencia de procedimientos endoarteriales intracraneales (implantación de *stents*, angioplastia, embolización), por implantación de *stents* en senos venosos y por angiografía.

3.7. 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 hasta en el 14-40 % de los pacientes, pero habitualmente se acompaña de signos focales y/o de signos de hipertensión intracraneal, encefalopatía subaguda, crisis comiciales o síndrome del seno caver-

noso. La cefalea puede adoptar distintos patrones: migraña, CTT, cefalea en trueno e incluso cefalea trigémino-autonómica⁵⁵. Suele ser difusa, progresiva e intensa, puede empeorar en decúbito y agravarse con las maniobras de Valsalva. 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.

En caso de sospecha (cefalea persistente de inicio reciente, especialmente si existe una patología protrombótica subyacente, a veces con signos y síntomas focales o de hipertensión intracraneal)⁵⁶, el estudio diagnóstico debe ser rápido y se basa en la neuroimagen: RM y venografía por angio-RM o angio-TC. La angiografía por sustracción digital se reserva para los casos en que se considere el tratamiento invasivo⁵⁷. El tratamiento consiste en la anticoagulación⁵⁸ con heparina seguida de anticoagulantes orales durante 3-12 meses si los factores de riesgo protrombótico son transitorios, o de forma indefinida si dicho riesgo es crónico y grave. Además, si es preciso, se tratará la causa subyacente⁵⁷.

3.8. Cefalea atribuida al síndrome de vasoconstricción cerebral reversible

Este síndrome se caracteriza por la presencia de vasoconstricción arterial cerebral multifocal segmentaria reversible en 1-3 meses. Suele presentarse como una cefalea difusa, generalmente en trueno y típicamente recurrente en los primeros días a 2 semanas, a veces acompañada de síntomas focales o crisis convulsivas. La cefalea a veces puede aparecer en progresión durante horas o días, o entre las cefaleas en trueno puede existir una cefalea de fondo de leve a moderada.

En cerca del 80 % de los casos existe un desencadenante de los ataques: actividad sexual, ejercicio físico, maniobras de Valsalva, emoción y el baño o la ducha. Una pequeña proporción pueden presentar encefalopatía posterior reversible y hemorragias la primera semana, e infartos cerebrales al final de la segunda semana. Es más frecuente en mujeres, en edades medias entre los 20 y 60 años. El 60 % de los casos aparecen en el puerperio o tras la exposición a agentes simpaticomiméticos y serotoninérgicos, y la migraña es un factor de riesgo (**Tabla VI**)^{59,60}.

Sus principales diagnósticos diferenciales son la HSA y la vasculitis primaria del SNC⁶⁰. La RM cerebral es patológica en el 30-80 % de los casos, con varios patrones de lesiones, como hemorragias intraparenquimatosas y pequeñas hemorragias subaracnoideas de la convexidad, infartos cerebrales y edema (encefalopatía

**Tabla VI. Precipitantes del síndrome de vasoconstricción cerebral reversible**

Posparto	• Con o sin sustancias vasoactivas • Con o sin eclampsia o preeclampsia
Sustancias vasoactivas	• Drogas ilícitas: cánnabis, cocaína, metanfetamina, anfetamina, LSD, éxtasis • Antidepresivos: ISRS, IRSN • α-simpaticomiméticos: norepinefrina, descongestionantes nasales • Triptanes • Derivados ergóticos: ergotamina, lisurida, bromocriptina • Parches de nicotina • <i>Ginseng</i>, medicinas de herboristería • Intoxicación enólica • Contraste angiográfico • Indometacina
Tumores secretores de catecolaminas	• Feocromocitoma, tumor carcinoide bronquial, tumores glómicos
Inmunosupresores, productos sanguíneos o biológicos	• Tacrolimus, ciclofosfamida, fingolimod • Transfusiones de concentrados de hematíes • Interferón α, inmunoglobulinas intravenosas, eritropoyetina
Patología vascular	• Endarterectomía carotídea • Aneurisma cerebral no roto • Disección cervical • Trombosis venosa cerebral • Hematoma subdural espinal
Miscelánea	• Hipercalcemia, porfiria • Procedimientos neuroquirúrgicos • Traumatismo craneoencefálico • Hipotensión del líquido cefalorraquídeo • Disreflexia autonómica • lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido, púrpura trombocitopénica trombótica

IRSN: inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; LSD: dietilamida del ácido lisérgico.

posterior reversible). El LCR es normal o con alteraciones leves. El estudio vascular permite el diagnóstico por angio-RM o angio-TC, que muestran la vasoconstricción arterial segmentaria difusa (patrón arrosariado), que es reversible en menos de 3 meses. El Doppler transcraneal puede servir para monitorizar la evolución. Se han descrito déficits transitorios tras la angiografía convencional, que es el *gold standard*^{59,60}. Durante la primera semana el estudio vascular puede ser normal, ya que el vasoespasma progresa centrípetamente desde las arterias piales y corticales más pequeñas^{59,60}. El dolor se resuelve espontáneamente en 1-3 meses en la mayoría de los casos, pero con frecuencia se hace persistente⁶¹, pudiendo los ictus dejar secuelas.

El tratamiento recomendado es la eliminación de precipitantes y agravantes; por tanto, se recomienda el reposo (evitar esfuerzos, la actividad sexual y las maniobras de Valsalva) y la retirada de fármacos vasoactivos si los hubiese, evitar la hipotensión, el tratamiento sintomático de la cefalea y, para el vasoespasma, el nimodipino oral o intraarterial en los casos graves^{59,60,62}.

3.9. Cefalea atribuida a vasculopatía intracraneal crónica de origen genético

La cefalea forma parte del espectro fenotípico de vasculopatías de origen genético¹.

El CADASIL (arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía) presenta crisis de migraña con aura como manifestación inicial en más de un tercio de los pacientes, con frecuencia con auras atípicas o prolongadas⁶³.

El MELAS (encefalopatía mitocondrial y acidosis láctica con pseudoictus) presenta con frecuencia crisis recurrentes de migraña con y sin aura y cefalea aguda seguida o asociada a déficits neurológicos focales o actividad comicial.

En el espectro clínico de la vasculopatía retiniana con leucodistrofia cerebral y manifestaciones sistémicas (RVCLSM), causada por mutaciones en *TREX1*, y la hemiparesia infantil hereditaria, tortuosidad arteriolar retiniana y leucoencefalopatía (HIHRATL), una dolencia causada por mutaciones en *COL4A1*, se han descrito crisis de migraña recurrentes. También se ha encontrado asociación entre mutaciones en *COL4A2*, cefalea e infartos hemorrágicos.

En la angiopatía de moyamoya pueden aparecer cefaleas crónicas recurrentes.



4. CEFALEA ATRIBUIDA A TRASTORNO INTRACRANEAL NO VASCULAR

Las cefaleas por alteración de la presión del LCR se tratan específicamente en el **capítulo 9**.

4.1. Síndrome de cefalea y déficits neurológicos transitorios con pleocitosis linfocitaria

Este síndrome, denominado previamente *pseudomigraña con pleocitosis linfocítica*, es más frecuente en hombres jóvenes⁶⁴. 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, algunos más de 24 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 1 hora y 1 semana. No hay meningismo. Puede aparecer síndrome confusional⁶⁵ y papiledema. Entre los episodios los pacientes están asintomáticos (varios días o semanas).

El LCR presenta pleocitosis linfocitaria, hiperproteínorraquia y, en más de la mitad de los casos, 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 por emisión de fotón único (SPECT) 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 propagada⁶⁴. Se han detectado anticuerpos en un estudio contra una subunidad del canal de calcio tipo-T dependiente de voltaje (CACNA1H)⁶⁷ y, en otros, contra tres proteínas reparadoras del ADN⁶⁸.

En la fase aguda puede confundirse inicialmente con un ictus isquémico e incluso recibir tratamiento con fibrinólisis intravenosa^{69,70}. 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 angiográficas⁷⁰. Debe descartarse la neuroborreliosis, neurolúes, neurobrucelosis, micoplasma, aracnoiditis granulomatosa y neoplásica y las encefalitis y vasculitis del SNC.

El tratamiento de esta entidad es sintomático. El pronóstico es excelente.

4.2. 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 mayor de 5 mm, o mayor de 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 o suboccipital, con una duración inferior a 5 minutos y precipitada por la tos y las maniobras de Valsalva. La mitad de los casos de cefalea tusígena se deben a malformación de Chiari tipo I⁷¹.

Las claves para sospechar los casos de cefalea tusígena secundarios a malformación de Chiari tipo I son la edad inferior a 50 años, la historia de cefalea de años de evolución, la cefalea no precipitada por la tos sino por otras maniobras de Valsalva, la localización occipital, la duración mayor de 1 minuto, la presencia de síntomas o signos de la fosa posterior (como inestabilidad) y la ausencia de respuesta a la indometacina⁷². Se deben excluir las alteraciones de la presión intracraneal, ya que tanto la hipertensión intracraneal idiopática como la hipotensión intracraneal espontánea pueden producir un descenso amigdalar.

El tratamiento es la craniectomía descompresiva con reconstrucción de la fosa posterior¹⁷, pero es necesario evaluar los síntomas acompañantes, la gravedad de la cefalea, el grado de invalidez y el tipo de cefalea (tusígena típica u otras). En la **figura 4** se propone un algoritmo de actuación basado en los resultados de las series quirúrgicas⁷³⁻⁷⁵.

4.3. Cefalea atribuida a neoplasia intracraneal

La cefalea asociada a la presencia de masas ocupantes de espacio intracraneales suele ser progresiva y no tiene características distintivas en la mayoría de los casos. La probabilidad de padecer esta cefalea es mayor en pacientes jóvenes, en pacientes con antecedentes de cefalea primaria y con rápido crecimiento del tumor o localización en fosa posterior o línea media. La cefalea grave, que es peor por la mañana o

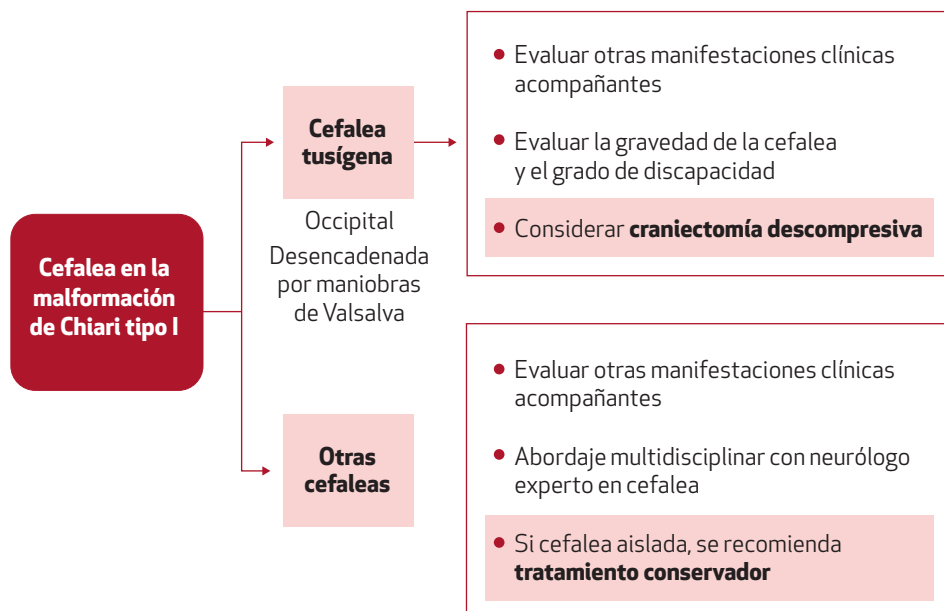


Figura 4. Manejo de la cefalea atribuida a la malformación de Chiari tipo I⁷³⁻⁷⁵.

al tumbarse, que se agrava con las maniobras de Valsalva y que se asocia a náuseas y vómitos es más probable en el contexto de la hipertensión intracraneal y los tumores de fosa posterior¹. En pacientes oncológicos con un tipo de cáncer propenso a producir metástasis cerebrales se recomienda un umbral bajo de investigación de la cefalea, especialmente en cefaleas nuevas⁷⁶. La cefalea raramente se da aislada y se suele acompañar de déficits neurológicos y crisis comiciales.

Los quistes coloides del tercer ventrículo pueden causar hidrocefalia obstructiva aguda y presentarse como cefaleas en trueno recurrentes, que se pueden desencadenar por cambios posturales o maniobras de Valsalva y asociar disminución o pérdida de consciencia¹.

5. 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-3¹. 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.

5.1. Cefalea atribuida al uso o exposición a una sustancia

La cefalea por generadores de óxido nítrico es ocasionada de forma inmediata o diferida tras la exposición aguda a nitrato de amilo, tetranitrato de eritritilo, trinitrato de glicerol, mononitrato o dinitrato de isosorbida, nitroprusiato de sodio, hexanitrato 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, mantiene las características del tipo de cefalea habitual y se desarrolla dentro de las 2-12 horas siguientes a la exposición al generador de óxido nítrico, una vez que este se ha eliminado de la sangre¹.

El *trinitrato de glicerol* provoca una cefalea inmediata en la mayoría de la población, pero esta puede aparecer también de forma tardía en pacientes con cefalea previa (migraña, CTT o cefalea en racimos). El uso terapéutico de nitroglicerina puede ocasionar cefalea; con el uso crónico, la tolerancia se produce en el plazo de 1 semana y la cefalea desaparece. El *mononitrato de isosorbida*, debido a su lenta liberación de óxido nítrico, produce una cefalea de mayor duración que la atribuida al trinitrato de glicerol¹⁷.

La cefalea por *inhibidores de la fosfodiesterasa*¹ se desarrolla en las 5 horas siguientes a su administración y remite dentro de las 72 horas posteriores a su aparición. Es pulsátil, bilateral, leve o moderada y empeora con el ejercicio físico⁷⁷. Se asemeja a la CTT, pero en los pacientes migrañosos (a quienes se debe advertir de este efecto adverso) presenta las características de una migraña sin aura.

La cefalea causada por la exposición a *monóxido de carbono* se desarrolla dentro de las 12 horas siguientes y se resuelve durante las 72 horas posteriores a su eliminación¹. Es una cefalea bilateral, cuya intensidad oscila conforme a la gravedad de la intoxicación. 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 que acontece.

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 se 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 a su consumo 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^{1,78,79} por vía subcutánea, intravenosa o por inhalación. La inmediata se desarrolla en la primera hora de exposición y remite en la hora siguiente al cese de esta, es pulsátil, bilateral y empeora con el ejercicio físico. La tardía se desarrolla en las 2-12 horas siguientes y remite en las 72 posteriores¹.

5.2. Cefalea atribuida al uso de medicamentos no indicados contra la cefalea

Esta cefalea aparece como un efecto adverso agudo tras el uso ocasional de medicamentos no indicados para el tratamiento de la cefalea, remite en 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, es una cefalea continua, difusa, de intensidad moderada-grave.

Existe también una cefalea atribuida al uso prolongado de estos medicamentos. No es necesariamente reversible y se manifiesta 15 días o más al 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 minociclina⁸⁰.

5.3. Cefalea atribuida al consumo o exposición a otras sustancias

Es la cefalea que se manifiesta durante o poco después del consumo o exposición a una sustancia distinta de las descritas con anterioridad y que no está autori-

zada como medicamento. Se desarrolla en 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, queroseno, alcoholes de cadena larga, metanol, bromuro de metilo, clorometano, yoduro de metilo, naftalina y compuestos organofosforados (paratión, piretro).

5.4. Cefalea por uso excesivo de medicación

La cefalea por uso excesivo de medicación (CUEM), previamente denominada *cefalea por abuso de medicación* (CAM), es una causa bien establecida de cefalea crónica diaria: un término que se aplica a los pacientes con 15 o más días de cefalea al mes durante más de 3 meses⁸¹. Se calcula una prevalencia de personas con cefalea crónica diaria del 1-2 % en la población general; hasta el 50 % de ellos pueden presentar CUEM⁸² y suponen hasta el 50 % de los pacientes que acuden a centros terciarios especializados en cefaleas^{83,84}.

Ya en 1950 se apreció por primera vez la mejoría de la cefalea crónica con la retirada de la ergotamina en los pacientes que la consumían como tratamiento sintomático de forma excesiva⁸⁵. Sin embargo, no fue hasta la década de 1980 cuando el uso excesivo de combinaciones de fármacos que incluían ácido acetilsalicílico, codeína, ergotamina, cafeína y barbitúricos, entre otros, se relacionó con un aumento de la cefalea que mejoraba tras la retirada de estas sustancias⁸⁶. Un estudio longitudinal más reciente reveló que los pacientes con migraña episódica tenían más probabilidades de evolucionar a migraña crónica si tomaban triptanes^{87,88}, opiáceos o barbitúricos a frecuencias relativamente altas, lo que sugería un efecto dependiente de la medicación⁸⁹.

La prevalencia de la CUEM varía según diferentes estudios entre el 0,5 % y el 7,2 % según el país, la naturaleza de la muestra del estudio, los métodos de investigación y la definición de la misma⁹⁰. Supone el 1-2 % en los estudios poblacionales más extensos^{91,92}, y se calcula que afecta a cerca de 60 millones de personas en todo el mundo⁹³. Hasta el 4 % de la población realiza un consumo excesivo de analgésicos⁹⁴.

La CIC-3 incluye la cefalea por abuso de medicamentos como un trastorno secundario independiente, descrito como una cefalea que aparece 15 o más días al



mes durante al menos 3 meses en un paciente con un trastorno de cefalea preexistente como consecuencia del uso excesivo de medicación sintomática aguda¹. Esta cefalea se denomina cefalea por abuso de medicamentos, epígrafe con el que aparece en la CIC-3, cefalea provocada por fármacos o cefalea por uso inadecuado de medicación. En un documento elaborado por el Grupo de Estudio de Cefalea de la Sociedad Española de Neurología (GECSN)⁹⁵ se ha decidido denominarla *cefalea por uso excesivo de medicación* 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.

La cantidad de fármacos consumidos para el desarrollo de la CUEM no es la misma para todos los medicamentos agudos o sus combinaciones. El uso excesivo de analgésicos simples o AINE se considera a partir de 15 días al mes, mientras que el de opioides o triptanes y el de combinaciones de analgésicos es a partir de 10 días al mes (**Tabla VII**).

5.4.1. 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 temprana⁹⁰. Se ha descrito un mayor riesgo de CUEM asociada a los opioides y barbitúricos en comparación con los triptanes y ergóticos⁹⁶. En cambio, en un estudio prospectivo, el tiempo para la aparición de CUEM e ingesta crítica media fue menor con triptanes y ergóticos que con analgésicos simples⁹⁷. Se ha criticado de dicho estudio como sesgo de confusión que la gravedad de la cefalea de base que conduce al consumo de dichos fármacos no se ha evaluado⁹⁸. Entre los nuevos tratamientos sintomáticos los gepantes parecen no inducir CUEM, pero probablemente el lasmiditán sí lo cause⁹⁹. El riesgo de desarrollar CUEM se relaciona también con el tipo de cefalea preexistente. La CUEM suele ser más frecuente en pacientes con migraña. Aproximadamente el 15 % de las personas con migraña cumplen los criterios para uso excesivo de medicación.

En cuanto a los diferentes factores de riesgo, 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 asociada¹⁰⁰ y la presencia de alodinia¹⁰¹. Otros factores predisponentes son determinados perfiles de personalidad con rasgos obsesivos o disfóricos, la comorbilidad psiquiátrica (ansie-

Tabla VII. Criterios diagnósticos de uso excesivo de tratamientos agudos o sintomáticos de la cefalea según la Clasificación Internacional de Cefaleas, 3ª edición¹

Medicamento	Uso excesivo
Ergóticos	10 días o más al mes durante más de 3 meses
Triptanes	10 días o más al mes durante más de 3 meses
Analgésicos no opioides (paracetamol, antiinflamatorios no esteroideos, otros analgésicos no opioides)	15 días o más al mes durante más de 3 meses
Opioides	10 días o más al mes durante más de 3 meses
Combinación de analgésicos	10 días o más al mes durante más de 3 meses
Varios fármacos sin abuso individual de los mismos	10 días o más al mes durante más de 3 meses
Varias clases de fármacos no especificados o no comprobados	10 días o más al mes durante más de 3 meses
Otros tratamientos agudos y/o sintomáticos	10 días o más al mes durante más de 3 meses

dad o depresión), el consumo de otras sustancias (tabaco, cafeína a altas dosis o tranquilizantes), otras comorbilidades como el mayor índice de masa corporal, la patología musculoesquelética o gastrointestinal crónica, el sedentarismo, la edad inferior a 50 años, el sexo femenino y el bajo nivel educativo y socioeconómico¹⁰²⁻¹⁰⁶.

Un estudio realizado por el Departamento de Salud Pública de los Estados Unidos sugiere que los pacientes con CUEM, en comparación con los pacientes con migraña episódica sin CUEM y los controles sanos, mostraron niveles más altos de alexitimia, una capacidad reducida para la introspección que conduce a una incapacidad para reconocer y expresar sentimientos y emociones¹⁰⁷. Se ha descrito que esto provoca confusión a la hora de distinguir entre emociones y sensaciones corporales, y, en el contexto de la cefalea, podría contribuir a unas habilidades de afrontamiento deficientes y facilitar el uso excesivo de medicación.



5.4.2. Fisiopatología

El conocimiento actual de la fisiopatología de la CUEM se ha obtenido de estudios en modelos animales, neuroimagen estructural y funcional y análisis electrofisiológico. Los 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 excitabilidad cortical y del sistema trigémino-vascular, con signos de sensibilización periférica y central¹⁰⁸.

La explicación biológica del desarrollo de la CUEM sigue siendo objeto de debate. La fisiopatología de esta entidad no se conoce bien, a pesar de algunos estudios de neuroimagen estructural y funcional en pacientes que la padecen. Aún no se ha dilucidado hasta qué punto la migraña y la CUEM comparten fisiopatología.

Hiperexcitabilidad y sensibilización central. Los estudios neurofisiológicos han objetivado un aumento del área nociceptiva, con un umbral nociceptivo y un control inhibitorio nocivo disminuidos en los pacientes con CUEM¹⁰⁹. Esta sensibilización central, con hiperexcitabilidad del sistema nociceptivo trigeminal y somático, es reversible, ya que desaparece después de la retirada del fármaco de uso excesivo¹¹⁰. En modelos animales se ha objetivado un aumento en la concentración plasmática del CGRP y una mayor susceptibilidad para la depresión cortical propagada¹¹¹. La exposición prolongada a los analgésicos puede alterar el metabolismo de los neurotransmisores en las vías del dolor^{90,112}.

Trastorno por consumo de sustancias. La CUEM parece compartir mecanismos fisiopatogénicos con patologías adictivas^{113,114}. Una proporción de 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, 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 en la que se usaron escalas de gravedad de dependencia, la mitad de los pacientes cumplían criterios para clasificarse como trastorno por consumo de sustancias¹¹⁵.

5.4.3. Neuroimagen

Para realizar el análisis estructural se han empleado secuencias avanzadas de RM craneal que permiten el posterior procesamiento de las imágenes para estudiar tanto

la volumetría del córtex (mediante morfometría basada en vóxel), como la anisotropía de la sustancia blanca (a través de la imagen por tensor de difusión). Los resultados de los estudios estructurales y funcionales se resumen en la **tabla VIII**, detectándose diferencias frente a controles en estructuras de la red del dolor y sus vías moduladoras¹¹⁶⁻¹²⁷.

Tabla VIII. Síntesis de alteraciones observadas en neuroimagen en la cefalea por uso excesivo de medicación ¹¹⁶⁻¹²⁵	
Estudios estructurales	Estudios funcionales
- Disminución del volumen de giro occipital medio¹²⁶, giro temporal izquierdo^{117,121}, córtex orbitofrontal, prefrontal izquierdo¹²², giro parahipocampal¹²⁶ - Aumento de volumen en la región del tronco del encéfalo, tálamo, núcleo estriado¹¹⁸ y córtex fusiforme¹²¹ parahipocampal temporal izquierda¹²² - Sin diferencias corticales ni de sustancia blanca¹²³	- Hipometabolismo del córtex orbitofrontal, tálamo, ínsula¹¹⁹ - Hipermetabolismo en el vermis cerebeloso¹¹⁹ - Menor activación en giro poscentral, lóbulo parietal inferior, giro submarginal¹²⁴, sustancia negra/área tegmental^{120, 127} - Mayor activación del córtex prefrontal ventromedial¹²⁷ - Alteración en la conectividad del putamen derecho con lóbulo frontal, giro cingulado medio, giro lingual y precúneo¹²⁶

Respecto al estudio de imágenes por RM funcional, se detectan patrones de conectividad alterados en el núcleo *accumbens*¹¹⁶ y en el putamen^{116,126}, dos estructuras relacionadas con el sistema de recompensa, que podrían discriminar entre pacientes con y sin CUEM¹¹⁶. 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 cerebral¹²⁶. Varios estudios han evaluado si las alteraciones objetivadas en neuroimagen en pacientes con CUEM se modifican tras el tratamiento de la misma. Los autores comprueban que las áreas que se normalizan son las involucradas en el procesamiento del dolor^{117,118}, pero áreas relacionadas con el comportamiento adictivo permanecen alteradas, como el hipometabolismo en el córtex orbitofrontal¹¹⁹ y en la sustancia negra/área tegmental¹²⁰. 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^{117,121}. 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.

5.4.4. Genética

Varios estudios epidemiológicos y clínicos sugieren la existencia de una susceptibilidad hereditaria de padecer CUEM, siendo hasta tres veces mayor el riesgo de desarrollarla en pacientes con historia familiar de CUEM o de abuso de sustancias¹²⁹.

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, en la adicción y dependencia a drogas, en el estrés oxidativo, en vías metabólicas y en la vía del CGRP, obteniendo resultados estadísticamente significativos para las siguientes variantes génicas:

- **Polimorfismos del gen *SLC6A4*.** Este gen 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 patología¹³⁰, a respuesta terapéutica no exitosa y a un mayor riesgo de recaída¹³¹.
- **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 el consumo de sustancias. En la CUEM, los pacientes con un genotipo 196 no G/G consumen más analgésicos que los pacientes con un genotipo G/G¹³².
- **Polimorfismos del gen de la enzima convertidora de la angiotensina.** 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 medicación¹³³.
- **Polimorfismos de la catecol-O-metiltransferasa (*COMT*).** La *COMT* es una enzima que degrada catecolaminas involucradas en varios procesos fisiológi-

cos, 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 COMT¹³⁴.

- **Patrón diferencial de metilación del ADN.** En un estudio se investigó si los pacientes con CUEM presentan un patrón diferencial de metilación del ADN¹³⁵. Se observó una mayor relación neutrófilos-linfocitos en los pacientes con cefalea por abuso de medicación en comparación con los controles, lo que indica una mayor respuesta inmunológica en los pacientes con CUEM. La reducción del número de cefaleas se asoció a una menor relación neutrófilos-linfocitos. Tres genes (*CORIN*, *CCKBR* y *CLDN9*) estaban hipermetilados en tipos celulares específicos. Esta alteración de la metilación de las células inmunitarias innatas abre nuevas hipótesis en la búsqueda de biomarcadores.

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 grupos. No se han realizado estudios de ligamiento familiar ni se han utilizado las nuevas técnicas de GWAS (estudio de asociación del genoma completo) o de proteómica en el estudio genético de la CUEM. Es necesario realizar estudios cooperativos multicéntricos para conseguir tamaños muestrales adecuados que permitan extraer conclusiones.

5.4.5. Manifestaciones clínicas

La CUEM es una cefalea diaria o casi diaria que suele aparecer en un paciente con una cefalea primaria preexistente. El proceso suele ser gradual y, aunque a menudo se reconoce como un cambio del patrón previo de cefalea, no existe un patrón característico o patognomónico de la cefalea¹³⁶. Puede haber una predilección del inicio de la cefalea al despertar y la cefalea se asocia a menudo con dolor de cuello, pero por lo demás su calidad, intensidad y localización varían. También puede ocurrir que las características de la cefalea varíen en relación con el tipo y la frecuencia de dosificación de la medicación consumida en exceso.

Sus características dependen de la cefalea primaria. Generalmente, mejora tras la ingesta analgésica durante un breve periodo de tiempo, para reaparecer después. Pueden observarse síntomas de abstinencia si se produce una retirada brusca de la medicación sintomática. Aparece a cualquier edad. Puede asociar náuseas, aste-



nia, dificultad en la concentración, problemas de memoria, irritabilidad, sueño no reparador, insomnio, angustia psicológica y discapacidad^{136,137}.

Las características clínicas de la CUEM dependen, además del tipo de cefalea primaria, del tipo de medicación, pues con el uso excesivo de ergóticos y analgésicos simples predominan las características tensionales diarias, mientras que en con el uso excesivo de triptanes se trata de una cefalea de tipo migrañoso⁹⁸. 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 CTT. En la CTT crónica con uso excesivo de analgésicos la cefalea se hace más habitual, pero las características clínicas de dolor constante opresivo holocraneal no cambian¹⁰³.

En múltiples estudios se detecta asociación de la CUEM con comorbilidades psiquiátricas como ansiedad y depresión¹³⁸. 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 cefalea¹³⁹. En un estudio clínico se encontró asociación entre CUEM y obesidad e hipertensión arterial. En otro estudio danés se observó asociación estadística con tabaquismo, inactividad física y obesidad¹¹². Con menor frecuencia se asocian alergias (16 %), patología digestiva (6 %) y enfermedades musculoesqueléticas¹⁴⁰.

5.4.6. Diagnóstico

El diagnóstico de la CUEM es 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.

Los criterios diagnósticos de la CUEM de la CIC-3 (**Tabla IX**) no estipulan unas

Tabla IX. Criterios diagnósticos de la cefalea por uso excesivo de medicación según la Clasificación Internacional de Cefaleas, 3ª edición¹

- 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-3: Clasificación Internacional de Cefaleas, 3ª edición.

características clínicas específicas de cefalea¹. El diagnóstico diferencial incluye otras cefaleas secundarias, por lo que solo si existen datos de alarma puede ser necesaria la neuroimagen (cronificación de la cefalea en pacientes mayores de 60 años, signos neurológicos focales, cambios en el estado mental, etc.) o la punción lumbar (para descartar hipotensión y especialmente hipertensión del LCR)⁹⁶.

5.4.7. Tratamiento

El tratamiento de la CUEM es complejo y requiere un planteamiento y evaluación integral del paciente, abordando cuestiones como sus hábitos y estilo de vida, su patología adicional, su medicación integral y aspectos psicoafectivos. El objetivo del tratamiento clínico es mejorar el control general de las cefaleas. Para conseguirlo, los esfuerzos se centran tanto en la retirada de la medicación sintomática sobreutilizada como en la instauración de un régimen preventivo y abortivo más eficaz. Sin embargo, hay controversia sobre cómo y en qué orden proceder exactamente en relación con la forma de retirar la medicación, el momento de iniciar la prevención y el enfoque de la educación¹³⁷. Por lo general, no existe unanimidad respecto al tratamiento de la CUEM entre los diversos centros, países y médicos que manejan la CUEM de forma personalizada para cada paciente⁸⁴. El abordaje terapéutico de la CUEM se sustenta en:

- Información y educación del paciente.
- Deshabitución y suspensión de los fármacos de uso excesivo.
- Tratamiento de la cefalea de rebote y los síntomas de abstinencia.
- Tratamiento preventivo farmacológico y no farmacológico.
- Seguimiento del paciente con riesgo de recurrencia.

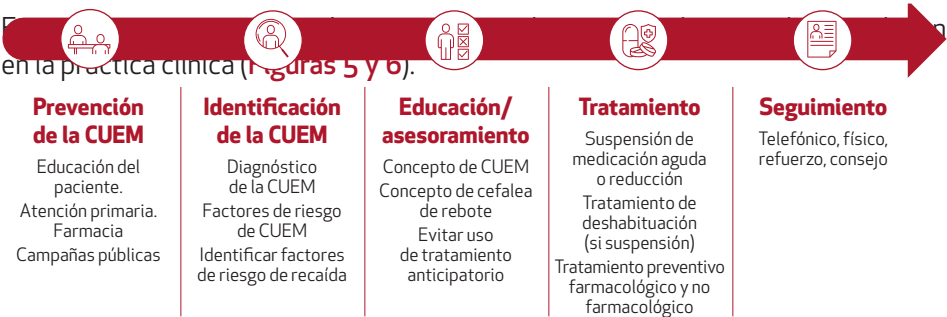


Figura 5. Manejo preventivo, terapéutico y seguimiento de la cefalea por uso excesivo de medicación.

CUEM: cefalea por uso excesivo de medicación.

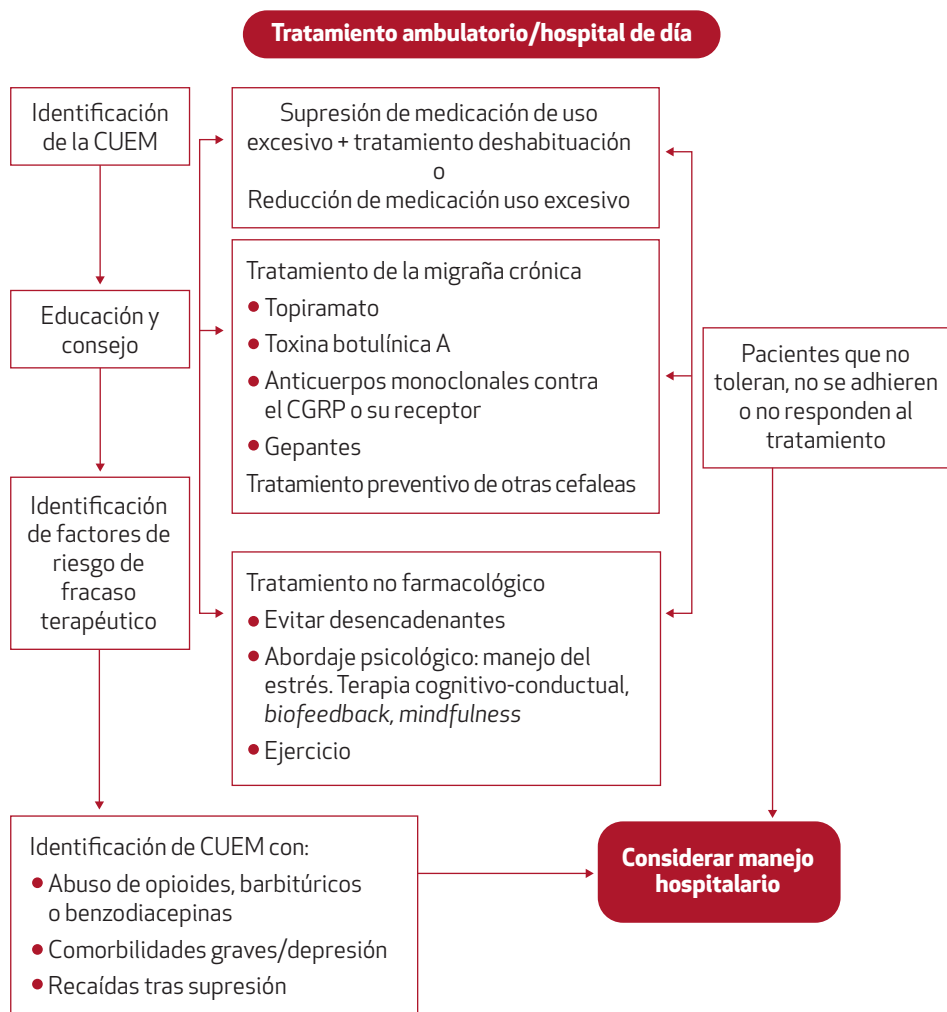


Figura 6. Manejo terapéutico de la cefalea por uso excesivo de medicación.

CGRP: péptido relacionado con el gen de la calcitonina; CUEM: cefalea por uso excesivo de medicación.

5.4.7.1. Educación y otras terapias

El paciente debe ser informado sobre el mecanismo de la CUEM y sobre los fármacos implicados 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)^{1,95,141-144}. Asimismo, debe disua-

dírsele del uso anticipatorio de medicación y aconsejarle que evite los fármacos con mayor riesgo como ergóticos, opioides y combinaciones fijas de analgésicos⁹⁶. Debe promoverse el uso de diarios para monitorizar su cefalea y el uso de medicación. 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, el simple asesoramiento o consejo de cese en el consumo del fármaco inductor de la CUEM en pacientes sin comorbilidad y bajos requerimientos médicos fue tan efectivo como los programas de deshabituación ambulatorios o con ingreso¹⁴¹, 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 (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 %)¹⁴².

Un estudio dirigido por Fritsche *et al.* sugirió que los pacientes a los que se concienció sobre la prevención de la CUEM mediante biblioterapia no desarrollaron CUEM en el grupo de estudio y experimentaron una reducción significativa tanto de los días de cefalea como de los parámetros relacionados con el dolor¹⁴³.

El éxito de la información y el consejo sobre el uso excesivo de medicación se ha constatado en otros trabajos¹⁴⁴ 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 cefalea.

5.4.7.2. Suspensión de los fármacos de uso excesivo

Ha sido y sigue siendo objeto de debate cuál es el mejor enfoque en estos pacientes: si la retirada de la medicación tras un cambio en la prevención de las cefaleas, o el cambio directo en la prevención sin retirada de la medicación.

El estudio de mayor envergadura que intentó responder a esta pregunta de forma específica fue el estudio COMOESTAS, que incluyó a 694 pacientes y se llevó a cabo en países europeos y latinoamericanos. La combinación de desintoxicación y tratamiento preventivo se ofreció al 83 % de los pacientes. El 47 % volvió a tener



cefalea episódica, es decir, menos de 15 días de cefalea al mes, y hasta el 62 % dejó de consumir en exceso. Sin embargo, la tasa de abandono llegó al 30 %, y el 6 % recayó en un seguimiento de 6 meses¹⁴⁵.

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, solo el 64 % lo completaron¹⁴⁶. 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.*¹⁴⁷. 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 recursos¹⁴⁸, 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 ambulatoria¹⁴⁹.

En general, se recomienda la suspensión brusca de la medicación de abuso, salvo en el caso de los opioides, que debe ser progresiva. 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)¹⁵⁰. Los síntomas persisten 2-10 días, pero pueden llegar a 4 semanas. Duran menos con el uso excesivo de triptanes que de ergóticos, AINE u opioides. En este sentido, un reciente estudio ha demostrado que la respuesta es mayor si, además de la retirada de analgésicos, se asocia tratamiento preventivo¹⁵¹.

5.4.7.3. Terapia puente

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 sustentado por ensayos controlados.

Las inyecciones del nervio occipital mayor pueden utilizarse sin duda en este contexto, y se sabe que son eficaces, seguras y bien toleradas. La inyección de anestésicos locales y corticosteroides en la región de este nervio periférico parece de especial utilidad, dadas sus proyecciones al complejo trigémino-cervical. Su uso no se ha probado en un ensayo controlado con placebo en pacientes con CUEM.

Un metaanálisis sobre su empleo en la cefalea en racimos ejemplifica la heterogeneidad de las técnicas utilizadas, la combinación o no de corticosteroides y anestésicos locales y la lateralidad de las inyecciones¹⁵².

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 consistente¹⁵³. La metilprednisolona no ha demostrado beneficio sobre el paracetamol o el suero salino. Respecto a la prednisona, un estudio abierto amplio y un ensayo piloto sugerían la eficacia de su empleo^{154,155}, 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 rescate¹⁵⁶. Un metaanálisis no ha confirmado la utilidad de la prednisona¹⁵⁷. 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 rescate¹⁴⁹.

La dihidroergotamina intravenosa administrada en infusiones cada 8 horas durante 5 días hasta 11,25 mg ha mostrado utilidad como terapia coadyuvante tras la abstinencia y para tratar la cefalea de abstinencia^{158,159}. No existe disponibilidad de este fármaco en España.

No existen ensayos que apoyen el uso de otros fármacos. Se han empleado en algunas series naproxeno¹⁶⁰, celecoxib¹⁶¹ o sumatriptán¹⁶² para reducir la cefalea por deshabitación, neurolépticos como la proclorperazina intravenosa¹⁶³, o la tiaprida¹⁶⁴, el valproato intravenoso¹⁶⁵ y la amitriptilina hasta 50 mg/día¹⁶⁶ (**Tabla X**). Como analgésico de rescate se debe recurrir a uno diferente del que los pacientes venían utilizando^{145,149}.

5.4.7.4. 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 3 veces al día). Como alternativa, la clorpromacina (25 mg vía oral hasta tres veces al día) también ayudaría en el control de la inquietud, la ansiedad y los trastornos del sueño que se pueden asociar¹⁴⁵.

En caso de vómitos persistentes o de ingreso hospitalario, estaría indicada la hidratación parenteral con suero fisiológico y el tratamiento parenteral.

**Tabla X. Alternativas propuestas de tratamiento de deshabitación de medicación de uso excesivo**

Síntoma	Tratamiento
Cefalea de rebote o por supresión	• Prednisona v.o. 60-100 mg/día durante 3-5 días + pauta descendente • Dexametasona i.v. 8 mg/día • Amitriptilina 10-50 mg/día • Valproato (15 mg/kg 30 minutos dosis de carga, posteriormente 5 mg/kg cada 8 horas y posterior paso si es preciso a vía oral) • Neurolépticos: clorpromazina 12,5 mg i.v., tiaprida, otros • Antiinflamatorios no esteroideos: p. ej., naproxeno 500-550 mg/12 h durante 5-10 días
Analgésico de rescate	• Emplear uno diferente del de uso excesivo (paracetamol, naproxeno, triptán)
Náuseas y vómitos	• Metoclopramida (10 mg v.o., 20 mg v.r., 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

5.4.7.5. Tratamiento preventivo farmacológico y no farmacológico

El topiramato ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la CUEM. En un ensayo clínico europeo con 82 pacientes con migraña crónica, de los que el 78 % cumplían criterios de CUEM, el topiramato redujo 3,5 días de migraña al mes frente a placebo¹⁶⁷, pero en un segundo estudio americano de migraña crónica, donde los fármacos de uso excesivo eran frecuentemente opioides, dicha reducción no fue significativa¹⁶⁸. 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 sintomática¹⁶⁹. El topiramato podría ser efectivo en el tratamiento de pacientes con migraña con criterios de CUEM¹⁶⁷⁻¹⁶⁹ (**NE-III; GR-C**).

La onabotulinumtoxinA, 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)¹⁷⁰, y en un estudio abierto a 2 años de pacientes con CUEM ha mostrado una importante mejoría en los días de cefalea al mes (de 22,2 a 4,1)¹⁷¹. 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 UI¹⁷² ni de 155 UI¹⁷³, lo que sugiere que el tratamiento con onabotulinumtoxinA durante solo 12 semanas a esas dosis bajas no aporta un beneficio adicional a la suspensión del fármaco de abuso. Debe evaluarse aún si su empleo a más dosis y durante un periodo más prolongado es útil, como sugieren los otros estudios, independientemente de la suspensión del fármaco de abuso¹⁷⁰⁻¹⁷³ (NE-IV; GR-D).

En cuanto a los anticuerpos contra el CGRP o su receptor, el erenumab ha demostrado su eficacia en un ensayo clínico específico para pacientes con migraña crónica y CUEM¹⁷⁴ (NE-I). El fremanezumab¹⁷⁵, el galcanezumab^{176,177} y el eptinezumab¹⁷⁸, tras resultados de análisis *post hoc* de sus ensayos esenciales, han demostrado su eficacia en el subgrupo de pacientes con CUEM. Estos resultados alientan el uso de anticuerpos monoclonales contra el CGRP para el tratamiento de la CUEM en los pacientes con migraña¹⁷⁸.

Posteriormente, los antagonistas orales del CGRP de molécula pequeña (gepan-tes) rimegepant y atogepant también demostraron su eficacia en pacientes con migraña¹⁷⁹, y en concreto, el atogepant en el subgrupo de pacientes con CUEM¹⁸⁰.

En conjunto, los nuevos fármacos para la migraña pueden acabar proporcionando una vía para salir del consumo excesivo de medicación, ya que, a medida que estén más disponibles, pueden ofrecer opciones de tratamiento abortivo con un menor riesgo de CUEM¹³⁷. En la actualidad, el cambio a uno de estos fármacos en un paciente con CUEM puede obviar la necesidad de largos periodos de abstinencia o interrupción y los síntomas asociados con las vías de tratamiento actuales¹³⁷. Otras alternativas, 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^{98,181}.

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 aislada⁹⁸. Se recomienda el empleo de tratamiento preventivo adecuado a la cefalea de base, que en la mayoría de los casos es migraña crónica.



En conclusión, en la migraña el tratamiento profiláctico sin suspensión puede conducir a una reducción de la cefalea y del consumo de medicación sintomática y pudiera ser una alternativa en pacientes que abusan de analgésicos simples o triptanes con dificultades para la suspensión del tratamiento sintomático⁹⁰.

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, realice ejercicio físico, adopte una mejor gestión del estrés y evite los desencadenantes¹⁸². La terapia cognitivo-conductual ha mostrado ser efectiva en el trastorno por consumo de sustancias. En el caso de la CUEM, la terapia cognitivo-conductual, la terapia dirigida al manejo del estrés y el *biofeedback* son probablemente útiles, aunque las evidencias son limitadas^{183,184}.

Más recientemente, un grupo europeo ha estudiado la eficacia del *mindfulness* en pacientes con CUEM. Se han obtenido algunos datos sobre los pacientes con migraña y el uso del *mindfulness*^{185,186}, y en el caso de los que además presentaban CUEM, los resultados fueron satisfactorios. El grupo llevó a cabo un ensayo controlado aleatorizado simple ciego de fase III e investigó la eficacia del *mindfulness* como tratamiento adicional para pacientes con migraña crónica y CUEM frente a un grupo de control (tratamiento habitual). El objetivo primario era lograr una reducción de la frecuencia de las cefaleas del 50 % o superior a los 12 meses en comparación con el inicio. Los resultados mostraron que la adición de un protocolo basado en *mindfulness* para el tratamiento de la migraña crónica relacionada con la CUEM mostró superioridad para el criterio de valoración primario (78,4 %), en comparación con el grupo de control (48,3 %). Además, el grupo de *mindfulness* presentó una reducción del 50 % o más en la frecuencia de cefaleas, una reducción en la intensidad del dolor y en el consumo de AINE y una mejoría en las escalas de calidad de vida, en comparación con el grupo de control¹⁸⁷.

5.4.8. 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 de este modo se reduce el riesgo de recaída⁹⁰.

5.5. Cefalea atribuida a la supresión de una sustancia

La supresión brusca de determinadas sustancias utilizadas de forma crónica puede desencadenar 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 periodo 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 consumo¹⁸⁸.

También se ha descrito cefalea atribuida a la privación del consumo tras la 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 serotonina¹⁸⁹.

6. CEFALÉA ATRIBUIDA A INFECCIÓN

Este apartado aborda las cefaleas secundarias a infecciones tanto intracraneales como sistémicas. Las cefaleas secundarias a infecciones que se generan en estructuras extracraneales cercanas (como el oído, los senos paranasales, los dientes, etc.) se clasifican de manera independiente (*véase más adelante*), aunque estas estructuras, debido a su proximidad, pueden ocasionar infecciones intracraneales.

La CIC-3 enfatiza la importancia de los métodos diagnósticos específicos para cada tipo de infección (bacteriana, viral, fúngica o parasitaria), recomendando la



realización de estudios serológicos, la medición de la proteína C reactiva y otros parámetros tanto en suero como en LCR, según lo indique la sospecha clínica¹.

La distinción entre cefalea aguda, crónica o persistente, que se aplica especialmente a las dos primeras en la mayoría de las cefaleas de este grupo, se basa en la resolución de la infección y en un periodo temporal menor o mayor a 3 meses (**Tabla XI**).

Tabla XI. Tipos de cefalea según el proceso infeccioso y la persistencia de la cefalea

Tipo de cefalea	Criterio de clasificación
Cefalea aguda	Resolución de la infección en un periodo menor de 3 meses
Cefalea crónica	La causa no se resuelve después de 3 meses y la cefalea persiste
Cefalea persistente	La causa se resuelve, pero la cefalea continúa tras 3 meses

Debido a la elevada prevalencia de cefaleas primarias y fiebre de origen benigno en la población general, el dilema clínico de determinar si se enfrenta un proceso potencialmente grave es frecuente en la práctica clínica diaria, especialmente en la atención primaria, ya que hay que tener en cuenta que la cefalea también es un síntoma común en muchas infecciones sistémicas y suele ser el primer y más frecuente de los síntomas en las infecciones intracraneales¹⁹⁰.

Los criterios de alarma son bien conocidos (**Tabla XII**). Estos pueden manifestarse en diversas combinaciones según el patógeno responsable afecte predominantemente al espacio subdural, leptomeníngeo o cerebral.

Relacionadas indirectamente con este grupo de cefaleas están las cefaleas secundarias iatrogénicas, como las producidas por algunos antibióticos o ciertos

Tabla XII. Algunos criterios de alarma en la cefalea atribuida a infección*

• Fiebre	• Confusión
• Meningismo	• Signos focales en la exploración neurológica
• Síntomas y signos de hipertensión intracraneal	• Crisis epilépticas

*Los criterios clásicos de alarma pueden atenuarse o incluso estar ausentes en niños, ancianos y pacientes inmunodeprimidos.

AINE. Por otro lado, cabe mencionar la cefalea por equipos de protección personal en trabajadores de la salud (objetivada y estudiada en la pandemia de COVID-19), que puede ser *de novo* o una exacerbación de un trastorno de cefalea preexistente¹⁹¹.

6.1. Cefalea atribuida a infección intracraneal

Se trata de una cefalea *de novo*, estrechamente relacionada en el tiempo con una infección intracraneal, que generalmente se resuelve una vez que la infección ha remitido. La CIC-3 distingue entre cefaleas asociadas a meningitis o meningoencefalitis bacterianas; meningitis o encefalitis virales; micosis u otras parasitosis intracraneales; y absceso cerebral, empiema subdural y otras infecciones cerebrales localizadas¹.

Las cefaleas son una manifestación extremadamente común en las meningitis o encefalitis virales, cuyas características se detallan en la **tabla XIII**^{1,192,193}.

Las meningoencefalitis generalmente producen un dolor de cabeza intenso, difuso o localizado en la nuca, a menudo pulsátil, que asocia rigidez nuchal, fiebre, fotofobia, postración, náuseas, vómitos y, ocasionalmente, alteración del nivel de consciencia (síndrome meníngeo)¹⁹⁴. En la **tabla XIV** se muestran las diferencias en las características de la cefalea atribuida a meningoencefalitis, absceso cerebral y empiema subdural.

La confirmación de una infección intracraneal se basa en la detección del agente patógeno en el LCR o en las muestras adecuadas para cada caso. Ante la sospecha de una meningitis bacteriana aguda, y en ausencia de focalidad neurológica clara, la obtención de una muestra de LCR y el inicio del tratamiento antibiótico deben realizarse lo antes posible. Se ha propuesto que la alteración del estado mental no sea una contraindicación para realizar una punción lumbar sin neuroimagen, dado que se ha demostrado que el tratamiento temprano en casos sin TC craneal previa a la punción (con un menor tiempo puerta-antibiótico) mejora el pronóstico. De hecho, la imagen generalmente no está indicada en infecciones intracraneales no complicadas (meningitis), pero tiene es útil en la evaluación de complicaciones como el absceso cerebral, el empiema y la ventriculitis¹⁹⁵.

Para la mayoría de las causas secundarias de cefalea intracraneal, la RM es e estudio de imagen de elección, salvo que esté contraindicada. Para patologías parenquimatosas, dures, leptomeníngeas, de la fosa posterior e intraventricula-



Tabla XIII. Características de la cefalea en la meningitis o encefalitis virales^{1,192,193}

Diagnóstico de cefalea en la meningitis o encefalitis virales	Clasificación de la CIC-3: • Requiere confirmación de meningitis o encefalitis virales • Debe cumplir dos de los siguientes criterios: – Temporalmente vinculada al inicio de la infección – Empeora/mejora con la progresión de la infección – Es holocraneal y/o está asociada con rigidez nuchal
Definiciones	• Meningitis: inflamación de las meninges • Encefalitis: inflamación del cerebro
Sospechar si la cefalea se asocia con	• Fiebre, rigidez de cuello, sensibilidad a la luz, náuseas y vómitos
Factores del paciente y diagnóstico diferencial	• Edad, historial de viajes, exposición a animales, estado inmunitario • Los síntomas sistémicos y signos pueden guiar el diagnóstico diferencial: – VVZ: erupciones cutáneas pruriginosas características – VHS: llagas ampollosas en boca o genitales – VIH: síntomas similares a la gripe, bajo recuento de CD4, infecciones oportunistas – CMV: en inmunocomprometidos, síntomas similares a la gripe, síntomas gastrointestinales
Diagnóstico clínico	• Basado en signos y síntomas clínicos • Análisis del LCR: – Recuento elevado de glóbulos blancos (mononucleares) – Presión de apertura normal – Aumento leve/moderado de proteínas – Glucosa normal • Cultivos de LCR/serológicos y PCR para identificar el virus • Neuroimagen y electroencefalograma
Tratamiento	• Tratar el agente viral específico, si es posible • Manejo sintomático (aciclovir i.v. para VHS o VVZ, etc.), líquidos i.v., monitorización de electrolitos y creatinina, analgésicos

CMV: citomegalovirus; LCR: líquido cefalorraquídeo; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; VHS: virus del herpes simple; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VVZ: virus de la varicela-zóster.

Tabla XIV. Características de la cefalea según la entidad

	Meningoencefalitis	Absceso cerebral	Empiema subdural
Características de la cefalea	Intensa, difusa, nuchal, a menudo pulsátil	Sorda, constante, empeora con el esfuerzo	Lateralizada, intensidad que aumenta con el crecimiento o complicaciones
Otras	Síndrome meníngeo: fiebre, fotofobia, postración, náuseas, vómitos, a veces alteración del nivel de consciencia	No tiene por qué asociar signos meníngeos	

res, la RM cerebral aumenta la detección y la resolución para identificar causas secundarias. El acrónimo PIN puede ser útil al considerar los diagnósticos que son mejor visualizados mediante RM cerebral¹⁹⁶:

- **Presiones anormales:** hipertensión intracraneal (idiopática y secundaria), hipotensión intracraneal (fugas de LCR).
- **Infección:** meningitis, encefalitis, cerebritis, sinusitis esfenoidal.
- **Neoplasias:** parenquimatosas y extraaxiales (especialmente en la fosa posterior), carcinomatosis meníngea, tumor hipofisario, metástasis cerebrales.

El manejo de cada tipo de cefalea secundaria se fundamenta en la administración de analgésicos, el empleo de medidas de soporte y la aplicación de la terapia antimicrobiana más adecuada para cada situación.

Es importante tener en cuenta¹⁹⁷:

- Estas cefaleas **pueden llegar a ser imitadoras de las cefaleas primarias comunes**, como la migraña o la CTT, y pueden manifestarse en pacientes con antecedentes de cefaleas primarias, presentando un aumento en la intensidad y la frecuencia de las crisis, o ambos. Además, los tratamientos específicos para ciertas cefaleas primarias, como los triptanes, pueden



proporcionar alivio a la cefalea de origen meníngeo (tanto infeccioso como hemorrágico), lo que puede llevar a confusión y retrasar el diagnóstico correcto.

- **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 explícitamente los grupos de riesgo descritos en la **tabla XV**¹.

Tabla XV. Grupos de riesgo que pueden no padecer cefalea, pero en los que no se excluye una infección intracraneal (aplicables fundamentalmente a las micosis intracraneales)

- Personas con neutropenia significativa (< 500 neutrófilos/mm³) detectada en relación temporal con la infección
- Personas que han recibido un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas
- Personas que siguen un tratamiento esteroideo crónico (prednisona a dosis de 0,3 mg/kg/día o equivalente durante más de 3 semanas)
- Personas que siguen o han seguido (en los últimos 90 días) un tratamiento con fármacos inmunosupresores (ciclosporina, antifactor de necrosis tumoral, anticuerpos monoclonales, análogos de nucleósidos)
- Personas con inmunodeficiencia hereditaria grave

6.2. Cefaleas secundarias a infecciones sistémicas

La cefalea puede presentarse como una manifestación de infecciones sistémicas o del SNC, incluyendo rinosinusitis, síndromes gripales, meningitis, encefalitis o abscesos cerebrales¹⁹³. El diagnóstico de cefalea atribuida a trastornos metabólicos o sistémicos aparece en el Apéndice de la CIC-3 y requiere una mayor consideración y evaluación. Estudios recientes han caracterizado la cefalea en la literatura¹⁹³. En el caso de la secundaria a infecciones sistémicas, se trata de una cefalea *de novo*, estrechamente relacionada en el tiempo con una infección sistémica, de duración variable, que generalmente desaparece en las 72 horas posteriores a la remisión de la infección¹. La **tabla XVI** resume los conceptos básicos de esta entidad.

Tabla XVI. Conceptos básicos de las cefaleas secundarias a infecciones sistémicas^{1,190,192,194}

Prevalencia	La cefalea es común en infecciones virales (p. ej., influenza) y bacterianas sistémicas
Características generales	Poco específicas, no ayudan significativamente en el diagnóstico etiológico
Etiopatogenia y fisiopatología	• No bien comprendidas; no son exclusivamente un efecto de la fiebre, pero mediadores de la fiebre causan dilatación de arterias intracraneales y aumento de la permeabilidad endotelial, lo que provoca edema cerebral • Otros mecanismos inmunitarios: citocinas, glutamato, óxido nítrico, especies reactivas de oxígeno, sistema ciclooxigenasa 2, prostaglandina E₂, activación del complemento (bacteriana), aumento de la señalización de interferones (viral) • Factores celulares: microglía activada, astrocitos activados, disfunción endotelial
Mecanismo	Las infecciones localizadas pueden volverse sistémicas a través de la diseminación vascular o linfática, provocando una respuesta inmunitaria desregulada que daña los tejidos/sistemas del huésped
Tipos	Cefaleas atribuibles a infección bacteriana sistémica, infección viral sistémica y otras infecciones sistémicas
Criterios diagnósticos (CIC-3)	• Confirmación de infección sistémica sin afectación meníngea o meningoencefálica • A veces LCR normal • Evidencia de relación (temporal) entre la infección sistémica y la cefalea • Empeoramiento o mejora de la cefalea con la infección • Dolor difuso de intensidad moderada a grave Para distinguir de la cefalea causada por infección intracraneal, puede ser necesario realizar punción lumbar
Tratamiento	• General: antipiréticos, AINE • Enfocado en la resolución de la infección: – Infección bacteriana: terapia con antibióticos de amplio espectro hasta obtener resultados de cultivos y susceptibilidad – Infección viral: menos opciones, se enfoca en medidas de apoyo y manejo de síntomas, incluyendo analgesia y antipiréticos

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; CIC-3: Clasificación Internacional de Cefaleas, 3ª edición; LCR: líquido cefalorraquídeo.



En este sentido, a modo de ejemplo y por su prevalencia, se ha observado que el fenotipo clínico de la cefalea atribuida a la infección por influenza es similar al de otras infecciones. La cefalea se trata de un síntoma inicial y autolimitado en pocos días, quizá con síntomas autonómicos craneales más pronunciados¹⁹⁸. Por otro lado, se han documentado casos de migraña, CTT y cefalea en racimos inducidos o agravados por infecciones extracraneales. El tratamiento específico incluye abordar los trastornos sistémicos subyacentes, manejar la cefalea primaria concurrente y tratar las comorbilidades que puedan exacerbar la cefalea¹⁹³.

La prevalencia de cefalea en pacientes hospitalizados por COVID-19 ronda el 11-34 %¹⁹⁹. La cefalea es común en la fase aguda y posaguda de la infección por SARS-CoV-2 y tras la vacunación, aunque su fisiopatología no está clara. Las personas con trastornos primarios de cefalea son más propensas a experimentar cefalea en estos contextos¹². Debido a la importancia histórica de la pandemia de SARS-CoV-2, en la **tabla XVII** se refleja la relación entre COVID-19 y cefalea resumiendo las características más prevalentes de la cefalea post-COVID-19 y la cefalea asociada a la vacuna de COVID-19^{193,200,201}. Únicamente cabe destacar que, en cuanto al tratamiento con remdesivir indicado para la COVID-19 moderada a grave con compromiso respiratorio, no hay recomendaciones específicas para la cefalea. Por otro lado, inicialmente se pensó que los inhibidores del sistema renina-angiotensina complicarían los resultados, pero los estudios más recientes sugieren que no hay evidencia de daño. En la misma línea, aunque se aconsejó el uso de AINE con precaución, actualmente hemos visto que no hay evidencia de daño y pueden proporcionar analgesia para cefaleas graves, por lo que se recomienda su uso. De todas formas, se necesitan más estudios para un mejor manejo de la cefalea persistente y otros síntomas, conocidos como COVID prolongada o secuelas posagudas de la infección por SARS-CoV-2.

7. CEFALEA ATRIBUIDA A TRASTORNO DE LA HOMEOSTASIS

7.1. Cefalea atribuida a hipoxia, hipercapnia o ambas

Se trata de cefaleas *de novo* que surgen en relación temporal con el inicio agudo de la hipoxia ($\text{PaO}_2 < 70$ mm Hg) o en individuos expuestos a esta condición de forma crónica. Las enfermedades relacionadas con la hipoxia/hipercapnia aguda o crónica pueden asociarse con cefalea. Cualquier enfermedad que induzca un estado hipóxico, como enfermedades pulmonares (asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica), enfermedades cardíacas (insuficiencia cardíaca congestiva) o trastornos hemato-

Tabla XVII. Cefalea post-COVID-19 versus cefalea asociada a la vacuna de COVID-19^{193,200,201}

	Cefalea post-COVID-19	Cefalea asociada a la vacuna de COVID-19
Prevalencia	Aproximadamente el 10 % de los pacientes después de COVID-19	Es uno de los efectos adversos más comúnmente reportados de las vacunas contra la COVID-19. El historial de cefalea se asocia con un mayor riesgo de cefalea posvacunación
Fisiopatología	Poco clara, posible implicación del sistema trigémino-vascular	
Fenotipos comunes	• Mayor incidencia en pacientes con cefaleas primarias (migraña, cefalea de tipo tensión) • Suele ser <i>de novo</i>. Intensidad moderada a grave. Bilateral, pulsátil u opresiva en regiones temporoparietal, frente y periorbitaria, con pobre respuesta a analgésicos comunes y limitada a la fase activa de la enfermedad	
Duración	Mejora en la mayoría de los pacientes dentro de los 3 meses	La cefalea benigna típicamente se desarrolla dentro de las 72 horas posteriores a la vacunación y se resuelve en horas o días
Tratamiento	Tratamiento típico de la cefalea crónica	Generalmente no requiere tratamiento específico; se resuelve en horas o días
Complicaciones	Algunos pacientes pueden experimentar cefalea persistente	La aparición tardía de cefalea (aproximadamente 5 a 7 días después de la vacunación) debe ser evaluada para descartar posibles eventos adversos cerebrovasculares, como la trombosis de los senos venosos cerebrales

lógicos (con anemia significativa), puede estar relacionada con cefalea²⁰². Fisiopatológicamente se ha propuesto que la hipoxia activa las neuronas trigeminales²⁰³ e induce migraña en pacientes con antecedentes de migraña²⁰⁴, y que la hipercapnia induce vasodilatación²⁰⁵. Este apartado abarca las cefaleas asociadas a grandes alturas, vuelos en avión, inmersiones y el síndrome de apnea del sueño.



7.1.1. Cefalea de las grandes alturas

También conocida como *cefalea por hipoxia hipobárica*, se manifiesta al ascender a altitudes superiores a 2.500 metros. Esta cefalea se agrava con el ascenso adicional y suele resolverse dentro de las 24 horas posteriores al descenso a altitudes iguales o inferiores a 2.500 metros²⁰⁶. Los factores relacionados se describen en la **tabla XVIII**^{202,206-208}.

La fisiopatología no está completamente comprendida, aunque se sugiere que puede estar relacionada con el aumento del flujo sanguíneo cerebral debido a la hipoxia, combinado con posibles restricciones anatómicas en la complianza intracraneal, el flujo venoso cerebral y el edema cerebral^{202,206} (**NE-IV**). Las características de esta entidad y las de la enfermedad de las montañas o mal de altura se muestran en la **tabla XIX**^{1,202,206}.

La *enfermedad de las montañas/mal de altura* es menos frecuente, pero mucho más grave, y se debe sospechar si hay 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. El diagnóstico se realiza según

Tabla XVIII. Factores relacionados con la cefalea de las grandes alturas^{202,206-208}

Factores de riesgo

- Joven
- Factor genético
- Género femenino
- Antecedentes de cefalea, migraña
- Insomnio
- Alteración del estado de ánimo, ansiedad
- Velocidad de ascenso
- Alto grado de esfuerzo percibido
- Hidratación menor de 2 litros de agua/día
- Baja saturación de oxígeno
- Frecuencia cardíaca alta
- Expectativas sobre el dolor

Factores protectores

- Tabaquismo (10 cigarrillos/día durante más de 6 meses): posible mayor resistencia vascular intracraneal
- Exposición previa a grandes altitudes (más de 3 días en los 2 meses previos)

Tabla XIX. Cefalea de las grandes alturas versus enfermedad de las montañas/mal de altura^{1,202,206} (NE-IV)

	Cefalea de las grandes alturas	Enfermedad de las montañas/mal de altura
Epidemiología	Incidencia: 73-86 % de las personas que ascienden a ≥ 2.500 -3.000 metros	Menos frecuente
Diagnóstico	• La cefalea incluye dos de las siguientes tres: bilateralidad, intensidad leve a moderada y agravamiento por esfuerzo o maniobra de Valsalva (CIC-3) • Asocia: náuseas, fotofobia, vértigo, problemas de concentración	• Cefalea y al menos uno de los siguientes síntomas: náuseas, vómitos/anorexia, debilidad generalizada, mareo/insomnio • Cuestionario de Mal de Altura del Lago Louise
Prevención	Ibuprofeno 600 mg tres veces al día antes y durante el ascenso. Tan eficaz como acetazolamida, incluso con reducción significativa en la incidencia de cefalea de las grandes alturas moderada a intensa, aunque no en la cefalea de las grandes alturas general	• Periodos de aclimatación en los 2 días previos y, en alturas >3.000 metros, programar ascensiones de 300-500 metros al día, con un día de descanso cada 3-4 días • Oxigenoterapia nocturna (<2 l/min con gafas nasales) • Acetazolamida 125 mg/12 h durante 2 días si la altitud se mantiene o continuada si prosigue el ascenso (si intolerancia: dexametasona 8 mg/24 h en 2-4 tomas o budesonida)
Tratamiento	Esta cefalea generalmente se autolimita, resolviéndose en pocos días con descanso, rehidratación y descenso a altitudes más bajas (500-1.000 metros). Fármacos valorables: paracetamol o ibuprofeno 600 mg dos veces al día, metoclopramida 10 mg, acetazolamida 125-375 mg dos veces al día $\pm$ dexametasona Estrategias no farmacológicas: ≥ 2 días de aclimatación antes de participar en ejercicios extenuantes a gran altitud, ascenso lento, ingesta liberal de líquidos y evitación del alcohol	Si hay clínica pese a la prevención: • 1 día de reposo • AINE para la cefalea y, si es intensa, oxigenoterapia y 2 dosis al día de acetazolamida 250 mg o dexametasona 4 mg/6 h • Si aparece confusión, ataxia o disnea en reposo con hipotermia relativa, el descenso y el tratamiento deben iniciarse inmediatamente
Complicaciones		Edema pulmonar o cerebral con riesgo vital

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; CIC-3: Clasificación Internacional de Cefaleas, 3ª edición.



el baremo utilizado en el Cuestionario de Mal de Altura del Lago Louise (validado en castellano), 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. En la **tabla XX** se muestran los criterios diagnósticos según el Simposio Internacional de Hipoxia (1991) y el tratamiento de esta entidad y del edema cerebral de gran altitud^{207,209}.

La fisiopatología propuesta²⁰² (**NE-IV**) se centra en la hipoxemia y sus efectos sobre el desequilibrio autonómico, que causa un aumento del tono parasimpático, de la permeabilidad vascular y, potencialmente, edema citotóxico. La vasodilatación cerebral inducida por la hipoxia o sus efectores, como el óxido nítrico, probablemente producen el dolor de cabeza, quizás a través de la activación del sistema trigémino-vascular.

El tratamiento implica la modulación de la altitud, interrumpiendo el ascenso hasta que los síntomas se hayan resuelto.

Las complicaciones más frecuentes del mal de altura son el edema cerebral y el edema pulmonar. 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.

Tabla XX. Criterios diagnósticos de las enfermedades de altitud según el Simposio Internacional de Hipoxia (1991) y tratamiento^{207,209}

Entidad	Criterios diagnósticos*	Tratamiento
Enfermedad de las montañas/ mal de altura	Cefalea y al menos uno de los siguientes: • Anorexia, náuseas o vómitos; fatiga o debilidad • Mareo o sensación de desmayo • Dificultad para dormir	Véase la tabla XIX
Edema cerebral de gran altitud	Cambio en el estado mental y/o ataxia en una persona con mal de altura o ambos cambios en el estado mental y ataxia en una persona sin mal de altura	Se reduce con el descenso a alturas menores y una carga de dexametasona de 8 mg seguida de 4 mg/6 h

*Todos los síntomas deben ocurrir en el contexto de una reciente ganancia de altitud.

7.1.2. Cefalea atribuida a vuelos en avión

Los síntomas de la cefalea inducida por el avión son menos típicos que los descritos en la literatura²¹⁰. Esta condición se manifiesta como una cefalea recurrente con episodios de dolor intenso y de breve duración (menos de 30 minutos en la mayoría de los casos), que requiere dos de las siguientes características para su diagnóstico: unilateralidad, localización frontoorbitaria (puede extenderse a la región parietal) y carácter punzante (puede ser pulsátil), sin otros síntomas acompañantes. Se ha reportado una frecuencia del 4 % en pacientes valorados en consultas de cefalea con experiencias de vuelo, y nunca en el primer vuelo²¹¹. En el 85 % de los casos aparece durante el aterrizaje²¹². En el 10 % de los casos puede cambiar de lado entre diferentes vuelos y se presenta con características autonómicas como inquietud y lagrimeo unilateral, y también con características de migraña como náuseas, fotofobia y fonofobia²⁰². Los mecanismos fisiopatológicos propuestos²⁰² se reflejan en la **figura 7**. En cualquier caso, se debe considerar la posibilidad de que se trate de una cefalea primaria y se deben descartar lesiones intracraneales que puedan aparecer o descompensarse durante el vuelo, como neumoencéfalo, hematoma subdural, trombosis de senos venosos intracraneales y meningioma.

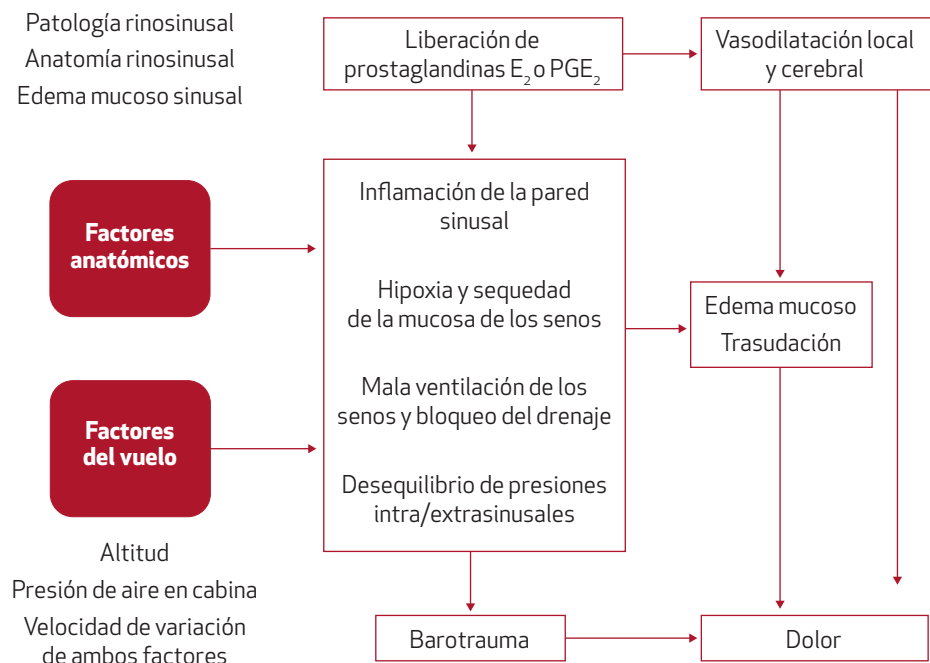


Figura 7. Mecanismos fisiopatológicos propuestos para la cefalea atribuida a vuelos en avión.



No existen guías específicas para el tratamiento de esta cefalea, ya que se considera de corta duración y se resuelve tras finalizar el viaje en avión²⁰². El tratamiento preventivo recomendado en esta peculiar cefalea incluye AINE, junto con descongestionantes nasales durante la hora previa al vuelo. Los triptanes también pueden ser eficaces, e incluso es posible jugar con su vida media según sea la duración del vuelo. Entre estos medicamentos, el ibuprofeno, el naproxeno y los triptanes (sumatriptán, naratriptán, zolmitriptán y eletriptán) han demostrado ser los más efectivos; sin embargo, se necesitan ensayos controlados aleatorios. La realización de maniobras específicas (p. ej., presión sobre el área dolorosa, maniobras de Valsalva, métodos de relajación, masticación y extensión del lóbulo de la oreja) ha demostrado reducir la intensidad del dolor²⁰².

7.1.3. Cefalea por inmersión

La cefalea por buceo se presenta al bucear a profundidades superiores a 10 metros, aparece durante la inmersión y frecuentemente se intensifica al ascender, sin estar relacionada con la enfermedad por descompresión. La propuesta fisiopatológica se expone en la **tabla XXI**²⁰².

Durante la inmersión puede aparecer cefalea en relación con otras causas, que se describen en la **tabla XXII**²¹³.

Tabla XXI. Propuesta fisiopatológica para la cefalea por inmersión ²⁰²	
Hipercapnia	• La presión parcial de CO₂ arterial (PCO₂) > 50 mm Hg causa relajación del músculo liso cerebrovascular, llevando a vasodilatación intracraneal y aumento de la presión intracraneal, lo que podría desencadenar el dolor de cabeza • Acumulación de CO₂ por respiración superficial inadecuada o intermitente • Aumento de CO₂ por hipoventilación en relación con el traje de neopreno ajustado, un chaleco de compensación de flotabilidad que restringe la expansión de la pared torácica o una ventilación inadecuada en respuesta al esfuerzo físico • El aumento de CO₂ por el ejercicio intenso aumenta la producción de CO₂ más de diez veces, lo que produce una elevación transitoria de PCO₂ ≥ 60 mm Hg
Reflejo de inmersión	Aumento significativo del flujo sanguíneo cerebral durante el reflejo de inmersión, contribuyendo a la cefalea

CO₂: dióxido de carbono.

Tabla XXII. Cefalea relacionada con otras causas durante la inmersión²¹³

- Cefaleas primarias preexistentes
- Cefalea por estímulo frío (que se puede prevenir con el equipo adecuado)
- Cefalea cervicógena
- Dolor por disfunción de la articulación temporomandibular
- Cefalea por ejercicio
- Cefalea por compresión de la mascarilla
- Barotrauma nasal u ótico
- Otras más graves relacionadas con intoxicación por dióxido de carbono, monóxido de carbono, enfermedad por descompresión y embolismo gaseoso

Tiene características poco definidas y habitualmente está acompañada de síntomas de intoxicación por dióxido de carbono. La cefalea se alivia rápidamente con oxígeno (mejora en 1 hora con oxigenoterapia al 100 %) o desaparece espontáneamente en un plazo de 3 días después de finalizar la inmersión¹. Pero también puede ser el indicador de consecuencias graves de la exposición hiperbárica, como embolia gaseosa arterial, enfermedad por descompresión y barotrauma ótico o de senos paranasales. Los síntomas neurológicos focales deben ser tratados con oxígeno al 100 % de forma aguda, y el paciente debe derivarse sin demora a una instalación con cámara hiperbárica²⁰².

Es notable que la **relación entre el foramen oval permeable y la migraña con aura** se haya identificado inicialmente en buceadores. Se recomienda realizar una ecocardiografía transtorácica con contraste de burbuja y maniobras provocadoras para identificar el foramen oval permeable en buceadores que presenten factores de alto riesgo, como antecedentes de migraña con aura, enfermedad de descompresión cerebral, espinal, del oído interno o cutánea, antecedentes familiares de foramen oval permeable o defecto septal auricular, o aquellos con otras cardiopatías congénitas^{202,214}.

7.1.4. Cefalea por apnea del sueño

La cefalea por apnea del sueño es recurrente matutina, generalmente bilateral y con una duración típica de menos de 4 horas, causada por apnea del sueño diagnosticada mediante polisomnografía con un índice de apnea-hipopnea igual o mayor de 5²¹⁵. La cefalea matutina es más frecuente en pacientes con apnea obstructiva



del sueño (AOS) (11,8 % vs. 4,6 %) que en aquellos sin ella, pero es un síntoma no específico que ocurre en diversos trastornos cefálicos y otros trastornos respiratorios relacionados con el sueño.

La cefalea por apnea del sueño suele ser sorda, opresiva, sin sonofobia, fotofobia ni náuseas, y habitualmente se presenta más de 15 días al mes. Ninguno de estos datos es indispensable para el diagnóstico, siempre y cuando se cumplan los criterios de temporalidad entre la cefalea y el comienzo o empeoramiento de la apnea del sueño, o su alivio tras la resolución de las apneas. La confirmación del diagnóstico se logra mediante la demostración del síndrome de apnea del sueño a través de una polisomnografía²¹⁵. En la **tabla XXIII** se muestra la propuesta fisiopatológica^{202,216}.

Los trastornos del sueño pueden actuar como desencadenantes de cefaleas primarias. En la migraña, las perturbaciones del sueño pueden desencadenarla, y el ronquido, la AOS y otros trastornos del sueño son factores de riesgo para su progresión. La AOS es también un factor de riesgo para la cefalea en racimos²⁰².

El tratamiento es multimodal y específico para cada caso²⁰². Generalmente la cefalea se resuelve con el tratamiento exitoso de la AOS. Se aconseja educación y modificación del estilo de vida (dieta y pérdida de peso), eliminación de factores que empeoran las apneas (tabaco, alcohol, sedantes), presión positiva continua en las vías respiratorias (mediante CPAP), dispositivos orales u opciones quirúrgicas (uvulopalatofaringoplastia). Por otro lado, existe una asociación entre la terapia de presión positiva en las vías respiratorias y la mejoría de la cefalea crónica en estos pacientes, pudiendo aumentar la tolerancia y el umbral del dolor²¹⁷.

Tabla XXIII. Propuesta fisiopatológica para la cefalea por apnea del sueño^{202,216}

- Episodios recurrentes de apnea-hipopnea causan depresiones transitorias en la oxigenación cerebral y eventos microisquémicos
- Un índice de apnea-hipopnea (IAH) más alto y una saturación de oxígeno más baja durante el sueño REM están asociados con cefalea matutina en pacientes con AOS
- Otros factores fisiopatológicos de cefalea en la AOS además de desaturación de oxígeno: hipercapnia, obesidad, alteración en la arquitectura del sueño (sueño REM más corto) y aumento de la presión intracraneal

AOS: apnea obstructiva del sueño.

7.2. Cefalea por diálisis

La cefalea asociada a la diálisis es un tipo de cefalea secundaria sin características específicas que ocurre durante o después de la hemodiálisis en un tercio de los pacientes que la reciben (con mayor frecuencia después de la segunda hora)²¹⁸ y que habitualmente no ocurre con la diálisis peritoneal. Es más frecuente en personas que ya sufrían cefalea frecuente antes de la diálisis. La propuesta fisiopatológica y los desencadenantes se muestran en la **tabla XXIV**.

A pesar de que se considera más frecuente en hombres²¹⁹, un estudio encontró que las mujeres, personas más jóvenes, individuos con mayor nivel educativo y aquellos que habían estado en programas de hemodiálisis por más tiempo presentaban cefalea asociada a la diálisis con mayor frecuencia²²⁰. La cefalea es leve a moderada (73 %), bilateral frontotemporal (50 %), marcadamente pulsátil (87 %), dura menos de 4 horas (63 %), empeora en posición reclinada y a veces asocia náuseas y vómitos²¹⁸.

Se debe realizar el diagnóstico diferencial con una cefalea por privación de cafeína en aquellos pacientes que consumen cafeína en exceso, ya que la hemodiálisis elimina la cafeína rápidamente. Por otro lado, un tercio de los pacientes con cefalea típica asociada a la diálisis también sufrieron cefaleas similares entre sus sesiones de diálisis. Esto ha llevado a que algunos estudios usen la denominación de *cefalea después de la hemodiálisis*, la cual tiene una relación causal pero no cumple con el criterio de la CIC-3²²¹.

Generalmente se resuelve espontáneamente dentro de las 72 horas posteriores a la finalización de una sesión de hemodiálisis. De manera característica, esta cefa-

Tabla XXIV. Propuesta fisiopatológica para la cefalea por diálisis

- La cefalea por diálisis se atribuye a la hipotensión y el síndrome de desequilibrio de diálisis. Este último puede comenzar como una cefalea y luego progresar a obnubilación y coma, con o sin convulsiones. El gradiente de concentración entre el cerebro y la sangre que ocurre durante la diálisis, con el consiguiente paso de agua libre a través de la barrera hematoencefálica, puede llevar a edema cerebral, causando así síntomas que incluyen cefalea²²⁰
- Desencadenantes: hipertensión arterial (38 %), hipotensión arterial (12 %), cambios de peso, osmolalidad sérica reducida, magnesio bajo, sodio alto, variaciones en el óxido nítrico, CGRP y sustancia P²¹⁸

CGRP: péptido relacionado con el gen de la calcitonina.



lea desaparece tras un trasplante renal, obteniéndose una resolución completa hasta en el 27,3 % de los casos y empeorando en un 7,2 %²²².

Para la prevención y tratamiento se aconseja hacer cambios en los parámetros de diálisis, el tratamiento sintomático con analgésicos y AINE, y el posible uso de medicación preventiva como inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina en casos específicos²¹⁸.

7.3. Cefalea por hipertensión arterial

La cefalea por hipertensión arterial es la que aparece o empeora durante un aumento brusco de la presión arterial sistólica (≥ 180 mmHg) y/o diastólica (≥ 120 mmHg) y remite tras la vuelta a la normalidad de la presión arterial¹. Suele ser de localización bilateral y de calidad pulsátil. La relación entre hipertensión arterial moderada y cefalea no está clara. En este apartado se distinguen varios subtipos.

7.3.1. Cefalea atribuida a feocromocitoma

El feocromocitoma es un tumor productor de catecolaminas que puede causar episodios de cefalea en un alto porcentaje de los pacientes, generalmente asociados a crisis hipertensivas o a la liberación de péptidos vasoactivos¹. Las características principales de la cefalea asociada al feocromocitoma se describen en la **tabla XXV**¹. Su diagnóstico se basa en la detección de un aumento en la excreción de catecolaminas o sus metabolitos en la orina de 24 horas cuando el paciente está hipertenso o sintomático, y en la localización del tumor mediante técnicas de imagen (RM o TC de abdomen, SPECT, PET). El tratamiento es principalmente quirúrgico, pero

Tabla XXV. Características principales de la cefalea asociada a feocromocitoma¹

Frecuencia de cefalea	51-80 %
Características de la cefalea	• Duración: breve: <1 hora (70 %), <15 minutos (50 %) • Localización: en general bilateral, occipital o frontal • Intensidad: elevada • Tipo de dolor: pulsátil o constante
Síntomas asociados	Sudoración, palpitaciones, ansiedad, palidez o rubicundez, náuseas, vómitos, parestesias y alteraciones visuales en algunos casos

requiere una preparación farmacológica previa con antagonistas adrenérgicos para controlar los síntomas y evitar complicaciones perioperatorias²²³.

7.3.2. Cefalea atribuida a crisis hipertensiva y a encefalopatía hipertensiva

La crisis hipertensiva se define como un aumento súbito de la presión arterial sistólica a 180 mm Hg o superior, o de presión arterial diastólica a 120 mm Hg o superior¹, que puede ser paroxística o persistente, y en este caso puede acompañarse de encefalopatía hipertensiva, que puede cursar con confusión, disminución del nivel de consciencia, trastornos visuales (incluso ceguera) y crisis epilépticas. Los pacientes normotensos pueden manifestar signos de encefalopatía con presiones arteriales inferiores¹. Estas cefaleas suelen comenzar durante la crisis hipertensiva, empeorar con el agravamiento de la presión arterial o aliviarse al mejorar esta. Suelen ser bilaterales, pulsátiles y pueden desencadenarse por el ejercicio físico.

Algunos pacientes con encefalopatía hipertensiva refieren una cefalea en trueno, lo que sugiere una posible asociación con el síndrome de vasoconstricción cerebral reversible²²⁴. La cefalea asociada a la encefalopatía hipertensiva debe mejorar tras la vuelta a la normalidad de la presión arterial.

Se cree que la encefalopatía hipertensiva aparece cuando la vasoconstricción cerebrovascular compensatoria (autorregulación cerebral del flujo) ya no puede evitar la hiperperfusión cerebral al aumentar la presión arterial, y como consecuencia aumenta la permeabilidad endotelial y se produce el edema cerebral, que se aprecia en la RM predominantemente en la sustancia blanca parietooccipital (síndrome de encefalopatía posterior reversible), aunque también puede aparecer en el tronco, cerebelo, ganglios basales y otras zonas.

Hay que descartar que la cefalea pueda ser deberse a fármacos o tóxicos vasopresores. En el caso de las crisis hipertensivas, la presión arterial puede reducirse de forma más lenta con fármacos orales. En cambio, en la encefalopatía hipertensiva, dado que se trata de una emergencia hipertensiva, la reducción de la presión arterial debe ser rápida con fármacos intravenosos.

7.3.3. Cefalea atribuida a preeclampsia o eclampsia

La preeclampsia y la eclampsia son trastornos multisistémicos con diversas formas clínicas. La cefalea que se relaciona con ambas suele ser bilateral, pulsátil y



empeorar con la actividad¹. Aparecen en la mujer embarazada a partir de la semana 20 de gestación y en el puerperio hasta la semana 4 de posparto.

La *preeclampsia* se define como la aparición de hipertensión ($\geq 140/90$ mm Hg) después de las 20 semanas de gestación, o bien el aumento de la presión arterial diastólica en 15 mm Hg o más, o de la presión arterial sistólica en 30 mm Hg o más, con proteinuria significativa (relación proteína/creatinina $\geq 0,3$) o evidencia de disfunción orgánica materna (como trombocitopenia, insuficiencia renal, disfunción hepática, edema pulmonar, o síntomas neurológicos/visuales nuevos). La aparición de convulsiones tónico-clónicas en una paciente con preeclampsia previa define la *eclampsia*. Es importante estar atentos a la aparición de cefalea, ya que suele preceder a las crisis en la mayoría de los casos. Si la hipertensión es grave, se precisará hidralazina o labetalol parenterales y profilaxis de las crisis con sulfato de magnesio intravenoso²²⁵.

7.3.4. Cefalea atribuida a disreflexia autonómica

Se trata de una cefalea intensa y pulsátil de inicio brusco que se manifiesta en pacientes con lesiones medulares (generalmente sobre T6³⁸) con disreflexia autonómica. Esta última, potencialmente mortal, se presenta como un aumento paroxístico de la presión arterial sistólica en 30 mm Hg o más, o de la diastólica en 20 mm Hg o más, con un incremento de la frecuencia cardíaca y diaforesis, cranealmente al nivel de la lesión medular, que suele desencadenarse por irritación vesical o intestinal (como infección, distensión o impactación) o en ocasiones por estímulos somáticos (úlceras de decúbito, uña encarnada, cirugías, etc.) que actúan como actividad simpática con una respuesta parasimpática bloqueada¹. El inicio de la disreflexia autonómica puede demorarse años tras la lesión medular. El tratamiento, además del sintomático, debe ser el descenso rápido de la presión arterial, ya que puede acabar produciendo una encefalopatía hipertensiva o hemorragias intracraniales, y la eliminación de los factores desencadenantes nociceptivos o no²²⁶.

7.4. Cefalea atribuida a hipotiroidismo

La cefalea secundaria al hipotiroidismo ocurre en aproximadamente un tercio de los pacientes, puede aparecer tanto en forma clínicas como subclínicas del mismo y es más frecuente en mujeres. La prevalencia de antecedentes de migraña en el hipotiroidismo está aumentada^{1,227}.

Esta cefalea suele ser bilateral, no pulsátil y no se asocia con náuseas o vómitos, según la CIC-3¹; sin embargo, se han publicado casos de pacientes con cefaleas pul-

sátiles, unilaterales, intensas, con náuseas y vómitos²²⁷. Dichos estudios podrían estar mostrando diferentes tipos de cefalea en el mismo paciente o un empeoramiento de la cefalea primaria con el hipotiroidismo. Se debe valorar la posibilidad de adenoma hipofisario como causa de hipotiroidismo y cefalea. La corrección del hipotiroidismo con levotiroxina produce el alivio o la remisión completa de la cefalea en la mayoría de los pacientes, disminuyendo su intensidad y duración en las 2 primeras semanas de tratamiento^{227,228}.

7.5. Cefalea atribuida al ayuno

La cefalea por ayuno se trata de una cefalea difusa no pulsátil, generalmente de intensidad leve a moderada, que se manifiesta y está ocasionada por un ayuno de al menos 8 horas y que se resuelve después de comer. En muchas ocasiones el ayuno puede ser el desencadenante de una cefalea primaria, sobre todo la migraña¹. La posibilidad de que la manifestación de la cefalea sea el resultado del ayuno aumenta cuanto mayor sea la duración del ayuno; sin embargo, la fisiopatología y los desencadenantes no están claros¹, aunque hay algunas hipótesis, que se muestran en la **tabla XXVI**²²⁹.

Tabla XXVI. Posibles desencadenantes y medios para intentar prevenir la cefalea por ayuno ²²⁹		
Factor	Mecanismo	Prevención
Hipoglucemia	Improbable: en series de hipoglicemia la cefalea no suele ser un síntoma	Comer carbohidratos complejos y evitar azúcares rápidos antes del ayuno
Abstinencia de cafeína	La retirada de cafeína causa cefalea similar a la de tipo tensión	Reducir gradualmente la cafeína o tomar cafeína antes del ayuno
Deshidratación	La deshidratación y baja presión arterial pueden desencadenar cefalea. Evidencias contradictorias	Mantener una hidratación adecuada antes del ayuno
Cambios en hábitos	Estrés por cambio en la rutina alimentaria y de sueño	Prepararse mentalmente y realizar técnicas de relajación
Acumulación de metabolitos	Posible acumulación de metabolitos desconocidos en el ayuno prolongado	Limitar la duración de ayuno y alimentarse equilibradamente



7.6. Cefalea cardiaca

La cefalea cardiaca es una condición poco común que puede presentarse durante un episodio de isquemia miocárdica. La cefalea presenta características similares a las de una migraña, empeora con el ejercicio físico, es de intensidad moderada a grave y asocia muchas veces náuseas, es pulsátil u opresiva, de localización más común occipital y en una cuarta parte de los casos es el único signo de isquemia miocárdica (**Tabla XXVII**)²³⁰. Predomina en hombres de edad madura. Es muy importante diferenciar este trastorno de la migraña sin aura, sobre todo debido al hecho de que las medicaciones vasoconstrictoras (triptanes, ergotamínicos) están contraindicadas en pacientes con patologías coronarias¹. La cefalea cardiaca mejora con nitroglicerina.

Tabla XXVII. Propuesta fisiopatológica para la cefalea cardiaca²³⁰

- Convergencia de fibras aferentes autonómicas viscerales y somáticas en el tracto espinalámico, lo que lleva a una percepción referida del dolor cardiaco a nivel craneal
- Disminución abrupta del gasto cardiaco durante la isquemia, que obstaculiza el retorno venoso cerebral y aumenta la presión intracraneal
- Liberación de mediadores inflamatorios como bradicinina, serotonina, sustancia P e histamina, que provocan vasodilatación en las arterias cerebrales
- Hipoperfusión cerebral cortical secundaria a vasoconstricción de pequeñas arterias intracraneales, lo que puede desencadenar depresión cortical propagada

8. CEFALEA O DOLOR FACIAL ATRIBUIDOS A TRASTORNOS DEL CRANEO, CUELLO, OJOS, OÍDOS, NARIZ, SENOS PARANASALES, DIENTES, BOCA U OTRAS ESTRUCTURAS FACIALES O CRANEALES

Las patologías cervicales y otras estructuras del cuello y cabeza se han asociado a cefalea por la localización del dolor. Sin embargo, los cambios degenerativos en la columna cervical son comunes en la población mayor de 40 años, tanto en individuos con cefalea como sin ella, y lo mismo ocurre con otras afecciones muy frecuentes. Por tanto, condiciones como la espondilosis, osteocondrosis, sinusitis crónica, trastornos temporomandibulares y defectos de refracción ocular no son causas concluyentes de cefalea. Por otra parte, estos trastornos pueden ser causa de empeoramiento de cefaleas primarias preexistentes. 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 causal¹.

8.1. Cefalea atribuida a trastorno óseo craneal

Muchos trastornos óseos del cráneo no suelen manifestarse como cefalea, por lo que la cefalea por trastorno óseo craneal es una cefalea rara. Importantes excepciones son aquellas que destruyen el periostio, como la osteomielitis, el mieloma múltiple, las metástasis y la enfermedad de Page. La cefalea también puede estar causada por lesiones en la mastoides y el peñasco (petrositis). Algunas lesiones óseas benignas se han relacionado con cefalea numular sintomática²³¹.

Como regla general, la TC es superior a la RM para la mayoría de las lesiones óseas, así como para las lesiones del oído medio y externo. La RM tiene un papel complementario a la TC y es la modalidad de elección en las neoplasias extraóseas de la base del cráneo²³².

8.2. Cefalea atribuida a trastorno cervical

8.2.1. Cefalea cervicógena

Se trata de una cefalea ocasionada por un trastorno de la columna cervical y sus elementos óseos, discales y/o de partes blandas, por lo general acompañada de dolor cervical, aunque no siempre. La cefalea generalmente es unilateral, no alterna, se puede reproducir por la presión digital en los músculos cervicales o el movimiento de la cabeza y el dolor puede irradiarse de la parte posterior de la cabeza a la anterior. Este dolor sigue un curso topográfico marcado: comienza habitualmente en la región cervical y se extiende hacia la región orbitaria y frontotemporal, acentuándose con posturas mantenidas del cuello o con la presión sobre la zona occipital²³³.

Lesiones como tumores, traumatismos, infecciones locales, artritis reumatoide o enfermedad de Paget de la porción superior de la columna cervical se aceptan como causas documentadas de cefalea cervicógena. En cambio, la presencia de imágenes artrósicas en la columna cervical es frecuente en los pacientes sin cefalea. En cada caso debe valorarse individualmente si la cefalea puede atribuirse al trastorno cervical¹.

La exploración es clave, ya que los pacientes con cefalea cervicógena pueden mostrar limitaciones de la amplitud de la movilidad cervical, o la cefalea puede empeorar de manera significativa con maniobras de provocación, lo que apoyaría el diagnóstico.



La cefalea cervicógena puede resolverse tras el bloqueo diagnóstico de una estructura cervical o de su inervación, lo que se ha incorporado también a los criterios diagnósticos de la CIC-3 (**Tabla XXVIII**). Los estudios radiológicos (radiografía simple, TC o RM) no sirven para confirmar el diagnóstico, pero pueden ayudar a excluir causas secundarias que pudieran requerir manejo quirúrgico.

Tabla XXVIII. Criterios diagnósticos de la cefalea cervicógena según la Clasificación Internacional de Cefaleas, 3ª edición¹

- A. Cualquier cefalea que cumpla el criterio C
- B. Existen pruebas clínicas y/o de imagen que confirman un trastorno o lesión de la columna cervical o de las partes blandas del cuello documentados como causantes de la 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 cervical o la presentación de la lesión
 - 2. La cefalea se ha aliviado o ha remitido de manera significativa simultáneamente con la mejoría o remisión del trastorno o lesión cervical
 - 3. La amplitud de movimiento cervical está reducida y la cefalea empeora de manera significativa con maniobras de provocación
 - 4. La cefalea se resuelve después del bloqueo diagnóstico de una estructura cervical o de su inervación.
- D. No atribuible a otro diagnóstico de la CIC-3

CIC-3: Clasificación Internacional de Cefaleas, 3ª edición.

La convergencia de las aferencias dolorosas trigeminales y cervicales C1-C3 en el núcleo trigémino-cervical caudal explicaría fisiopatológicamente la aparición de cefalea cervicogénica²³³⁻²³⁵. Se considera que la afectación de la articulación C2-C3 es la causa más frecuente esta cefalea. Le sigue la afectación atlantoaxoidea, como la que ocurre en la artritis reumatoide²³⁵.

Sin embargo, la cefalea cervicógena es una entidad muy debatida, por la superposición de su sintomatología con las de cefaleas primarias como la CTT y la migraña, que también pueden cursar con dolor cervical. Además, la cefalea cervicógena puede coexistir con la migraña y ser un factor de empeoramiento de esta^{236,237}. Por otra parte, la CTT cursa con dolor miofascial, mientras que, según la CIC-3, la cefalea cervicógena no requiere la identificación de signos de disfunción articular o alteraciones en las raíces cervicales altas¹. Si bien tanto la migraña como la cefalea cervicógena pueden mejorar con los bloqueos de los nervios occipitales, solo esta última lo hace con los bloqueos de estructuras cervicales o de su inervación²³⁷.

Es importante el diagnóstico diferencial con la disección de arterias cervicales y considerar los tumores de fosa posterior, la malformación de Chiari y la neuralgia occipital.

En la **tabla XXIX** se resumen las posibilidades de tratamiento²³⁸⁻²⁴².

Tabla XXIX. Alternativas terapéuticas de la cefalea cervicógena		
Modalidad de tratamiento	Descripción	Nivel de evidencia y grado de recomendación
Fisioterapia	• Tratamiento de primera línea • Terapia manual cervical • Electroterapia y punción seca • Ejercicios guiados de movilidad y fortalecimiento de la musculatura craneocervical	Jung <i>et al.</i> ²³⁸ NE-III, GR-C
Bloqueos anestésicos	• Bloqueos de nervios occipitales mayores • Bloqueos cervicales superiores (C1-C3) • Diagnósticos: para confirmar el origen del dolor • Terapéuticos: alivio temporal del dolor • El bloqueo C1-C3 precisa guía radiológica • Combinación de anestésicos locales y corticoides	Naja <i>et al.</i> ²³⁹ Zhou <i>et al.</i> ²⁴⁰ NE-II, GR-B
Radiofrecuencia pulsada	• Aplicación de radiofrecuencia en ramas mediales cervicales o en ganglios nerviosos (C2) para reducir el dolor mediante neuromodulación	Grandhi <i>et al.</i> ²⁴¹ NE-III, GR-C
Crioterapia	• Crioneurólisis • Nervio occipital mayor y nervios cervicales superiores	Kvarstein <i>et al.</i> ²⁴² NE-III, GR-C
Neurólisis	• Nervio occipital • Ramas mediales C2-C3	NE-IV, GR-D
Cirugía de descompresión cervical	• Discectomía cervical anterior y fusión (ACDF) o laminoplastia cervical: si existe compresión medular o radicular concomitante. Mejora la cefalea	



8.2.2. Cefalea atribuida a tendinitis retrofaríngea

Se trata de una cefalea producida por inflamación o calcificación en las partes blandas retrofaríngeas, generalmente ocasionada por estiramiento o compresión de los músculos prevertebrales de la región cervical superior. La cefalea empeora con la extensión del cuello, la rotación y/o al tragar. Además, suele haber dolor a la palpación de las apófisis transversas de las tres primeras vértebras. La temperatura corporal y la velocidad de sedimentación globular suelen estar aumentadas¹. En primer lugar, se deben descartar las disecciones carotídeas. Las pruebas de imagen pueden resultar útiles para descartar esta posibilidad y para valorar la presencia de calcificaciones y edema de los tejidos prevertebrales. El pronóstico es favorable y el tratamiento conservador (AINE, al que puede asociarse un relajante muscular)²⁴³.

8.2.3. Cefalea atribuida a distonía craneocervical

Se trata de la cefalea que acompaña a la distonía de los músculos del cuello, con movimientos y posturas anómalas del cuello y/o la cabeza por la hiperactividad muscular de agonista-antagonista, que afecta aproximadamente al 60 % de los pacientes²⁴⁴, generalmente en la misma localización de la distonía muscular, a nivel occipital y cervical. También puede ocurrir con las distonías faríngeas, mandibular y lingual. El dolor puede ser controlado con el tratamiento de la distonía, que de primera elección es la toxina botulínica tipo A²⁴⁴.

8.3. Cefalea atribuida a trastorno ocular

Estas cefaleas pueden ser el primer signo de una patología oftalmológica, pero suelen asociarse con signos y síntomas que ayudan a su identificación como el enrojecimiento ocular y de los tejidos circundantes. Requieren una historia clínica minuciosa y una evaluación oftalmológica en ocasiones urgente. El tratamiento adecuado de la causa subyacente, como la corrección de errores refractivos o la intervención precoz en caso de glaucoma, suele resolver la cefalea de manera efectiva²⁴⁵.

8.3.1. Cefalea atribuida a glaucoma agudo de ángulo cerrado

El glaucoma de ángulo cerrado es una forma de glaucoma que se produce cuando la cámara anterior del ojo, específicamente el ángulo iridocorneal, se cierra parcial o completamente, lo que impide el drenaje adecuado del humor acuoso. Este bloqueo provoca un aumento de la presión intraocular que puede generar daño en

el nervio óptico. El mecanismo más común de cierre angular es el bloqueo pupilar, en el que el iris obstruye el paso del humor acuoso desde la cámara posterior a la anterior, lo que cierra el ángulo de drenaje.

Son factores de riesgo para desarrollar glaucoma de ángulo cerrado: antecedentes familiares, predisposición anatómica, edad avanzada, género femenino y algunas etnias (asiática y esquimal)²⁴⁶. En la **tabla XXX** se describen los principales desencadenantes para el glaucoma agudo de ángulo cerrado^{246,247}.

Tabla XXX. Desencadenantes y predisponentes del glaucoma agudo de ángulo cerrado	
Factores desencadenantes	Descripción
Dilatación pupilar	La dilatación del iris puede inducir un bloqueo pupilar y el cierre del ángulo, especialmente si hay baja iluminación o estrés emocional
Fármacos: • Antidepresivos (tricíclicos, heterocíclicos, inhibidores de recaptación de aminas) • Anticolinérgicos • Agonistas dopaminérgicos • Antihistamínicos • Topiramato • Candesartán • Benzodiacepinas	• Dilatación pupilar, favoreciendo el cierre angular • Bloqueo pupilar al inducir dilatación del iris • Pueden predisponer a la obstrucción del ángulo en personas con ángulos estrechos • El topiramato puede producir edema del cuerpo ciliar, desplazamiento anterior del complejo iris-cristalino y efusión coroidea, que aumentan la presión intraocular²⁴⁷
Anatomía del cristalino	Un cristalino agrandado o anteriorizado puede predisponer al cierre angular

La cefalea que puede producir el glaucoma agudo de ángulo cerrado es generalmente unilateral, ocular y periorbitaria, intensa, en el lado del ojo afectado, con disminución de la agudeza visual (visión borrosa) y síntomas vegetativos como náuseas, vómitos, sudoración o taquicardia. Es importante evaluar los signos oculares: inyección conjuntival y ciliar, disminución de la visión, midriasis e incluso edema corneal con disminución de transparencia. La palpación ocular suele mostrar un tacto pétreo. Existe riesgo de pérdida irreversible de la visión, lo que hace esencial un diagnóstico temprano y procurar una valoración oftalmológica urgente.



8.3.2. Cefalea atribuida a defectos de refracción

Diferentes defectos de la refracción ocular se han asociado con cefalea, aunque no se considera una asociación habitual y se acepta más en niños que en adultos. Se relaciona con actividades que requieren una fijación visual durante un tiempo prolongado¹. Esta cefalea puede producir dolor de localización frontal o periorbitaria, fatiga ocular, sensación de ardor ocular y visión borrosa. En el caso de la hipermetropía no corregida, la cefalea puede ser el único síntoma, presentándose de manera casi diaria en el contexto de esfuerzo acomodativo prolongado, como la lectura, para compensar el error refractivo que puede generar espasmos musculares ciliares dolorosos. La evaluación oftalmológica es fundamental para identificar estos defectos. La corrección óptica adecuada suele aliviar o solucionar los síntomas, incluyendo la cefalea²⁴⁵.

8.3.3. Cefalea atribuida a trastorno ocular inflamatorio

La inflamación de diferentes estructuras oculares puede producir cefalea. Los trastornos oculares inflamatorios documentados causantes de la misma son iritis, uveítis, ciclitis, escleritis, coroiditis, conjuntivitis y queratitis. La más frecuente es la uveítis. Debido al solapamiento y la convergencia de los estímulos nociceptivos, cualquier fuente de dolor ocular puede desencadenar dolor referido y cursar con cefalea en cualquier región de la cabeza. Sin embargo, cuando el trastorno ocular inflamatorio es unilateral, es más probable que la cefalea se localice de forma ipsilateral al ojo afectado¹.

Las *epiescleritis*, *escleritis* y *uveítis anteriores* suelen relacionarse con dolor ocular que puede irradiarse al cráneo. Estas patologías se caracterizan por hiperemia conjuntival intensa, acompañada de dolor intenso (especialmente con los movimientos oculares), fotofobia, lagrimeo, sensación de cuerpo extraño y, en casos más graves, deterioro de la función visual. En el caso de las *escleritis* y *uveítis posteriores*, la hiperemia conjuntival suele ser leve, pero el dolor ipsilateral intenso y la fotofobia son frecuentes, y el diagnóstico diferencial incluye la migraña o la neuralgia²⁴⁵.

La *queratitis* se caracteriza por dolor ocular intenso como consecuencia de la alta concentración de terminaciones nerviosas corneales, que puede irradiarse a la región periorbitaria. Se acompaña de fotofobia, lagrimeo, sensación de cuerpo extraño, hiperemia conjuntival, visión borrosa y percepción de halos de colores alrededor de las fuentes de luz²⁴⁵.

La inflamación orbitaria puede ser de origen idiopático o estar relacionada con enfermedades inflamatorias sistémicas como la sarcoidosis, vasculitis, enfermedad inflamatoria intestinal, lupus eritematoso, etc. Suele cursar con dolor orbitario, pero suele acompañarse de otros signos y síntomas como exoftalmos, edema, hiperemia conjuntival, diplopia y restricción de los movimientos oculares, según las estructuras orbitarias afectadas²⁴⁸.

8.3.4. Cefalea troclear

La trocleodinia o cefalea troclear es el dolor procedente de la región troclear por la disfunción o inflamación troclear (sus estructuras son la tróclea cartilaginosa, el músculo oblicuo superior y su tendón y la vaina fibrovascular). Se caracteriza por un dolor en el ángulo superomedial orbitario, opresivo, leve o moderado, que se puede extender a la región craneal ipsilateral, que se exacerba con la palpación de la tróclea y con los movimientos oculares, en especial la supraducción.

La *cefalea troclear primaria* es un tipo de cefalea originada en la región troclear, en ausencia de enfermedad sistémica u orbitaria. Su diagnóstico se basa en la presencia de dolor troclear selectivo sin hallazgos anormales en las pruebas de imagen o de laboratorio²⁴⁹. Es más frecuente encontrar este cuadro en pacientes que realicen movimientos repetitivos con los ojos, como lectura prolongada o trabajo con el ordenador.

La cefalea troclear puede ser *secundaria a inflamación troclear o trocleítis*. En los casos de trocleítis en que aparece restricción de la movilidad del oblicuo superior con déficit de elevación ocular en aducción, hablamos de *síndrome de Brown*. La trocleítis generalmente es de etiología desconocida, pero puede ser debida a enfermedades inflamatorias sistémicas subyacentes como el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide, la artritis juvenil idiopática, la enfermedad de Still del adulto, la sarcoidosis, la psoriasis, la artropatía enteropática, el síndrome de Sjögren, el de Behçet y la granulomatosis con poliangieítis^{250,251}. En casos de afectación bilateral se debe considerar la presencia de una enfermedad inflamatoria sistémica²⁵¹. En algunos pacientes, la trocleodinia puede ser el primer síntoma que lleva al diagnóstico de la enfermedad sistémica²⁵¹. La trocleítis secundaria también puede presentarse tras un traumatismo o una cirugía, como la resección de meningiomas de la vaina del nervio óptico o la descompresión orbitaria en el tratamiento de la oftalmopatía de Graves, y en raros casos en el contexto de sinusitis, traumatismo o tumor^{250,251}.



Para el diagnóstico de trocleítis debe objetivarse inflamación en la polea orbitaria mediante TC, RM o ecografía. Se recomienda el estudio analítico con marcadores inflamatorios e inmunológicos^{250,251}.

La cefalea troclear puede aparecer junto con otras cefaleas primarias, sobre todo la CTT y la migraña ipsilateral, y contribuir a su empeoramiento. El tratamiento exitoso de estos trastornos trocleares ha demostrado mejorar la migraña concomitante^{250,251}. Aunque algunos pacientes pueden responder al tratamiento oral con AINE, el alivio del dolor es rápido mediante la infiltración de corticosteroides y anestésicos locales en la tróclea afectada^{250,251}.

8.4. Cefalea atribuida a trastorno ótico

Las lesiones del oído suelen causar otalgia, que puede asociarse a cefalea debido a las convergencias nociceptivas en las regiones craneal y cervical. La localización de la cefalea suele ser temporal, ipsilateral y puede empeorar con la presión del oído afecto o las estructuras periauriculares¹. La enfermedad de Ménière o la fístula perilinfática pueden cursar con cefaleas de características migrañosas²⁵².

El *síndrome de la oreja roja* es un trastorno neurológico caracterizado por episodios de dolor y sensación de ardor en una o ambas orejas, acompañado de eritema de la misma, que pueden ser desencadenados por factores locales como el contacto, los movimientos del cuello o cambios de temperatura. Se han distinguido formas idiopáticas y secundarias. El síndrome de la oreja roja idiopático puede presentarse de forma aislada o asociado con cefaleas primarias, como la migraña, y se ha vinculado a la activación del sistema parasimpático y el reflejo trigémino-autónómico, especialmente en niños y adolescentes. En cambio, el síndrome de oreja roja secundario está relacionado con trastornos subyacentes como la disfunción de la articulación temporomandibular, lesiones cervicales o neuralgia del trigémino, y su tratamiento depende de abordar la condición subyacente²⁵³.

8.5. Cefalea atribuida a trastorno nasal o de los senos paranasales

El dolor provocado por patologías en las mucosas nasales o en sus estructuras asociadas generalmente se manifiesta en la zona frontal o facial, aunque puede irradiarse hacia áreas posteriores. Sin embargo, la presencia de hallazgos compatibles con rinosinusitis aguda en estudios de imagen, aunque concuerden con la descripción del dolor del paciente, no es suficiente por sí sola para diagnosticar este tipo de cefalea¹, ya que las características clínicas pueden ser parecidas

a las de cefaleas primarias como la migraña o la cefalea en racimos, existiendo además comorbilidad.

8.5.1. Cefalea atribuida a sinusitis aguda

La cefalea atribuida a rinosinusitis aguda es frecuente. Para diagnosticar una rinosinusitis aguda deben presentarse síntomas de secreción nasal purulenta y puede existir fiebre, hiposmia y halitosis. La endoscopia nasal o la imagen pueden confirmarla²⁵⁴. Las cefaleas debidas a rinosinusitis pueden presentarse *de novo* o empeorar cefaleas primarias. En la exploración, la palpación sobre los senos paranasales es sensible y la presión profunda es dolorosa (salvo en la sinusitis esfenoidal), con congestión facial. La cefalea empeora al acostarse o inclinarse hacia adelante.

La sinusitis esfenoidal induce cefalea de localización variable, pero predomina en el vértex y en el área periorbitaria. Es común que se acompañe de náuseas y vómitos, aunque rara vez asocia síntomas nasales. Es infrecuente, pero con significativa morbilidad, pues puede complicarse gravemente con una tromboflebitis del seno cavernoso, por lo que es fundamental instaurar un tratamiento agresivo y temprano²⁵⁵.

8.5.2. Cefalea atribuida a sinusitis crónica o recurrente

Que la cefalea sea atribuida a la sinusitis crónica ha sido un tema controvertido, pero actualmente está incluida en la CIC-3¹. Las características de la cefalea son similares a las de la forma aguda, con fluctuaciones acordes a la patología crónica. Aunque se ha demostrado en estudios la causalidad de esta relación²⁵⁶, muchos pacientes con dolor en los senos paranasales pueden cumplir a la vez los criterios de rinosinusitis crónica y de migraña. Esto sugiere que, aunque el dolor facial y la cefalea son prevalentes en pacientes con sinusitis crónica, estos síntomas pueden estar más relacionados con otros tipos de cefaleas primarias como la migraña²⁵⁷. Los hallazgos de alteraciones de rinosinusitis crónica en pruebas de imagen como TC o RMO en la endoscopia no son suficientes para confirmar el diagnóstico de que la cefalea sea atribuible a la misma¹.

8.6. Cefalea atribuida a trastorno dental

En ocasiones la enfermedad dental puede manifestarse como cefalea. Las causas más habituales son una infección o un absceso endodóntico o periodontal, o



una irritación traumática como la pericoronaritis alrededor de la muela del juicio semiincluida. Los criterios diagnósticos de la CIC-3 se recogen en la **tabla XXXI**¹. Por otra parte, a veces el dolor odontológico se puede presentar como una algia facial atípica, de características neuropáticas, normalmente en la segunda o tercera rama del trigémino^{258,259}.

8.7. Cefalea atribuida a trastorno de la articulación temporomandibular

La disfunción mandibular presenta signos y síntomas característicos, como dolor localizado, limitación en la capacidad masticatoria, desviación mandibular y ruidos al abrir y cerrar la boca. Esta disfunción temporomandibular es más común en adolescentes y adultos, con prevalencias reportadas en la literatura que oscilan entre el 25 % y el 52 %²⁶⁰. Al igual que las migrañas, la disfunción temporomandibular es más frecuente en mujeres. Muchos pacientes que padecen disfunción temporomandibular también sufren cefalea. Esta relación es clínicamente relevante, dado que ambas condiciones son altamente prevalentes y pueden coincidir en una misma persona.

Tabla XXXI. Criterios diagnósticos de la cefalea atribuida a trastorno dental según la Clasificación Internacional de Cefaleas, 3ª edición¹

- A. Cualquier cefalea que cumpla el criterio C
- B. Existen pruebas clínicas, de laboratorio o de imagen que confirman un trastorno o lesión dental documentados como causantes de la 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-3: Clasificación Internacional de Cefaleas, 3ª edición.

Según la CIC-3, la cefalea atribuida a trastornos de la articulación temporomandibular se define como aquella ocasionada por trastornos en las estructuras de la región temporomandibular. Sus criterios diagnósticos se reflejan en la **tabla XXXII**¹.

Tabla XXXII. Criterios diagnósticos de la cefalea atribuida a trastorno de la articulación temporomandibular según la Clasificación Internacional de Cefaleas, 3ª edición¹

- A. Cualquier cefalea que cumple el criterio C
- B. Existen pruebas clínicas de proceso patológico doloroso que afecta a 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 (p. ej., masticación) y/o la parafunción maxilar (p. ej., 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-3: Clasificación Internacional de Cefaleas, 3ª edición.

La disfunción temporomandibular también debe cumplir los criterios del International RDC/TMD Consortium Network and Orofacial Pain Special Interest Group (Dvorkin 1992, revisados en 2014)²⁶¹.

La cefalea tiende a localizarse predominantemente en la región temporal, el área preauricular y/o los músculos maseteros. Aunque puede ser unilateral, es común que sea bilateral cuando ambas articulaciones temporomandibulares están afectadas. Los factores desencadenantes del dolor incluyen el desplazamiento discal de la articulación, osteoartritis, hipermovilidad articular y el dolor miofascial regional¹.

Además de estas causas, los traumatismos, ya sean macros o micros, pueden contribuir al dolor en la articulación temporomandibular. Los microtraumatismos suelen estar asociados a hábitos parafuncionales como el bruxismo, que se manifiesta al apretar o rechinar los dientes. El bruxismo puede dividirse en dos tipos principales, dependiendo del momento del día: el bruxismo del sueño y el bruxismo



diurno, que ocurre cuando estamos despiertos. Su prevalencia se sitúa entre el 7 % y el 8 % de la población y es una comorbilidad común en otras cefaleas primarias, como la CTT y la migraña²⁶².

En un artículo de revisión se propone un cuestionario para analizar el posible cuadro de trastorno de articulación temporomandibular y su relación con la cefalea, que recogemos en la **tabla XXXIII**²⁶³.

Tabla XXXIII. Cuestionario clínico para el estudio de la cefalea asociada a disfunción temporomandibular

Preguntas:

- ¿Sientes dolor o molestias alrededor de la cara, las sienes o la mandíbula?
- ¿Experimentas dolor o rigidez en la mandíbula cuando te despiertas por la mañana?
- ¿Sientes dolor o incomodidad al masticar, hablar, abrir la boca, bostezar o durante cualquier otro movimiento mandibular?
- ¿Masticas chicle o alimentos duros (caramelos duros, frutos secos)?
- ¿Eres consciente de apretar o rechinar los dientes (bruxismo)?

Pregunta sobre la posible contribución al dolor de cabeza:

- ¿Has notado que los síntomas de dolor en la mandíbula hacen que tu dolor de cabeza sea más frecuente o peor?

Con respecto al tratamiento, no existe una aproximación única para tratar a los pacientes con disfunción de la articulación temporomandibular, y va a depender mucho de los síntomas y las copatologías. En la **tabla XXXIV** se resume el tratamiento^{263,264}.

Por otro lado, existe buena evidencia científica que respalda el uso de inyecciones de toxina botulínica tipo A para el tratamiento de la hipertrofia del masetero²⁶⁵, y en un metaanálisis se evidenció que también mejoraba los trastornos temporomandibulares de origen muscular²⁶⁶, pero hay muy poca evidencia de su utilización para los trastornos articulares de la articulación temporomandibular²⁶⁵.

Para casos de bruxismo marcado y resistente al tratamiento convencional, y aunque no es una terapia aprobada estándar para los trastornos temporomandibulares, se podría probar la toxina botulínica. La dosis bilateral de 60-100 UI parece ser la más adecuada, con infiltración de maseteros, temporales y, en algún caso, pterigoideos²⁶⁶.

Tabla XXXIV. Tratamiento de la disfunción de la articulación temporomandibular²⁶³

Tratamiento	Descripción
Educación del paciente	Explicación sobre la disfunción de la articulación temporomandibular y conductas que pueden agravar los síntomas, como el bruxismo
Autocuidado	Evitar alimentos duros o chicle, y realizar ejercicios de relajación del sistema masticatorio
Dispositivos orales	El uso de férulas de estabilización para reducir la sobrecarga articular y muscular ha demostrado eficacia en la reducción de la frecuencia y la intensidad de la cefalea ²⁶⁴ (NE-II)
Fisioterapia	Terapias craneofaciales y cervicales para restaurar la función y reducir el dolor
Intervenciones farmacológicas	Analgésicos, antiinflamatorios, relajantes musculares, neuromoduladores (gabapentina) o antidepresivos tricíclicos
Terapia de inyecciones	Inyecciones en puntos gatillo musculares o intraarticulares para casos graves
Intervenciones mínimamente invasivas	Artrocentesis o artroscopia en casos graves o resistente
Terapia cognitivo-conductual	Terapia para mejorar el manejo del dolor y el componente biopsicosocial

8.8. Cefalea o dolor facial atribuidos a inflamación del ligamento estilohioideo

La elongación, calcificación o inflamación del ligamento estilohioideo pueden ser causa de cefalea. Esta suele ser en el lado del ligamento inflamado, con dolor cervical, faríngeo y/o facial, aunque algunos pacientes pueden describir cefalea más difusa, y se desencadena o empeora al girar la cabeza¹. Este cuadro también se conoce como síndrome de Eagle.

Se estima que entre el 4 % y el 7,3 % de la población tiene una elongación del proceso estiloides, aunque solo el 4-10 % padecen dolor. La anomalía es frecuentemente bilateral, pero los síntomas suelen ser unilaterales²⁶⁷.



Hay dos formas de presentación del cuadro^{267,268}: clásica y el síndrome de la carótida interna (**Tabla XXXV**).

Tabla XXXV. Formas de presentación de la cefalea o dolor facial atribuidos a inflamación del ligamento estilohioideo

Clásica	Síndrome de la carótida interna
Dolor en la región cervical anterior y facial, que a menudo ocurre después de una amigdalectomía. Los síntomas incluyen disfagia, dolor al mover la cabeza o la lengua, sensación de cuerpo extraño en la garganta y, en algunos casos, otalgia	Proceso donde el estiloides elongado comprime la arteria carótida interna, lo que provoca síntomas neurológicos como dolor parietal o periorbital, migrañas, síncope o incluso ataques isquémicos transitorios o disección vascular. Esta compresión irrita el plexo nervioso simpático perivascular, lo que lleva a los síntomas irradiados por la arteria

La confirmación diagnóstica se realiza principalmente con TC. La TC con reconstrucción 3D permite evaluar la relación del proceso estilohioideo con las estructuras adyacentes. La angiografía por TC es útil cuando se sospechan complicaciones vasculares²⁶⁷.

El tratamiento puede ser conservador o quirúrgico²⁶⁷:

- **Tratamiento conservador.** El manejo inicial del síndrome de Eagle puede ser conservador para pacientes que no desean someterse a cirugía o aquellos con síntomas leves a moderados. Incluye:
 - Analgésicos de primera línea: AINE para el control del dolor.
 - Tratamientos preventivos: antiepilépticos (como la gabapentina o la pregabalina), antidepresivos tricíclicos y esteroides sistémicos o locales.
 - La infiltración de anestésicos locales y corticoides en la región del proceso estilohioideo puede mejorar significativamente el dolor¹.
 - El bloqueo del ganglio simpático cervical se ha mostrado útil en algunos casos para reducir los síntomas.
- **Tratamiento quirúrgico.** La intervención quirúrgica es la opción de tratamiento más definitiva y eficaz, y se indica en los casos donde el tratamiento conservador ha fallado o los síntomas son graves. El abordaje puede ser intraoral o cervical.

9. CEFALÉA ATRIBUIDA A TRASTORNO PSIQUIÁTRICO

En sentido estricto, debe incluirse en este grupo aquella cefalea *de novo* que aparece guardando relación temporal directa con cualquier tipo de trastorno psiquiátrico (aunque tenga características de cefalea primaria típica: migraña, CTT u otras) y desaparece al resolverse el mismo. Hay que tener en cuenta que las cefaleas primarias presentan frecuente comorbilidad con los trastornos psiquiátricos (depresión, distimia, ansiedad, etc.) y que cualquier trastorno psiquiátrico puede desencadenar o agravar otros tipos de cefalea²⁶⁹⁻²⁷⁶.

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 (con una relación de 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 analgésicos²⁷⁷⁻²⁸⁰.

Los criterios diagnósticos son los habituales de las cefaleas secundarias, con las particularidades propias de cada trastorno.

9.1. Cefalea atribuida a trastorno de somatización

La cefalea forma parte de un amplio cortejo sintomático²⁸¹, de cronología prolongada en el tiempo, características atípicas y polimorfas, sin causa orgánica determinada, que cumple los criterios DSM-IV para “trastorno somatomorfo”. Aunque el DSM-5 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 periodo 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 dolorosos (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 somatomorfo²⁸⁰⁻²⁸⁵. 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.

9.2. 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^{286,287}. Se trata de una cefalea como manifestación de un delirio cuyo contenido comprende un mecanismo mediante el que el paciente cree explicar la cefalea (p. ej., 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 XXXVI**.

Tabla XXXVI. Criterios diagnósticos de la cefalea atribuida a trastorno psicótico según la Clasificación Internacional de Cefaleas, 3ª edición¹

- 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-3: Clasificación Internacional de Cefaleas, 3ª edición.

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. Ashina H, Eigenbrodt AK, Seifert T, et al. Post-traumatic headache attributed to traumatic brain injury: classification, clinical characteristics, and treatment. *Lancet Neurol*. 2021;20:460-69.
4. Eggertsen PP, Palmfeldt J, Schytz HW, et al. Serum calcitonin gene-related peptide in patients with persistent post-concussion symptoms, including headache: a cohort study. *J Neurol*. 2024;271:2458-72.
5. Ashina H, Iljazi A, Al-Khazali HM, et al. Hypersensitivity to calcitonin gene-related peptide in post-traumatic headache. *Ann Neurol*. 2020;88:1220-8.
6. Al-Khazali HM, Christensen RH, Dodick DW, et al. Hypersensitivity to PACAP-38 in post-traumatic headache: a randomized clinical trial. *Brain*. 2024;147:1312-20.
7. Lieba Samal D, Platzer P, Seidel S et al. Characteristics of acute posttraumatic headache following mild head injury. *Cephalalgia*. 2011;31:1618-26.
8. Ashina H, Iljazi A, Al-Khazali HM, et al. Persistent post-traumatic headache attributed to mild traumatic head injury: Deep phenotyping and treatment patterns. *Cephalalgia*. 2020;40:554-64.
9. Lucas S, Ahn AH. Posttraumatic headache: classification by symptom-based clinical profiles. *Headache*. 2018;58:873-82.
10. Yilmaz T, Roks G, De Koning L, et al. Risk factors and outcomes associated with post-traumatic headache after mild traumatic brain injury. *Emerg Med J*. 2017;34:800-5.
11. Ashina H, Dodick DW, Barber J, et al. Prevalence of and risk factors for post-traumatic headache in civilian patients after mild traumatic brain injury: a TRACK-TBI study. *Mayo Clin Proc*. 2023;98(10):1515-26.
12. Howe EI, Andelic N, Brunborg C, et al. Frequency and predictors of headache in the first 12 months after traumatic brain injury: results from CENTER-TBI. *J Headache Pain*. 2024;25:44.
13. Larsen EL, Ashina H, Iljazi A, et al. Acute and preventive pharmacological treatment of post-traumatic headache: a systematic review. *J Headache Pain* 2019;20 (1):98.
14. Ashina H, Diener HC, Tassorelli C, et al. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of pharmacological preventive treatment for persistent post-traumatic headache attributed to mild traumatic brain injury. *Cephalalgia*. 2024;44(3):1-18.
15. 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.



16. Al-Khazali HM, Ashina H, Iljaci A, et al. Neck pain and headache after wiplash injury: a systematic review and meta-analysis. *Pain*. 2020;151(5):880-8.
17. Leira R, Domínguez C, Guillem A, Lara M, Sanahuja J. Cefaleas secundarias I. En: Santos Lasaosa S, Pozo Rosich P, editores. *Manual de Práctica Clínica en cefaleas. Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología* 2020. Madrid: Luzán S; 2020. p 229-54.
18. Haldar R, Kaushal A, Gupta D, Srivastava S, Singh PK. Pain following craniotomy: reassessment of the available options. *Biomed Res Int*. 2015;2015:509164.
19. Bello C, Anderegg L, Luedi MM, Beilstein CM. Postcraniotomy headache: etiologies and treatments. *Curr Pain Headache Rep*. 2022;26:357-64.
20. Leon J, Rozen TD, Bhatt AA. Onabotulinumtoxin (craniotomy scar combined with cranial suture line injections) for persistent post craniotomy headache: case series with long-term follow-up. *Cephalalgia*. 2024;44(6):1-10.
21. Seifert CL, Schönbach EM, Magon S, et al. Headache in acute ischaemic stroke: a lesion mapping study. *Brain*. 2016;139:217-26.
22. 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;58:1442-53.
23. Lebedeva ER, Ushenin AV, Guray NM, Gilev DV, Kislyak NV, Olesen J. Persistent headache after-ever ischemic stroke: clinical characteristics and factors associated with its development. *J Headache Pain*. 2022;23:103.
24. Lebedeva ER, Guray NM, Gilev DV, Christensen AF, Olesen J. Explicit diagnostic criterion for transient ischemic attacks to differentiate it from migraine with aura. *Cephalalgia*. 2018;38:1463-70.
25. Alstadhaug KB, Tronvik E, Aamodt AH. Transient ischemic attack or migraine with aura? *Tidsskr Nor Lægeforen*. 2023;143(15).
26. Mateos V. Migraña con y sin aura. Manifestaciones clínicas. En: Mateos V, editor. *Migraña y otras cefaleas*. Barcelona: Elsevier Masson; 2011. p. 63-82.
27. Sacco S, Harriot AM, Ayata C, et al. Microembolism and Other links between migraine and stroke. *Neurology*. 2023;100:716-26.
28. Dowson A, Mullen MJ, Peatfield R, et al. Migraine intervention with STARFlex technology (MIST) Trail: A prospective, multicenter, double blind, sham-controlled trial to evaluate the effectiveness of patent foramen ovale closure with STARFlex septal repair implant to resolve refractory migraine headache. *Circulation*. 2008;117(11):1397-404.
29. Mattle HP, Evers S, Hildick-Smith DH, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in migraine with aura, a randomized controlled trial. *Eur Heart J*. 2017;37(26):2029-36.
30. Tobis JM, Charles A, Silberstein SD et al. Percutaneous closure of patent foramen oale in patients with migraine: the PREMIUM Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(22):2766-74.

31. Rayhill M, Burch R. PFO and migraine: Is there a role for closure? *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017;17(3):20.
32. Sacco S, Merki-Feld GS, Aegidius KL, 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.
33. Abadie V, Jacquin A, Daubail B, et al. Prevalence and prognostic value of headache on early mortality in acute stroke: the Dijon Stroke Registry. *Cephalalgia.* 2014;34:887-94.
34. 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.
35. Perry J, Sivilotti MLA, Sutherland J, et al. Validation of the Ottawa Subarachnoid hemorrhage rule in patients with acute headache. *CMAJ.* 2017;189:E1379-85.
36. Walton M, Hodgson R, Eastwood A, et al. Management of patients presenting to the emergency department with sudden onset severe headache: systematic review of diagnostic accuracy studies. *Emerg Med J.* 2022;39(11):818-25.
37. Dubosh NM, Bellolio MF, Rabinstein AA, Edlow JA. Sensitivity of early brain computed tomography to exclude aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Stroke.* 2016;47:750-5.
38. Hoh BL, Ko UN, Amin-Anjani S, et al. 2023 Guideline for the management of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2023;54:e314-e370.
39. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Subarachnoid haemorrhage caused by a ruptured aneurysm: diagnosis and management. NICE guideline London: NICE; 2022 Nov 23.
40. Joswig H, Fournier JY, Hildebrandt G, Stienen MN. Sentinel headache: a warning sign preceding every fourth aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2015;36(9):E62-3.
41. Kwon OK. Headache and aneurysms. *Neuroimaging Clin N Am.* 2019;29(2):255-60.
42. Ishii D, Nakagawa D, Zanaty M, et al. Quantitative susceptibility mapping and vessel wall imaging as screening tools to detect microbleeds in sentinel headache. *J Clin Med.* 2020;9(84):979.
43. Fu Q, Wang Y, Zhang Y, et al. Qualitative and quantitative wall enhancement on magnetic resonance imaging is associated with symptoms of unruptured intracranial aneurysms. *Stroke.* 2021;52(1):213-22.
44. Wan Z, Meng H, Xu N, et al. Clinical characteristics associated with sentinel headache in patients with unruptured intracranial aneurysms. *Interv Neurorad.* 2021;27(4):497-502.



45. Ellis JA, Mejia Munne JC, Lavine SD, Meyers PM, Connolly ES Jr, Solomon RA. Arteriovenous malformations and headache. *J Clin Neurosci*. 2016;23:38-43.
46. Corbelli I, De Maria F, Eusebi P, et al. Dural arteriovenous fistulas and headache features: an observational study. *J Headache Pain*. 2020;21(1):6.
47. Mollan SP, Paemeleire K, Versijpt J, et al. European Headache Federation recommendations for neurologists managing giant cell arteritis. *J Headache Pain*. 2020;21:28.
48. Luqmani R, Lee E, Singh S, et al. The role of ultrasound compared to biopsy of temporal arteries in the diagnosis and treatment of giant cell arteritis (TABUL): a diagnostic accuracy and cost-effectiveness study. *Health Technol Assess*. 2016;20(90):1-238.
49. Ponte C, Grayson PC, Robson JC, et al. 2022 American College of Rheumatology/EULAR classification criteria for giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis*. 2022;81:1647-53.
50. Chan CC, Paine M, O'Day J. Steroid management in giant cell arteritis. *Br J Ophthalmol*. 2001;85:1061-4.
51. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S; et al. Trial of tocilizumab in giant-cell arteritis. *N Eng J Med*. 2017;377(4):317-28.
52. De Boysson H. Primary angiitis of the CNS and reversible cerebral vasoconstriction syndrome: A comparative study. *Neurology*. 2018;91:1468-78.
53. Vidale S. Headache in cervicocerebral artery dissection. *Neurol Sci*. 2020;41 (suppl 2):395-9.
54. Yaghi S, Engelter S, Del Brutto VJ, et al. Treatment and outcomes of cervical artery dissection in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Stroke*. 2024;55(3):e91-e106.
55. Luo Y, Tian X, Wang X. Diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis: a review. *Front Aging Neurosci*. 2018;30:10:2.
56. García-Azorín D, Monje MHG, González-García N, et al. Presence of red flags in patients with cerebral venous sinus thrombosis admitted to the emergency department because of headache. A STROBE compliant cohort-study. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(29):e20900.
57. Saposnik G, Bushnell C, Coutinho JM, et al. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: A scientific statement from the American Heart Association. *Stroke*. 2024;55:e77-e90.
58. Coutinho J, de Bruin SF, Deveber G, Stam J. Anticoagulation for cerebral venous sinus thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(8):CD002005.
59. Ducros A. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Lancet Neurol*. 2012;11:906-17.
60. Avola G, Pezzini A. Treatment-related reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *J Clin Med*. 2024;13:5930.
61. John S, Singhal AB, Calabrese L, et al. Long-term outcomes after reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Cephalalgia*. 2016;36:387-394.

62. Cho S, Lee MJ, Chung CS. Effect of Nimodipine Treatment on the Clinical Course of Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome. *Front Neurol.* 2019;10:644.
63. Guey S, Mawet J, Hervé D, et al. Prevalence and characteristics of migraine in CADASIL. *Cephalalgia.* 2016;36(11):1038-47.
64. Gómez-Aranda F, Cañadillas F, Martí-Massó JF, et al. Pseudomigraine with temporary neurological symptoms and lymphocytic pleocytosis. A report of 50 cases. *Brain.* 1997;120:1105-13.
65. Trimboli M, Troisi L, Caricato A, et al. Acute confusional state in HaNDL syndrome. *Neurol Sci.* 2023;44(9):3017-28.
66. Barón J, Mulero P, Pedraza MI, et al. HaNDL syndrome: Correlation bwtween focal deficits topography and EEG or SPECT abnormalities in a series of 5 new cases. *Neurología.* 2016;31(5):305-10.
67. Kürtüncü M, Kaya D, Zuliani L, et al. CACNA1H antibodies associated with headache with neurological déficits and cerebrospinal lymphocytosis (HaNDL). *Cephalalgia.* 2013;33(2):123-9.
68. Qureshi DR, Samanta D. Headache with neurological deficits and CSF lymphocytosis. In *StatPearls (Internet): Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.*
69. Guillan M, De Felipe-Mimbrera A, Alonso-Cánovas 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.
70. Quintas S, López Ruiz R, Trillo S, et al. Clinical, imaging and electroencephalographic characterization of three cases of HaNDL syndrome. *Cephalalgia.* 2018;38:1402-6.
71. 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.
72. 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.
73. He Y, Zhang M, Huang C, et al. Prevalence and treatment of typical and atypical headaches in patients with Chiari I malformation: a meta-analysis and literature review. *Cephalalgia.* 2023;43(1):1-25.
74. Curone M, Valentini LG, Vetrano I, et al. Chiari malformation type 1-related headache: the importance of a multidisciplinary study. *Neurol Sci.* 2017;38 (suppl 1):S91-3.
75. Thunstedt DC, Schmutzer M, Fabritius MP, et al. Headache characteristics and postoperative course in Chiari I malformation. *Cephalalgia.* 2022;42 (9):879-87.
76. Palmieri A, Valentinis L, Zanchin G. Update on headache and brain tumors. *Cephalalgia.* 2021;41(4):431-7.
77. 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.
78. Yuan H, Silberstein SD. Histamine and migraine. *Headache.* 2018;58(1):184-93.



79. Worm J, Falkenberg K, Olesen J. Histamine and migraine revisited: mechanisms and possible drug targets. *J Headache Pain*. 2019;20(1):30.
80. Ferrari A, Tfelt-Hansen PC. Headache as an adverse reaction to medication. In: Martelletti P, Steiner TJ, editors. *Handbook of headache*. Milan: Springer; 2011. p. 651-63.
81. Welch KM, Goadsby PJ. Chronic daily headache: nosology and pathophysiology. *Curr Opin Neurol*. 2002;15(3):287-95.
82. Stovner L, Hagen K, Jensen R, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*. 2007;27(3):193-210.
83. Evers S, Jensen R. European Federation of Neurological S. Treatment of medication overuse headache - Guideline of the EFNS headache panel. *Eur J Neurol*. 2011;18(9):1115-21.
84. Gosalia H, Morano-Arjona D, Goadsby PJ. Medication-overuse headache: a narrative review. *J Headache Pain*. 2024 May 31;25(1):89.
85. Peters GA, Horton BT. Headache: with special reference to the excessive use of ergotamine preparations and withdrawal effects. *Proc Staff Meet Mayo Clin*. 1951;26(9):153-61.
86. Worz R. Abuse and paradoxical effects of analgesic drug mixtures. *Br J Clin Pharmacol*. 1980;10(Suppl 2):391S-3S.
87. Gaist D, Sindrup S, Hallas J, Gram LF. Misuse of sumatriptan. *Lancet*. 1994;344(8929):1090.
88. Kaube H, May A, Pfaffenrath V, Sumatriptan. *BMJ*. 1994. 308(6943):1573-4.
89. 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(8):1157-68.
90. Diener H, Dodick D, Evers S, et al. Pathophysiology, prevention, and treatment of medication overuse headache. *Lancet Neurol*. 2019;18:891-902.
91. Jonsson P, Hedenrud T, Linde M. Epidemiology of medication overuse headache in the general Swedish population. *Cephalalgia*. 2011;31:1015-22.
92. 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.
93. 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.
94. Diener HC, Limmroth V. Medication-overuse headache: a worldwide problem. *Lancet Neurol*. 2004;3:475-83.
95. González-Oria C, Belvís R, Cuadrado ML, et al. Document of revision and updating of medication overuse headache (MOH). *Neurologia (Engl Ed)*. 2021 Apr;36(3):229-40.

96. Thorlund K, Sun-Edelstein C, Druyts E, et al. Risk of medication overuse headache across classes of treatments for acute migraine. *J Headache Pain*. 2016;17(1):107.
97. 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.
98. Chiang CC, Schwedt TJ, Wang SJ, Dodick DW. Treatment of medication-overuse headache: A systematic review. *Cephalalgia*. 2016;36(4):371-86.
99. Lo Castro F, Guerzoni S, Pellesi L. Safety and risk of medication overuse headache in Lasmiditan and second-generation gepants: a rapid review. *Drug Healthc Patient Saf*. 2021;13:233-40.
100. 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.
101. Schwedt TJ, Alam A, Reed ML, 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.
102. Galli F, Tanzilli A, Simonelli A, et al. Personality and personality disorders in medication-overuse headache: a controlled study by SWAP-200. *Pain Res Manag*. 2019;2019:1874078.
103. Diener HC, Holle D, Solbach K, Gaul C. Medication-overuse headache: risk factors, pathophysiology and management. *Nat Rev Neurol*. 2016;12(10):575-83.
104. Wakerley BR. Medication-overuse headache. *Pract Neurol*. 2019;19(5):399-403.
105. 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.
106. Jonsson P, Hedenrud T, Linde M. Epidemiology of medication overuse headache in the general Swedish population. *Cephalalgia*. 2011;31:1015-22.
107. Romozzi M, Di Tella S, Rollo E, et al. Theory of Mind in migraine and medication-overuse headache: a cross-sectional study. *Front Neurol* 2022;13:968111.
108. Bongsebandhu-Phubhakdi S, Srikiatkachorn A. Pathophysiology of medication-overuse headache: implications from animal studies. *Curr Pain Headache Rep*. 2012;16(1):110-5.
109. 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.
110. Coppola G, Curra A, Di Lorenzo C, et al. Abnormal cortical responses to somatosensory stimulation in medication-overuse headache. *BMC Neurol*. 2010; 10:126.
111. 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.



112. Vandebussche N, Laterza D, Lisicki M, et al. Medication-overuse headache: a widely recognized entity amidst ongoing debate. *J Headache Pain*. 2018;19(1):50.
113. Calabresi P, Cupini LM. Medication-overuse headache: Similarities with drug addiction. *Trends Pharmacol Sci*. 2005;26:62-8.
114. Radat F, Lanteri-Minet M. What is the role of dependence-related behavior in medication-overuse headache? *Headache*. 2010;14:1597-611.
115. 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.
116. Torta DM, Costa T, Luda E, et al. Nucleus accumbens functional connectivity discriminates medication-overuse headache. *Neuroimage Clin*. 2016;11:686-93.
117. 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.
118. Riederer F, Marti M, Luechinger R, 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.
119. Fumal A, Laureys S, Di Clemente L, et al. Orbitofrontal cortex involvement in chronic analgesic-overuse headache evolving from episodic migraine. *Brain*. 2006;129(Pt 2):543-50.
120. Ferraro S, Grazi L, Mandelli ML, et al. Pain processing in medication overuse headache: A functional magnetic resonance imaging (fMRI) study. *Pain Med*. 2012;13:255-62.
121. Lai TH, Chou KH, Fuh JL, et al. Gray matter changes related to medication overuse in patients with chronic migraine. *Cephalalgia*. 2016;36:1324-33.
122. Riederer F, Schaer M, Gantenbein A, et al. Cortical alterations in medication-overuse headache. *Headache*. 2017;57:255-65.
123. 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.
124. Chiapparini L, Grazi L, Ferraro S, et al. Functional-MRI evaluation of pain processing in chronic migraine with medication overuse. *Neurol Sci*. 2009;30 suppl 1:S71.
125. 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.
126. Sun Y, Ma L, Wang S, et al. Neuroimaging differences between chronic migraine with and without medication overuse headache: a 7 Tesla multimodal MRI study. *J Headache Pain*. 2025;26:54.
127. Ferraro S, Grazi L, Muffatti R, et al. In medication-overuse headache, fMRI shows long-lasting dysfunction in midbrain areas. *Headache*. 2012;52(10):1520-34.
128. Arias-Carrión O, Caraza-Santiago X, Salgado-Licona S, et al. Orquestic regulation of neurotransmitters on reward-seeking behavior. *Int Arch Med*. 2014;7:29.

129. Cevoli S, Sancisi E, Grimaldi D, et al. Family history for chronic headache and drug overuse as a risk factor for headache chronification. *Headache*. 2009;49:412-51.
130. Terrazzino S, Tassorelli C, Sances G, 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.
131. Cargnin S, Viana M, Ghiotto N, 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.
132. Di Lorenzo C, Di Lorenzo G, Sances G, et al. Drug consumption in medication overuse headache is influenced by brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism. *J Headache Pain*. 2009;10:349-55.
133. Di Lorenzo C, Coppola G, Currà A, 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.
134. 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.
135. Carlsen LN, Hansen CS, Kogelman LJA, et al. DNA-methylation and immunological response in medication overuse headache. *Cephalalgia*. 2023 Mar;43(3):3331024221147482.
136. Dodick D, Freitag F. Evidence-based understanding of medication-overuse headache: clinical implications. *Headache*. 2006;46 Suppl 4:S202-211.
137. Rizzoli P. Medication-Overuse Headache. *Continuum (Minneapolis)*. 2024 Apr 1;30(2):379-90.
138. Bendtsen L, Munksgaard S, Tassorelli C, et al. Disability, anxiety and depression associated with medication-overuse headache can be considerably reduced by detoxification and prophylactic treatment. Results from a multicentre, multinational study (COMOESTAS project). *Cephalalgia*. 2014;34(6):426-33.
139. Cupini LM, Murtas MD, Costa C, et al. Obsessive-compulsive disorder and migraine with medication-overuse headache: research submission. *Headache*. 2009;49:1005-13.
140. D'Amico D, Sansone E, Grazzi L, et al. Multimorbidity in patients with chronic migraine and medication overuse headache. *Acta Neurol Scand*. 2018;138:515-22.
141. 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.
142. 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.
143. Fritsche G, Frettlöh J, Huppe M, et al. Prevention of medication overuse in patients with migraine. *Pain*. 2010;151(2):404-13.



144. Kristoffersen ES, Straand J, Russell MB, Lundqvist C. Lasting improvement of medication-overuse headache after brief intervention - A long-term follow-up in primary care. *Eur J Neurol*. 2017;24(7):883-91.
145. Tassorelli C, Jensen R, Allena M, et al. A consensus protocol for the management of medication-overuse headache: evaluation in a multicentric, multinational study. *Cephalalgia*. 2014;34(9):645-55.
146. Zeeberg P, Olesen J, Jensen R. Probable medication-overuse headache: the effect of a 2 month drug-free period. *Neurology*. 2006;66:1894-8.
147. Hagen K, Albretsen C, Vilming S, et al. Management of medication overuse headache: 1-year randomized multicentre open-label trial. *Cephalalgia*. 2009;29(2):221-32.
148. Créac'h C, Frappe P, Cancade M, et al. In-patient versus out-patient withdrawal programmes for medication overuse headache: a 2-year randomized trial. *Cephalalgia*. 2011;31:1189-98.
149. Evers S, Jensen R. Treatment of medication overuse headache – guideline of the EFNS headache panel. *Eur J Neurol*. 2011;18:1115-21.
150. Diener HC, Antonaci F, Braschinsky M, et al. European Academy of Neurology Guideline on the management of medication-overuse headache. *Eur J Neurol*. 2020 Jul;27(7):1102-16.
151. Carlsen LN, Munksgaard SB, Nielsen M, et al. Comparison of 3 treatment strategies for medication overuse headache: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2020;26:e201179.
152. Gordon A, Roe T, Villar-Martínez MD, Moreno-Ajona D, Goadsby PJ, Hoffmann J. Effectiveness and safety profile of greater occipital nerve blockade in cluster headache: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2023;95(1):73-85.
153. Bøe MG, Mygland A, Salvesen R. Prednisolone does not reduce withdrawal headache: a randomized, double-blind study. *Neurology*. 2007;69:26-31.
154. Krymchantowski AV, Barbosa JS. Prednisone as initial treatment of analgesic-induced daily headache. *Cephalalgia*. 2000;20:107-13.
155. Pageler L, Katsarava Z, Diener HC, Limmroth V. Prednisone vs. placebo in withdrawal therapy following medication overuse headache. *Cephalalgia*. 2008;28(2):152-6.
156. Rabe K, Pageler L, Gaul C, 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.
157. 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.
158. Raskin NH. Repetitive intravenous dihydroergotamine as therapy for intractable migraine. *Neurology*. 1986;36(7):995-7.
159. Nagy AJ, Gandhi S, Bhola R, Goadsby PJ. Intravenous dihydroergotamine for inpatient management of refractory primary headaches. *Neurology*. 2011;77(20):1827-32.

160. Mathew NT. Amelioration of ergotamine withdrawal symptoms with naproxen. *Headache*. 1987;27(3):130.
161. 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.
162. 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.
163. Lu SR, Fuh JL, Juang KD, Wang SJ. Repetitive intravenous prochlorperazine treatment of patients with refractory chronic daily headache. *Headache*. 2000;40:724.
164. Díaz-Insa S, Mas-Sesé G, Lacruz L, et al. Endovenous in-hospital desensitization and detoxification of chronic migraine and medication-overuse-headache. *Cephalalgia*. 2011;31(suppl.1):102-3.
165. Schwartz TH, Karpitskiy VV, Sohn RS. Intravenous valproate sodium in the treatment of daily headache. *Headache*. 2002;42:519.
166. Bonuccelli U, Nuti A, Lucetti C, Pavese N, DelloAgnello G, Muratorio A. Amitriptyline and dexamethasone combined treatment in drug-induced headache. *Cephalalgia*. 1996;16:198-200.
167. Diener H, Busone G, Van Oene J, Lahaye M, Schwalen S, Goadsby PJ; TOPMAT-MIG-201(TOP-CHROME) Study Group. Topiramate reduces headaches days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 2007;27(8):814-23.
168. Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW, 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(2):170-80.
169. Mei D, Ferraro D, Zelano G, et al. Topiramate and triptans revert chronic migraine with medication overuse to episodic migraine. *Clin Neuropharmacol*. 2006;29:269-75.
170. Silberstein S, Blumenfeld A, Cady R, 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.
171. Negro A, Curto M, Lionetto L, Martelletti P. A two years open-label prospective study of OnabotulinumtoxinA 195U in medication overuse headache: a real-world experience. *J Headache Pain*. 2015;17:1.
172. Sandrini G, Perrotta A, Tassorelli C, 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.
173. 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.



174. Tepper SJ, Dodick DW, Lanteri-Minet M, et al. Efficacy and safety of erenumab for nonopioid medication overuse headache in chronic migraine: a phase 4, randomized, placebo-controlled trial. *JAMA Neurol.* 2024;81(11):1140-9.
175. Silberstein SD, Ashina S, Katsarava Z, et al. The impact of fremanezumab on medication overuse in patients with chronic migraine. *Headache.* 2018;58(S2):76-7.
176. 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.
177. Koumprentziotis IA, Mitsikostas DD. Therapies targeting CGRP signaling for medication overuse headache. *Curr Opin Neurol* 2022;35(3):353-9.
178. Diener HC, Marmura MJ, Tepper SJ, et al. Efficacy, tolerability, and safety of eptinezumab in patients with a dual diagnosis of chronic migraine and medication-overuse headache: subgroup analysis of PROMISE-2. *Headache.* 2021;61(1):125-36.
179. Cho S, Kim BK. Update of gepants in the treatment of chronic migraine. *Curr Pain Headache Rep.* 2023;27(10):561-9.
180. Goadsby PJ, Friedman DI, Holle-Lee D, et al. Efficacy of atogepant in chronic migraine with and without acute medication overuse in the randomized, double-blind, phase 3 PROGRESS Trial. *Neurology.* 2024;103(2):e209584.
181. Karadas Ö, Özon A, Özçelik F, Özge A. Greater occipital nerve block in the treatment of triptan-overuse headache: A randomized comparative study. *Acta Neurol Scand.* 2017;135:426-33.
182. Gosalia H, Moreno-Arjona D, Goadsby PJ. Medication-overuse headache: a narrative review. *J Headache Pain.* 2024;25:89.
183. Grazzi L, Andrasik F, D'Amico D, et al. Behavioral and pharmacologic treatment of transformed migraine with analgesic overuse: outcome at 3 years. *Headache.* 2002;42(6):483-90.
184. Andrasik F, Buse DC, Grazzi L. Behavioral medicine for migraine and medication overuse headache. *Curr Pain Headache Rep.* 2009;13(3):241-8.
185. Simshauser K, Luking M, Kaube H, Schultz C, Schmidt S. Is mindfulness-based stress reduction a Promising and feasible intervention for patients suffering from Migraine? A Randomized Controlled Pilot Trial. *Complement Med Res* 2020; 27(1):19-30.
186. Wells RE, O'Connell N, Pierce CR, et al. Effectiveness of mindfulness meditation vs headache education for adults with migraine: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2021;181(3):317-28.
187. Grazzi L, D'Amico D, Guastafierro E, et al. Efficacy of mindfulness added to treatment as usual in patients with chronic migraine and medication overuse headache: a phase-III single-blind randomized-controlled trial (the MIND-CM study). *J Headache Pain.* 2023;24(1):86.
188. Bitzer J, Banal-Silao MJ, Ahrendt HJ, et al. Hormone withdrawal-associated symptoms with ethinylestradiol 20 µg/dros- pirenone 3 mg (24/4 regimen) versus

- ethinylestradiol 20 µg/desogestrel 150 µg (21/7 regimen). *Int J Womens Health*. 2015;7:501-9.
189. 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.
 190. Marchioni E, Tavazzi E, Bono G, et al. Headache attributed to infection: observations on the IHS classification (ICHD-II). *Cephalalgia*. 2006;26(12):1427-33.
 191. Ong JY, Bharatendu C, Goh Y, et al. Headaches associated with personal protective equipment - A cross-sectional study among frontline healthcare workers during COVID-19. *Headache*. 2020;60(5):864-77.
 192. Zhu K, Born DW, Dilli E. Secondary Headache: Current Update. *Headache*. 2020;60(10):2654-64.
 193. Cocores AN, Monteith TS. Headache as a Neurologic Manifestation of Systemic Disease. *Curr Treat Options Neurol*. 2022;24(1):17-40.
 194. Weber JR, Sakai F. Headache attributed to infection. En: Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan NM, Tfelt Hansen P, Welch KMA. *The Headaches*, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 981-7.
 195. McCullagh K, Castillo M, Zamora C. Headache Attributed to Non-vascular Intracranial Disorder: Neoplasms, Infections, and Substance Abuse. *Neurol Clin*. 2022;40(3):531-46.
 196. Dodick DW. Diagnosing Secondary and Primary Headache Disorders. *Continuum (Minneapolis)*. 2021;27(3):572-85.
 197. Ezpeleta Echávarri D, Álvaro González LC, González Menacho J. Cefaleas secundarias II. En: Santos Lasaosa S, Pozo Rosich P, editores. *Manual de Práctica Clínica en cefaleas. Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología* 2020. Madrid: Luzán 5; 2020. p. 255-90.
 198. García-Azorín D, Santana-López L, Lozano-Alonso JE, et al. InfluenCEF study: Clinical phenotype and duration of headache attributed to influenza infection. *Cephalalgia*. 2023;43(11):3331024231212900.
 199. Bolay H, Gul A, Baykan B. COVID-19 is a real headache! *Headache*. 2020;60(7):1415-21.
 200. Caronna E, van den Hoek TC, Bolay H, et al. Headache attributed to SARS-CoV-2 infection, vaccination and the impact on primary headache disorders of the COVID-19 pandemic: A comprehensive review. *Cephalalgia*. 2023;43(1): 3331024221131337.
 201. Gill C, Cho TA. Neurologic complications of COVID-19. *Continuum (Minneapolis)*. 2023;29(3):946-65.
 202. Lagman-Bartolome AM, Im J, Gladstone J. Headaches Attributed to Disorders of Homeostasis. *Neurol Clin*. 2024;42(2):521-42.
 203. Waldmann D, Messlinger K. Transient activation of spinal trigeminal neurons in a rat model of hypoxia-induced headache. *Pain*. 2021;162(4):1153-62.
 204. James OP, Stacey B, Hopkins L, et al. Personal protective equipment impairs pulmonary gas exchange causing systemic hypercapnia-hypoxaemia and cerebral hyperperfusion-induced cephalalgia. *Br J Surg*. 2021;108(5):e205-e6.



205. Frank F, Faulhaber M, Messlinger K, et al. Migraine and aura triggered by normobaric hypoxia. *Cephalalgia*. 2020;40(14):1561-73.
206. Grewal P, Smith JH. When headache warns of homeostatic threat: the metabolic headaches. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017;17(1):1.
207. Marmura MJ, Hernández PB. High-altitude headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2015;19(5):483.
208. Benedetti F, Durando J, Vighetti S. Nocebo and placebo modulation of hypobaric hypoxia headache involves the cyclooxygenase-prostaglandins pathway. *Pain*. 2014;155(5):921-8.
209. Davis C, Hackett P. Advances in the Prevention and Treatment of High Altitude Illness. *Emerg Med Clin North Am*. 2017;35(2):241-60.
210. Konrad F, Moritz A, Moritz M, Keunecke JG, Tischler F, Prottengeier J. The epidemiology of airplane headache: A cross-sectional study on point prevalence and characteristics in 50,000 travelers. *Cephalalgia*. 2022;42(10):1050-7.
211. Mainardi F, Maggioni F, Volta GD, et al. Prevalence of headache attributed to aeroplane travel in headache outpatient populations: An Italian multicentric survey. *Cephalalgia*. 2019;39(10):1219-25.
212. 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(8):592-9.
213. Cheshire WP. Headache and facial pain in scuba divers. *Curr Pain Headache Rep*. 2004;8(4):315-20.
214. Smart D, Mitchell S, Wilmshurst P, Turner M, Banham N. Joint position statement on persistent foramen ovale (PFO) and diving. South Pacific Underwater Medicine Society (SPUMS) and the United Kingdom Sports Diving Medical Committee (UKSDMC). *Diving Hyperb Med*. 2015;45(2):129-31.
215. Kristiansen HA, Kvaerner KJ, Akre H, Overland B, Sandvik L, Russell MB. Sleep apnoea headache in the general population. *Cephalalgia*. 2012;32(6):451-8.
216. Russell MB, Kristiansen HA, Kvaerner KJ. Headache in sleep apnea syndrome: epidemiology and pathophysiology. *Cephalalgia*. 2014;34(10):752-5.
217. McCarthy K, Saripella A, Selvanathan J, et al. Positive airway pressure therapy for chronic pain in patients with obstructive sleep apnea - A systematic review. *Sleep Breath*. 2022;26(1):47-55.
218. Sousa Melo E, Carrilho Aguiar F, Sampaio Rocha-Filho PA. Dialysis Headache: A Narrative Review. *Headache*. 2017;57(1):161-4.
219. Gozubatik-Celik G, Uluduz D, Goksan B, et al. Hemodialysis-related headache and how to prevent it. *Eur J Neurol*. 2019;26(1):100-5.
220. Sousa Melo E, Pedrosa RP, Carrilho Aguiar F, Valente LM, Sampaio Rocha-Filho PA. Dialysis headache: characteristics, impact and cerebrovascular evaluation. *Arq Neuropsiquiatr*. 2022;80(2):129-36.

221. Yang Y, Meng F, Zhu H, et al. The applicability research of the diagnostic criteria for 10.2 Hemodialysis-related headache in the international classification of headache disorders - 3rd edition. *J Headache Pain*. 2023;24(1):19.
222. Viticchi G, Falsetti L, Salvemini S, et al. Headache changes after kidney transplant. *Acta Neurol Belg*. 2022;122(1):83-90.
223. Watanabe M, Takahashi A, Shimano H, et al. Thunderclap headache without hypertension in a patient with pheochromocytoma. *J Headache Pain*. 2010;11(5):441-4.
224. Gewirtz AN, Gao V, Parada SC, Robbins MS. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. *Curr Pain Headache Rep*. 2021;25(3):19.
225. Katsi V, Sviggkou A, Dima I, Tsioufis K. Diagnosis and treatment of eclampsia. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2024;11(9):257.
226. Duvall JR, Mathew PG, Robertson CE. Headache Attributed to Autonomic Dysreflexia: Clinical Presentation, Pathophysiology and Treatment. *Curr Pain Headache Rep*. 2019;23(11):80.
227. Carvalho M de FL, Medeiros JS de, Valença MM. Headache in recent onset hypothyroidism: Prevalence, characteristics and outcome after treatment with levothyroxine. *Cephalalgia*. 2017;37(10):938-46.
228. Moreau T, Manceau E, Giroud-Baleydier F, Dumas R, Giroud M. Headache in hypothyroidism. Prevalence and outcome under thyroid hormone therapy. *Cephalalgia*. 1998;18(10):687-9.
229. Torelli P, Evangelista A, Bini A, Castellini P, Lambru G, Manzoni GC. Fasting Headache: A Review of the Literature and New Hypotheses. *Headache*. 2009;49(5):744-52.
230. Navarro-Pérez MP, Bellosta-Diogo E, Olesen J, Santos-Lasaosa S. Cardiac cephalalgia: a narrative review and ICHD-3 criteria evaluation. *J Headache Pain*. 2022;23(1):136.
231. Cuadrado ML. Epicranial headaches part 2: Nummular headache and epicrania fugax. *Cephalalgia*. 2023 Apr;43(4):3331024221146976.
232. Agarwal A, Kanekar S. Headache Attributed to Disorder of the Cranium and Base of the Skull. *Neurol Clin*. 2022 Aug;40(3):563-89.
233. Núñez-Cabaleiro P, Leirós-Rodríguez R. Effectiveness of manual therapy in the treatment of cervicogenic headache: A systematic review. *Headache*. 2022;62(3):271-83.
234. Becker WJ. Cervicogenic Headache: Evidence That the Neck is a Pain Generator. *Headache*;2010;50(4):699-705.
235. Bogduk N, Govind J. Cervicogenic headache: an assessment of the evidence on clinical diagnosis, invasive tests, and treatment. *Lancet Neurol*. 2009;8(10):959-68.
236. Goadsby PJ. Cervicogenic headache: a pain in the neck for some neurologists? *Lancet Neurol*. 2009 Oct;8(10):875-7.
237. Blumenfeld A, Siavoshi S. The challenges of cervicogenic headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2018;22(7):47.



238. Jung A, Carvalho GF, Szikszay TM, et al. Physical therapist interventions to reduce headache intensity, frequency and duration in patients with cervicogenic headache: a systematic review and network meta-analysis. *Phys Ther.* 2024;104: pzad154.
239. 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.
240. Zhou L, Hud-Shakoor Z, Hennessey C, Ashkenazi A. Upper cervical facet joint and spinal rami blocks for the treatment of cervicogenic headache. *Headache.* 2010;50:657-63.
241. Grandhi RK, Kaye AD, Abd-Elsayed A. Systematic review of radiofrequency ablation and pulsed radiofrequency for management of cervicogenic headaches. *Curr Pain Headache Rep.* 2018;22:18.
242. Kvarstein G, Högström H, Allen SM, Rosland JH. Cryoneurolysis for cervicogenic headache – a double blinded randomized controlled study. *Scand J Pain.* 2019;20:39-50.
243. Harnier S, Kuhn J, Harzheim A, Bewermeyer H, Limmroth V. Retropharyngeal Tendinitis: A Rare Differential Diagnosis of Severe Headaches and Neck Pain. *Headache.* 2008;48(1):158-61.
244. Bezerra MER, Rocha-Filho PAS. Headache Attributed to Craniocervical Dystonia – A Little Known Headache. *Headache.* 2017;57(2):336-43.
245. Marzoli SB, Criscuoli A. Headaches attributed to visual disturbances. *Neurol Sci.* 2015;36(Suppl 1):85-8.
246. Emanuel ME, Parrish RK, Gedde SJ. Evidence-based management of primary angle closure glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol.* 2014;25(2):89-92.
247. Kulkarni C, Chaudhuri UR, Jagathesan A. Bilateral Acute Angle-Closure Glaucoma Following Treatment with Topiramate for Headache. *Neurol Ther.* 2013;2(1-2):57-62.
248. Friedman DI, Gordon LK, Quiros PA. Headache Attributable to Disorders of the Eye. *Curr Pain Headache Rep.* 2010;14(1):62-72.
249. Yangüela J, Sánchez-del-Río M, Bueno A, et al. Primary trochlear headache: a new cephalgia generated and modulated on the trochlear region. *Neurology.* 2004 Apr 13;62(7):1134-40.
250. Pareja JA, Sánchez del Río M. Primary trochlear headache and other trochlear painful disorders. *Curr Pain Headache Rep.* 2006;10(4):316-20.
251. Tran TM, McClelland CM, Lee MS. Diagnosis and Management of Trochleodynia, Trochleitis, and Trochlear Headache. *Front Neurol.* 2019;10:361.
252. Sabra O, Muhammad Ali M, Al Zayer M, Altuwaijri S. Frequency of migraine as a chief complaint in otolaryngology outpatient practice. *Biomed Res Int.* 2015;2015:173165.
253. Raieli V, Compagno A, D'Amelio M. Red ear syndrome. *Curr Pain Headache Rep.* 2016;20(3):19.
254. Zhu K, Born DW, Dilli E. Secondary Headache: Current Update. *Headache.* 2020;60(10):2654-64.

255. Marmura MJ, Silberstein SD. Headaches caused by nasal and paranasal sinus disease. *Neurol Clin.* 2014 May;32(2):507-23.
256. Hsueh WD, Conley DB, Kim H, et al. Identifying clinical symptoms for improving the symptomatic diagnosis of chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2013;3(4):307-14.
257. Heiland LD, Farmer HG, Nguyen SA, Soler ZM, Schlosser RJ. Headache and Facial Pain/Pressure in the Chronic Rhinosinusitis Population: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2024. Nov;171(5):1308-20.
258. Graff-Radford SB. Headache or facial pain attributed to disorders of cranium, neck, eyes, ears, nose, sinuses, teeth, mouth, or other facial or cranial structures. *Handb Clin Neurol.* 2010;97:643-55.
259. Shephard MK, MacGregor EA, Zakrzewska JM. Orofacial Pain: A Guide for the Headache Physician. *Headache.* 2014;54(1):22-39.
260. Speciali JG, Dach F. Temporomandibular dysfunction and headache disorder. *Headache.* 2015 Feb 1;55(5):72-83.
261. Schiffman E, Ohrbach R, Truelove E, 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.
262. List T, Jensen RH. Temporomandibular disorders: Old ideas and new concepts. *Cephalalgia.* 2017;37:692-704.
263. Romero-Reyes M, Bassiur JP. Temporomandibular Disorders, Bruxism and Headaches. *Neurol Clin.* 2024 May;42(2):573-84.
264. Ekberg E, Vallon D, Nilner M. Treatment outcome of headache after occlusal appliance therapy in a randomised controlled trial among patients with temporomandibular disorders of mainly arthrogenous origin. *Swed Dent J.* 2002;26(3):115-24.
265. Delcanho R, Val M, Guarda Nardini L, Manfredini D. Botulinum Toxin for Treating Temporomandibular Disorders: What is the Evidence? *J Oral Facial Pain Headache.* 2022;36(1):6-20.
266. Li K, Tan K, Yacovelli A, Bi WG. Effect of botulinum toxin type A on muscular temporomandibular disorder: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Oral Rehabil.* 2024 May;51(5):886-97.
267. Badhey A, Jategaonkar A, Kovacs AJ, et al. Eagle syndrome: A comprehensive review. *Clin Neurol Neurosurg.* 2017 Aug;159:34-8.
268. Colby CC, Del Gaudio JM. Stylohyoid complex syndrome: a new diagnostic classification. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011 Mar;137(3):248-52.
269. 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*. 218;19(1):62.
270. Gambini O, Islam L, Demartini B, Scarone S. Psychiatric issues in patients with headaches. *Neurol Sci*. 2010;31(Suppl 1):S111-3.
271. Guidetti V, Galli F, Fabrizi P, et al. Headache and psychiatric comorbidity: clinical aspects and outcome in an 8-year follow-up study. *Cephalalgia*. 1998;18:455-62.
272. Mitsikostas DD, Thomas AM. Comorbidity of headache and depressive disorders. *Cephalalgia*. 1999;19(4):211-7.
273. Lipchik GL, Rains J. Psychiatric and psychologic factors in headache. En: Loder E, Markus D, editors. *Migraine in women*. Halmilton: Decker; 2004. p. 144-64.
274. Loder E, Biondi D. Headache attributed to psychiatric disorder: a case series. *Psychosomatics*. 2005;46:326-33.
275. Smitherman TA, Baskin SM. Headache secondary to psychiatric disorders. *Curr Pain Headache Rep*. 2008;12:305-10.
276. Guidetti V, Galli F, Sheftell F. Headache attributed to psychiatric disorders. *Handb Clin Neurol*. 2010;97:657-62.
277. Bellini B, Arruda M, Cescut A, et al. Headache and comorbidity in children and adolescents. *J Headache Pain*. 2013;14(1):79.
278. Green MW, Muskin PR. *The Neuropsychiatry of headache*. Cambridge: Cambridge University Press; 2013.
279. Heckman BD, Holroyd KA. Tension-type headache and psychiatric comorbidity. *Curr Pain Headache Rep*. 2006;10(6):439-47.
280. Radat F, Milowska D, Valade D. Headaches secondary to psychiatric disorders (HSPD): a retrospective study of 87 patients. *Headache*. 2011;51(5):789-95.
281. Emich-Widera E, Kazek B, Szwed-Białyżył B, Kopyta I, Kistorz A. Headaches as somatoform disorders in children and adolescents. *Ment Illn*. 2012;4(1):e9.
282. Maiels M, Burchette R. Somatic symptoms in headache patients: The influence of headache diagnosis, frequency, and comorbidity. *Headache*. 2004;44:983-93.
283. Borkum JM. Chronic headaches and the neurobiology of somatization. *Curr Pain Headache Rep*. 2010;14(1):55-61.
284. Hussain F, Shapiro PA, Muskin PR. Somatoform disorders and headache. In: Green MW, Muskin PR. *The Neuropsychiatry of headache*. Cambridge: Cambridge University Press; 2013. p. 149-63.
285. Uygunoglu U, Siva A. Headache attributed to somatization disorders: Is it tension-type headache, is it "somatization headache" or both? In: Siva A, Lampl C, editors. *Case-Based Diagnosis and Management of Headache Disorders*. Springer International Publishing; 2015. p. 259-66.
286. Markx S. The Neuropsychiatry of psychosis and headache. En: Green MW, Muskin PR. *The Neuropsychiatry of headache*. Cambridge: Cambridge University Press; 2013. p. 75-94.
287. Green MW. Headaches: Psychiatric Aspects. *Neurol Clin*. 2011;29:65-80.

OTRAS LESIONES DOLOROSAS DE LOS NERVIOS CRANEALES Y OTROS DOLORES FACIALES

12

Coordinadora

M. L. Cuadrado Pérez

Autoras

**A. Alpuente Ruiz, N. Fabregat Fabra
y L. Dorado Bouix**



1. NEURALGIAS DE RAMAS TERMINALES DEL TRIGÉMINO

En este capítulo nos basaremos en el concepto clásico de neuralgia, que incluye todos los dolores localizados en el territorio de un nervio, independientemente de su patrón temporal¹. No obstante, se debe tener en cuenta que la tercera edición de la Clasificación Internacional de las Cefaleas (CIC-3) reserva el término *neuralgia* para los dolores por afectación de un nervio que se presentan de forma paroxística y utiliza *neuropatía dolorosa* cuando predomina un dolor continuo².

Las neuralgias de las ramas terminales del trigémino (V) no cuentan con un apartado específico en la CIC-3. Sin embargo, es importante reconocerlas por sus particularidades semiológicas y terapéuticas³. Algunas de estas entidades se han identificado en los últimos años, mientras que otras se conocen desde hace décadas. Las características generales de estas neuralgias se muestran en la **tabla I**. Todas ellas se caracterizan por dolor localizado en el territorio de alguna de las ramas del nervio oftálmico (V1), maxilar (V2) o mandibular (V3) (**Figura 1**). El dolor puede ser continuo o intermitente, y solo en ocasiones se presenta en forma de paroxismos breves. El examen físico suele mostrar hipersensibilidad a la palpación del nervio afectado y a menudo revela signos de disfunción sensitiva en su área de inervación, como alodinia, hiperalgesia o, en algunos casos, hipoestesia. El diagnóstico se confirma si el dolor se alivia tras el bloqueo anestésico del nervio, ya sea de manera transitoria o prolongada. Cuando el alivio es duradero, los bloqueos anestésicos únicos o repetidos pueden ser, además, una buena opción terapéutica. La técnica de los bloqueos de cada uno de los nervios se detalla en el **anexo I** de este manual.

Todas las recomendaciones terapéuticas de estas entidades se basan en series cortas o en casos aislados (**GR-D**).

Tabla I. Características generales de las neuralgias de ramas terminales del trigémino

- Dolor localizado en el territorio de una de las ramas terminales de V1, V2 o V3
- Patrón temporal continuo o intermitente (ocasionalmente paroxístico)
- Hipersensibilidad a la palpación del nervio afectado
- Con frecuencia, signos de disfunción sensitiva en su área de inervación (alodinia, hiperalgesia y/o hipoestesia)
- Alivio del dolor tras el bloqueo anestésico (utilidad diagnóstica y terapéutica)

V1: nervio oftálmico; V2: nervio maxilar; V3: nervio mandibular.

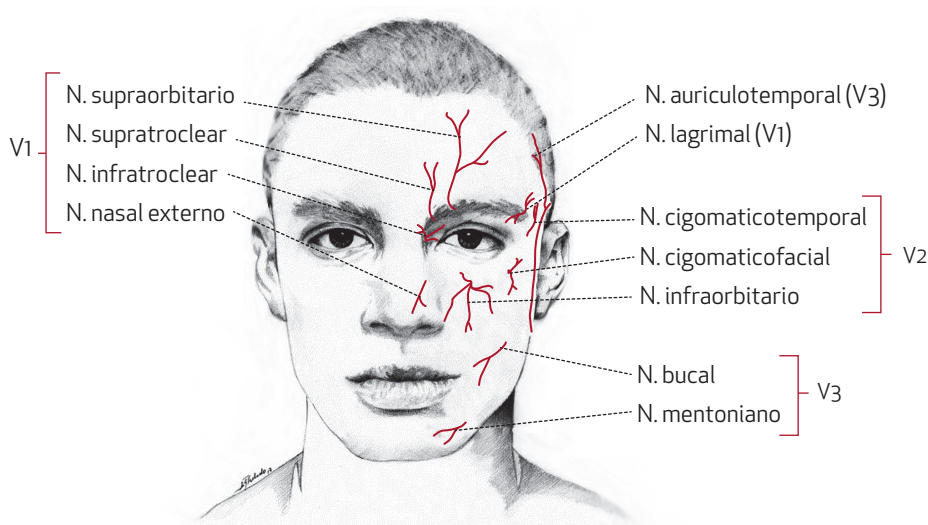


Figura 1. Representación de las ramas terminales del trigémino.

Reproducido con permiso de: A. Gutiérrez Viedma y M. L. Cuadrado Pérez. Opciones terapéuticas en las neuralgias. En: Pozo-Rosich P, editora. Actualización en las opciones terapéuticas en cefalea 2018, nº 5. Madrid: Luzán 5; 2018. p. 3-16. ISBN: 978-84-17372-09-5. Ilustración de Esperanza González Perlado.

1.1. Neuralgia supraorbitaria

El nervio supraorbitario es una de las dos ramas en las que se divide el nervio frontal, que es, a su vez, una de las ramas de V1. Sigue su trayecto bajo el techo de la órbita hasta alcanzar el borde supraorbitario. Emerge a través de la escotadura supraorbitaria, se acoda y se dirige hacia arriba, abarcando un área sensitiva que ocupa la casi totalidad de la frente y la parte anterior del cuero cabelludo⁴.

La neuralgia supraorbitaria da lugar a un cuadro de dolor localizado en la frente, por encima de la ceja, asociado a hipersensibilidad a la palpación sobre el punto de salida del nervio, en la escotadura supraorbitaria. Hay formas idiopáticas, en las que el dolor suele ser crónico y más o menos continuo, y formas secundarias, que generalmente están causadas por un traumatismo y que a menudo cursan con dolores paroxísticos⁵⁻⁹. Si los bloqueos no proporcionan un alivio duradero, es recomendable recurrir a alguno de los fármacos con efecto conocido sobre el dolor neuropático, como gabapentina, pregabalina o amitriptilina^{6,8,9} (**NE-IV**). La capsaicina tópica aplicada sobre la frente también se ha mostrado efectiva en algunos pacientes⁷ (**NE-IV**). En casos refractarios se han utilizado diversos procedimientos, como

la radiofrecuencia¹⁰ (**NE-IV**), la liberación quirúrgica del nervio⁵ (**NE-IV**), la escisión nerviosa¹¹ (**NE-IV**) y la implantación de electrodos de estimulación¹² (**NE-IV**).

1.2. Neuralgia supratroclear

El nervio supratroclear es la otra rama del nervio frontal. Sale de la órbita siguiendo un trayecto medial a la escotadura supraorbitaria y recoge la sensibilidad de la parte inferior y medial de la frente⁴. Este nervio puede verse afectado junto con el nervio supraorbitario en el contexto de la neuralgia supraorbitaria o bien de forma aislada, ocasionando una neuralgia supratroclear.

En la neuralgia supratroclear el dolor se localiza en la región medial e inferior de la frente, y puede extenderse hacia la parte medial de la ceja o el ángulo superointerno de la órbita. En la exploración los pacientes presentan hipersensibilidad en el punto de emergencia del nervio, en el tercio medial del borde supraorbitario. Se han descrito casos idiopáticos y casos secundarios (por cirugía, traumatismo, varicela, vasculitis o trocleítis). Algunos se han controlado con bloqueos anestésicos¹³⁻¹⁵ (**NE-IV**). Otros han respondido a fármacos orales (pregabalina, lamotrigina, lacosamida, amitriptilina, duloxetina) o a la radiofrecuencia¹³ (**NE-IV**).

1.3. Neuralgia lagrimal

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 para inervar la parte lateral del párpado superior, el extremo lateral de la ceja y el área adyacente de la sien⁴.

La neuralgia lagrimal se manifiesta con dolor en la parte más externa del párpado superior y/o la zona próxima de la sien. En la exploración, es característico detectar hipersensibilidad del nervio a la palpación, en el ángulo superoexterno de la órbita. Se han descrito casos idiopáticos y casos secundarios a procedimientos oftalmológicos¹⁶⁻²¹. El diagnóstico se confirma mediante el bloqueo anestésico del nervio, que también tiene un efecto terapéutico¹⁶⁻²⁰ (**NE-IV**). Algunos pacientes se han beneficiado del tratamiento farmacológico oral con pregabalina^{16,21} (**NE-IV**).

1.4. Neuralgia infratroclear

El nervio infratroclear se origina en la órbita como rama terminal del nervio nasociiliar, que a su vez proviene de V1. Se dirige hacia adelante y sale a través del ángulo



superointerno de la órbita, justo por debajo de la tróclea. Finalmente se divide en tres ramas principales que inervan la parte medial del párpado superior y el ángulo superointerno de la órbita, la mitad del lado correspondiente del puente de la nariz y la carúncula lagrimal⁴.

En la neuralgia infratroclear el dolor se localiza en uno o varios de los tres territorios mencionados: ángulo interno de la órbita y región medial del párpado superior, parte superior del dorso de la nariz o carúncula lagrimal. Característicamente, se asocia a hipersensibilidad a la palpación del nervio en su punto de emergencia a través de la pared interna de la órbita, por encima del canto medial. Se han descrito casos idiopáticos y también casos secundarios a traumatismo o trocleítis. El dolor puede mejorar con bloqueos nerviosos²²⁻²⁴ (**NE-IV**). También se han registrado respuestas a la gabapentina²² (**NE-IV**).

1.5. Neuralgia nasal externa

Otra rama que se origina del nervio nasociliar dentro de la órbita es el nervio etmoidal anterior. Este nervio atraviesa el foramen etmoidal anterior y penetra en la cavidad nasal, donde se divide en dos ramas: el nervio nasal interno y el nervio nasal externo. El nervio nasal externo sigue un trayecto inicial por la cara posterior del hueso nasal, para luego emerger hacia el tejido subcutáneo entre el borde inferior del hueso nasal y el cartílago lateral superior. Su función es recoger la sensibilidad de la parte inferior del dorso de la nariz, el vértice nasal y la porción medial del ala nasal⁴.

En la neuralgia del nervio nasal externo el dolor puede afectar a uno o ambos lados de la nariz, dependiendo de si la afectación es unilateral o bilateral, y se acompaña de hipersensibilidad en el punto de emergencia del nervio, en el borde inferior del hueso nasal. La mayoría de los casos documentados son de origen postraumático, pero también se han descrito casos idiopáticos. Los síntomas pueden responder al bloqueo del nervio nasal externo y a la instilación intranasal de anestésicos locales²⁵⁻²⁷ (**NE-IV**). Además, uno de los casos publicados respondió a dosis altas de pregabalina²⁶ (**NE-IV**).

1.6. Neuralgia infraorbitaria

El nervio infraorbitario es la rama más voluminosa de V2 y es su ramo terminal. Discurre por el suelo de la órbita a lo largo del surco infraorbitario, atraviesa el conducto infraorbitario del hueso maxilar y sale a la piel por el agujero infra-

orbitario. Recoge la sensibilidad del párpado inferior, la mejilla, la parte más lateral del ala nasal y el labio superior⁴.

La neuralgia infraorbitaria se manifiesta como un cuadro de dolor circunscrito en el territorio del nervio (párpado inferior, mejilla, ala nasal y/o labio superior), junto con hipersensibilidad a la palpación sobre el orificio infraorbitario. La afectación de este nervio también puede provocar hipoestesia en su área de distribución, con o sin dolor, lo que se conoce como *numb cheek syndrome*²⁷. La neuropatía infraorbitaria suele ser secundaria a diversas causas, como traumatismos orbitarios, sinusitis maxilar, cirugía maxilar, tumores, herpes zóster o cuerpos extraños, pero también existen casos idiopáticos²⁷⁻³¹. La abolición del dolor tras el bloqueo del nervio confirma el diagnóstico y puede ser una medida terapéutica con buenos resultados. Otras alternativas de tratamiento incluyen el uso de fármacos neuromoduladores como la pregabalina³⁰ (NE-IV), la radiofrecuencia³² (NE-IV), la neurólisis con etanol³³ (NE-IV) y la descompresión quirúrgica del nervio en su trayecto por el conducto infraorbitario³⁴ (NE-IV).

1.7. Neuralgia cigomaticofacial

Una de las ramas de V2 es el nervio cigomático, que penetra en la órbita y se divide en dos ramas: el nervio cigomaticotemporal y el nervio cigomaticofacial. Este último avanza por la pared lateral de la órbita y se introduce en el hueso cigomático para salir a la superficie por el orificio cigomaticofacial, desde donde se distribuye por la región del pómulos y la parte lateral del párpado inferior⁴. Se ha comunicado un caso aislado de neuralgia cigomaticofacial en una paciente que había recibido radioterapia por una orbitopatía distiroidea. Presentaba dolor en el territorio del nervio cigomaticofacial e hipersensibilidad del orificio de salida del nervio. El bloqueo anestésico se siguió de una remisión completa y sostenida del dolor³⁵ (NE-IV).

1.8. Neuralgia auriculotemporal

El nervio auriculotemporal es una de las ramas de la división posterior de V3. Emerge al tejido subcutáneo facial por detrás de la articulación temporomandibular y asciende por delante del trago y detrás de la arteria temporal superficial para inervar la región preauricular, la parte anterior del pabellón auricular, el conducto auditivo externo y la región temporal⁴.

La neuralgia auriculotemporal provoca dolor en el territorio del nervio, especialmente en la región temporal. A menudo, el dolor se desencadena al abrir la boca



o al masticar. En la exploración se detecta hipersensibilidad al palpar el nervio, justo por delante del trago. La etiología puede ser idiopática o secundaria a procesos locales, como trastornos temporomandibulares o lesiones de la glándula parótida. La respuesta al bloqueo anestésico suele ser favorable³⁶⁻³⁸ (NE-IV). Además, algunos pacientes han mostrado mejoría con fármacos neuromoduladores, como carbamazepina y gabapentina^{36,38} (NE-IV), o con infiltraciones de toxina botulínica en la zona afectada^{39,40} (NE-IV). Un caso refractario se trató con éxito mediante radiofrecuencia pulsada⁴¹ (NE-IV).

1.9. Neuropatía mentoniana

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 y recoge la sensibilidad del labio inferior y el mentón⁴.

La afectación del nervio mentoniano produce principalmente alteración de la sensibilidad, con hipoestesia en la región del mentón, lo que se conoce como *numb chin syndrome*. En ocasiones, también se manifiesta con dolor en la zona y con hipersensibilidad sobre el agujero mentoniano. La mayoría de los casos son de origen odontológico, pero siempre es importante descartar la posibilidad de una infiltración tumoral local. Otras causas identificadas incluyen traumatismos, infecciones, anemia falciforme, enfermedades sistémicas como la sarcoidosis y osteonecrosis asociada al uso de bisfosfonatos⁴²⁻⁴⁴ (NE-IV). Para el tratamiento del dolor se pueden considerar el uso de fármacos antineurálgicos como la gabapentina o la pregabalina^{42,43} (NE-IV), así como bloqueos anestésicos⁴⁵ (NE-IV). Si la etiología es tumoral, se recomiendan analgésicos simples, antiinflamatorios no esteroideos y opiáceos^{42,43} (NE-IV). Se ha publicado un caso que respondió a infiltraciones locales de incobotulinumtoxinA en cada agujero mentoniano y en ambos lados del mentón⁴⁶ (NE-IV). Asimismo, se han descrito casos refractarios tratados con éxito mediante radiofrecuencia⁴⁵ (NE-IV).

1.10. Neuralgia bucal

El nervio bucal es una de las ramas terminales de V3. Se dirige hacia abajo y hacia adelante hasta alcanzar la mejilla, donde queda cubierto por la almohadilla grasa de Bichat. Desde allí emite ramas superficiales, que contribuyen a la innervación sensitiva de la piel de la mejilla, y ramas profundas, que atraviesan el músculo buccinador para inervar la mucosa de la mejilla y la encía de los molares y premolares inferiores⁴. Recientemente se ha publicado un caso de neuralgia bucal en un

paciente que presentaba dolor moderado y persistente asociado a paroxismos de dolor intenso en todo el territorio del nervio, incluida la región medial e inferior de la mejilla. El dolor se exacerbaba con la palpación del nervio sobre el músculo buccinador. Los bloqueos anestésicos con abordaje extraoral proporcionaron un alivio temporal, y la infiltración local de onabotulinumtoxinA se siguió de la resolución completa del dolor⁴⁷ (NE-IV).

2. NEURALGIA GLOsofaríngea

La neuralgia glossofaríngea es mucho menos frecuente que la neuralgia del trigémino. Se caracteriza por paroxismos de dolor intenso y breve, de entre unos pocos segundos y 2 minutos de duración, localizado en el territorio de las ramas faríngeas y auriculares de los nervios glossofaríngeo (IX) y vago (X). El dolor se percibe en la parte posterior de la lengua, la fosa amigdalina, la faringe, debajo del ángulo de la mandíbula y/o en el oído. Según la distribución del dolor, algunos autores diferencian entre formas faríngeas y formas otálgicas. Una minoría de pacientes presentan actividad vagal excesiva durante los ataques, lo que puede ocasionar tos, ronquera, bradicardia, hipotensión, síncope, crisis epilépticas e incluso paro cardíaco; en esos casos se utiliza el término *neuralgia vagoglossofaríngea*^{2,48,49}.

Los episodios de dolor suelen desencadenarse por estímulos específicos, como tragar, toser, hablar o bostezar (Tabla II). En el examen físico la palpación de la fosa amigdalina puede provocar la aparición de estos episodios dolorosos.

Tabla II. Criterios diagnósticos de la neuralgia glossofaríngea según la Clasificación Internacional de Cefaleas, 3ª edición ²
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: 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-3: Clasificación Internacional de Cefaleas, 3ª edición.



Se considera que la mayor parte de los casos de neuralgia glossofaríngea se originan por compresión vascular de la raíz del nervio (forma clásica). También se han documentado formas secundarias asociadas a tumores, procesos inflamatorios, abscesos, enfermedad de Paget, malformación de Chiari, traumatismos y esclerosis múltiple, así como formas idiopáticas^{2,49}. En la neuralgia glossofaríngea, la resonancia magnética (RM) de alta resolución con secuencias específicas puede revelar la presencia de compresión neurovascular u otras anomalías subyacentes⁵⁰ (**NE-IV; GR-D**). Además, es fundamental realizar un diagnóstico diferencial con diversas afecciones otorrinolaringológicas, especialmente con el síndrome de Eagle; puede ser útil solicitar una radiografía simple o una tomografía computarizada (TC) para descartar la presencia de una apófisis estiloides elongada o una calcificación del ligamento estilohioideo (hallazgos característicos del síndrome de Eagle)⁵¹ (**NE-IV**).

La neuralgia glossofaríngea puede tratarse con los mismos fármacos que la neuralgia del trigémino, como la carbamazepina, aunque faltan estudios controlados que avalen su eficacia específica⁴⁹ (**NE-IV; GR-D**). En casos refractarios se pueden considerar los bloqueos anestésicos guiados por ecografía⁵² (**NE-IV**), la radiofrecuencia⁵³ (**NE-IV**), la descompresión microvascular, la rizotomía (con sección del IX y las raíces superiores del X) o la radiocirugía^{54,55} (**NE-IV**). Se ha observado que la descompresión microvascular y la rizotomía ofrecen mejores tasas de respuesta a corto y largo plazo que la radiocirugía, pero la elección del tratamiento debe individualizarse según el riesgo del paciente. En un caso de recurrencia tras descompresión microvascular, las infiltraciones periódicas de onabotulinumtoxinA, siguiendo el protocolo PREEMPT para migraña y con 5 U adicionales en cada masetero, resultaron efectivas⁵⁶ (**NE-IV**).

3. NEURALGIA DEL NERVIOS LARÍNGEO SUPERIOR

El nervio laríngeo superior es una rama del nervio vago (X). Surge del segmento proximal del X y desciende medial a la arteria carótida interna en dirección a la laringe. Cerca del hueso hioides, se divide en dos ramas: una externa, de tipo motor, y una interna, sensitiva. La rama interna atraviesa la membrana tirohioidea para recoger la sensibilidad de la base de la lengua, la epiglotis y la mucosa de la laringe por encima de la glotis⁴.

La neuralgia del nervio laríngeo superior es un cuadro clínico poco común que se manifiesta con dolor constante o paroxístico en la cara lateral de la garganta, la región submandibular y/o debajo del oído. El dolor suele desencadenarse o inten-

sificarse al tragar, toser, estornudar, bostezar, forzar la voz o girar el cuello. En la exploración la palpación de la membrana tirohioidea en el lado afectado puede desencadenar dolor. En casos dudosos el alivio del dolor tras el bloqueo del nervio puede confirmar el diagnóstico⁵⁷⁻⁶⁰ (**NE-IV**); sin embargo, esta técnica es compleja y se recomienda realizarla bajo guía ecográfica⁶¹ (**NE-IV**). En la literatura se recogen casos idiopáticos y casos secundarios a laringitis, intervenciones quirúrgicas, traumatismos, desviación del hueso hioides y lesiones compresivas⁵⁷⁻⁵⁹ (**NE-IV**).

El tratamiento de la neuralgia del nervio laríngeo superior es similar al de otras neuralgias (**GR-D**). Se han observado respuestas positivas a fármacos neuromoduladores como la carbamazepina, gabapentina y lacosamida^{58,62} (**NE-IV**), así como a bloqueos anestésicos⁶⁰ (**NE-IV**), que idealmente deben guiarse por ecografía⁶¹ (**NE-IV**). En casos refractarios se ha conseguido controlar los síntomas mediante la sección quirúrgica del nervio⁶³ (**NE-IV**) o la radiocirugía⁶⁴ (**NE-IV**).

4. NEURALGIA DEL NERVIIO INTERMEDIO (NEURALGIA GENICULADA)

El nervio intermedio (o de Wrisberg) es la porción sensitiva y parasimpática del nervio facial (VII). Junto con la porción motora, discurre por el conducto del nervio facial del hueso temporal y sale del cráneo por el agujero estilomastoideo. La rama cutánea recoge la sensibilidad de la piel de la concha auricular, una pequeña región posterior a la oreja, la pared posterior del conducto auditivo externo y la membrana timpánica⁴.

La neuralgia del nervio intermedio (o neuralgia geniculada) típicamente se manifiesta con paroxismos de dolor intenso en el canal auditivo, el pabellón auricular y la región mastoidea, que puede irradiarse a áreas próximas como el paladar, la región temporal o el ángulo de la mandíbula. No obstante, algunos pacientes experimentan un dolor sordo y continuo. El dolor puede reproducirse al palpar la pared posterior del conducto auditivo externo o áreas específicas del pabellón auricular (**Tabla III**), y también puede desencadenarse por otros estímulos como la masticación, la deglución o la exposición al frío^{2,65-67}. Desde un enfoque etiológico, la CIC-3 clasifica esta neuralgia en formas clásicas, atribuibles a compresión neurovascular, formas secundarias, debidas a otras causas (como herpes zóster en el síndrome de Ramsay Hunt, lesiones estructurales o daño yatrogénico), y formas idiopáticas². Para llegar a un diagnóstico preciso es esencial realizar una evaluación clínica exhaustiva, una valoración otorrinolaringológica y estudios de imagen, incluyendo RM cerebral^{66,67} (**NE-IV; GR-D**).



Tabla III. Criterios diagnósticos de la neuralgia del nervio intermedio según la Clasificación Internacional de Cefaleas, 3ª edición²

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-3: Clasificación Internacional de Cefaleas, 3ª edición.

El tratamiento de la neuralgia del nervio intermedio se asemeja al de otras neuralgias (**GR-D**). Se han comunicado respuestas positivas a diversos fármacos orales, entre ellos carbamazepina, oxcarbazepina, gabapentina, lamotrigina y amitriptilina^{66,67} (**NE-IV**). En aquellos pacientes que no responden al tratamiento oral se pueden considerar otras alternativas. En un caso publicado se observó que el dolor cedió tras el bloqueo anestésico de las ramas terminales del nervio intermedio, realizado mediante la inserción de una aguja en la piel de la región retroauricular⁶⁸ (**NE-IV**). Otro paciente respondió favorablemente a la infiltración de 50 U de onabotulinumtoxinA en la región mastoidea⁶⁹ (**NE-IV**). También se ha publicado el caso de un paciente que respondió a la radiofrecuencia pulsada del nervio auricular mayor⁷⁰ (**NE-IV**). En los casos más resistentes puede ser necesario recurrir a la descompresión microvascular o la escisión del nervio⁷¹ (**NE-IV**).

5. NEURALGIA OCCIPITAL

La sensibilidad de la región occipital depende de tres nervios: el nervio occipital mayor, el nervio occipital menor y el tercer nervio occipital (**Figura 2**). El nervio occipital mayor proviene del ramo posterior del segundo nervio cervical (C2). Sale del conducto raquídeo entre las vértebras atlas y axis, asciende atravesando varios planos musculares y emerge al tejido subcutáneo entre el tercio medial y el tercio medio de una línea imaginaria que conecta la protuberancia occipital externa con la apófisis mastoides. Este nervio proporciona inervación sensitiva al cuero cabelludo en la región posterior. El nervio occipital menor se origina en el plexo cervical

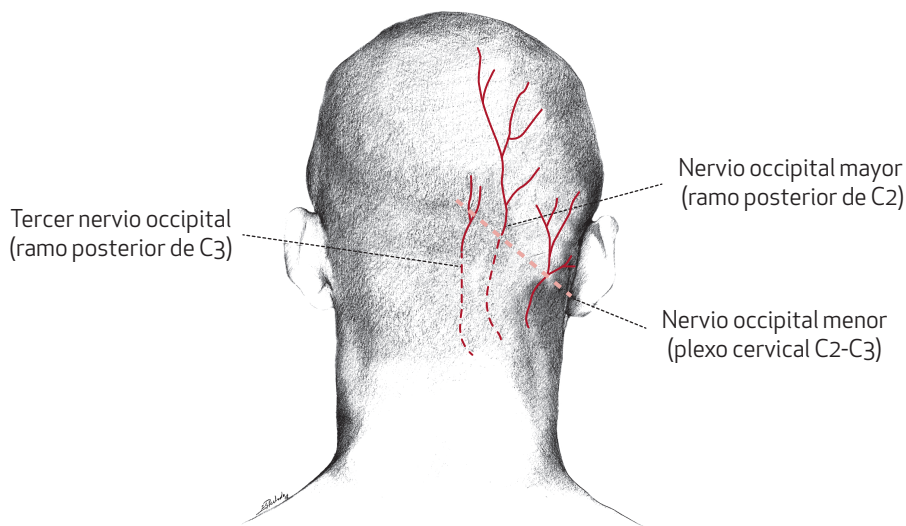


Figura 2. Representación de los nervios occipitales (en trazado rosa discontinuo, línea imaginaria que une la protuberancia occipital externa con la apófisis mastoideas).

Reproducido con permiso de: A. Gutiérrez Viedma y M. L. Cuadrado Pérez. Opciones terapéuticas en las neuralgias. En: Pozo-Rosich P, editora. Actualización en las opciones terapéuticas en cefalea 2018, nº 5. Madrid: Luzán 5; 2018. p. 3-16. ISBN: 978-84-17372-09-5. Ilustración de Esperanza González Perlado.

(ramos anteriores de C2 y C3). Discurre por el borde posterior del músculo esternocleidomastoideo y asciende hacia las regiones occipital y mastoidea, pasando por la unión entre el tercio medio y lateral de la misma línea imaginaria. Inerva la región lateral del cuero cabelludo, por detrás y encima del pabellón auricular. El tercer nervio occipital es la rama dorsal del tercer nervio cervical (C3). Atraviesa el músculo trapecio por debajo de la protuberancia occipital externa y recoge la sensibilidad de la región medial de la nuca⁴.

La neuralgia occipital se manifiesta como dolor en el territorio de cualquiera de los tres nervios occipitales, con hipersensibilidad al palpar el nervio afectado y con alodinia o disestesias en el área correspondiente. En la mayoría de los casos el dolor es unilateral, y el nervio implicado con mayor frecuencia es el occipital mayor, pero no es raro que se combine la afectación de varios nervios y puede haber casos bilaterales^{2,72-74}. Los pacientes suelen describir un dolor más o menos persistente, de intensidad moderada y de cualidad opresiva, sobre el cual se superponen exacerbaciones o paroxismos de dolor más intenso y de cualidad principalmente punzante^{72,75}. Los criterios diagnósticos de la CIC-3 se muestran en la **tabla IV**.



Tabla IV. Criterios diagnósticos de la neuralgia occipital según la Clasificación Internacional de Cefaleas, 3ª edición²

- A. Dolor unilateral o bilateral en uno o más territorios 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:
 - a) Dolor a la palpación del nervio o los nervios afectados
 - b) Puntos gatillo en la emergencia del nervio occipital mayor o en la distribución de C2
- D. El dolor se alivia temporalmente con el bloqueo anestésico del nervio o los nervios afectados
- E. No atribuible a otro diagnóstico de la CIC-3

CIC-3: Clasificación Internacional de Cefaleas, 3ª edición.

En general, la etiología de la neuralgia occipital es desconocida, y la mayoría de los casos se consideran idiopáticos. Se ha sugerido una posible relación con traumatismos y posturas forzadas de la región craneocervical, así como un posible atrapamiento anatómico de los nervios occipitales en diferentes puntos de su trayecto. No obstante, se recomienda solicitar pruebas de imagen, incluyendo RM de cerebro y columna cervical (**GR-D**), puesto que se han descrito casos secundarios a lesiones estructurales como mielitis, angiomas, lesiones musculoesqueléticas o infiltraciones tumorales^{72,74,76,77} (**NE-IV**).

En la neuralgia occipital el tratamiento de elección es el bloqueo anestésico de los nervios afectados (mayor, menor y tercero), aunque hasta la fecha no se han realizado estudios controlados (**GR-D**). Este procedimiento también permite confirmar el diagnóstico: según los criterios de la CIC-3, el dolor de la neuralgia occipital debe desaparecer tras el bloqueo anestésico, al menos de forma temporal² (**Tabla IV**). No obstante, esta respuesta no es exclusiva de la neuralgia occipital, ya que otras cefaleas primarias y secundarias pueden responder de manera similar a los

bloqueos del nervio occipital mayor (**Anexo I**). En la neuralgia occipital es habitual que el dolor desaparezca por completo durante varios meses, y el procedimiento se puede repetir si hay recurrencias. En un estudio prospectivo más del 95 % de los pacientes incluidos mostraron una respuesta satisfactoria y mantenida después de un único bloqueo de los nervios occipitales con anestésicos locales y corticoides, logrando una reducción en la intensidad del dolor durante un seguimiento de 6 meses⁷⁸ (**NE-IV**). Para los bloqueos de los nervios occipitales se pueden emplear anestésicos solos o en combinación con corticoides. La técnica para llevar a cabo estos bloqueos es relativamente sencilla y se describe en el **anexo I** de este manual. La ecografía puede facilitar la realización del bloqueo del nervio en una localización más proximal. En un estudio controlado con una muestra pequeña de pacientes el abordaje proximal guiado por ecografía fue más efectivo que los bloqueos realizados en los puntos anatómicos tradicionales⁷⁹ (**NE-II; GR-B**).

Como alternativa o tratamiento adyuvante de los bloqueos se han empleado fármacos antiinflamatorios, analgésicos simples, relajantes musculares, neuromoduladores (gabapentina, pregabalina, carbamazepina, oxcarbazepina) y antidepresivos (como la nortriptilina o la amitriptilina)^{72,74} (**NE-IV**). Sin embargo, la respuesta a los fármacos orales es irregular y su eficacia no se ha evaluado de forma sistemática. Por otro lado, tanto los bloqueos como los tratamientos farmacológicos se pueden complementar con medidas posturales y fisioterapia⁸⁰ (**NE-IV; GR-D**).

Cuando el efecto de los bloqueos es transitorio se puede optar por la infiltración de toxina botulínica (**GR-D**). En distintas series se ha observado que la inyección de dosis variables de toxina botulínica tipo A cerca de los nervios occipitales, en uno o varios puntos, puede reducir el dolor de manera efectiva⁸¹⁻⁸⁴ (**NE-IV**). En los casos más refractarios se pueden considerar diversas intervenciones quirúrgicas, como la descompresión nerviosa, la ablación del nervio mediante radiofrecuencia o crioterapia, o la implantación de estimuladores occipitales⁸⁵ (**NE-IV; GR-D**).

6. SÍNDROME CUELLO-LENGUA (SÍNDROME CERVICOGLOSO)

El síndrome cuello-lengua (o cervicogloso) se caracteriza por episodios breves de dolor unilateral, localizado en la región cervical alta o en el occipucio, que se desencadenan por giros bruscos del cuello y se acompañan de alteraciones sensitivas (como entumecimiento o parestesias) o de cambios posturales en la mitad ipsilateral de la lengua. El dolor occipital y cervical suele ser agudo y de gran intensidad. La duración de los episodios oscila entre unos pocos segundos y varios minutos^{2,86-89}.



Este es un síndrome poco común que afecta principalmente a niños y jóvenes, y que puede estar relacionado con la hiperlaxitud articular. Se han documentado varios casos familiares y también casos vinculados a traumatismos. En una minoría de pacientes se han encontrado alteraciones estructurales subyacentes como lesiones en la columna cervical, descenso de las amígdalas cerebelosas o la presencia de un quiste aracnoideo en la fosa posterior⁸⁷⁻⁸⁹. Se cree que la combinación de síntomas proviene de la convergencia de aferencias propioceptivas de la lengua en los niveles cervicales altos. Estas señales primero viajan a través del nervio lingual, se unen al nervio hipogloso (XII) y, mediante el asa del XII, alcanzan el nervio cervical C2. Gracias a estas conexiones las subluxaciones transitorias de la articulación atloaxoidea podrían causar tanto dolor en la región occipital y cervical como síntomas sensitivos en la lengua, al comprimir o traccionar el nervio C2⁸⁶. Se recomienda realizar pruebas de imagen como radiografías simples y/o RM craneal y cervical, especialmente si los síntomas ocurren después de un traumatismo o en la edad adulta (**GR-D**).

El tratamiento suele ser conservador y se centra en limitar los movimientos del cuello (**GR-D**). Varios pacientes han experimentado alivio mediante el uso de un collarín cervical. Además, algunos han mejorado con medicación, incluyendo antiinflamatorios no esteroideos, corticoides, relajantes musculares, amitriptilina, gabapentina o carbamazepina^{87,88} (**NE-IV**). También se han observado efectos beneficiosos con el ejercicio físico y la terapia manual⁸⁷⁻⁸⁹ (**NE-IV**), aunque se debe evitar la manipulación espinal en casos de inestabilidad entre el atlas y el axis. Un paciente experimentó mejoría tras un bloqueo del nervio occipital mayor con anestésico local y corticoide⁸⁸ (**NE-IV**). Otro caso publicado mostró una respuesta parcial tras un tratamiento quirúrgico que consistió en la resección de C2 y la fusión de las dos primeras vértebras cervicales⁹⁰ (**NE-IV**).

7. NEURITIS ÓPTICA DOLOROSA

La neuritis óptica es una neuropatía óptica inflamatoria que se presenta con pérdida visual aguda o subaguda, casi siempre acompañada de dolor. En la mayor parte de los casos el dolor precede al deterioro visual y mejora en varios días. Puede ser unilateral o bilateral, y se localiza en la región retroorbitaria, orbitaria, frontal y/o temporal. Normalmente es continuo y opresivo, y en los casos típicos se intensifica con los movimientos oculares^{2,91-94}. En la exploración se observa una disminución de la agudeza visual, discromatopsia, defecto pupilar aferente y, en ocasiones, escotoma central o centrocecal. Si la lesión aguda afecta la cabeza del nervio óptico, se puede

observar edema de papila (papilitis). No obstante, es más común que la neuritis óptica sea retrobulbar y que el examen oftalmoscópico inicial sea normal. En la RM con gadolinio se puede detectar realce del nervio óptico en el 90 % de los casos. En ocasiones, la tomografía de coherencia óptica puede detectar el edema⁹²⁻⁹⁴ (**NE-IV**).

A menudo la neuritis óptica es una manifestación de la esclerosis múltiple, pero también puede tener otras causas, como el trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (NMO), la enfermedad asociada a anticuerpos contra la glucoproteína de la mielina de los oligodendrocitos (MOGAD), la encefalomiелitis aguda diseminada (ADEM) y algunas enfermedades autoinmunes sistémicas⁹¹⁻⁹⁴. Las características clínicas del dolor varían según la enfermedad asociada. Un dolor orbitario intenso y bilateral con cefalea, junto a una pérdida leve de visión, sugiere MOGAD. Si el dolor precede a una pérdida visual grave e irreversible, con afectación bilateral, es más probable un diagnóstico de NMO. En cambio, el dolor típico con los movimientos oculares, de localización unilateral y con un deterioro visual leve o moderado y reversible, suele asociarse a esclerosis múltiple⁹¹.

En los episodios agudos de neuritis óptica el tratamiento de primera línea consiste en corticosteroides intravenosos, como metilprednisolona en dosis altas (1 g al día durante 3-5 días), seguidos de un ciclo de prednisona oral⁹⁵ (**NE-I; GR-A**). Este tratamiento reduce la inflamación, acelera la recuperación visual y alivia el dolor.

8. CEFALEA ATRIBUIDA A PARÁLISIS OCULOMOTORA DE ORIGEN ISQUÉMICO

Se trata de un dolor unilateral de localización frontal y/o periorbitario que ocurre en el contexto de una parálisis isquémica del nervio oculomotor (III), troclear (IV) o *abducens* (VI) en el lado correspondiente. El dolor puede anteceder a la diplopia o aparecer al mismo tiempo. La mayoría de las parálisis oculomotoras de origen isquémico son dolorosas, independientemente de si el paciente padece o no diabetes^{2,96,97}. El dolor es más frecuente en las parálisis del III nervio que en las del VI o el IV^{2,96}. No existe un tratamiento específico, más allá del manejo del dolor con analgésicos y la optimización del control de los factores de riesgo vascular (**GR-D**).

9. SÍNDROME DE TOLOSA-HUNT

El síndrome de Tolosa-Hunt se manifiesta con dolor unilateral en la región orbitaria o periorbitaria y parálisis de los músculos extraoculares por afectación de los



nervios craneales III, IV y/o VI como consecuencia de una inflamación granulomatosa idiopática e inespecífica en el seno cavernoso, la fisura orbitaria superior o la órbita. El dolor puede preceder a la oftalmoplejia o aparecer de forma simultánea^{2,98}. Algunos pacientes pueden mostrar afectación adicional del nervio trigémino (V), generalmente de su primera rama, así como de los nervios óptico (II), facial (VII) o auditivo (VIII). También puede observarse un síndrome de Horner si se comprometen las fibras simpáticas^{2,98,99}.

Para establecer el diagnóstico es fundamental descartar otras posibles causas de oftalmoplejia dolorosa, como tumores, lesiones vasculares (aneurismas, disecciones y fístulas carotidocavernosas), infecciones, sarcoidosis, parálisis oculomotora de origen isquémico, arteritis de células gigantes y neuropatía oftalmopléjica dolorosa recurrente^{2,98} (**NE-IV**).

Se recomienda realizar pruebas de imagen, incluyendo RM con contraste, estudios sanguíneos y análisis del líquido cefalorraquídeo, además de un seguimiento clínico. En el síndrome de Tolosa-Hunt la ocupación del seno cavernoso se puede demostrar mediante RM con gadolinio, especialmente en cortes coronales. En ciertos casos puede ser necesario llevar a cabo una biopsia⁹⁸ (**NE-IV**).

En el síndrome de Tolosa-Hunt los corticosteroides son el tratamiento de primera línea. Su uso está recomendado sobre la base de la experiencia clínica y los resultados observados en estudios no controlados, dado que la respuesta rápida y efectiva es consistente en la mayoría de los casos^{98,99} (**NE-IV; GR-D**). De hecho, la respuesta a los corticoides apoya el diagnóstico⁹⁸ (**NE-IV**). Los síntomas mejoran rápidamente tras el inicio del tratamiento, especialmente el dolor, que suele aliviarse en un plazo de 24 a 72 horas. Los regímenes de tratamiento varían, pero generalmente incluyen dosis altas de corticoides durante las primeras 2-4 semanas, seguidas de una reducción gradual durante al menos 4-6 semanas, extendiéndose en algunos casos por varios meses. Aunque se recomienda la administración inicial por vía intravenosa, la prednisona oral también ha demostrado ser efectiva^{98,99} (**NE-IV**).

Algunos pacientes experimentan recurrencias, lo que puede requerir tratamientos prolongados con corticoides u otros inmunosupresores, e incluso radioterapia⁹⁸ (**NE-IV**).

Se aconseja la realización de estudios seriados de RM hasta la resolución completa, aunque la mejoría radiológica suele ocurrir varias semanas después de la mejoría clínica¹⁰⁰ (**NE-IV**).

10. SÍNDROME OCULOSIMPÁTICO PARATRIGEMINAL (SÍNDROME DE RAEDER)

Es un trastorno neurológico raro caracterizado por dolor constante y unilateral en la distribución de la rama oftálmica del nervio trigémino (V1), que a veces se extiende a la división maxilar (V2), acompañado de un síndrome de Horner parcial (ptosis y miosis sin anhidrosis). Se considera que su causa está relacionada con una lesión en la fosa craneal media o en la arteria carótida (como una disección)^{2,101-103} (NE-IV), por lo que es importante realizar de manera temprana una prueba de imagen (RM o TC, con angio-RM o angio-TC). Aunque se han descrito casos idiopáticos, estos suelen asociarse a estudios de imagen incompletos¹⁰² (NE-IV). Además, es importante considerar la hemicránea continua dentro del diagnóstico diferencial² (NE-IV).

11. NEUROPATÍA OFTALMOPLÉJICA DOLOROSA RECURRENTE

La neuropatía oftalmopléjica dolorosa recurrente, antiguamente conocida como *migraña oftalmopléjica*, es una entidad rara que suele iniciarse en la infancia o adolescencia. Actualmente se clasifica como una neuropatía dolorosa recurrente y no como una variante de migraña. Se caracteriza por episodios repetidos de oftalmoplejia debida a la parálisis de uno o más nervios oculomotores, acompañada de cefalea ipsilateral. El nervio que se suele afectar es el III nervio craneal, aunque el VI y el IV también pueden verse comprometidos, pero con menor frecuencia^{2,104-106}. En episodios sucesivos puede cambiar tanto el nervio afectado como la lateralidad. La cefalea es intensa, con características migrañosas en la mayoría de los casos, y puede preceder a la parálisis oculomotora hasta en 2 semanas^{104,105}.

El diagnóstico requiere la exclusión de otros trastornos más comunes mediante pruebas de imagen, incluyendo RM con contraste, análisis de sangre y análisis del líquido cefalorraquídeo. En la RM con gadolinio más de la mitad de los pacientes muestran realce de contraste o engrosamiento del nervio afecto, lo que sugiere una neuropatía desmielinizante^{104,106} (NE-IV).

Los síntomas suelen resolverse espontáneamente en el transcurso de días o semanas. Sin embargo, el tratamiento con corticoides o con antiinflamatorios no esteroideos como la indometacina puede acelerar la recuperación¹⁰⁴⁻¹⁰⁷ (NE-IV; GR-D). Otros tratamientos que se han utilizado incluyen inmunoglobulinas intravenosas, pregabalina, gabapentina, topiramato, valproato, lamotrigina, flunarizina, amitrip-



tilina, β -bloqueantes y triptanes^{104-106,108} **(NE-IV)**. La parálisis oculomotora generalmente es reversible; sin embargo, una minoría de pacientes puede presentar signos neurológicos persistentes tras la resolución de los episodios¹⁰⁴⁻¹⁰⁶ **(NE-IV)**.

12. SÍNDROME DE LA BOCA ARDIENTE

El síndrome de boca ardiente (también llamado *síndrome de boca quemante*) se define como una sensación de ardor o disestesia intrabucal que ocurre diariamente durante más de 2 horas al día, en un periodo superior a 3 meses, sin que existan lesiones visibles en la exploración física ni una mejor explicación por otro diagnóstico. Otros términos que se han utilizado para denominar este cuadro clínico son *estomatodinia* y, cuando se limita a la lengua, *glosodinia*². Se afectan con mayor frecuencia los dos tercios anteriores de la lengua y puede acompañarse de una sensación subjetiva de xerostomía (sequedad bucal) y disgeusia (alteración del gusto). Predomina en mujeres posmenopáusicas, y algunos estudios han detectado comorbilidad con trastornos psiquiátricos^{2,109} **(NE-IV)**.

Se han propuesto varios mecanismos fisiopatológicos, entre ellos, una alteración en la transmisión dopaminérgica en el sistema nervioso central¹¹⁰ **(NE-IV)** y una neuropatía periférica regional con afectación de fibras finas¹¹¹ **(NE-IV)**. En ciertos casos este síndrome es secundario a factores locales (como la hiposalivación o la candidiasis) o a procesos sistémicos (como el uso de algunos fármacos, anemia, deficiencia de hierro, vitamina B₁₂ o ácido fólico, síndrome de Sjögren o diabetes)^{2,109} **(NE-IV)**.

El tratamiento con mayor nivel de evidencia para el síndrome de boca ardiente es el clonazepam, que ha demostrado ser eficaz en varios ensayos clínicos con muestras reducidas y en estudios observacionales^{112,113} **(NE-II; GR-B)**. Este medicamento puede administrarse de forma tópica, en enjuagues o en tabletas succionables, así como por vía oral. También la pregabalina, la capsaicina tópica, el ácido α -lipoico, la terapia con láser de baja intensidad y la terapia cognitivo-conductual han demostrado eficacia en algunos estudios controlados^{112,113} **(NE-III; GR-C)**. Otros tratamientos utilizados, con menor nivel de evidencia, incluyen sustitutos de saliva, protectores linguales, amitriptilina y otros antidepresivos tricíclicos (que pueden empeorar la xerostomía), inhibidores de la recaptación de serotonina, trazodona, gabapentina, melatonina, pramipexol y estimulación magnética transcranial^{109,110,112,113} **(NE-IV; GR-D)**.

13. DOLOR FACIAL IDIOPÁTICO PERSISTENTE

El dolor facial idiopático persistente (anteriormente conocido como *algia facial atípica*) es un dolor facial y/u oral diario, de localización mal definida y que no sigue una distribución específica de un territorio nervioso. Puede iniciarse tras una intervención quirúrgica menor o una lesión leve en la cara, los dientes o las encías, pero persiste después de la curación sin evidencia de una causa local clara^{2,114,115}. Al principio el dolor se suele localizar en una zona de la cara, como el surco nasolabial o un lado la barbilla, pero con el tiempo puede extenderse a zonas más amplias de la cara y el cuello, e incluso volverse bilateral^{114,115}. Es un dolor sordo y mantenido, que está presente más de 2 horas al día durante más de 3 meses² (Tabla V). No suele interferir con el descanso nocturno y puede agravarse con el estrés emocional. La exploración clínica no detecta hipoestesia ni otros signos neurológicos^{2,114,115} (NE-IV). Un subtipo de este dolor es la *odontalgia atípica*, que se manifiesta como un dolor continuo y espontáneo en uno o varios dientes, o en el lugar de donde se ha extraído una pieza dental, sin que un examen exhaustivo revele patología dental².

El dolor facial idiopático persistente es un diagnóstico de exclusión, por lo que es necesario descartar causas dentales y otras causas de dolor facial mediante las exploraciones adecuadas^{114,115} (NE-IV). Los estudios de sensibilidad cuantitativa sí pueden mostrar alteraciones sensitivas, lo que sugiere una naturaleza neuropática del dolor¹¹⁴ (NE-IV). Aunque muchos pacientes presentan ansiedad y depresión, no hay evidencia de que el origen sea psicógeno.

Tabla V. Criterios diagnósticos del dolor facial idiopático persistente según la Clasificación Internacional de Cefaleas, 3ª edición²

A. Dolor facial y/u oral que cumple los criterios B y C
B. Recurrencia diaria durante más de 2 horas al día en un periodo de más de 3 meses
C. El dolor presenta las dos características siguientes: 1. Localización pobremente definida y que no se corresponde con la distribución de un nervio periférico 2. Calidad sorda o persistente
D. La exploración clínica neurológica es normal
E. Se ha excluido una causa dental con los estudios complementarios pertinentes
F. No atribuible a otro diagnóstico de la CIC-3

CIC-3: Clasificación Internacional de Cefaleas, 3ª edición.



Los datos disponibles sobre su tratamiento tienen un bajo nivel de evidencia en general. Se han observado respuestas al tratamiento con antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (venlafaxina y duloxetine) y fármacos neuromoduladores (gabapentina, pregabalina, topiramato y lacosamida)¹¹⁴⁻¹¹⁶ (**NE-IV; GR-D**). Sin embargo, solo la venlafaxina ha sido evaluada mediante un ensayo clínico controlado, con una muestra pequeña de pacientes y con resultados modestos¹¹⁷ (**NE-II; GR-B**). En estudios abiertos las infiltraciones intraorales y extraorales de onabotulinumtoxinA han mostrado efectividad, tanto para el dolor facial idiopático persistente como para la odontalgia atípica¹¹⁸⁻¹²¹ (**NE-IV; GR-D**). Otros tratamientos que se han empleado en un número limitado de pacientes son la terapia con láser de baja intensidad, la estimulación magnética transcraneal y la radiofrecuencia del ganglio esfenopalatino¹¹⁴ (**NE-IV**). Además, hay indicios de que una terapia multimodal que incluya fisioterapia y psicoterapia puede resultar beneficiosa¹²² (**NE-IV**). Se desaconseja la repetición de intervenciones dentales u otros procedimientos invasivos ante el riesgo de que provoquen una neuropatía traumática y de que agraven el dolor¹¹⁴ (**NE-IV**).

14. DOLOR NEUROPÁTICO CENTRAL

Este apartado aborda el dolor facial o craneal que se origina a partir de una lesión en el sistema nervioso central, típicamente de causa vascular o desmielinizante, y que a menudo se asocia con dolor en otras regiones del cuerpo. El dolor neuropático central puede presentarse de forma continua o intermitente y suele acompañarse de síntomas sensitivos como parestesias, disestesias o hipoestesia^{2,123}. Cuando la causa es un ictus, el dolor suele aparecer después de la fase aguda, habitualmente en los 6 meses siguientes. Los tratamientos de primera línea para el dolor neuropático central incluyen antidepresivos y neuromoduladores. Una revisión sistemática reciente identificó la duloxetine, la amitriptilina y la estimulación nerviosa transcraneal como los tratamientos con mayor respaldo para el manejo del dolor central posictus (**NE-I; GR-A**). Aunque la evidencia es menor, la pregabalina y la lamotrigina también han mostrado eficacia en ensayos clínicos controlados¹²⁴ (**NE-II; GR-B**).

15. RESUMEN DE OPCIONES TERAPÉUTICAS

La **tabla VI** resume las opciones terapéuticas de las entidades recogidas en este capítulo, junto con sus grados de recomendación.

Tabla VI. Tratamientos descritos para las neuralgias craneofaciales distintas a la neuralgia del trigémino y para otros dolores faciales

	Fármacos	Bloqueos o infiltraciones	Cirugía y otros tratamientos	Grados de recomendación
Neuralgia supraorbitaria	Neuromoduladores (GBP, PGB) Amitriptilina Capsaicina tópica	Bloqueo anestésico*	Radiofrecuencia Liberación del nervio Escisión del nervio Neuroestimulación invasiva	D
Neuralgia supratroclear	Neuromoduladores (PGB, LTG, LCS) Antidepresivos (amitriptilina, duloxetina)	Bloqueo anestésico*	Radiofrecuencia	D
Neuralgia lagrimal	PGB	Bloqueo anestésico*	-	D
Neuralgia infratroclear	GBP	Bloqueo anestésico*	-	D
Neuralgia nasal externa	PGB	Bloqueo anestésico* Instilación intranasal de anestésico*	-	D
Neuralgia infraorbitaria	Neuromoduladores* (p. ej.; PGB)	Bloqueo anestésico	Radiofrecuencia Neurólisis con etanol Liberación del nervio	D
Neuralgia cigomaticofacial	-	Bloqueo anestésico	-	D
Neuralgia auriculotemporal	Neuromoduladores (CBZ, GBP)	Bloqueo anestésico* Infiltración de TB-A	Radiofrecuencia	D
Neuralgia mentoniana	Neuromoduladores* (p. ej., GBP, PGB) AINE, analgésicos simples, opiáceos	Bloqueo anestésico* Infiltración de TB-A	Radiofrecuencia	D
Neuralgia bucal	-	Bloqueo anestésico Infiltración de TB-A	-	D
Neuralgia glossofaríngea	Neuromoduladores* (como en la neuralgia del trigémino; p. ej., CBZ)	Bloqueo anestésico guiado por ecografía Infiltración de TB-A	Radiofrecuencia Descompresión microvascular Escisión del nervio Radiocirugía	D
Neuralgia del nervio laríngeo superior	Neuromoduladores* (CBZ, GBP, LCS)	Bloqueo anestésico (mejor con ecografía)	Escisión del nervio Radiocirugía	D

Continúa



Continuación

Tabla VI. Tratamientos descritos para las neuralgias craneofaciales distintas a la neuralgia del trigémino y para otros dolores faciales

	Fármacos	Bloqueos o infiltraciones	Cirugía y otros tratamientos	Grados de recomendación
Neuralgia del nervio intermedio	Neuromoduladores* (CBZ, OXC, GBP, LTG) Amitriptilina	Bloqueo anestésico Infiltración de TB-A	Radiofrecuencia Descompresión microvascular Escisión del nervio	D
Neuralgia occipital	AINE, analgésicos Relajantes musculares Neuromoduladores (p. ej., CBZ, GBP, PGB) Antidepresivos tricíclicos (amitriptilina y otros)	Bloqueo anestésico* (con o sin corticoides) Infiltración de TB-A	Fisioterapia Descompresión nerviosa Radiofrecuencia o crioterapia Neuroestimulación invasiva	D
Síndrome cuello-lengua	AINE, corticoides Relajantes musculares Amitriptilina Neuromoduladores (GBP, CBZ)	Bloqueo anestésico del nervio occipital mayor	Collarín, fisioterapia* Cirugía de columna cervical	D
Neuritis óptica dolorosa	Metilprednisolona i.v. seguida de prednisona oral*	-	-	A
Cefalea por parálisis oculomotora isquémica	Analgésicos	-	-	D
Síndrome de Tolosa-Hunt	Corticoides* Inmunosupresores	-	Radioterapia	D
Síndrome oculosimpático paratrigeminal (Raeder)	-	-	-	-
Neuropatía oftalmopléjica dolorosa recurrente	Corticoides* AINE (indometacina)* Inmunoglobulinas i.v. Neuromoduladores (GBP, PGB, TPM, LTG) Flunarizina Amitriptilina β -bloqueantes Triptanes	-	-	D

Continúa

Continuación

Tabla VI. Tratamientos descritos para las neuralgias craneofaciales distintas a la neuralgia del trigémino y para otros dolores faciales

	Fármacos	Bloqueos o infiltraciones	Cirugía y otros tratamientos	Grados de recomendación
Síndrome de la boca ardiente	Clonazepam tópico u oral* Neuromoduladores (PGB, GBP) Capsaicina Ácido α -lipoico Sustitutos de saliva Antidepresivos (tricíclicos y otros) Melatonina Pramipexol	-	Láser de baja intensidad Estimulación magnética transcraneal Psicoterapia	Clonazepam: B Resto: C/D
Dolor facial idiopático persistente	Venlafaxina* Otros antidepresivos* (tricíclicos y otros) Neuromoduladores (GBP, PGB, TPM, LCS)	Infiltración de TB-A	Láser de baja intensidad Estimulación magnética transcraneal Radiofrecuencia del esfenopalatino Fisioterapia y psicoterapia	Venlafaxina: B Resto: D
Dolor neuropático central (tras ictus)	Antidepresivos* (duloxetina, amitriptilina) Neuromoduladores* (PGB, LTG)	-	Estimulación magnética transcraneal	Duloxetina y amitriptilina: A PGB y LTG: B Estimulación magnética: A

*Tratamientos considerados como primera elección.

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; CBZ: carbamazepina; GBP: gabapentina; LCS: lacosamida; LTG: lamotrigina; OXC: oxcarbazepina; PGB: pregabalina; TB-A: toxina botulínica tipo A; TPM: topiramato.

Bibliografía

1. Merskey H, Bogduk N. International Association for the Study of Pain. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms, second edition. Seattle: IASP Press; 1994.
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018;38:1-211.



3. Gutiérrez Viedma A, Cuadrado Pérez ML. Opciones terapéuticas en las neuralgias. En: Pozo Rosich P, editora. Actualización en las opciones terapéuticas en cefalea 2018, nº 5. Madrid: Luzán; 2018. p. 3-16.
4. Rouvière H, Delmas A. Anatomía humana descriptiva, topográfica y funcional. 11ª ed. Barcelona: Masson; 2005.
5. Sjaastad O, Stolt-Nielsen A, Pareja JA, et al. Supraorbital neuralgia. On the clinical manifestations and a possible therapeutic approach. *Headache*. 1999;39:204-12.
6. Caminero AB, Pareja JA. Supraorbital neuralgia: a clinical study. *Cephalalgia*. 2001;21:216-33.
7. Pareja JA, Caminero AB. Supraorbital neuralgia. *Curr Pain Headache Rep*. 2006;10:302-5.
8. Penas Prado M, Martínez Salio A, Porta Etessam J, et al. Neuralgia supraorbitaria postraumática: una entidad benigna. *Rev Neurol*. 2007;44:89-91.
9. Mulero P, Guerrero AL, Pedraza M, et al. Non-traumatic supraorbital neuralgia: a clinical study of 13 cases. *Cephalalgia*. 2012;32:1150-3.
10. Xiao X, Chai G, Liu L, et al. Long-term outcomes of pulsed radiofrequency for supraorbital neuralgia: A retrospective multicentric study. *Pain Physician*. 2022;25:E1121-8.
11. Ducic I, Larson EE. Posttraumatic headache: surgical management of supraorbital neuralgia. *Plast Reconstr Surg*. 2008;121:1943-8.
12. Amin S, Buvanendran A, Park KS, et al. Peripheral nerve stimulator for the treatment of supraorbital neuralgia: a retrospective case series. *Cephalalgia*. 2008;28:355-9.
13. Pareja JA, López-Ruiz P, Mayo D, et al. Supratrochlear neuralgia: A prospective case series of 15 patients. *Headache*. 2017;57:1433-42.
14. Méndez de Haro L, Guerrero Peral Á, García Azorín D. Neuralgia del nervio supratroclear: primer caso de neuralgia de ramo terminal facial como forma de presentación de una vasculitis. *Neurología*. 2021;36:653-4.
15. Mathew PG, Cooper W. The diagnosis and management of posttraumatic headache with associated painful cranial neuralgias: A review and case series. *Curr Pain Headache Rep*. 2021;25:54.
16. Pareja JA, Cuadrado ML. Lacrimal neuralgia: So far, a missing cranial neuralgia. *Cephalalgia*. 2013;33:1198-202.
17. Cuadrado ML, Aledo-Serrano A, Jorquera M, et al. A new lacrimal neuralgia, a new nerve blockade procedure. *Cephalalgia*. 2014;34:1030-1.
18. Cuadrado ML, Aledo-Serrano A. Symptomatic lacrimal neuralgia after ophthalmic surgery. *Headache*. 2015;55:323-5.
19. Cuadrado ML, Gutiérrez-Viedma A, Silva-Hernández L, et al. Lacrimal nerve blocks for three new cases of lacrimal neuralgia. *Headache*. 2017;57:460-6.
20. Sánchez Miranda I, González Orero A, et al. Neuralgia lagrimal recurrente desencadenada por procedimientos oftalmológicos. *Neurología*. 2018;33:414-5.
21. Lin W, Wu JW, Stern JJ, et al. Lacrimal neuralgia: A case report and comprehensive review of the literature. *Curr Pain Headache Rep*. 2024;28:929-39.

22. Pareja JA, Casanova I, Arbex A, et al. Infratrochlear neuralgia. Cephalalgia. 2015;35:1202-7.
23. García-Moreno H, Cuadrado ML. Infratrochlear nerve block for a new infratrochlear neuralgia. Cephalalgia. 2016;36:395-6.
24. Villar-Quiles RN, García-Moreno H, Mayo D, et al. Infratrochlear neuralgia: A prospective series of seven patients treated with infratrochlear nerve blocks. Cephalalgia. 2018;38:585-91.
25. Golding-Wood DG, Brookes GB. Treatment of post-traumatic external nasal neuralgia. Rhinology. 1991;29:315-20.
26. Rozen T. Post-traumatic external nasal pain syndrome (a trigeminal based pain disorder). Headache. 2009;49:1223-8.
27. García-Moreno H, Aledo-Serrano Á, Gimeno-Hernández J, et al. External nasal neuralgia: a neuropathic pain within the territory of the external nasal nerve. Headache. 2015;55:1259-62.
28. Freeman BS. Post-traumatic infraorbital neuralgia. Tex State J Med. 1961;57:352-4.
29. Campbell WW Jr. The numb cheek syndrome: a sign of infraorbital neuropathy. Neurology. 1986;36:421-3.
30. López Mesonero L, Pedraza Hueso MI, Herrero Velázquez S, et al. Neuralgia del infraorbitario: un diagnóstico a considerar en pacientes con dolor malar. Neurología. 2014;29:381-2.
31. Min HJ, Kim KS. Infraorbital neuralgia attributed to a foreign body. Headache. 2016;56:564-6.
32. Sun Z, Liu L, Liu H, et al. Effectiveness and safety of radiofrequency thermocoagulation treatment guided by computed tomography for infraorbital neuralgia following failed conservative treatment: A retrospective study. J Pain Res. 2023;16:1005-15.
33. Mahli A, Coskun D. Neurolysis for treatment of infraorbital neuropathy. Case Rep Med. 2017;2017:2389354.
34. Beigi B, Beigi M, Niyadurupola N, et al. Infraorbital nerve decompression for infraorbital neuralgia/causalgia following blowout orbital fractures: A case series. Craniomaxillofac Trauma Reconstr. 2017;10:22-8.
35. Gómez-Mayordomo V, Gutiérrez-Viedma Á, Porta-Etessam J, et al. Zygomaticofacial neuralgia: A new cause of facial pain. Headache. 2018;58:455-7.
36. Speciali JG, Gonçalves DA. Auriculotemporal neuralgia. Curr Pain Headache Rep. 2005;9:277-80.
37. Stuginski-Barbosa J, Murayama RA, Conti PC, et al. Refractory facial pain attributed to auriculotemporal neuralgia. J Headache Pain. 2012;13:415-7.
38. Ruiz M, Porta-Etessam J, García-Ptacek S, et al. Auriculotemporal neuralgia: eight new cases report. Pain Medicine. 2016;17:1744-8.
39. Pinto MJ, Guerrero AL, Costa A. Botulinum toxin as a novel therapeutic approach for auriculotemporal neuralgia. Headache. 2021;61:392-5.



40. Tereshko Y, Belgrado E, Lettieri C, et al. Botulinum toxin type A for the treatment of auriculotemporal neuralgia-A case series. *Toxins (Basel)*. 2023;15:274.
41. Tereshko Y, Belgrado E, Lettieri C, et al. Pulsed radiofrequency for auriculotemporal neuralgia: A case report. *Neurol Int*. 2024;16:349-5.
42. Evans RW, Kirby S, Purdy A. Numb chin syndrome. *Headache*. 2008;48:1520-4.
43. Assaf AT, Jürgens TP, Benecke AW, et al. Numb chin syndrome: a rare and often overlooked symptom. *J Oral Facial Pain Headache* 2014;28:80-90.
44. Smith RM, Hassan A, Robertson CE. Numb chin syndrome. *Curr Pain Headache Rep*. 2015;19:44.
45. Elahi F, Manolitsis N, Ranganath YS, et al. Mental nerve neuropathy following dental extraction. *Pain Physician*. 2014;17:E375-80.
46. Tereshko Y, Hector Ercole B, Christian L, et al. Botulinum toxin type A improves pain in numb chin syndrome. *Toxicon*. 2024;238:107565.
47. Cuadrado ML, Falahat F, González-García N, et al. Buccal neuralgia: a potential cause of facial pain. *Neurol Sci*. 2025;46:4745-7.
48. Bruyn GW. Glossopharyngeal neuralgia. *Cephalalgia*. 1983;3:143-57.
49. Blumenfeld A, Galina N. Glossopharyngeal neuralgia. *Curr Pain Headache Rep*. 2013;17:343.
50. Jani RH, Hughes MA, Ligus ZE, et al. MRI findings and outcomes in patients undergoing microvascular decompression for glossopharyngeal neuralgia. *J Neuroimaging*. 2018;28:477-82.
51. Sharifi A, Kouhi A. Management of Eagle syndrome. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2023;31:276-80.
52. You S, Qin X, Tong L, et al. Long-term follow-up of ultrasound-guided glossopharyngeal nerve block treatment for glossopharyngeal neuralgia: A retrospective clinical study of 43 cases. *J Pain Res*. 2024;17:913-21.
53. Do K, Kawana E, Zhitny V, et al. Effectiveness of radiofrequency ablation for treatment of glossopharyngeal neuralgia: A systematic review of the current literature. *Pain Physician*. 2024;27:97-110.
54. Lu VM, Goyal A, Graffeo CS, et al. Glossopharyngeal neuralgia treatment outcomes after nerve section, microvascular decompression, or stereotactic radiosurgery: A systematic review and meta-analysis. *World Neurosurg*. 2018;120:572-82.
55. Berckemeyer MA, Suarez-Meade P, Carcelen MFV, et al. Current advances in the surgical treatment of glossopharyngeal neuralgia. *Neurosurg Rev*. 2023;46:47.
56. Hamilton KT, Seligman R, Blue R, et al. Refractory glossopharyngeal neuralgia successfully treated with onabotulinumtoxinA: A case report. *Headache*. 2022;62:1424-8.
57. Bruyn GW. Superior laryngeal neuralgia. *Cephalalgia*. 1983;3:235-40.
58. Baugh RF, Baugh A, Bunge F. Superior laryngeal nerve syndrome and the evaluation of anterior neck pain. *Am J Otolaryngol*. 2012;33:481-3.
59. Tamaki A, Thuener J, Weidenbecher M. Superior laryngeal nerve neuralgia: Case series and review of anterior neck pain syndromes. *Ear Nose Throat J*. 2019;98:500-3.

60. Takahashi Sato K, Suzuki M, Izuha A, et al. Two cases of idiopathic superior laryngeal neuralgia treated by superior laryngeal nerve block with a high concentration of lidocaine. *J Clin Anesth.* 2007;19:237-8.
61. Wu JP, Liu H, An JX, et al. Three cases of idiopathic superior laryngeal neuralgia treated by superior laryngeal nerve block under ultrasound guidance. *Chin Med J (Engl).* 2016;129:2007-8.
62. Rodríguez-Martín C, de la Cruz Rodríguez C, Ruiz Piñero M, et al. Neuralgia del nervio laríngeo superior: a propósito de un caso de difícil control. *Neurología.* 2016;31:344-5.
63. Salzman R, Gabrhelik T, Stárek I. Surgical treatment of superior laryngeal neuralgia: A case report and review of the literature. *Ear Nose Throat J.* 2016; 95:E1-7.
64. Fu P, Xiong NX, Abdelmaksoud A, et al. Gamma knife radiosurgery of the superior laryngeal neuralgia: A report of 3 cases. *World Neurosurg.* 2018;116:144-8.
65. Bruyn GW. Nervus intermedius neuralgia (Hunt). *Cephalalgia.* 1984;4:71-8.
66. Tang IP, Freeman SR, Kontorinis G, et al. Geniculate neuralgia: a systematic review. *J Laryngol Otol.* 2014;128:394-9.
67. Robblee J. A pain in the ear: Two case reports of nervus intermedius neuralgia and narrative review. *Headache.* 2021;61:414-21.
68. Jacques N, Karoutsos S, Aubry K, et al. Peripheral nerve block efficacy on refractory neuralgia complicating ramsay hunt syndrome: A case report. *A A Pract.* 2019;13:215-7.
69. Erdocia-Goñi A, Hernando de la Bárcena I. Toxina botulínica tipo A en la neuralgia del nervio intermediario. *Neurología.* 2020;35:617-9.
70. Kim YS, Son JS, Lee H, et al. A case report of refractory otalgia after Ramsay Hunt syndrome successfully treated by applying pulsed radiofrequency to the great auricular nerve: A CARE-compliant article. *Medicine (Baltimore).* 2021;100:e27285.
71. Cui B, Wang N, Meng DW, et al. Surgical management of nervus intermedius neuralgia: A report of 4 cases and literature review. *J Clin Neurosci.* 2024;121:11-7.
72. Dougherty G. Occipital neuralgia. *Curr Pain Headache Rep.* 2014;18:411.
73. Pan W, Peng J, Elmofty D. Occipital neuralgia. *Curr Pain Headache Rep.* 2021;25:61.
74. Swanson D, Guedry R, Boudreaux M, et al. An update on the diagnosis, treatment, and management of occipital neuralgia. *J Craniofac Surg.* 2022;33:779-83.
75. Pedraza MI, Ruiz M, Rodríguez C, et al. Neuralgia occipital: características clínicas y terapéuticas de una serie de 14 pacientes. *Rev Neurol.* 2013;57:193-8.
76. Sierra-Hidalgo F, Ruiz J, Morales-Cartagena A, et al. Infiltrative cervical lesions causing symptomatic occipital neuralgia. *Cephalalgia.* 2011;31:1493-6.
77. Guha D, Mohanty C, Tator CH, et al. Occipital neuralgia secondary to unilateral atlantoaxial osteoarthritis: Case report and review of the literature. *Surg Neurol Int.* 2015;6:186.
78. Juškys R, Štustickas G. Effectiveness of treatment of occipital neuralgia using the nerve block technique: a prospective analysis of 44 patients. *Acta Med Litu.* 2018;25:53-60.



79. Kissoon NR, O'Brien TG, Bendel MA, et al. Comparative effectiveness of landmark-guided greater occipital nerve (GON) block at the superior nuchal line versus ultrasound-guided GON block at the level of c2: A randomized clinical trial (RCT). *Clin J Pain*. 2022;38:271-8.
80. Deuel D, Sandgren A, Nelson EO, et al. Conservative management of occipital neuralgia supported by physical therapy: a review of available research and mechanistic rationale to guide treatment. *Curr Pain Headache Rep*. 2024;28:1321-31.
81. Kapural L, Stillman M, Kapural M, et al. Botulinum toxin occipital nerve block for the treatment of severe occipital neuralgia: a case series. *Pain Pract*. 2007;7:337-40.
82. 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.
83. Kim H, Jang B, Kim ST. Botulinum toxin type-A (Botulax®) treatment in patients with intractable chronic occipital neuralgia: A pilot study. *Toxins (Basel)*. 2021;13:332.
84. Marcolla IMG, Camargo CHF, Coutinho L, et al. Treatment of occipital neuralgia using onabotulinum toxin A. *Acta Neurol Scand*. 2022;145:193-9.
85. Robinson IS, Salibian AA, Alfonso AR, et al. Surgical management of occipital neuralgia: A systematic review of the literature. *Ann Plast Surg*. 2021;86(3S Suppl 2):S322-31.
86. Lance JW, Anthony M. Neck-tongue syndrome on sudden turning of the head. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1980;43:97-101.
87. Hu N, Dougherty C. Neck-tongue syndrome. *Curr Pain Headache Rep*. 2016;20:27.
88. Gelfand AA, Johnson H, Lenaerts ME, et al. Neck-tongue syndrome: A systematic review. *Cephalalgia*. 2018;38:374-82.
89. Kim H, Lee S, Cho N, et al. A systematic review of case reports on the neck-tongue syndrome. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57:1097.
90. Elisevich K, Stratford J, Bray G, et al. Neck tongue syndrome: operative management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1984;47:407-9.
91. Yang X, Li X, Lai M, et al. Pain symptoms in optic neuritis. *Front Pain Res (Lausanne)*. 2022;3:865032.
92. Rodríguez-Acevedo B, Rovira A, Vidal Jordana Á, et al. Neuritis óptica: etiopatogenia, diagnóstico, pronóstico y manejo. *Rev Neurol*. 2022;74:93-104.
93. Jamali Dogahe S, Pakravan P, Pakravan M. Acute optic neuritis: An update on approach and management. *J Ophthalmic Vis Res*. 2023;18:433-40.
94. Bennett JL, Costello F, Chen JJ, et al. Optic neuritis and autoimmune optic neuropathies: advances in diagnosis and treatment. *Lancet Neurol*. 2023;22:89-100.
95. Beck RW, Cleary PA, Anderson MM Jr, et al. A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. The Optic Neuritis Study Group. *N Engl J Med*. 1992;326:581-8.
96. Wilker SC, Rucker JC, Newman NJ, et al. Pain in ischaemic ocular motor cranial nerve palsies. *Br J Ophthalmol*. 2009;93:1657-9.

97. Tamhankar MA, Biousse V, Ying GS, et al. Isolated third, fourth, and sixth cranial nerve palsies from presumed microvascular versus other causes: A prospective study. *Ophthalmology*. 2013;120:2264-9.
98. Kmeid M, Medrea I. Review of Tolosa-Hunt syndrome, Recent updates. *Curr Pain Headache Rep*. 2023;27:843-9.
99. Ahmed HS, Shivananda DB, Pulkurthi SR, et al. Clinical profile and outcomes in Tolosa-Hunt Syndrome; a systematic review. *J Clin Neurosci*. 2024;129:110858.
100. Cakirer S. MRI findings in Tolosa-Hunt syndrome before and after systemic corticosteroid therapy. *Eur J Radiol*. 2003;45:83-90.
101. Salvesen R. Raeder's syndrome. *Cephalalgia*. 1999;19 Suppl:42-5.
102. Solomon S, Lustig JP. Benign Raeder's syndrome is probably a manifestation of carotid artery disease. *Cephalalgia*. 2001;21:1-11.
103. Goadsby PJ. Raeder's syndrome [corrected]: paratrigeminal paralysis of the oculopupillary sympathetic system. *J Neurol Neurosurg Psych*. 2002;72:297-9.
104. Smith SV, Schuster NM. Relapsing painful ophthalmoplegic neuropathy: No longer a "migraine", but still a headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2018;22:50.
105. Liu Y, Wang M, Bian X, et al. Proposed modified diagnostic criteria for recurrent painful ophthalmoplegic neuropathy: Five case reports and literature review. *Cephalalgia*. 2020;40:1657-70.
106. Furia A, Liguori R, Donadio V. Recurrent painful ophthalmoplegic neuropathy: A case report with atypical features and a review of the literature. *Cephalalgia*. 2023;43:3331024221133386.
107. Pareja JA, Churrua J, de la Casa Fages B, et al. Ophthalmoplegic migraine. Two patients with an absolute response to indomethacin. *Cephalalgia*. 2010;30:757-60.
108. Aljammaz AM, Al Orainni H, Alnughaythir AI. Recurrent painful ophthalmoplegic neuropathy responding to lamotrigine: A case report. *Cureus*. 2024;16:e56924.
109. Thakkar J, Dym H. Management of burning mouth syndrome. *Dent Clin North Am*. 2024;68:113-9.
110. Cárcamo Fonfría A, Gómez Vicente L, Pedraza MI, et al. Síndrome de boca ardiente: descripción clínica, planteamiento fisiopatológico y una nueva opción terapéutica. *Neurología*. 2017;32:219-23.
111. Lauria G, Majorana A, Borgna M, et al. Trigeminal small-fiber sensory neuropathy causes burning mouth syndrome. *Pain*. 2005;115:332-7.
112. Tan HL, Smith JG, Hoffmann J, et al. A systematic review of treatment for patients with burning mouth syndrome. *Cephalalgia*. 2022;42:128-61.
113. Alvarenga-Brant R, Costa FO, Mattos-Pereira G, et al. Treatments for burning mouth syndrome: A network meta-analysis. *J Dent Res*. 2023;102:135-45.
114. Benoliel R, Gaul C. Persistent idiopathic facial pain. *Cephalalgia*. 2017;37:680-91.
115. Weiss AL, Ehrhardt KP, Tolba R. Atypical facial pain: a comprehensive, evidence-based review. *Curr Pain Headache Rep*. 2017;21:8.



116. Masrour S. Lacosamide for refractory trigeminal neuralgia and other facial pain- Case report. *Headache*. 2022;62:1227-30.
117. Forssell H, Tasmuth T, Tenovuo O, et al. Venlafaxine in the treatment of atypical facial pain: a randomized controlled trial. *J Orofac Pain*. 2004;18:131-7.
118. Cuadrado ML, García-Moreno H, Arias JA, et al. Botulinum neurotoxin type-A for the treatment of atypical odontalgia. *Pain Med*. 2016;17:1717-21.
119. García-Sáez R, Gutiérrez-Viedma Á, González-García N, et al. OnabotulinumtoxinA injections for atypical odontalgia: an open-label study on nine patients. *J Pain Res*. 2018;11:1583-8.
120. Vadhanan P. Persistent idiopathic facial pain treated with botulinum toxin and pulsed radiofrequency of infraorbital nerve: a case report. *J Dent Anesth Pain Med*. 2022;22:67-70.
121. Rupel K, Martina F, Giulia O, et al. Efficacy of botulinum neurotoxin A in persistent idiopathic dentoalveolar pain: a case series. *Clin Oral Investig*. 2024;28:548.
122. Foerster Z, Kleinmann B, Schlueter N, et al. Multimodal pain therapy for persistent idiopathic facial pain - a pilot study. *Biopsychosoc Med*. 2022;16:25.
123. Boivie J. Central pain in the face and head. *Handb Clin Neurol*. 2010;97:693-701.
124. Tamasauskas A, Silva-Passadouro B, Fallon N, et al. Management of central poststroke pain: systematic review and meta-analysis. *J Pain*. 2024;104666.

OTRAS CEFALÉAS Y APÉNDICE DE LA CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL DE CEFALÉAS

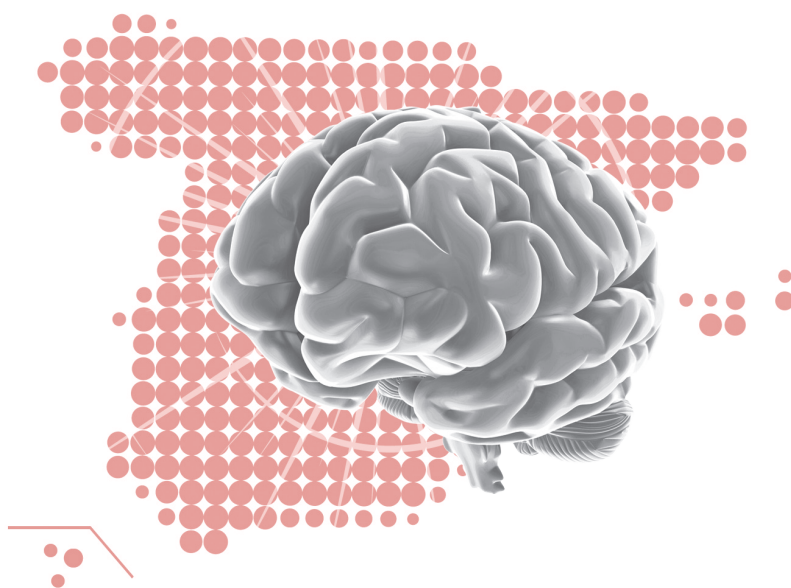
13

Coordinador

Á. Gómez Camello

Autores

F. Castillo Álvarez, F. Iglesias Díez
y E. Riva Amarante



1. INTRODUCCIÓN

En este capítulo se exponen el grupo 14, “Otras cefaleas”, y el apéndice de la tercera edición de la Clasificación Internacional de Cefaleas (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. Como se observará a lo largo del capítulo, no se especifican niveles de evidencia ni grados de recomendación, pues la literatura es exclusivamente observacional en la inmensa mayoría de las entidades y se basa en series abiertas y generalmente pequeñas. Por ello, el nivel de evidencia de diagnóstico y tratamiento es IV en prácticamente todas ellas.

2. OTRAS CEFALÉAS (GRUPO 14 DE LA CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL DE CEFALÉAS, 3ª EDICIÓN)

En los capítulos anteriores se exponen de forma exhaustiva las cefaleas conocidas y sus criterios diagnósticos. Algunas de ellas pueden diagnosticarse de cefalea probable (p. ej., 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).

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

Tabla I. Otras cefaleas
14.1 Cefalea no clasificada en otra categoría
14.2 Cefalea no especificada



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.

3. APÉNDICE DE LA CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL DE CEFALEAS, 3ª EDICIÓN

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 apéndice, 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 menstrual, estatus de aura migrañosa, síndrome de nieve visual, síndromes episódicos asociados a la migraña, epicránea *fugax*, cefalea asociada a hipotensión ortostática, cefalea relacionada con radiculopatías y cefaleas asociadas a trastornos psiquiátricos.

Tabla II. Resumen del apéndice de la Clasificación Internacional de Cefaleas, 3ª edición¹

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 periodos 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 (criterios alternativos)	A2.1 Cefalea episódica infrecuente de tipo tensional A2.2 Cefalea episódica frecuente de tipo tensional A2.3 Cefalea crónica de tipo tensional
A3 Cefaleas trigémino-autonómicas	A3.1 Cefalea en racimos (criterios alternativos) A3.2 Hemicránea paroxística (criterios alternativos) A3.3 Cefalea neuralgiforme unilateral de breve duración (criterios alternativos) A3.4 Hemicránea continua (criterios alternativos) A3.6 Cefalea trigémino-autonómica indiferenciada
A4 Otras cefaleas primarias	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 cervicales A5.9 Cefalea persistente atribuida a otros traumatismos craneoencefálicos y/o cervicales

Continúa

**Tabla II. Resumen del apéndice de la Clasificación Internacional de Cefaleas, 3ª edición¹**

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 previos
A9 Cefalea de origen infeccioso	A9.1 Cefalea atribuida a infección intracraneal A9.1.3.3 Cefalea persistente atribuida a infección intracraneal previa por hongos o parásitos A9.3 Cefalea atribuida a infección por VIH
A10 Cefalea atribuida a trastorno de la homeostasis	A10.7 Cefalea atribuida a hipotensión ortostática A10.8.1 Cefalea atribuida a vuelo espacial A10.8.2 Cefalea atribuida a 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 Cefalea atribuida a ansiedad por separación A12.5 Cefalea atribuida a trastorno de pánico A12.6 Cefalea atribuida a fobia específica A12.7 Cefalea atribuida a trastorno de ansiedad social A12.8 Cefalea atribuida a trastorno de ansiedad generalizada A12.9 Cefalea atribuida a trastorno de estrés postraumático

3.1. Migraña menstrual (A1.1 y A1.2)

La relación entre la migraña y la menstruación está bien establecida. El pico de incidencia de ataques de migraña en mujeres se observa alrededor del primer día de menstruación. La fisiopatología que subyace bajo esta asociación aún no está completamente dilucidada, pero se proponen diversos mecanismos tanto hormonales como no hormonales³.

Existe un subgrupo de mujeres en que esta relación es aún más pronunciada, por lo que en la CIC-3, para aquellas mujeres que suelen presentar ataques en el día de la menstruación (día denominado 1) y 2 días antes (días -1 y -2) o después (días +2 o +3), se contempla la migraña menstrual bajo cuatro epígrafes. En primer lugar, se define la *migraña menstrual pura* cuando los ataques ocurren en estos días en al menos dos de tres ciclos menstruales y en ningún otro momento del ciclo, pudiendo cursar sin aura (A1.1.1) o con aura (A1.2.0.1). En segundo lugar, se contempla la presentación en estos días en al menos dos de tres ciclos y adicionalmente en otros momentos bajo el epígrafe de *migraña asociada a la menstruación*, que puede aparecer sin aura (A.1.1.2) o con aura (A1.2.0.2)¹.

La migraña menstrual tiene una prevalencia entre las mujeres con migraña del 22 %, fundamentalmente sin aura⁴, prevalencia que es aún mayor entre las atendidas en consultas especializadas³, puesto que se caracteriza por ataques más prolongados e intensos y con peor respuesta al tratamiento sintomático^{5,6}.

Fisiopatológicamente, las hormonas sexuales modulan la actividad serotoninérgica y opioide, aumentan la actividad glutamatérgica e inhiben la gabaérgica, y modulan la expresión de neuropéptidos antinociceptivos. Asimismo, es probable que los estrógenos regulen la sensibilización de neuronas trigeminales a través de la liberación de neuropéptidos nociceptivos como el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP)³.

No hay aprobados tratamientos específicos para los ataques que se presentan asociadas a la migraña menstrual, por lo que el arsenal terapéutico disponible es el habitual del ataque de migraña: antiinflamatorios no esteroideos (AINE), gepantes, ditanes y triptanes. Entre los triptanes, se ha comparado el frovatriptán con zolmitriptán, rizatriptán y almotriptán, con similares resultados excepto en la recurrencia de ataques, que fue menor en pacientes tratados con frovatriptán, probablemente en el contexto de su mayor vida media⁵. Un metaanálisis en red, que usa métodos que tienen en cuenta comparaciones directas y datos indirectos, encuen-



tra que el sumatriptán es el triptán que tiene mayor probabilidad de efectividad frente a placebo para el tratamiento agudo⁷.

En pacientes con migraña menstrual y ciclos regulares se puede plantear tratamiento preventivo perimenstrual. Se han ensayado diferentes triptanes, siendo el frovatriptán el que muestra mayor efectividad frente al placebo⁷. Otras pautas preventivas cortas que han mostrado eficacia son los AINE y tratamientos hormonales.

Entre los tratamientos preventivos a largo plazo, han demostrado eficacia el topiramato (se debe tener en cuenta que el topiramato está contraindicado si no se utilizan métodos anticonceptivos), anticonceptivos hormonales y fitoestrógenos⁵.

En cuanto a los fármacos que antagonizan la vía del CGRP, se han publicado, tanto en profilaxis perimenstruales como a largo plazo, series de casos con rimegepant y atogepant⁸, y se ha realizado un estudio *post hoc* del ensayo STRIVE con el anticuerpo contra el receptor del CGRP erenumab, que refleja que los datos de su uso a dosis de 140 mg al mes en mujeres con autodiagnóstico de migraña menstrual son extrapolables a los datos en población general⁹.

Recomendaciones - Migraña menstrual (A1.1 y A1.2)	
En el tratamiento de las crisis en la migraña menstrual se puede utilizar el mismo arsenal terapéutico que en la migraña convencional ⁵ .	GR-B
El triptán que parece presentar mayor probabilidad de ser efectivo en las crisis en la migraña menstrual es el sumatriptán de 100 mg ⁷ .	GR-A
Se puede realizar profilaxis perimenstrual, siendo el tratamiento que parece mostrar mayor probabilidad de eficacia el frovatriptán a dosis de 2,5 mg cada 12 horas ⁷ .	GR-A
Entre los tratamientos preventivos en la migraña menstrual se puede utilizar el topiramato (se debe tener en cuenta que está contraindicado si no se utilizan métodos anticonceptivos altamente eficaces), anticonceptivos hormonales, gepantes o fitoestrógenos ^{7,8} .	GR-D
El uso de erenumab en la migraña menstrual es extrapolable al de la migraña convencional ⁹ .	GR-B

3.2. Complicaciones de la migraña (A1.4)

Nos centramos aquí en el estatus de aura migrañosa (A1.4.5) y el síndrome de nieve visual (*visual snow syndrome*) o niebla visual (A1.4.6)

3.2.1. Estatus de aura migrañosa (A1.4.5)

El estatus de aura migrañosa es una entidad poco conocida que se ha incluido en el apéndice de la CIC-3 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. Predomina en mujeres, con antecedentes de migraña con aura de larga evolución y baja frecuencia de ataques. No se han encontrado desencadenantes del fenómeno. Los síntomas predominantes son visuales y con frecuencia no padecen cefalea. Cada aura del episodio de estatus es similar a las que previamente tenía el paciente, incluyendo su duración¹⁰. Es frecuente que cada episodio de estatus de aura migrañosa pueda durar varias semanas¹¹.

Tabla III. Criterios diagnósticos del estatus de aura migrañosa según la Clasificación Internacional de Cefaleas, 3ª edición¹

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 periodo de 3 días

En estos pacientes debe llevarse a cabo un amplio estudio de diagnóstico diferencial que incluya especialmente la neuroimagen. Deben descartarse el síndrome de vasoconstricción cerebral reversible, la encefalopatía posterior reversible, crisis epilépticas visuales, infarto migrañoso, infarto occipital por disección arterial y malformación vascular¹².

Su manejo terapéutico no está bien establecido. Un grupo de pacientes no precisan tratamiento, dada la resolución espontánea al cabo de varias semanas. En un estudio retrospectivo la lamotrigina mostró eficacia en el 50 % de los pacientes¹¹.

3.2.2. Síndrome de nieve visual (A1.4.6)

El síndrome de nieve visual (*visual snow syndrome*) se ha incluido en el apartado de complicaciones de la migraña¹ por asociación epidemiológica con esta, aunque no parece formar parte de su espectro. Se trata de una entidad de creciente



Tabla IV. Criterios diagnósticos del síndrome de nieve visual según la Clasificación Internacional de Cefaleas, 3ª edición¹

- A. Puntos dinámicos, continuos, minúsculos en todo el campo visual, que persisten durante más de 3 meses
- B. Síntomas visuales adicionales de al menos dos de los siguientes cuatro tipos:
 - 1. Palinopsia
 - 2. Fenómenos entópticos (nictalopía)
 - 3. Fotofobia
 - 4. 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

interés (**Tabla IV**) que se caracteriza principalmente por ser un fenómeno visual incesante y positivo, presente en todo el campo visual y descrito como incontables puntos parpadeantes interpuestos entre la visión de la persona y el fondo. Este fenómeno es en blanco y negro generalmente, aunque también se ha descrito en color, intermitente o transparente¹³. 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, además de alteración en la visión nocturna (nictalopía).

Su fisiopatología es desconocida. Se postula la hiperexcitabilidad del córtex visual y una disfunción en el procesamiento visual. En el pasado se asoció a la migraña, dado que muchos pacientes tenían también migraña (58 %) y migraña con aura (31 %), pero también puede darse en pacientes sin migraña¹⁴. Otras comorbilidades frecuentes incluyen la depresión, la ansiedad y los acúfenos. Es importante establecer el diagnóstico diferencial con otros fenómenos visuales y con la migraña con aura y el aura visual persistente. Es necesario excluir causas secundarias, entre las que destacan lesiones de la vía visual, patología de la retina, epilepsia occipital, alucinaciones visuales y patología cerebrovascular¹⁵.

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. Los más usados son lamotrigina, antidepresivos tricíclicos y benzodiacepinas, con mejoría en el 20-31 % de los pacientes¹⁶.

Recomendaciones - Complicaciones de la migraña (A1.4)	
El diagnóstico de estatus de aura migrañosa y del síndrome de nieve visual es clínico y en ambos es necesario un amplio diagnóstico diferencial, especialmente con neuroimagen y valoración oftalmológica ^{11,13} .	GR-D
El tratamiento más útil en el estatus de aura migrañosa parece ser la lamotrigina ¹¹ .	GR-D

3.3. Síndromes episódicos que pueden asociarse a la migraña (A1.6)

Este grupo engloba una serie de trastornos caracterizados por la presentación periódica de síntomas estereotipados, episódicos, con resolución completa espontánea y, por tanto, periodos 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 adulta¹⁷. Su diagnóstico diferencial es habitualmente difícil, y a menudo se realizará por exclusión de otras entidades¹⁸.

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.

3.3.1. Cólicos del lactante (A1.6.4)

Se trata de un llanto frecuente y excesivo de un bebé que, por otro lado, parece sano y bien alimentado. Suele iniciarse alrededor de las 2 semanas de edad, alcanza su pico entre las 5 y 6 semanas, y cede aproximadamente a las 12 semanas. Los criterios diagnósticos se reflejan en la **tabla V**. Generalmente, se caracteriza por predominio vespertino de los síntomas y por la presencia de un llanto prolongado e inconsolable. Las madres con migraña tienen una probabilidad hasta 2,5 veces mayor de tener lactantes con cólicos, y los niños que los han padecido desarrollan con más frecuencia migraña en la adolescencia^{19,20}. Se ha propuesto que en estos niños pueda existir una mayor sensibilidad a los estímulos, pudiendo ser una alternativa terapéutica la reducción de la estimulación para calmar el llanto (ambiente tranquilo con poca luz)²¹.



Tabla V. Criterios diagnósticos de los cólicos del lactante según la Clasificación Internacional de Cefaleas, 3ª edición¹

- 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)

Recomendaciones - Cólicos del lactante (A1.6.4)

Se recomienda reducir los estímulos ambientales (luz, ruido) como medida que puede ayudar a calmar el llanto²¹.

GR-D

3.3.2. Hemiplejia alternante de la infancia (A1.6.5)

Es un trastorno neurológico caracterizado por episodios paroxísticos de hemiplejia que pueden ocurrir de manera independiente o en asociación con otras manifestaciones clínicas, como disfunción autonómica, alteración de la consciencia y movimientos anormales como distonía, ataxia y coreoatetosis. Se puede acompañar de epilepsia y encefalopatía progresiva. Los criterios diagnósticos se recogen en la **tabla VI**.

Tabla VI. Criterios diagnósticos de la hemiplejia alternante según la infancia de la Clasificación Internacional de Cefaleas, 3ª edición¹

- A. Episodios recurrentes de hemiplejia que se alternan entre los hemicuerpos y cumplen el criterio B
- B. Inicio antes de los 18 meses de edad
- C. Al menos otro fenómeno paroxístico se asocia a los episodios de hemiplejia u ocurre de manera aislada
- D. Se han demostrado déficits mentales y/o neurológicos
- E. No atribuible a otro trastorno

Se han descrito dos tipos de hemiplejía alternante de la infancia (tipo 1 y tipo 2), secundarias a mutaciones en los genes *ATP1A2* y *ATP1A3* respectivamente. La tipo 1 es responsable de hasta el 75 % de los casos^{22,23}.

3.3.3. Migraña vestibular (A1.6.6)

Es una entidad infradiagnosticada –a pesar de constituir una de las causas más frecuentes de vértigo– que afecta aproximadamente al 3 % de la población²⁴. Cursa con ataques recurrentes de vértigo acompañados de los síntomas típicos de la migraña.

Los criterios diagnósticos, recogidos 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, y han sido revisados recientemente en 2022 (**Tabla VII**)²⁵. El diagnóstico de la migraña vestibular es complejo debido a la heterogeneidad de los síntomas vestibulares, a que la cefalea con frecuencia no es el síntoma predominante y a la mayor prevalencia de enfermedades vestibulares (como la enfermedad de Ménière y el vértigo posi-

Tabla VII. Criterios diagnósticos de la migraña vestibular según la Clasificación Internacional de Cefaleas, 3ª edición¹

- 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. Síntomas vestibulares de intensidad moderada o grave que se prolongan entre 5 minutos y 72 horas
- D. Al menos un 50 % de los episodios asocian como mínimo una de las siguientes tres características migrañosas:
 - 1. Cefalea con al menos dos de las siguientes características:
 - a) Localización unilateral
 - b) Carácter pulsátil
 - c) Intensidad moderada o grave
 - d) Empeora con la práctica de actividad física habitual
 - 2. Fotofobia y fonofobia
 - 3. Aura visual
- E. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la CIC-3 o por otros trastornos vestibulares

CIC-3: Clasificación Internacional de Cefaleas, 3ª edición.



cional paroxístico benigno) en pacientes con migraña. Las principales características de los síntomas vestibulares asociados a la migraña vestibular se describen en la **tabla VIII**²⁶.

Tabla VIII. Principales características de los síntomas vestibulares en la migraña vestibular

Síntomas vestibulares	A. Vértigo: – Espontáneo – Postural (tras cambios de posición de la cabeza) – Inducido por estímulos visuales – Inducido por el movimiento de la cabeza B. Mareo con náuseas inducido por movimientos de la cabeza
Intensidad de los síntomas vestibulares	A. Moderados: interfieren pero no obligan a interrumpir las actividades cotidianas B. Graves: impiden continuar con las actividades cotidianas
Duración de los episodios	A. Minutos, horas o pocos días en la mayoría de los casos B. En un 10 % de los pacientes pueden durar segundos (la duración del episodio vendría definida como el periodo total durante el cual se repiten estos breves ataques)

Respecto al tratamiento, los estudios publicados hasta el momento son de baja calidad (muestras pequeñas, sin grupo control) y con una gran heterogeneidad metodológica. En la **tabla IX** se incluyen recomendaciones prácticas de tratamiento basadas en la evidencia disponible y en la opinión de expertos^{26,27}.

Tabla IX. Tratamiento de la migraña vestibular

Tratamiento sintomático	• Cefalea: analgésicos simples, antiinflamatorios no esteroideos, triptanes, gepantes • Vértigo: sulpirida, cinarizina, betahistina, dimenhidrinato • Antieméticos: domperidona, ondansetrón, metoclopramida
Tratamiento preventivo con mayor evidencia de eficacia y menos efectos adversos graves	• Flunarizina • Amitriptilina/nortriptilina • Propranolol • Anticuerpos anti-CGRP: considerar si fracaso de tratamientos orales

Continúa

Continuación

Tabla IX. Tratamiento de la migraña vestibular

Tratamiento preventivo posiblemente eficaz con mayor riesgo de efectos secundarios graves	• Topiramato • Ácido valproico • Venlafaxina
Tratamiento preventivo con menor evidencia de eficacia (considerar si fallan las opciones previas)	• Lamotrigina • Candesartán • Nutraceúticos (coenzima Q 10, magnesio, riboflavina) • Toxina botulínica
Rehabilitación vestibular (considerar en los siguientes casos)	• Paciente refractario • Intolerancia al tratamiento farmacológico • Preferencia de tratamiento no farmacológico • Mareo postural perceptual persistente concurrente • Conductas de evitación incapacitantes

CGRP: péptido relacionado con el gen de la calcitonina.

Recomendaciones - Migraña vestibular (A1.6.6)

El tratamiento sintomático de la migraña vestibular incluye el uso del mismo arsenal terapéutico que la migraña convencional (AINE, triptanes), antieméticos y sedantes vestibulares ^{26,27} .	GR-D
Como tratamiento preventivo de primera línea se puede utilizar la flunarizina, los antidepresivos tricíclicos (amitriptilina/nortriptilina), el propranolol y/o los anticuerpos anti-CGRP, fármacos que han mostrado mayor evidencia de eficacia con menos efectos secundarios ^{26, 27} .	GR-D
Si los anteriores no son eficaces o existe alguna contraindicación para su uso, se puede emplear como tratamiento preventivo el topiramato, el ácido valproico o la venlafaxina, aunque tienen mayor riesgo de efectos adversos ²⁷ .	GR-D
La rehabilitación vestibular está indicada en pacientes refractarios, con intolerancia al tratamiento farmacológico, preferencia de tratamiento no farmacológico, mareo postural perceptual persistente concurrente y/o en aquellos que presenten conductas de evitación incapacitantes ²⁷ .	GR-D



3.4. Epicránea 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 neurólogo español Juan A. Pareja. 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 hemicráneo y que dura unos segundos. El dolor comienza y finaliza en dos territorios nerviosos diferentes²⁸. Suele describirse con características eléctricas o punzantes^{28,29}. En la **tabla X** se describen los criterios diagnósticos.

Tabla X. Criterios diagnósticos de la epicránea fugax según la Clasificación Internacional de Cefaleas, 3ª edición¹

- | |
|---|
| 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-3: Clasificación Internacional de Cefaleas, 3ª edición.

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 (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 origina²⁹. Normalmente aparece de forma espontánea, aunque se han descrito casos desencadenados por la palpación. 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**), incluso se han descrito casos bidireccionales. Se han publicado casos de inicio en el territorio trigeminal facial inferior y otros con irradiación coronal propuestos como variantes^{30,31}.

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

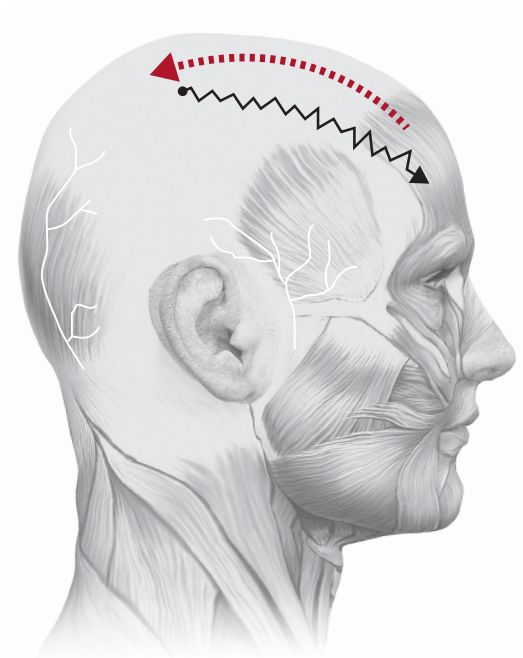


Figura 1. Patrón habitual de irradiación anterior del dolor (en negro) y el posterior o inverso (en rojo), menos habitual, en la epicránea fugax.

de estructuras centrales que permitirían la conexión en el tronco del encéfalo entre el sistema trigeminal y el parasimpático facial²⁹.

Se debe descartar la existencia de lesión estructural, pues se han descrito casos aislados asociados a lesiones en la fosa posterior: meningioma, infarto bulbar y absceso cerebeloso²⁹.

En cuanto al tratamiento, solo hay series cortas con experiencia muy limitada. Los mejores resultados se obtienen con gabapentina y lamotrigina, pero también se han usado pregabalina, carbamazepina, lacosamida, levetiracetam, infiltración anestésica occipital y toxina botulínica. Una parte de pacientes no necesitan tratamiento por tener episodios poco frecuentes o por remisión espontánea²⁹.

Recomendaciones - Epicránea fugax (A4.11)

Los pacientes con epicránea fugax pueden beneficiarse de tratamiento con lamotrigina o gabapentina²⁹.

GR-D



3.5. 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*). El dolor típicamente afecta a la nuca y los hombros (“en percha”) y puede propagarse hacia la región occipital (**Tabla XI**). Cuando se pregunta específicamente, el 75 % de los pacientes refieren dolor en el cuello¹. Entre las causas de hipotensión ortostática se pueden encontrar las neurogénicas, como en las sinucleinopatías (especialmente la atrofia multisistémica), lesiones de la médula espinal o neuropatías de fibra fina; o no neurogénicas, como hipovolemia, polifarmacia, insuficiencia cardíaca, arritmias o valvulopatía avanzada.

El principal tratamiento de la cefalea atribuida a hipotensión ortostática es la prevención de los fenómenos de hipotensión³².

Tabla XI. Criterios diagnósticos de cefalea y dolor atribuidos a hipotensión ortostática según la Clasificación Internacional de Cefaleas, 3ª edición¹

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:

1. La cefalea se manifiesta exclusivamente en posición erguida
2. La cefalea mejora de manera espontánea en posición horizontal
3. 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-3: Clasificación Internacional de Cefaleas, 3ª edición.

3.6. Cefalea atribuida a radiculopatía de la región cervical superior (A11.2.4)

Clasificada dentro del apartado A.11.2 *Cefalea atribuida a trastorno cervical*, 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 XII**). Aunque suele ser posterior, puede irradiarse a regiones más anteriores¹.

Tabla XII. Criterios diagnósticos de cefalea atribuida a radiculopatía cervical superior según la Clasificación Internacional de Cefaleas, 3ª edición¹

- 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
 - 2. La cefalea es ipsilateral a la radiculopatía
- D. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la CIC-3

CIC-3: Clasificación Internacional de Cefaleas, 3ª edición.

3.7. Cefalea atribuida a trastorno psiquiátrico (A12)

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 XIII**), de forma general se exige el diagnóstico del trastorno psiquiátrico conforme a los criterios del *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales*, 5ª edición (DSM-5)³³, y la confirmación de la relación causal entre la cefalea y el trastorno psiquiátrico. 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.

Para establecer una relación de causalidad entre la cefalea y un trastorno depresivo, debe tenerse en cuenta que en el tratamiento de las cefaleas son eficaces



Tabla XIII. Cefalea atribuida a trastorno psiquiátrico (A12)

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

A12.9 Cefalea atribuida a trastorno de estrés postraumático

- A. Cualquier cefalea que cumpla el criterio C
- B. Se ha diagnosticado trastorno de estrés postraumático 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 trastorno de estrés postraumático
- D. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la CIC-3

CIC-3: Clasificación Internacional de Cefaleas, 3ª edición; DSM-5: *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales*, 5ª edición.

varios antidepresivos, sobre todo los tricíclicos, lo que complica efectuar 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.

Bibliografía

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018 Jan;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. Vetvik KG, MacGregor EA. Menstrual migraine: a distinct disorder needing greater recognition. *Lancet Neurol*. 2021 Apr;20(4):304-15.
4. Vetvik KG, Macgregor EA, Lundqvist C, Russell MB. Prevalence of menstrual migraine: a population-based study. *Cephalalgia Int J Headache*. 2014 Apr;34(4):280-8.
5. De Matteis E, Ornello R, Sacco S. Menstrually associated migraine. *Handb Clin Neurol*. 2024;199:331-51.
6. Wang M, Zhu G, Song Z, Kong F. Clinical differences between menstrual migraine and nonmenstrual migraine: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Neurol*. 2023 Mar;270(3):1249-65.
7. Zhang H, Qi JZ, Zhang ZH. Comparative efficacy of different treatments for menstrual migraine: a systematic review and network meta-analysis. *J Headache Pain*. 2023 Jul 3;24(1):81.
8. Jiang Y, Huang ZL. Recent advances in targeting calcitonin gene-related peptide for the treatment of menstrual migraine: A narrative review. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Jun 17;101(24):e29361.
9. Pavlovic JM, Paemeleire K, Göbel H, et al. Efficacy and safety of erenumab in women with a history of menstrual migraine. *J Headache Pain*. 2020 Aug 3;21(1):95.
10. João AA, Goucha TB, Martins IP. Aura estatus: a not so frequent aura. *Cephalalgia*. 2014;34:1150-62.
11. Beltramone M, Donnet A. Estatus migrainosus and migraine aura estatus in a French tertiary-care center: An 11-year retrospective analysis. *Cephalalgia*. 2014;34(8):633-7.
12. Terrin A, Mainardi F, Maggioni F. The pathological spectrum behind migraine aura status: a case series. *Neurol Sci*. 2019;40(4):861-4.



13. Puledda F, Schankin C, Goadsby PJ. Visual snow syndrome: A clinical and phenotypical description of 1,100 cases. *Neurology*. 2020;94(6):e564-e574.
14. Schankin CJ, Maniyar FH, Sprenger T, Chou DE, Eller M, Goadsby PJ. The relation between migraine, typical migraine aura and "visual snow". *Headache*. 2014;54(6):957-66.
15. Barral E, Martins Silva E, García-Azorín D, Viana M, Puledda F. Differential diagnosis of visual phenomena associated with migraine: spotlight on aura and visual snow syndrome. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(2):252.
16. Puledda F, Vandenbussche N, Moreno-Ajona D, Eren O, Schankin C, Goadsby PJ. Evaluation of treatment response and symptom progression in 400 patients with visual snow syndrome. *Br J Ophthalmol*. 2022;106(9):1318-24.
17. Gelfand AA. Episodic syndromes of childhood associated with migraine. *Curr Opin Neurol*. 2018;31(3):281-5.
18. 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.
19. Gelfand AA, Buse DC, Cabana MD, et al. The association between parental migraine and infant colic: a cross-sectional, web-based, U.S. survey study. *Headache*. 2019;59:988-1001.
20. Saarinen M. Infantile colic associated with childhood migraine: a prospective cohort study. *Cephalalgia*. 2015;35: 1246-1251.
21. Gelfand AA. Infantile colic. *Handb Clin Neurol*. 2023;198:203-207.
22. Pavone P, Pappalardo XG, Ruggieri M, et al. Alternating hemiplegia of childhood: a distinct clinical entity and *ATP1A3*-related disorders: A narrative review. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101:e29413.
23. Yang X, Yang X, Chen J, et al. *ATP1A3* mosaicism in families with alternating hemiplegia of childhood. *Clin Gene*. 2019;96(1):43-52.
24. Formeister EJ, Rizk HG, Kohn MA, et al. The epidemiology of vestibular migraine: A population-based survey study. *Otol Neurotol* 2018; 39:1037-44.
25. Lempert T, Olesen J, Furman J, et al. Vestibular migraine: diagnostic criteria Update. Consensus document of the Bárány Society and the International Headache Society. *J Vestib Res*. 2022;32:1-6.
26. Villar-Martinez MD, Goadsby PJ. Vestibular migraine: an update. *Curr Opin Neurol* 2024;37:252-63.
27. Smyth D, Britton Z, Mordin L, et al. Vestibular migraine treatment: a comprehensive practical review. *Brain* 2022;145:3741-54.
28. Pareja JA, Cuadrado ML, Fernández de las Peñas C, et al. Epicrania fugax: An ultrabrief paroxysmal epicranial pain. *Cephalalgia*. 2008;28:257-63.
29. Cuadrado ML. Epicranial headaches part 2: Nummular headache and epicrania fugax. *Cephalalgia*. 2023 Apr;43(4):3331024221146976.
30. Gutiérrez-Viedma Á, González-García N, Yus M, et al. Facial epicrania fugax: A prospective series of eight new cases. *Cephalalgia*. 2017;37(12):1145-51.

31. Casas-Limón J, Cuadrado ML, Ruiz M, et al. Pain paroxysms with coronal radiation: case series and proposal of a new variant of epicrania fugax. *Headache*. 2016;56(6):1040-4.
32. Wieling W, Kaufmann H, Claydon VE, et al. Diagnosis and treatment of orthostatic hypotension. *Lancet Neurol*. 2022 Aug;21(8):735-46.
33. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical manual of Mental disorders*. Fifth edition DSM-5. American Psychiatric Publishing; 2013.

CEFALEA EN SITUACIONES ESPECIALES

14

Coordinadores

N. González García y J. Camiña Muñiz

Autores

M. R. Álvarez Escudero e
I. Hernando de la Bárcena



1. CEFALEAS EN LAS DIFERENTES ETAPAS DE LA VIDA

1.1. Cefalea en la infancia. Debut, equivalentes migrañosos y adolescencia

1.1.1. Epidemiología

Se estima que la prevalencia de las cefaleas primarias es de un 62 % en la población pediátrica investigada (entre 8 y 18 años), siendo la migraña y la cefalea de tipo tensión las dos más frecuentes^{1,2}. La prevalencia es similar en ambos sexos antes de los 12 años, con un aumento progresivo en las mujeres a partir de la adolescencia.

1.1.2. Aproximación diagnóstica

En la mayoría de las ocasiones basta con una anamnesis y una exploración física adecuadas para distinguir entre una cefalea primaria y una secundaria. Sin embargo, en esta población la anamnesis puede resultar complicada por las características menos definidas de las cefaleas y por la dificultad de estos pacientes para describir sus síntomas. Resulta de especial interés completar la historia con los padres o cuidadores^{3,5}. Además, en aquellos niños con capacidad motora suficiente puede ser útil que hagan un dibujo de su dolor (**Figura 1**). Conocer el patrón temporal de la cefalea (inicio y recurrencia) permite clasificar la cefalea en cuatro patrones: agudo, agudo recurrente, crónico progresivo y crónico no progresivo. La cefalea aguda recurrente y la crónica no progresiva son consistentes con cefaleas primarias, mientras que la cefalea crónica progresiva es la que con más frecuencia asocia procesos expansivos intracraneales⁴.



LUCIA M. H.
MIGRAÑA SIN AURA
9 AÑOS

Figura 1. Representación gráfica descriptiva de una cefalea realizada por una niña de 9 años.



No está indicada la realización rutinaria de pruebas de neuroimagen a niños con cefalea recurrente y exploración neurológica normal (**NE-II-III; GR-C**). Debe considerarse en aquellos casos con signos o síntomas de alarma^{4,5} (**NE-II; GR-B**). El estudio de neuroimagen de elección es la resonancia magnética. En aquellos casos en que se sospechen infecciones del sistema nervioso central o alteraciones de la presión intracraneal, debe realizarse una punción lumbar para estudio bioquímico y una medición de la presión de apertura del líquido cefalorraquídeo.

1.1.3. Clasificación

La tercera edición de la Clasificación Internacional de Cefaleas (CIC-3)⁶ define los criterios diagnósticos de los distintos tipos de cefalea. Por ser los más frecuentes en el ámbito ambulatorio⁷, a continuación se revisan los principales tipos de cefalea primaria en la infancia y la adolescencia.

1.1.3.1. Migraña

Una revisión sistemática muestra una prevalencia global de la migraña del 11 % en niños y adolescentes, siendo más frecuente la migraña sin aura (8 %) que la migraña con aura (3 %)¹. En España se observan datos similares de frecuencia en un reciente estudio que analiza más de 1.000 sujetos escolares de entre 12 y 18 años². La escasez de estudios epidemiológicos en migraña crónica hace que la prevalencia estimada en metaanálisis varíe entre el 0,2 % y el 12 %¹. Por edades, se observa una progresión de la frecuencia de migraña pasando de un 2-5 % en edad preescolar, 10 % en edad escolar y hasta un 20 % en adolescentes⁸. Conforme aumenta la edad, y especialmente al llegar a la adolescencia, la migraña se hace más frecuente en el sexo femenino¹. Los antecedentes familiares positivos son habituales, y la presencia de antecedentes de síndromes episódicos que pueden asociarse a la migraña no es excepcional.

Los criterios diagnósticos de la migraña en la infancia y la adolescencia son los mismos que en la población adulta. Sin embargo, la CIC-3 reconoce varias diferencias en la edad pediátrica que han de tenerse en cuenta:

- **Duración.** En niños y adolescentes (menores de 18 años) los ataques pueden durar entre 2 y 72 horas. Algunos autores indican que la duración puede ser hasta de 30 minutos, pero estas evidencias no han sido corroboradas.
- **Localización.** El dolor bilateral es más frecuente en niños y adolescentes. El dolor unilateral suele aparecer en la adolescencia tardía o en el inicio de la vida adulta. La localización es habitualmente frontotemporal. La cefalea occipital

en la infancia es rara y exige precaución a la hora de establecer un diagnóstico, especialmente si se acompaña de alteraciones en la exploración neurológica.

- Síntomas como la fotofobia y la sonofobia se pueden inferir por la actitud del niño frente al dolor.
- Asimismo, los padres pueden aportar detalles sobre la presencia de síntomas prodrómicos (menor actividad, irritabilidad, palidez, ojeras) y posdrómicos (fatiga, falta de concentración)^{7,9}.

La ansiedad y los trastornos emocionales son frecuentes en niños con migraña, especialmente en su forma crónica^{5,10}, por lo que debe explorarse su presencia. Otras comorbilidades descritas incluyen trastornos del sueño (falta de sueño), obesidad, asma y epilepsia. entre otros^{7,9}.

Los *síndromes episódicos que pueden asociarse a la migraña* (antes conocidos como síndromes periódicos de la infancia) son un grupo de trastornos que aparecen en pacientes que también padecen migraña o que poseen una mayor probabilidad de desarrollarla y, aunque con menor frecuencia, también pueden aparecer en adultos⁶. Se ha estimado una prevalencia aproximada del 5 % en niños¹¹. Entre estos síndromes se encuentran:

- **Trastorno gastrointestinal recurrente.** Son crisis recurrentes episódicas de dolor abdominal o náuseas y/o vómitos que aparecen de manera poco frecuente, crónica o en intervalos predecibles. Este grupo se subdivide en dos formas:
 - **Síndrome de vómitos cíclicos.** Aparece aproximadamente a la edad de 5 años y se resuelve en la adolescencia o en la adultez joven. Son episodios recurrentes de náuseas y vómitos, estereotipados y con una periodicidad predecible. Las crisis ocurren al menos cuatro veces por hora. Pueden prolongarse más de 1 hora y hasta 10 días, con una separación de más de 1 semana en la que no hay síntomas.
 - **Migraña abdominal.** Episodios recurrentes de dolor abdominal en línea media de alta intensidad, junto con cortejo vegetativo, náuseas y vómitos que duran 2-72 horas, permaneciendo el paciente asintomático entre crisis. La cefalea no aparece durante los episodios. La mayoría de los niños con migraña abdominal desarrollarán migraña.
- **Vértigo paroxístico benigno.** Suele debutar entre los 2 y los 5 años. Se caracteriza por episodios recurrentes breves (minutos a horas) y autolimitados de vértigo. Tienen un inicio súbito, sin desencadenante previo ni pródromos, y cursa con palidez, nistagmo ataxia y vómitos. La exploración neurológica y las funciones auditiva y vestibular son normales entre los episodios.



- **Tortícolis paroxística benigna.** Típica en lactantes y niños pequeños, suele desaparecer en torno a los 2-3 años. Los pacientes presentan episodios recurrentes autolimitados de inclinación lateral de la cabeza, con o sin ligera rotación, de inicio brusco y que remiten de forma espontánea en minutos o días. Pueden asociar palidez, irritabilidad, decaimiento, vómitos y ataxia. La exploración neurológica es normal.
- En el Apéndice de la CIC-3 se reconocen los **cólicos del lactante** como otro síndrome asociado a la migraña. Son episodios de llanto frecuente y excesivo de un bebé no atribuidos a otra causa. Se considera que su presencia puede aumentar el riesgo de desarrollar migraña en el futuro¹².

1.1.3.2. Cefalea de tipo tensión

La cefalea de tipo tensión se caracteriza por la presencia de cuadros de dolor de intensidad leve a moderada de entre 30 minutos y 1 semana de duración. Los criterios CIC-3 para la cefalea de tipo tensión no difieren entre adultos y niños. Se estima una prevalencia del 17 % en la población pediátrica, aunque un estudio reciente considera probable que exista una sobreestimación debida al diagnóstico de cefalea de tipo tensión en casos que no cumplen todos los criterios de migraña¹. En niños y adolescentes se ha correlacionado la presencia de cefalea de tipo tensión con estrés psicosocial, estrés muscular y disfunción oromandibular. La ansiedad y los trastornos del estado de ánimo son comorbilidades frecuentes¹³.

1.1.3.3. Cefaleas trigémino-autonómicas

Son muy infrecuentes en la infancia y no se dispone de estimaciones fiables de prevalencia por la ausencia de estudios epidemiológicos. No obstante, de entre ellas, la cefalea en racimos y la hemicránea paroxística son las más frecuentes^{7,9}. Se admite que existen diferencias en la presentación clínica comparado con adultos, por lo que debe mantenerse un alto nivel de sospecha. Algunos autores recomiendan valorar la realización de un test de indometacina en pacientes con un dolor estrictamente unilateral, se acompañe o no de síntomas autonómicos, que no mejoran con otras intervenciones y que asocien una importante discapacidad¹⁴.

1.1.4. Tratamiento de la migraña en la edad pediátrica

Explicar al paciente y su familia el diagnóstico y el plan de intervención, e incluirlos en la toma de decisiones terapéuticas, es beneficioso para el manejo, ya que

mejora la adherencia y minimiza el riesgo de efectos secundarios o cronificación. Son fundamentales las intervenciones farmacológicas, la educación respecto a técnicas de autogestión y hábitos saludables, e intervenciones psicológicas como la terapia cognitivo-conductual. En casos graves o refractarios, el abordaje multidisciplinar médico y psicológico debe ser la norma^{15,16} (**NE-III**).

Respecto a los distintos tratamientos farmacológicos, se deben destacar dos aspectos importantes como son: la ausencia de evidencia robusta y la importante respuesta a placebo en niños, que influye en el resultado de los ensayos clínicos, incluso cuando la respuesta al tratamiento activo es alta¹⁷ (**NE-III**).

1.1.4.1. Tratamiento sintomático

El objetivo es conseguir una respuesta rápida, eficaz y que se acompañe de mínimos efectos adversos. La medicación debe administrarse al inicio del episodio y en dosis y formulaciones adecuadas¹⁸ (**NE-II**).

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^{17,18} (**NE-II; GR-B**).

Los triptanes han mostrado resultados variables en niños. Únicamente el sumatriptán intranasal y el zolmitriptán intranasal están aprobados en España a partir de los 12 años. El almotriptán, rizatriptán, zolmitriptán intranasal y sumatriptán/naproxeno están aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) en Estados Unidos, si bien el último no está comercializado en nuestro país^{3,18} (**NE-II; GR-B**). Las dosis en niños de 10-12 años o con peso mayor de 40 kg es igual a la de los adultos.

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^{3,18} (**NE-II; GR-B**).

Finalmente, para casos refractarios se han propuesto otras alternativas, aunque hasta el momento su evidencia es insuficiente. Estas incluyen la administración de sueroterapia, el sumatriptán subcutáneo, los bloqueos anestésicos y la perfusión de ácido valproico^{17,19-22} (**NE-IV; GR-C**). En el momento actual se están llevando a cabo ensayos clínicos para el uso de gepantes y ditanes (lasmiditán) en población infantil²¹.



1.1.4.2. Tratamiento preventivo

El tratamiento preventivo debe considerarse cuando la frecuencia es mayor de 3-4 ataques al mes y/o su intensidad interfiere con la actividad normal del niño²³ (**NE-III**).

La evidencia disponible sobre la eficacia y tolerabilidad es muy limitada, y existe controversia sobre su utilidad tras la publicación del estudio CHAMP²⁴ (**NE-I**), que comparaba la eficacia de topiramato y amitriptilina frente a placebo en niños, y fue suspendido por futilidad. Por esta razón, la primera línea de tratamiento debe ser la no farmacológica¹⁵ (**NE-III**). Se evitarán los factores desencadenantes y se promoverá el mantener un ritmo de vida regular en cuanto a comidas, ejercicio y sueño. La terapia cognitivo-conductual ha demostrado eficacia ya sea sola o asociada a amitriptilina^{25,26} (**NE-II**). Son fármacos de primera línea el propranolol y la flunarizina. El topiramato –a pesar de ser el único de los tratamientos preventivos aprobados por la FDA para el uso en niños de 12-17 años– y la amitriptilina se recomiendan como segunda línea, por el riesgo de efectos adversos especialmente de tipo cognitivo^{16,20,23} (**NE-II; GR-B**). Para casos refractarios se ha demostrado un posible beneficio y seguridad de distintos tratamientos, como la onabotulinumtoxinA²⁷⁻³⁰ (**NE-III**), fármacos anti-CGRP (péptido relacionado con el gen de la calcitonina), tanto monoclonales como gepantes³¹⁻³⁷ (**NE-III**), bloqueos anestésicos de nervios occipitales^{38,39} (**NE-II**), sistemas de neuromodulación²² (**NE-IV**) o nutraceuticos (**NE-IV; GR-C**).

1.2. Cefalea en la edad avanzada

1.2.1. 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 y posteriormente se va reduciendo, tanto en hombres como en mujeres, sin dejar de mantenerse superior en el sexo femenino^{40,41}. Así pues, la prevalencia de cefaleas a 1 año en pacientes de entre 65 y 75 años supera el 50 %, mientras que en mayores de 85 años ronda el 25 %⁴². La prevalencia global en la edad avanzada varía del 12 % al 50 %^{43,44}.

Aunque las cefaleas son principalmente primarias, su prevalencia en la edad avanzada disminuye con la edad⁴⁵, y aumenta el riesgo de cefaleas secundarias⁴³. Otros estudios epidemiológicos obtienen valores similares de prevalencia de cefalea secundaria, del 15,3 %⁴⁴ y 16 %⁴⁶, esto es, aproximadamente uno de cada seis

pacientes. Por ello, se debe mantener un alto índice de sospecha y, consecuentemente, realizar con mayor frecuencia pruebas complementarias.

Entre las causas descritas de cefalea sintomática destacan hemorragia subaracnoidea, arteritis de células gigantes, neoplasia intracraneal, traumatismo craneal y fármacos, algunos de ellos muy frecuentes en su segmento poblacional, como algunos antidepresivos e hipolipemiantes⁴⁷.

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 e intensidad de la cefalea⁴⁸. Asimismo, las cefaleas son muy comunes en las personas de edad avanzada con quejas cognitivas⁴⁹, aunque no se haya confirmado una relación con el desarrollo de deterioro cognitivo⁵⁰.

La cronificación de las cefaleas en ancianos está favorecida por la mayor comorbilidad y utilización de fármacos, incluyendo la medicación sintomática⁵¹. Hay cefaleas muy características de esta población, como la relacionada con la arteritis de células gigantes o la cefalea hípica. Todas estas peculiaridades se mantienen incluso en sujetos muy ancianos⁵².

En la **tabla I** se recogen las cefaleas más frecuentes en los ancianos.

1.2.2. Cefaleas primarias en el anciano

1.2.2.1. 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 %^{40,49}. Aunque es infrecuente, puede tener su inicio más allá de los 65 años^{53,54}. Teniendo en cuenta la mayor esperanza de vida a nivel global, se espera que la migraña en la edad avanzada se convierta en un problema de salud pública significativa en las próximas décadas⁵⁴ (**NE-IV**) y con un manejo clínico dificultado tanto por la creciente coexistencia de comorbilidades como por la infrarrepresentación en ensayos clínicos, así como otras necesidades clínicas no satisfechas en esta población⁵⁵.

Las características de la migraña en los ancianos cambian⁵⁴. Por un lado, el dolor en los ataques de migrañas es más habitualmente bilateral, menos intenso, frecuente



Tabla I. Cefaleas más frecuentes en los ancianos

Cefaleas primarias	Cefaleas secundarias
• Cefalea de tipo tensión • Migraña • Cefalea en racimos y otras cefaleas trigémino-autonómicas • Cefalea hípica	• Cefaleas tóxicas y metabólicas: – Fármacos (incluyendo cefalea por uso excesivo de medicación) – Hipoxia/hipercapnia – Hipercalcemia – Hiponatremia – Insuficiencia renal crónica – Anemia, policitemia • Arteritis de células gigantes • Cefalea hípica • Cefalea cardíaca • Cefalea posendarterectomía • Neuralgia occipital • Neuralgia trigeminal posherpética • Lesiones intracraneales: tumores, infecciones del sistema nervioso central • Espondilosis cervical • Glaucoma • Enfermedad cerebrovascular • Enfermedades hematológicas

y prolongado, y se asocia en menor medida con fotofobia, fonofobia, náuseas o vómitos. Los síntomas acompañantes más típicos son la palidez, la sequedad de boca, la anorexia y síntomas autonómicos (como taquicardia y rubor facial)⁵⁵⁻⁵⁷. Estas diferencias, así como la posible cronificación de la migraña con el paso del tiempo, hacen que el diagnóstico diferencial con la cefalea de tipo tensión en esta población sea en ocasiones difícil. La migraña con aura es más frecuente, apareciendo incluso auras visuales sin cefalea. En estos casos cobra más relevancia el diagnóstico diferencial con cuadros vasculares cerebrales o epilépticos^{54,58}.

En dos de los estudios epidemiológicos estadounidenses sobre migraña: AMPP (American Migraine Prevalence and Prevention) y CaMEO (Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes) aproximadamente el 7 % de los mayores de 60 años sufrían migraña crónica. El factor más relacionado con la cronificación en este grupo poblacional es el uso excesivo de analgésicos asociado a la mayor comorbilidad de otras patologías dolorosas⁵¹.

En cuanto al *tratamiento sintomático* de la migraña en ancianos, cabe realizar las siguientes consideraciones:

- Los dos tipos de fármacos más utilizados, triptanes y antiinflamatorios no esteroideos (AINE), deben manejarse con especial cuidado en esta población. Influyen de forma más marcada el vaciamiento gástrico enlentecido y la reducción en el metabolismo hepático y renal en la farmacodinamia y farmacocinética⁵⁴.
- Respecto a los triptanes, se desaconseja su uso por encima de los 65 años y se contraindican en caso de enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular o hipertensión arterial no controlada, todas ellas patologías más prevalentes en este grupo. 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 los pacientes más mayores, los triptanes deben considerarse fármacos seguros. La incidencia de eventos vasculares agudos es baja entre los usuarios de triptanes con edad avanzada, y podría asociarse más con eventos vasculares cerebrales que cardiacos⁵⁹ (NE-III).
- Los ergotamínicos, vasoconstrictores menos selectivos sobre el sistema nervioso central, están desaconsejados.
- El lasmiditán ha demostrado ser un fármaco seguro en pacientes con riesgo vascular⁶⁰ (NE-II) y dispone de ensayos específicos en paciente de edad avanzada⁶¹ (NE-II), por lo que resulta una opción excelente en pacientes con ataques moderados o graves y contraindicación a triptanes, aunque siempre ha de usarse con cautela en este grupo de pacientes por sus frecuentes efectos adversos como mareo y somnolencia.
- El rimegepant presenta un buen perfil de tolerancia en pacientes con edad avanzada en algunos trabajos recientes⁶² (NE-III) y seguridad en pacientes con factores de riesgo vascular⁶³ (NE-III).
- Los AINE asocian los riesgos típicos de alteraciones renales, gástricas o hipertensión. Además, no deben usarse junto con anticoagulantes por el mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas⁴⁰ (NE-IV).
- También hay que ser prudente en la utilización de antieméticos, por sus posibles efectos adversos extrapiramidales, y con los opiáceos, por la mayor sedación que pueden causar en estos pacientes⁴² (NE-IV).
- Todo ello, unido a la menor intensidad de los ataques en este grupo de edad, sitúa a los analgésicos como la primera elección en el tratamiento sintomático⁵¹ (NE-IV), si bien los triptanes siguen considerándose de primera línea en pacientes ancianos sanos⁶⁴ (NE-IV).



Respecto al *tratamiento preventivo*, se recomienda un inicio con dosis más bajas y un ascenso más lento para reducir el riesgo de efectos adversos o intolerancia:

- Los antidepresivos tricíclicos, por su efecto anticolinérgico, producen sedación y confusión, y pueden agravar el prostatismo, el glaucoma o los trastornos del ritmo cardíaco; también la boca seca, el ojo seco, el estreñimiento o la retención urinaria limitan su uso. La venlafaxina es una alternativa con mejor tolerancia⁶⁴ **(NE-IV)**.
- El uso de ácido valproico requiere control analítico de la función hepática y hemograma, y vigilar efectos adversos como temblor, ataxia o sedación, así como posibles alteraciones analíticas.
- El topiramato puede producir efectos adversos cognitivos, parestesias, síntomas gastrointestinales, sedación o nefrolitiasis⁶⁴ **(NE-IV)**.
- Los β -bloqueantes, por su parte, han de usarse con especial precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca, enfermedad del seno, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), depresión o diabetes⁶⁴ **(NE-IV)**.
- La onabotulinumtoxinA puede utilizarse en la migraña crónica en pacientes de edad avanzada, con buena tolerancia. Tiene un excelente perfil de seguridad, ausencia de interacciones y contraindicaciones. 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)⁶⁴ **(NE-IV)**.
- Los bloqueos anestésicos de nervios occipitales son una alternativa segura y efectiva en esta población⁶⁵ **(NE-IV)**.
- Los anticuerpos monoclonales contra el CGRP han demostrado seguridad y eficacia tanto en estudios *post-hoc*⁶⁶⁻⁶⁸ **(NE-II)** como prospectivos y en vida real^{69,70} **(NE-III)**. Es relevante destacar que no se asocian con aumento de la presión arterial en mayores de 60 años⁷¹ **(NE-III)**. Su perfil de rapidez y la ausencia de interacciones con otros fármacos los convierten en una opción muy adecuada en este grupo poblacional.
- Respecto a los gepantes, el estudio pivotal del atogepant incluía pacientes de hasta 80 años de edad⁷², y el de rimegepant como preventivo no incluía límite superior de edad⁷³. No disponemos de estudios en vida real, pero los estudios sobre farmacocinética no sugieren diferencias significativas respecto a adultos más jóvenes, y los registros de farmacovigilancia del atogepant⁷⁴ **(NE-IV)** y el rimegepant⁷⁵ **(NE-IV)** no sugieren efectos adversos significativos, por lo que, con la prudencia oportuna, se consideran fármacos potencialmente útiles en este grupo poblacional.

- Otros fármacos bien tolerados en ancianos, con diferentes niveles de evidencia, que pueden considerarse son lisinopril, candesartán, gabapentina, levetiracetam, melatonina y memantina^{40,64,76} (NE-IV).
- Finalmente, el buen perfil de seguridad de los nutraceuticos también los convierte en una buena alternativa, como el magnesio o la riboflavina.

1.2.2.2. Cefalea de tipo tensión

Es la más frecuente entre las cefaleas primarias en el anciano⁴⁶ (aproximadamente un 25 % por encima de los 60 años) 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 de 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 de tipo tensión, 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 menores⁷⁷: síndrome depresivo, arteritis de células gigantes, patología estructural intracraneal, síndrome de apnea obstructiva del sueño o alteraciones metabólicas.

En cuanto al tratamiento, y dadas las mencionadas politerapia y susceptibilidad a los efectos adversos de 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 AINE, vigilando no alcanzar niveles de uso excesivo de medicación y desaconsejándose el uso de opiáceos. En el *tratamiento preventivo* pueden utilizarse antidepresivos, fundamentalmente amitriptilina, pero también nortriptilina o mirtazapina, o neuromoduladores⁷⁷ (NE-IV). Igualmente, los pacientes deben ser evaluados previamente al inicio del tratamiento y anualmente con electrocardiograma (ECG), por el posible desarrollo de arritmias cardíacas, y debe vigilarse la posible aparición de hipotensión ortostática.

1.2.2.3. 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 periodos intercríticos progresivamente más



largos⁷⁸. Con menor frecuencia puede aparecer *de novo* en pacientes ancianos, lo que ocurre más habitualmente en mujeres. 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, malformaciones en la línea media o neuralgia del trigémino, por lo que es necesario un estudio adecuado de neuroimagen⁷⁹ (**NE-II**).

El *tratamiento sintomático* se basa en el uso de oxígeno y triptanes, teniendo en cuenta las precauciones ya descritas y que la inhalación prolongada debe evitarse en pacientes con EPOC comórbida. Con respecto al tratamiento transicional, los corticoides deben usarse con precaución. Tienen mejor perfil de seguridad los bloqueos con anestésicos y/o corticoides en el nervio occipital mayor⁶⁵ (**NE-IV**). Finalmente, y en cuanto al *tratamiento preventivo*, el topiramato y el verapamilo se consideran de primera elección, teniendo en cuenta en ambos casos la necesidad de llevar a cabo una escalada más lenta de dosis y una vigilancia todavía más estrecha con ECG con verapamilo⁸⁰ (**NE-IV**). El litio es un fármaco de difícil manejo en ancianos, y debido a su estrecha ventana terapéutica, solo debe considerarse en pacientes no respondedores a otras opciones⁷⁹ (**NE-II**). Puede considerarse la opción de usar dosis altas (10 mg) de melatonina⁸¹ (**NE-IV**) y el bloqueo de nervio occipital mayor, pudiendo aplicarse de manera repetida si es eficaz. Asimismo, pese a que la European Medicines Agency (EMA) no lo ha autorizado en esta indicación, el galcanezumab 300 mg subcutáneo mensualmente sí está aprobado en Estados Unidos para el tratamiento de la cefalea en racimos episódica. Se recomienda en pacientes adultos refractarios a los otros tratamientos, aunque es improbable en edad avanzada una evolución tan tórpida. Atendiendo a su seguridad, podría considerarse en esta población.

1.2.2.4. Cefalea hípica

Es una entidad infrecuente pero muy característica en este rango de edad. En el diagnóstico diferencial, se debe buscar la hipertensión arterial nocturna y síndrome de apnea obstructiva del sueño, y, con menor probabilidad, cefalea posictal en pacientes con crisis epilépticas nocturnas, tumores o trastornos metabólicos⁸². Aunque el tratamiento con litio puede ser efectivo, se debe evitar en personas mayores, por su posible toxicidad. Se aconseja el uso de cafeína o melatonina como primera línea⁸³ (**NE-IV**). Esta cefalea se describe más profusamente en otro capítulo de este manual.

1.2.3. Cefaleas secundarias en el anciano

Se desarrollan en el capítulo correspondiente.

2. CEFALEA DURANTE LA VIDA FÉRTIL DE LA MUJER

2.1. Cefalea durante la gestación y la lactancia

2.1.1. Epidemiología

Es bien conocido que la prevalencia de la migraña cambia con la edad y con el sexo: de ser menor y similar entre ambos sexos hasta la pubertad, pasa a ser entre dos y tres veces más frecuente en mujeres, alcanzando hasta un 27 % en las mujeres en la edad fértil⁸⁴. En general, un amplio porcentaje mejoran la migraña durante el embarazo, sobre todo entre el segundo y tercer trimestre (67-89 %), e incluso más de un 10 % llegan a alcanzar una resolución completa en los últimos meses. Este porcentaje es algo menor para las formas con aura, de las que mejoran hasta un 44 %. De hecho, es frecuente el debut con aura en el primer trimestre. La mejoría se expresa en la frecuencia e intensidad de los ataques^{85,86}. Durante el posparto la recurrencia es la norma, reapareciendo en el primer mes en más de la mitad de las pacientes⁸⁵.

2.1.2. Hipótesis hormonal

La explicación de esta mejoría se sostiene sobre la teoría de que los estrógenos aumentan a lo largo del embarazo, pero estos se mantienen estables sin las fluctuaciones típicas que se señalan como causa de la migraña relacionada con la menstruación. Esta elevada tasa de estrógenos podría explicar también el debut del aura, ya que facilitan la aparición de la depresión cortical propagada. A su vez, su rápida caída en el posparto junto con los cambios vitales y de ritmo serían los responsables del empeoramiento en este punto⁸⁷ (**NE-IV**). El posible papel protector de este empeoramiento en las pacientes con lactancia materna se justifica por el efecto anovulatorio de la prolactina, que mantiene niveles de estrógenos más estables y cierto papel antinociceptivo de la oxitocina y la prolactina⁸⁵.

2.1.3. Efectos de la migraña sobre el embarazo

Se ha relacionado el diagnóstico de la migraña con algunos acontecimientos médicos y obstétricos. En las series poblacionales grandes, la asociación que se repite siempre y con una mayor magnitud es la de hipertensión gestacional y preeclampsia. Otros señalan una muy discreta asociación con ictus o fenómenos venosos^{88,89}. Es posible que la relación entre la migraña y las enfermedades vasculares se explique por mecanismos fisiopatológicos subyacentes comunes como la disfunción endotelial, la agregación plaquetaria y la neuroinflamación⁹⁰.



2.1.4. Tratamiento farmacológico de la migraña en el embarazo

Los datos de seguridad de los fármacos en la gestación se extraen de estudios retrospectivos y estudios en animales, ya que por motivos éticos están siempre excluidas de los ensayos clínicos. A la hora de iniciar o mantener un tratamiento, hemos de tener en cuenta la situación clínica y el trimestre, ya que los mayores riesgos de malformaciones aparecen durante la morfogénesis en el primer trimestre. La conocida escala de estratificación de riesgo de los fármacos de la FDA que clasificaba los fármacos desde A (seguro) a X (contraindicado) no es válida desde 2015, pues se considera demasiado reduccionista y simplista, por lo que no se debe recurrir a ella. En la actualidad cada decisión se evaluará de forma individual para cada paciente, sabiendo que ninguna opción está exenta de riesgos. Para ello contamos con bases de datos, aunque todas las disponibles hasta ahora son de suscripción⁹¹.

2.1.4.1. Tratamiento sintomático

El paracetamol es el tratamiento de primera elección para los ataques leves y moderados, y en general se considera seguro. Hay algún estudio que asocia su uso repetido con alteraciones en el neurodesarrollo y respiratorias, aunque no ha sido contrastado⁹² (**NE-IV**). Respecto a los AINE, su seguridad no es igual para cada uno de ellos. Se ha asociado un aumento del riesgo de aborto en el primer trimestre por inhibición de la síntesis de prostaglandinas⁹³ (**NE-III**), aunque un amplio estudio de cohortes posterior no apoya esta asociación⁹⁴ (**NE-III**). Lo que sí se recomienda es evitarlos a partir de la semana 30, por riesgo de cierre precoz del ductus arterioso. Disponemos de amplios registros de mujeres embarazadas expuestas a triptanes, sobre todo noruegos y daneses^{95,96} (**NE-III**) y metaanálisis^{97,98} (**NE-III**), y la mayoría no ha reportado relación con la aparición de teratogenia, aborto o problemas durante el parto. El más respaldado es el sumatriptán, que, además de disponer de más datos, es el triptán más hidrofílico, por lo que su paso placentario sería muy bajo⁹⁹ (**NE-IV**). En relación con los procinéticos, la metoclopramida es la alternativa más segura, con un amplio uso en ginecología para tratar las náuseas o la hiperémesis gravídica¹⁰⁰ (**NE-II**). La domperidona también se puede considerar segura¹⁰¹ (**NE-III**). El ondansetrón sí se ha relacionado con el desarrollo de malformaciones orofaciales como paladar hendido¹⁰² (**NE-II**).

2.1.4.2. Tratamiento preventivo

En una elevada frecuencia de ataques debemos conocer las alternativas más seguras, siempre con decisión consensuada con las pacientes, conociendo los

riesgos de las moléculas en cada momento del embarazo. Entre los fármacos preventivos orales inespecíficos el propranolol es la primera opción. Su uso se ha relacionado con mayor riesgo de retraso de crecimiento intrauterino, bradicardia, hipotensión e hipoglucemia fetal, así como depresión respiratoria, por lo que habría que hacer un mayor seguimiento de estas pacientes¹⁰³ (NE-II). Otra alternativa, aunque cada vez menos empleada, sería la amitriptilina, con riesgo de abstinencia en el neonato. Dentro de los nutracéuticos el magnesio es el que cuenta con mayor seguridad¹⁰⁴ (NE-IV).

Los bloqueos anestésicos son una de las opciones más empleadas por su eficacia y seguridad. La lidocaína se considera algo más segura que el resto de los anestésicos locales¹⁰⁵ (NE-IV). Respecto a la toxina botulínica, sobre todo para mantener el tratamiento que ya recibían las pacientes con migraña crónica, disponemos de bastantes estudios de seguridad. Hay un estudio realizado en vida real de 45 pacientes con un seguimiento de 9 años sin que se hayan reportado alertas sobre el desarrollo del embarazo o la aparición de malformaciones, así como los datos acumulados de seguridad del fabricante de más de 900 pacientes, donde aproximadamente un tercio lo recibían a dosis de migraña sin que se hayan reportado casos de riesgo de aborto, malformaciones o problemas durante el parto^{106,107} (NE-III).

Por último, los fármacos anti-CGRP, concretamente los anticuerpos monoclonales, están formalmente contraindicados durante el embarazo y la lactancia. Antes de iniciar la gestación, se recomienda hacer un lavado de cinco vidas medias hasta alcanzar el periodo estacionario en aquellas mujeres que estuvieran en tratamiento. Disponemos de una reciente publicación que recoge los datos de farmacovigilancia, con sus grandes limitaciones, en la que se informa de que unas 400 pacientes no evidenciaron alteraciones con su uso. La mayoría de los casos son de anticuerpos, muy pocos de gepantes¹⁰⁸ (NE-III).

2.1.5. Tratamiento de la migraña durante la lactancia

Aunque durante la lactancia aumentan las opciones terapéuticas, es más probable que las pacientes necesiten tratamiento, ya que, al contrario que durante el embarazo, lo más frecuente es el empeoramiento. La seguridad relativa la determina el grado de excreción en la leche materna, considerándose relativamente segura una dosis infantil menor del 10 % de la materna. También influye mucho la edad del lactante, ya que los bebés prematuros tienen un mayor riesgo de toxicidad y a partir de los 7 meses metabolizan mejor los fármacos¹⁰⁹.



2.1.5.1. Tratamiento sintomático

El paracetamol es también el tratamiento de primera elección durante la lactancia, seguido del ibuprofeno, ya que de todos los AINE es el que tiene una excreción menor en la leche materna y el más estudiado en lactantes. Dentro de los triptanes, los más seguros son el sumatriptán 50 mg (fórmulas no retardadas) y el eletriptán 20 mg, y en general tienen más datos de seguridad aquellos con vidas medias más cortas¹¹⁰. Los procinéticos recomendados son la metoclopramida y la domperidona. Ambos pueden aumentar la prolactina y la producción de leche. La domperidona se debe emplear a la menor dosis posible y durante menos de 1 semana, por el riesgo de alteraciones del ritmo¹¹¹ (NE-IV).

2.1.5.2. Tratamiento preventivo

El propranolol y la amitriptilina se consideran seguros, y también el magnesio y la riboflavina¹¹¹ (NE-IV). Los bloqueos anestésicos son una de las opciones más seguras y cómodas para las pacientes. La seguridad de la toxina botulínica tipo A no está bien establecida, aunque probablemente no se excrete en leche por su tamaño molecular. Los anticuerpos monoclonales anti-CGRP están contraindicados en la lactancia, aunque, dado su gran tamaño molecular, es muy improbable que pasen a la leche y menos aún que sean absorbidos en el tracto digestivo del lactante. No hay datos aún sobre el uso de gepantes en la lactancia¹¹¹.

2.2. Cefalea en la perimenopausia

2.2.1. Introducción y epidemiología

La perimenopausia es un periodo de transición que puede durar varios años, unos 4 de media, antes de la última menstruación en relación con la pérdida de actividad folicular ovárica. La menopausia se diagnostica clínicamente tras 12 meses de amenorrea, siempre que la paciente no utilice anticonceptivos hormonales¹¹².

En este periodo está descrito tanto el empeoramiento como el debut de la migraña en algunas mujeres, aunque en esta edad cobra aún mayor relevancia el diagnóstico diferencial con cefaleas secundarias¹¹³. La prevalencia estimada de migraña en este periodo oscila entre un 16 % y 29 %¹¹⁴, y el comienzo entre el 8 % y el 13 %¹¹⁵. Algunos estudios señalan que esto sucede más en mujeres con mayor susceptibilidad hormonal, con antecedentes de migraña relacionada con la menstruación.

2.2.2. Características clínicas

Al igual que en la edad avanzada, la migraña puede cambiar de expresión fenotípica. Parece que aumenta la migraña episódica de alta frecuencia, con una media de unos 10 ataques al mes, y se podría asociar con una mayor frecuencia de síntomas vasomotores y alteraciones del sueño, que podrían actuar como precipitantes¹¹⁶. Es frecuente que pueda empeorar el aura o que aparezca el aura sin dolor.

2.2.3. Tratamiento

El manejo terapéutico se adaptará a las comorbilidades de este periodo y a las posibles contraindicaciones ya en la edad más avanzada, y se emplearán los tratamientos sintomático y preventivo propios de la migraña.

En aquellos casos en que los síntomas vasomotores son muy protagonistas y tampoco hay mejoría de la migraña, se ha planteado la terapia hormonal sustitutiva (THS) como la mejor herramienta (*véase más adelante*)¹¹⁷ (**NE-IV**). Las dosis de THS suelen ser inferiores a las de la anticoncepción y ayudan a estabilizar la retirada de estrógenos. Además de usar menor dosis, también se recomienda elegir formas transdérmicas, como parches y geles.

Cuando la THS falla, los fármacos más estudiados para tratar los síntomas de la menopausia son la venlafaxina, la paroxetina, la fluoxetina y la gabapentina; sobre todo el primero tiene evidencia como preventivo de la migraña.

2.2.4. Pronóstico

En general el pronóstico es bueno y lo más frecuente es que, cuando se consolida la menopausia, mejora la frecuencia de los ataques, aunque no se conoce con precisión el periodo temporal¹¹⁸.

3. TRATAMIENTO HORMONAL Y CEFALÉAS

3.1. Anticonceptivos orales

Numerosos estudios señalan un aumento de riesgo vascular con el uso de anticonceptivos orales, principalmente en la migraña con aura, aunque sigue siendo una relación un tanto controvertida¹¹⁹⁻¹²¹ (**NE-III**). Se les atribuye un aumento de



aproximadamente tres veces del riesgo de sufrir un ictus isquémico. Este riesgo es mayor en mujeres que usan anticonceptivos orales combinados y en mujeres con migraña con aura que en aquellas sin migraña^{122,123} **(NE-III)**. Los preparados de alta dosis aumentan el riesgo de infarto isquémico en la migraña con aura, pero no los de baja dosis¹²⁴ **(NE-IV)**. La European Headache Federation (EHF) y la European Society of Contraception and Reproductive Health (ESC) concluyen, en la actualidad, que el riesgo de ictus en mujeres es de 2,5 por 100.000, pero aumenta a 6,3 por 100.000 con los anticonceptivos orales combinados. En mujeres que padecen migraña con aura, el riesgo asciende a 36,9 por 100.000 con los anticonceptivos, comparado con 5,9 sin ellos. Para la migraña sin aura, el riesgo es de 25,4 con anticonceptivos y 4,0 sin ellos, incrementándose con dosis más altas de etinilestradiol¹²⁵ **(NE-IV)**.

De acuerdo con las categorías de elegibilidad para el uso de anticonceptivos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), los 2024 U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use (U.S. MEC) clasifican todos los métodos anticonceptivos en la categoría 1, salvo los anticonceptivos hormonales combinados, que se clasifican en la categoría 2 para la migraña sin aura (incluida la migraña menstrual) y en el grado 4 para la migraña con aura¹²⁶ **(NE-II)**.

La Sociedad Española de Contracepción (SEC) establece que los anticonceptivos hormonales combinados están contraindicados en pacientes con migraña con aura (categoría 4) y puede considerarse su uso solo cuando no hay otras opciones disponibles (categoría 3) para la migraña sin aura en menores de 35 años continuadoras de tratamiento y migraña sin aura en mayores de 35 años iniciadoras de tratamiento¹²⁷ **(NE-IV)**.

Varios estudios han mostrado una asociación entre los anticonceptivos orales combinados y un aumento de la frecuencia de la migraña, especialmente en el intervalo libre de hormonas¹²⁸⁻¹³⁰ **(NE-III)**. La reducción u omisión del intervalo libre de hormonas ha mostrado efectos positivos en la reducción de días de migraña, intensidad, duración y consumo de analgésicos de la migraña menstrual¹³¹⁻¹³³ **(NE-II)**.

Estudios que comparan el uso de preparados de gestágeno frente a la terapia combinada demuestran la reducción de los días de migraña, reducción de la duración media de los ataques y disminución del uso de triptanes. En una declaración de consenso de la EHF y la ESC se recomendó el uso de la píldora solo de gestágeno para mujeres con migraña con aura o mujeres con migraña sin aura que presenten factores de riesgo cardiovascular adicionales^{134,135} **(NE-III)**.

3.2. Terapia hormonal sustitutiva

La THS generalmente consiste en una combinación de estrógenos y gestágenos. Los diferentes estudios muestran que el riesgo de presentar un ictus isquémico es superior en las mujeres que reciben THS que padecen migraña con aura, no en las formas sin aura; aunque el riesgo absoluto es en todos los casos muy bajo (1,4 y 3,4 por 100.000 mujeres año)¹³⁶⁻¹³⁸ **(NE-III)**.

Varios estudios han demostrado que la THS puede empeorar la migraña en mujeres posmenopáusicas, a excepción de la THS transdérmica y con tibolona¹³⁹⁻¹⁴¹ **(NE-IV)**.

La Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) considera adecuado tratar con THS a las mujeres con migraña sin aura sintomáticas en las que se estime que el beneficio es claramente superior a los riesgos (categoría 2C). En las mujeres con migraña con aura la administración de THS podría considerarse, siempre que la alteración de la calidad de vida sea importante.

4. CEFALÉAS EN PACIENTES TRANS Y DE GÉNERO DIVERSO

Pese al amplio conocimiento acerca de la influencia hormonal en el dolor, no se han publicado descripciones epidemiológicas sobre los cambios en la incidencia de cefaleas relacionados con pacientes transgénero que se someten a terapias de afirmación de género. No se conoce la prevalencia de cefaleas primarias en personas transgénero ni cómo se compara con la de personas cisgénero. La investigación clínica actual y pasada sobre la cefalea en personas transgénero es limitada, como se describe en una revisión sistemática. Los pocos estudios longitudinales sobre la salud transgénero, incluidos los realizados por la Red Europea para la Investigación de la Incongruencia de Género y la Red de Investigación de Jóvenes Trans, no parecen considerar la cefalea como resultado de salud¹⁴²⁻¹⁴⁴.

Un estudio realizado en los Países Bajos reveló que la prevalencia de dolores de cabeza en mujeres transgénero que habían recibido terapia hormonal de afirmación de género (THAG) era similar a la observada en mujeres cisgénero de la población general, alrededor del 25 %¹⁴⁵ **(NE-III)**. Además de los efectos sobre las cefaleas primarias, la THAG puede provocar cefaleas secundarias como la trombosis venosa cerebral en relación con el tratamiento con estrógenos, o la hipertensión intracraneal idiopática. Además, en una revisión retrospectiva de historias clínicas de personas que recibían THAG, las mujeres transgénero presentaron tasas más



altas de meningiomas y prolactinomas, y los hombres transgénero tuvieron tasas más altas de somatotropinomas, en comparación con la población general holandesa¹⁴⁶ (NE-IV).

Las personas transgénero tienen un riesgo superior de padecer cefalea por uso excesivo de analgésicos debido a problemas de salud mental (como depresión, ansiedad y trastorno por uso de sustancias) y física (dolor crónico, trastornos neurológicos). Además, el estigma, la discriminación y las barreras de acceso a la atención médica dificultan su tratamiento adecuado, lo que puede llevar al uso excesivo de medicamentos o sustancias para enfrentar el dolor. El estrés crónico por el rechazo social y los niveles más altos de estrógeno en la THAG han sido asociados con mayor sensibilidad al dolor. A su vez, la alta prevalencia de enfermedades mentales en esta población, junto con una mayor propensión al abuso de sustancias, agrava el manejo del dolor¹⁴⁷ (NE-IV).

Bibliografía

1. Onofri A, Pensato U, Rosignoli C, et al. Primary headache epidemiology in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *J Headache Pain*. 2023 Feb 14;24(1):8.
2. Torres-Ferrus M, Vila-Sala C, Quintana M, et al. Headache, comorbidities and lifestyle in an adolescent population (The TEENs Study). *Cephalalgia*. 2019 Jan 17;39(1):91-9.
3. Álvarez N, González Acero AMD. Cefalea en el niño y el adolescente. En: *Protocolos diagnósticos y terapéuticos de Neurología Pediátrica*. 2022. p. 115-12.
4. Merison K, Victorio MCC. Approach to the diagnosis of pediatric headache. *Semin Pediatr Neurol*. 2021 Dec;40:100920.
5. Abu-Arafeh I, Morozova M. Migraine in children and adolescents: Assessment and diagnosis. *Handb Clin Neurol*. 2024;199:475-85.
6. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). *The International Classification of Headache Disorders*, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018 Jan 25;38(1):1-211.
7. Orr SL. Headache in Children and Adolescents. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2024 Apr;30(2):438-72.
8. Youssef PE, Mack KJ. Episodic and chronic migraine in children. *Dev Med Child Neurol*. 2020 Jan 28;62(1):34-41.
9. Patel VA, Liaw J, Saadi RA, Isildak H, Kalmar CL, Polster SP. Headache Diagnosis in Children and Adolescents. *Otolaryngol Clin North Am*. 2022 Jun;55(3):633-47.

10. Lee H, Kim S, Chang MC. Associations Between Headache (Migraine and Tension-Type Headache) and Psychological Symptoms (Depression and Anxiety) in Pediatrics: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pain Physician*. 2023 Oct;26(6):E617-E626.
11. Albers L, von Kries R, Straube A, Heinen F, Obermeier V, Landgraf MN. Do pre-school episodic syndromes predict migraine in primary school children? A retrospective cohort study on health care data. *Cephalalgia*. 2019 Apr 4;39(4):497-503.
12. Gelfand AA, Goadsby PJ, Allen IE. The relationship between migraine and infant colic: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*. 2015 Jan 22;35(1):63-72.
13. Parisi P, Papetti L, Spalice A, Nicita F, Ursitti F, Villa MP. Tension-type headache in paediatric age. *Acta Paediatr*. 2011 Apr 12;100(4):491-5.
14. Myers KA, Barmherzig R, Raj NR, et al. The spectrum of indomethacin-responsive headaches in children and adolescents. *Cephalalgia*. 2022 Jul 18;42(8):793-7.
15. Oskoui M, Pringsheim T, Billinghurst L, et al. Practice guideline update summary: Pharmacologic treatment for pediatric migraine prevention. *Neurology*. 2019 Sep 10;93(11):500-9.
16. Loh NR, Whitehouse WP, Howells R. What is new in migraine management in children and young people? *Arch Dis Child*. 2022 Dec;107(12):1067-72.
17. Puledda F, Sacco S, Diener H-C, et al. International Headache Society global practice recommendations for the acute pharmacological treatment of migraine. *Cephalalgia*. 2024 Aug 12;44(8).
18. Practice guideline update summary: Acute treatment of migraine in children and adolescents. *Neurology*. 2020 Jan 7;94(1):50.
19. Alqahtani M, Barmherzig R, Lagman-Bartolome AM. Approach to Pediatric Intractable Migraine. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2021 Aug 4;21(8):38.
20. Locher C, Kossowsky J, Koechlin H, et al. Efficacy, safety, and acceptability of pharmacologic treatments for pediatric migraine prophylaxis. *JAMA Pediatr*. 2020 Apr 1;174(4):341.
21. VanderPluym JH, Victorio MCC, Oakley CB, Rastogi RG, Orr SL. Beyond the Guidelines. *Neurology*. 2023 Oct 31;101(18):788-97.
22. Marshall A, Lindsay R, Clementi MA, Gelfand AA, Orr SL. Outpatient Approach to Resistant and Refractory Migraine in Children and Adolescents: a Narrative Review. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2022 Oct 26;22(10):611-24.
23. Puledda F, Sacco S, Diener H-C, et al. International Headache Society Global Practice Recommendations for Preventive Pharmacological Treatment of Migraine. *Cephalalgia*. 2024 Sep 11;44(9).
24. 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 Jan 12;376(2):115-24.
25. Eccleston C, Yorke L, Morley S, Williams AC de C, Mastroiannopoulou K. Psychological therapies for the management of chronic and recurrent pain in



- children and adolescents. In: Eccleston C, editor. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2003.
26. Powers SW, Kashikar-Zuck SM, Allen JR, LeCates SL, Slater SK, Zafar M, et al. Cognitive Behavioral Therapy Plus Amitriptyline for Chronic Migraine in Children and Adolescents. *JAMA*. 2013 Dec 25;310(24):2622.
 27. Lindsay R, Kalifa A, Kuziek J, Kabbouche M, Hershey AD, Orr SL. The safety and efficacy of onabotulinumtoxinA injections for children and adolescents with chronic migraine: A systematic review and meta-analysis. *Headache J Head Face Pain*. 2024 Nov 11;64(10):1200-16.
 28. Akbar A, Ford J, Tripathi S. The Use of Botulinum Toxin Type A in Medically Refractory Pediatric Patients With Chronic Daily Headaches and Its Impact on the Quality of Life. *J Child Neurol*. 2024 Jan 13;39(1-2):55-60.
 29. Goenka A, Yu SG, George MC, et al. Is Botox Right for Me: When to Assess the Efficacy of the Botox Injection for Chronic Migraine in Pediatric Population. *Neuropediatrics*. 2022 Oct 22;53(05):344-50.
 30. Gómez-Dabó L, Caronna E, Mas-de-les-Valls R, et al. Effectiveness and Safety of OnabotulinumtoxinA in Adolescent Patients with Chronic Migraine. *Toxins (Basel)*. 2024 May 11;16(5):221.
 31. Charles AC, Digre KB, Goadsby PJ, Robbins MS, Hershey A. Calcitonin gene-related peptide-targeting therapies are a first-line option for the prevention of migraine: An American Headache Society position statement update. *Headache J Head Face Pain*. 2024 Apr 11;64(4):333-41.
 32. Bandatmakur ASM, Dave P, Kerr M, Brunick C, Wen S, Hansen N. Effectiveness and Tolerability of Anti-Calcitonin Gene-Related Peptide Therapy for Migraine and Other Chronic Headaches in Adolescents and Young Adults: A Retrospective Study in the USA. *Brain Sci*. 2024 Aug 30;14(9):879.
 33. Iannone LF, De Cesaris F, Geppetti P. Emerging Pharmacological Treatments for Migraine in the Pediatric Population. *Life*. 2022 Apr 5;12(4):536.
 34. Moore L, Pakalnis A. Calcitonin Gene-Related Peptide Inhibitors in the Treatment of Migraine in the Pediatric and Adolescent Populations: A Review. *Pediatr Neurol*. 2024 Aug;157:87-95.
 35. Greene KA, Gentile CP, Szperka CL, et al. Calcitonin Gene-Related Peptide Monoclonal Antibody Use for the Preventive Treatment of Refractory Headache Disorders in Adolescents. *Pediatr Neurol*. 2021 Jan;114:62-7.
 36. Schoenen J, Van Dycke A, Versijpt J, Paemeleire K. Ten open questions in migraine prophylaxis with monoclonal antibodies blocking the calcitonin-gene related peptide pathway: a narrative review. *J Headache Pain*. 2023 Aug 1;24(1):99.
 37. Szperka CL, VanderPluym J, Orr SL, et al. Recommendations on the Use of Anti-CGRP Monoclonal Antibodies in Children and Adolescents. *Headache J Head Face Pain*. 2018 Nov 15;58(10):1658-69.

38. Barad M, Ailani J, Hakim SM, Kisson NR, Schuster NM. Percutaneous Interventional Strategies for Migraine Prevention: A Systematic Review and Practice Guideline. *Pain Med*. 2022 Jan 3;23(1):164-88.
39. Szperka CL, Gelfand AA, Hershey AD. Patterns of Use of Peripheral Nerve Blocks and Trigger Point Injections for Pediatric Headache: Results of a Survey of the American Headache Society Pediatric and Adolescent Section. *Headache J Head Face Pain*. 2016 Nov 12;56(10):1597-607.
40. Robbins M, Lipton R. The Epidemiology of Primary Headache Disorders. *Semin Neurol*. 2010 Apr 29;30(02):107-19.
41. Manzoni GC, Stovner LJ. Epidemiology of headache. *Handb Clin Neurol*. 2010;97:3-22.
42. Walker RA, Wadman MC. Headache in the Elderly. *Clin Geriatr Med*. 2007 May;23(2):291-305.
43. Pascual J, Berciano J. Experience in the diagnosis of headaches that start in elderly people. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994 Oct 1;57(10):1255-7.
44. Prencipe M. Prevalence of headache in an elderly population: attack frequency, disability, and use of medication. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001 Mar 1;70(3):377-81.
45. Straube A, Andreou A. Primary headaches during lifespan. *J Headache Pain*. 2019 Dec 8;20(1):35.
46. Ruiz M, Pedraza MI, De la Cruz C, et al. Cefaleas en la persona mayor: características de una serie de 262 pacientes. *Neurología*. 2014 Jul;29(6):321-6.
47. Monteiro C, Dias B, Vaz-Patto M. Headache as an Adverse Reaction to the Use of Medication in the Elderly: A Pharmacovigilance Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Mar 7;18(5):2674.
48. Wang S-J, Liu H-C, Fuh J-L, Liu C-Y, Wang P-N, Lu S-R. Comorbidity of headaches and depression in the elderly. *Pain*. 1999 Sep 1;82(3):239-43.
49. Feleppa M, Fucci S, Bigal ME. Primary Headaches in an Elderly Population Seeking Medical Care for Cognitive Decline. *Headache J Head Face Pain*. 2017 Feb 9;57(2):209-16.
50. Martins IP, Maruta C, Alves PN, et al. Cognitive aging in migraine sufferers is associated with more subjective complaints but similar age-related decline: a 5-year longitudinal study. *J Headache Pain*. 2020 Dec 7;21(1):31.
51. Tonini MC, Bussone G. Headache in the elderly: primary forms. *Neurol Sci*. 2010 Jun 13;31(S1):67-71.
52. 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. *Neurología*. 2008;23:436-40.
53. Sharma TL. Common Primary and Secondary Causes of Headache in the Elderly. *Headache J Head Face Pain*. 2018 Mar 11;58(3):479-84.



54. Wijeratne T, Tang HM, Crewther D, Crewther S. Prevalence of Migraine in the Elderly: A Narrated Review. *Neuroepidemiology*. 2019;52(1-2):104-10.
55. Hugger SS, Do TP, Ashina H, Goicochea MT, Jenkins B, Sacco S, et al. Migraine in older adults. *Lancet Neurol*. 2023 Oct;22(10):934-45.
56. Mazzotta G, Gallai V, Alberti A, Billeci A, Coppola F, Sarchielli P. Characteristics of Migraine in an Out-Patient Population Over 60 Years of Age. *Cephalalgia*. 2003 Dec 1;23(10):953-60.
57. Martins KM, Bordini CA, Bigal ME, Speciali JG. Migraine in the Elderly: A Comparison With Migraine in Young Adults. *Headache J Head Face Pain*. 2006 Feb 21;46(2):312-6.
58. Bigal ME, Liberman JN, Lipton RB. Age-dependent prevalence and clinical features of migraine. *Neurology*. 2006 Jul 25;67(2):246-51.
59. Tran PT, Lapeyre-Mestre M, Berangere B, et al. Triptan use in elderly over 65 years and the risk of hospitalization for serious vascular events. *J Headache Pain*. 2024 Apr 26;25(1):68.
60. Shapiro RE, Hochstetler HM, Dennehy EB, et al. Lasmiditan for acute treatment of migraine in patients with cardiovascular risk factors: post-hoc analysis of pooled results from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials. *J Headache Pain*. 2019 Dec 29;20(1):90.
61. Martin VT, Ahmed Z, Hochstetler HM, et al. Tolerability and Safety of Lasmiditan Treatment in Elderly Patients With Migraine: Post Hoc Analyses From Randomized Studies. *Clin Ther*. 2021 Jun;43(6):1066-78.
62. Bhardwaj R, Morris B, Bertz R, Croop R, Liu J. The Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Rimegepant 75 mg Are Similar in Elderly and Nonelderly Adults: A Phase 1, Open-Label, Parallel-Group, Single-Dose Study. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2024 Jan 30;13(1):37-44.
63. True D, Mullin K, Croop R. Safety of Rimegepant in Adults with Migraine and Cardiovascular Risk Factors: Analysis of a Multicenter, Long-Term, Open-Label Study. *Pain Ther*. 2024 Oct 10;13(5):1203-18.
64. Starling AJ. Diagnosis and Management of Headache in Older Adults. *Mayo Clin Proc*. 2018 Feb;93(2):252-62.
65. Hascalovici JR, Robbins MS. Peripheral Nerve Blocks for the Treatment of Headache in Older Adults: A Retrospective Study. *Headache J Head Face Pain*. 2017 Jan 30;57(1):80-6.
66. Lampl C, Kraus V, Lehner K, et al. Safety and tolerability of erenumab in individuals with episodic or chronic migraine across age groups: a pooled analysis of placebo-controlled trials. *J Headache Pain*. 2022 Dec 18;23(1):104.
67. Nahas SJ, Naegel S, Cohen JM, et al. Efficacy and safety of fremanezumab in clinical trial participants aged ≥60 years with episodic or chronic migraine: pooled results from 3 randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 studies. *J Headache Pain*. 2021 Dec 24;22(1):141.

68. Martin V, Tassorelli C, Ettrup A, Hirman J, Cady R. Eptinezumab for migraine prevention in patients 50 years or older. *Acta Neurol Scand.* 2022 Jun 26;145(6): 698-705.
69. Muñoz-Vendrell A, Campoy S, Caronna E, et al. Effectiveness and safety of anti-CGRP monoclonal antibodies in patients over 65 years: a real-life multicentre analysis of 162 patients. *J Headache Pain.* 2023 Jun 2;24(1):63.
70. González-Martínez A, Sanz-García A, García-Azorín D, et al. Effectiveness, tolerability, and response predictors of preventive anti-CGRP mAbs for migraine in patients over 65 years old: a multicenter real-world case-control study. *Pain Med.* 2024 Mar 1;25(3):194-202.
71. Mascarella D, Andrini G, Baraldi C, et al. Blood pressure monitoring in elderly migraineurs starting an anti-CGRP monoclonal antibody: a real-world prospective study. *Neurol Sci.* 2024 Nov 25;45(11):5365-73.
72. Ailani J, Lipton RB, Goadsby PJ, et al. Atogepant for the Preventive Treatment of Migraine. *N Engl J Med.* 2021 Aug 19;385(8):695-706.
73. Croop R, Lipton RB, Kudrow D, et al. Oral rimegepant for preventive treatment of migraine: a phase 2/3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2021 Jan;397(10268):51-60.
74. Wen H, Ding Y, Chen F. A real-world pharmacovigilance study of FDA adverse event reporting system events for atogepant. *Expert Opin Drug Saf.* 2024 Jul 8;1-8.
75. Hu J-L, Wu J-Y, Xu S, Qian S-Y, Jiang C, Zheng G-Q. Post-marketing safety concerns with rimegepant based on a pharmacovigilance study. *J Headache Pain.* 2024 Oct 7;25(1):169.
76. 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 Mar 1;11(1):31-4.
77. Van Oosterhout WPJ, Cheung C, Haan J. Primary headache syndromes in the elderly: epidemiology, diagnosis and treatment. *J Clin Transl Res.* 2016 Jun 20;2(2):45-51.
78. Lee MJ, Choi HA, Shin JH, Park HR, Chung C-S. Natural course of untreated cluster headache: A retrospective cohort study. *Cephalalgia.* 2018 Apr 14;38(4):655-61.
79. May A, Evers S, Goadsby PJ, et al. European Academy of Neurology guidelines on the treatment of cluster headache. *Eur J Neurol.* 2023 Oct 28;30(10):2955-79.
80. Koppen H, Stolwijk J, Wilms E, van Driel V, Ferrari M, Haan J. Cardiac monitoring of high-dose verapamil in cluster headache: An international Delphi study. *Cephalalgia.* 2016 Dec 11;36(14):1385-8.
81. Gelfand AA, Goadsby PJ. The Role of Melatonin in the Treatment of Primary Headache Disorders. *Headache J Head Face Pain.* 2016 Sep 17;56(8):1257-66.
82. Lindner D, Scheffler A, Nsaka M, Holle-Lee D. Hypnic Headache - What do we know in 2022? *Cephalalgia.* 2023 Mar 14;43(3).
83. Tariq N, Estemalik E, Vij B, Krieger JS, Tepper SJ, Stillman MJ. Long-Term Outcomes and Clinical Characteristics of Hypnic Headache Syndrome: 40 Patients Series



- From a Tertiary Referral Center. *Headache J Head Face Pain*. 2016 Apr 26;56(4):717-24.
84. Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, Diamond ML, Reed M. Prevalence and Burden of Migraine in the United States: Data From the American Migraine Study II. *Headache J Head Face Pain*. 2001 Jul 12;41(7):646-57.
 85. Sances G, Granella F, Nappi RE, et al. Course of migraine during pregnancy and postpartum: A prospective study. *Cephalalgia*. 2003;23(3):197-205.
 86. Granella F, Sances G, Pucci E, Nappi RE, Ghiotto N, Napp G. Migraine with aura and reproductive life events: a case control study. *Cephalalgia*. 2000;20(8):701-7.
 87. Afridi SK. Migraine: Navigating the hormonal minefield. *Pract Neurol*. 2020;20(2):115-22.
 88. Skajaa N, Szépligeti SK, Xue F, et al. Pregnancy, Birth, Neonatal, and Postnatal Neurological Outcomes After Pregnancy With Migraine. *Headache*. 2019;59(6):869-79.
 89. Purdue-Smithe AC, Stuart JJ, Farland LV, et al. Prepregnancy Migraine, Migraine Phenotype, and Risk of Adverse Pregnancy Outcomes. *Neurology*. 2023 Apr 4;100(14):e1464-e1473.
 90. Sacco S, Ricci S, Degan D, Carolei A. Migraine in women: the role of hormones and their impact on vascular diseases. *J Headache Pain*. 2012 Apr 26;13(3):177-89.
 91. U.S. Department of Health and Human Services. Food and drug administration. Center for drug evaluation and research. Center for biologic evaluation and research [Online]. Pregnancy and Lactation Labeling Final Rule; 2015.
 92. Nilsen K, Staff AC, Krogsrud SK. Paracetamol use in pregnancy: Not as safe as we may think? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2023;(March):1-5.
 93. Li D-K. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. *BMJ*. 2003 Aug 16;327(7411):368-0.
 94. Daniel S, Koren G, Lunenfeld E, Bilenko N, Ratzon R, Levy A. Fetal exposure to nonsteroidal anti-inflammatory drugs and spontaneous abortions. *Can Med Assoc J*. 2014 Mar 18;186(5):E177-82.
 95. Nezvalová-Henriksen K, Spigset O, Nordeng H. Triptan exposure during pregnancy and the risk of major congenital malformations and adverse pregnancy outcomes: Results from the Norwegian mother and child cohort study. *Headache*. 2010;50(4):563-75.
 96. Källén B, Nilsson E, Otterblad Olausson P. Delivery Outcome after Maternal Use of Drugs for Migraine. *Drug Saf*. 2011;34(8):691-703.
 97. Marchenko A, Etwel F, Olutunfese O, Nickel C, Koren G, Nulman I. Pregnancy Outcome Following Prenatal Exposure to Triptan Medications: A Meta-Analysis. *Headache J Head Face Pain*. 2015 Apr;55(4):490-501.
 98. Dudman DC, Tauqeer F, Kaur M, Ritchey ME, Li H, Lopez-Leon S. A systematic review and meta-analyses on the prevalence of pregnancy outcomes in migraine

- treated patients: a contribution from the IMI2 ConcePTION project. *J Neurol*. 2022 Feb 1;269(2):742-9.
99. Amundsen S, Nordeng H, Nezvalová-Henriksen K, Stovner LJ, Spigset O. Pharmacological treatment of migraine during pregnancy and breastfeeding. *Nat Rev Neurol*. 2015 Apr 17;11(4):209-19.
 100. Boelig RC, Barton SJ, Saccone G, Kelly AJ, Edwards SJ, Berghella V. Interventions for treating hyperemesis gravidarum: a Cochrane systematic review and meta-analysis. *J Matern Neonatal Med*. 2018 Sep 17;31(18):2492-505.
 101. Araujo M, Vabre C, Benevent J, et al. Risk of Pregnancy Termination and Congenital Anomalies After Domperidone Exposure: A Study in the EFEMERIS Database. *Drug Saf*. 2021 Jul 10;44(7):787-96.
 102. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, (AEMPS). Ondansetrón: Riesgo de defectos de cierre orofaciales (labio leporino, paladar hendido) tras su uso durante el primer trimestre del embarazo. Nota Informativa. 2019;8-10.
 103. Bergman JEH, Lutke LR, Gans ROB, et al. Beta-blocker use in pregnancy and risk of specific congenital anomalies: a european case-malformed control study. *Drug Saf*. 2018 Apr 11;41(4):415-27.
 104. van Casteren DS, van den Brink AM, Terwindt GM. Migraine and other headache disorders in pregnancy. *Handb Clin Neurol*. 2020;172:187-99.
 105. 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 Dec;124(6):1169-74.
 106. Wong HT, Khalil M, Ahmed F. OnabotulinumtoxinA for chronic migraine during pregnancy: a real world experience on 45 patients. *J Headache Pain*. 2020;21(1):4-9.
 107. Brin MF, Kirby RS, Slavotinek A, et al. Pregnancy Outcomes in Patients Exposed to OnabotulinumtoxinA Treatment: A Cumulative 29-Year Safety Update. *Neurology*. 2023;101(2):E103-13.
 108. Nosedá R, Bedussi F, Gobbi C, Ceschi A, Zecca C. Calcitonin gene-related peptide antagonists in pregnancy: a disproportionality analysis in VigiBase®. *J Headache Pain*. 2024;25(1):1-6.
 109. Wells RE, Turner DP, Lee M, Bishop L, Strauss L. Managing Migraine During Pregnancy and Lactation. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2016;16(4).
 110. Amundsen S, Nordeng H, Fuskevåg OM, Nordmo E, Sager G, Spigset O. Transfer of triptans into human breast milk and estimation of infant drug exposure through breastfeeding. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2021;128(6):795-804.
 111. Afridi SK, Dassan P. Special considerations in migraine during pregnancy and lactation. *Handb Clin Neurol*. 2024;199:257-63.
 112. Gatenby C, Simpson P. Menopause: Physiology, definitions, and symptoms. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2024;38(1).
 113. Bushman ET, Varner MW, Digre KB. Headaches Through a Woman's Life. *Obstet Gynecol Surv*. 2018 Mar;73(3):161-73.



114. Wang S, Fuh J, Lu S, Juang K, Wang P. Migraine Prevalence During Menopausal Transition. *Headache J Head Face Pain*. 2003 May 7;43(5):470-8.
115. Granella F, Sances G, Zanferrari C, Costa A, Martignoni E, Manzoni GC. Migraine without aura and reproductive life events: a clinical epidemiological study in 1300 women. *Headache J Head Face Pain*. 1993 Aug;33(7):385-9.
116. Martin VT, Pavlovic J, Fanning KM, Buse DC, Reed ML, Lipton RB. Perimenopause and menopause are associated with high frequency headache in women with migraine: results of the American Migraine Prevalence and Prevention Study. *Headache*. 2016;56(2):292-305.
117. Broner SW, Bobker S, Klebanoff L. Migraine in women. *Semin Neurol*. 2017;37(6):601-10.
118. Bernstein C, O'Neal MA. Migraine and menopause - A narrative review. *Menopause*. 2021;28(1):96-101.
119. Ng CYH, Tan BYQ, Teo YN, et al. Myocardial infarction, stroke and cardiovascular mortality among migraine patients: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2022 May 8;269(5):2346-58.
120. Zhang S, Liu H, Shi T. Association between migraine and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci*. 2022 Aug 22;43(8):4875-89.
121. Schurks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2009 Oct 27;339(oct271):b3914-b3914.
122. Tepper NK, Whiteman MK, Zapata LB, Marchbanks PA, Curtis KM. Safety of hormonal contraceptives among women with migraine: A systematic review. *Contraception*. 2016 Dec;94(6):630-40.
123. Xu Z, Li Y, Tang S, Huang X, Chen T. Current use of oral contraceptives and the risk of first-ever ischemic stroke: A meta-analysis of observational studies. *Thromb Res*. 2015 Jul;136(1):52-60.
124. Calhoun AH. Hormonal contraceptives and migraine with aura. Is there still a risk? *Headache J Head Face Pain*. 2017 Feb 24;57(2):184-93.
125. Sacco S, Merki-Feld GS, Aegidius KL, et al. 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*. 2017 Dec 30;18(1):108.
126. Nguyen AT, Curtis KM, Tepper NK, et al. U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2024. *MMWR Recomm Reports*. 2024 Aug 8;73(4):1-126.
127. Quílez Conde JC, Serrano Navarro JR. Protocolo anticoncepción hormonal combinada. Oral, transdérmica y vaginal. *Sociedad española de Contracepción*; 2019.
128. Aegidius K, Zwart J-A, Hagen K, Schei B, Stovner LJ. Oral contraceptives and increased headache prevalence. *Neurology*. 2006 Feb 14;66(3):349-53.
129. Lieba-Samall D, Wöberl C, Frantall S, et al. Headache, menstruation and combined oral contraceptives: A diary study in 184 women with migraine. *Eur J Pain*. 2011 Sep 13;15(8):852-7.

130. Allais G, Castagnoli Gabellari I, Airola G, Borgogno P, Schiapparelli P, Benedetto C. Headache induced by the use of combined oral contraceptives. *Neurol Sci*. 2009 May 5;30(S1):15-7.
131. De Leo V, Scolaro V, Musacchio MC, Di Sabatino A, Morgante G, Cianci A. Combined oral contraceptives in women with menstrual migraine without aura. *Fertil Steril*. 2011 Oct;96(4):917-20.
132. Nappi RE, Terreno E, Sances G, et al. Effect of a contraceptive pill containing estradiol valerate and dienogest (E2V/DNG) in women with menstrually-related migraine (MRM). *Contraception*. 2013 Sep;88(3):369-75.
133. Sulak P, Willis S, Kuehl T, Coffee A, Clark J. Headaches and Oral Contraceptives: Impact of Eliminating the Standard 7-Day Placebo Interval. *Headache J Head Face Pain*. 2007 Jan 15;47(1):27-37.
134. Merki-Feld GS, Imthurn B, Gantenbein AR, Sandor P. Effect of desogestrel 75 µg on headache frequency and intensity in women with migraine: a prospective controlled trial. *Eur J Contracept Reprod Heal Care*. 2019 May 4;24(3):175-81.
135. Warhurst S, Roife CJ, Brew BJ, et al. Effectiveness of the progestin-only pill for migraine treatment in women: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*. 2018 Apr 29;38(4):754-64.
136. Kurth T, Gaziano JM, Cook NR, Logroscino G, Diener H-C, Buring JE. Migraine and Risk of Cardiovascular Disease in Women. *JAMA*. 2006 Jul 19;296(3):283.
137. Kurth T, Rist PM, Ridker PM, Kotler G, Bubes V, Buring JE. Association of migraine with aura and other risk factors with incident cardiovascular disease in women. *JAMA*. 2020 Jun 9;323(22):2281.
138. Li L, Schulz UG, Kuker W, Rothwell PM. Age-specific association of migraine with cryptogenic TIA and stroke. *Neurology*. 2015 Oct 27;85(17):1444-51.
139. Nappi RE, Cagnacci A, Granella F, Piccinini F, Polatti F, Facchinetti F. Course of primary headaches during hormone replacement therapy. *Maturitas*. 2001 Apr;38(2):157-63.
140. Nappi RE, Sances G, Sommacal A, et al. Different effects of tibolone and low-dose EPT in the management of postmenopausal women with primary headaches. *Menopause*. 2006 Sep;13(5):818-25.
141. Facchinetti F, Nappi RE, Tirelli A, Polatti F, Nappi G. Hormone supplementation differently affects migraine in postmenopausal women. *Headache J Head Face Pain*. 2002 Oct 25;42(9):924-9.
142. Al-Hassany L, Haas J, Piccininni M, Kurth T, Maassen Van Den Brink A, Rohmann JL. Giving Researchers a Headache - Sex and Gender Differences in Migraine. *Front Neurol*. 2020 Oct 22;11.
143. Dekker MJHJ, Wierckx K, Van Caenegem E, et al. A European Network for the Investigation of Gender Incongruence: Endocrine Part. *J Sex Med*. 2016 Jun 1;13(6):994-9.
144. Olson-Kennedy J, Chan Y-M, Rosenthal S, et al. Creating the Trans Youth Research Network: A Collaborative Research Endeavor. *Transgender Heal*. 2019 Nov 1;4(1):304-12.



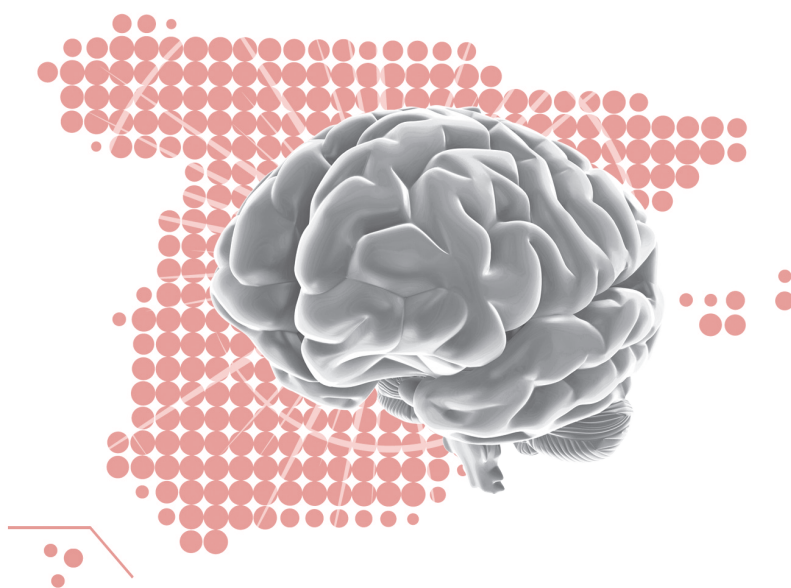
145. Pringsheim T, Gooren L. Migraine prevalence in male to female transsexuals on hormone therapy. *Neurology*. 2004 Aug 10;63(3):593-4.
146. Ahmad SR, Rosendale N. Sex and Gender Considerations in Episodic Migraine. *Curr Pain Headache Rep*. 2022 Jul 9;26(7):505-16.
147. Martinez CI, Liktor-Busa E, Largent-Milnes TM. Problems in management of medication overuse headache in transgender and gender non-conforming populations. *Front Neurol*. 2024 Jan 30;15.

CIRUGÍA DE LAS CEFALEAS Y NEURALGIAS CRANEOFACIALES REFRACTARIAS

15

Coordinadores

R. Belvís Nieto, J. Díaz de Terán
e I. Beltrán Blasco



1. INTRODUCCIÓN

Es excepcional tener que someter a un paciente con cefalea o neuralgia craneofacial a un procedimiento quirúrgico. Por ello, se recomienda aplicar criterios estrictos de refractariedad farmacológica y realizar una valoración multidisciplinar en comités hospitalarios especializados y con neurocirujanos experimentados. Las entidades en las que es más frecuente recurrir a procedimientos quirúrgicos son la neuralgia del trigémino (NT), la cefalea en racimos (CR), la hipertensión intracraneal idiopática (HII) y la hipotensión intracraneal espontánea (HIE). La **tabla I** muestra los niveles de evidencia y grados de recomendación de las principales técnicas quirúrgicas en estas entidades.

Tabla I. Medicina basada en la evidencia aplicada a los principales procedimientos quirúrgicos empleados en cefaleas y neuralgias craneofaciales refractarias			
Entidad	Técnica quirúrgica	Indicación	Nivel de evidencia y grado de recomendación
NT	Descompresión microvascular	NT clásica (1ª opción) NT idiopática en menores de 60 años	NE-II; GR-B
	Termocoagulación del ganglio de Gasser	NT clásica si contraindicación de DCMV NT idiopática	NE-II; GR-B
	Compresión percutánea con balón del ganglio de Gasser	NT clásica: contraindicación de DCMV y termocoagulación: paciente no colaborador, NT de V1, ya tratados con termocoagulación, dolor continuo Burchiel 2 NT idiopática	NE-II; GR-B
	Rizotomía percutánea retrogasseriana mediante glicerol	NT idiopática, NT de V1, NT secundaria a esclerosis múltiple, NT bilateral	NE-II; GR-B
	Radiocirugía estereotáxica	NT clásica: contraindicación de DCMV NT idiopática, posherpética, secundaria a esclerosis múltiple	NE-II; GRB

Continúa



Tabla I. Medicina basada en la evidencia aplicada a los principales procedimientos quirúrgicos empleados en cefaleas y neuralgias craneofaciales refractarias

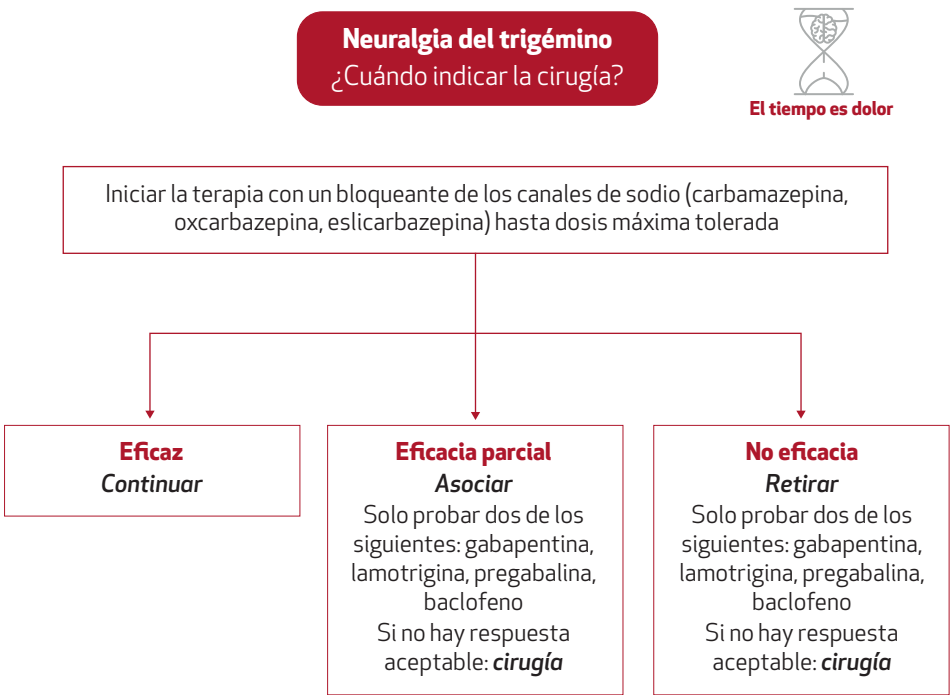
Entidad	Técnica quirúrgica	Indicación	Nivel de evidencia y grado de recomendación
NT	Neuromodulación periférica	NT de ramas terminales	NE-III; GR-C
	Neuromodulación central: cortical o profunda talámica	Neuropatía trigeminal dolorosa Dolor facial neuropático central	NE-III; GR-C
CR	Radiofrecuencia del ganglio esfenopalatino	CR: tratamiento sintomático	NE-II; GR-B
	Estimulación del ganglio esfenopalatino	CR: tratamiento sintomático	NE-I; GR-A
	Estimulación de los nervios occipitales	CR: tratamiento preventivo	NE-II; GR-B
	Estimulación cerebral profunda talámica	CR: tratamiento preventivo	NE-II; GR-B
HII	Stenting de senos venosos	HII 1ª opción si hay estenosis de seno venoso intracraneal con diferencial de 8 mm Hg	NE-II; GR-B
	Fenestración del nervio óptico	HII con papiledema unilateral, gestantes, única técnica disponible y debut fulminante	NE-II; GR-B
	Implante de válvula y sistema de derivación de LCR	HII: 1ª opción si no hay estenosis de seno venoso intracraneal	NE-II; GR-B
HIE	Tratamiento endovascular	HIE con fallo de tres PHA (uno de ellos dirigido) y fístula LCR-vena	NE-III; GR-C
	Tratamiento quirúrgico	HIE con fallo de tres PHA (uno de ellos dirigido) y tratamiento endovascular ineficaz	NE-III; GR-C

CR: cefalea en racimos; DCMV: descompresión microvascular; HIE: hipotensión intracraneal espontánea; HII: hipertensión intracraneal idiopática; LCR: líquido cefalorraquídeo; NT: neuralgia del trigémino; PHA: parche hemático autólogo.

2. CIRUGÍA DE LA NEURALGIA DEL TRIGÉMINO REFRACTARIA

2.1. Criterios quirúrgicos

Los criterios de NT refractaria no están actualmente consensuados. La razón es que ningún procedimiento quirúrgico puede ser evaluado por la medicina basada en la evidencia debido a la escasez de ensayos, muestras insuficientes, criterios diagnósticos y resultados heterogéneos, ausencia de escalas específicas de dolor, seguimientos cortos, etc. Prácticamente toda la literatura sobre cirugía de la NT refractaria es observacional. La **figura 1** muestra los criterios de NT refractaria del Grupo de Estudio de Cefaleas de la Sociedad Española de Neurología (GECSEN)¹. Se recomienda un procedimiento quirúrgico tras una respuesta inaceptable a dosis máximas toleradas y durante un tiempo óptimo de un bloqueante de los canales del sodio y dos de los cuatro fármacos siguientes: pregabalina, gabapentina, lamotrigina o baclofeno. Estos criterios son aplicables a otras neuralgias craneofaciales refractarias como la neuralgia del glosofaríngeo.





El grado de dolor y discapacidad de la NT refractaria no justifica la demora quirúrgica. Finalmente, un 12 % de los pacientes recibirán algún procedimiento quirúrgico, hasta un 35 % de ellos en unidades especializadas¹. Cabe decir que la cirugía es la opción terapéutica mejor valorada por los pacientes y que continúa evolucionando, por lo que sus resultados de eficacia y seguridad de hace 20 años no son extrapolables a la actualidad.

2.2. Técnicas quirúrgicas

2.2.1. Descompresión microvascular

La descompresión microvascular (DCMV) se ha desarrollado en la NT refractaria, aunque se puede aplicar a cualquier neuralgia refractaria con conflicto neurovascular. La tercera edición de la Clasificación Internacional de Cefaleas (CIC-3) clasifica tres formas de NT: clásica, secundaria e idiopática. Aproximadamente, un 67 % de las NT son formas clásicas, un 22 % son secundarias y un 11 % son idiopáticas¹⁻⁴ (**NE-I**).

2.2.1.1. Descompresión microvascular en la neuralgia del trigémino clásica refractaria (conflicto de tipo 2-3)

Walter Dandy propuso en 1939 que una compresión del nervio por un vaso, originando un conflicto neurovascular, producía la NT. Suele ocurrir en el origen aparente del nervio en un segmento de 3-4 mm conocido como zona de entrada de la raíz (ZER).

Un metaanálisis de nueve estudios que incluían un total de 531 pacientes muestra que existe un contacto neurovascular en el 89 % de los nervios sintomáticos, pero también en un 36 % de asintomáticos. Por tanto, la existencia de un contacto neurovascular es muy sensible pero poco específica, y se ha propuesto la clasificación del conflicto que se muestra en la **figura 2⁴** (**NE-IV**). Solo el tipo 2 y el 3 son un auténtico conflicto neurovascular.

El vaso que ejerce la compresión es habitualmente arterial (95-98 %), y aplica una compresión medial en la ZER del nervio en el 89 % de las neuralgias de rama V2, y lateral en el 76 % de las de V3. La arteria responsable más frecuente es la arteria cerebelosa superior (57-75 %), seguida de la cerebelosa anteroinferior (7-39 %), cerebelosa posteroinferior (1-13 %) y arterias innominadas (1-15 %). Cuando son venas (3-4 %), lo más frecuente es que sean innominadas (21-68 %),

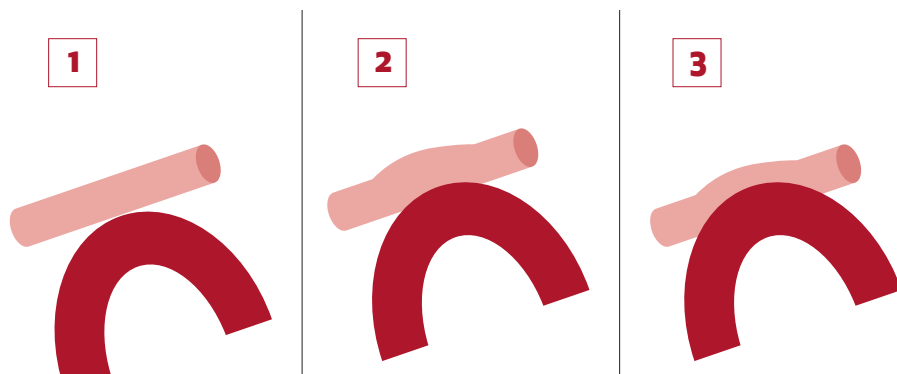


Figura 2. Tipos de conflicto neurovascular entre el nervio trigémino en su zona de entrada de la raíz y una arteria: tipo 1: contacto simple; tipo 2: distorsión sin indentación; tipo 3: distorsión con indentación⁴.

seguidas de las petrosas superiores (20-42 %) y pontinas transversas (47-67 %). Excepcionalmente, se ha descrito compresión por aneurisma, dolicomegabasilar, angiomas y otras malformaciones^{1,4}.

La DCMV se indica en pacientes operables de cualquier edad y ante una NT refractaria con deterioro grave de la calidad de vida. Fue creada por Gardner en 1959 y Jannetta introdujo el microscopio quirúrgico en 1967.

Procedimiento. Se realiza una incisión cutánea retroauricular del lado afecto, a 2 cm del conducto auditivo externo, que se extiende desde el asterión hasta la mastoides y la ranura digástrica, seguida de una craniectomía mediante fresado de diámetro 2-3 cm hasta identificar el seno sigmoide. Se realiza una pequeña apertura dural retrosigmoidea lineal de 1,5-2 cm de longitud y se procede a vaciar de líquido cefalorraquídeo (LCR) las cisternas. Se identifica con el microscopio el complejo estatoacústico/facial, que es monitorizable. Seccionando la aracnoides, se profundiza hasta ver el trigémino en su emergencia pontina. Una vez localizado el trigémino, debe buscarse una arteria que lo comprima: arteria cerebelosa superior, arteria cerebelosa anteroinferior, etc. (**Figura 3**)⁴. En la NT de rama V3 se recomienda disecar hasta el origen del nervio glossofaríngeo para valorar su compresión, pues es habitual la confusión diagnóstica entre la NT de la rama V3 y la neuralgia del nervio glossofaríngeo.

Eficacia. Un metaanálisis ha analizado 5.149 cirugías. El alivio es inmediato en el 92 % (75-98 %) y mantenido en un 77 % (62-89 %), con remisión completa del dolor

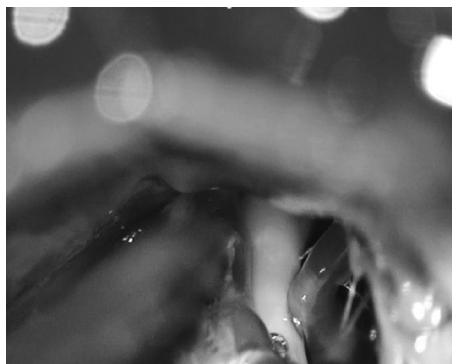


Figura 3. Conflicto de tipo 3 entre la arteria cerebelosa anteroinferior y la zona de entrada de la raíz del trigémino en un paciente con neuralgia del trigémino refractaria y separación de ambos mediante microdisector.

Cortesía del Dr. Rodríguez, Servicio de Neurocirugía del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

sin fármacos más allá de los 20 años y una tasa de recurrencia anual del 1-2 %, que suele acontecer en los 2 primeros años. Son factores predictivos de ineficacia o recurrencia⁴ (**NE-IV**) los siguientes:

- NT refractaria con rasgos atípicos: tasa de recurrencia del 60 %.
- Tipo de conflicto: 88-90 % en el tipo 3, 78 % en el tipo 2 y 58-60 % en el tipo 1; o conflicto venoso.
- Pacientes sometidos a procesos ablativos percutáneos previos: eficacia del 42 %.
- Evolución de la NT superior a 8 años.
- Coexistencia de dolor paroxístico lancinante (Burchiel 1) con dolor crónico urente (Burchiel 2). Este último indica daño del nervio y suele persistir tras la DCMV.

Seguridad. La tasa de complicaciones es del 10-23 %. Las complicaciones menores y transitorias (2-7 %) incluyen paresias de nervios craneales, hipoestesia y dolor urente. Son complicaciones mayores: disfunciones mayores de pares craneales (2 %), sobre todo hipoestesia trigeminal (2-10 %), parálisis facial (0-1 %), diplopia (0,5-1 %), inestabilidad/ataxia (0,8-4,5 %) e ictus (0,3 %). La mortalidad es del 0-1,2 % (edema, isquemia o hemorragia en fosa posterior). También existe riesgo de fuga de LCR y meningitis (2-17 %). Un estudio en el que se analizaron 1.326 DCMV muestra menor tasa de complicaciones en las unidades expertas en cirugía de la NT⁴ (**NE-IV**).

2.2.1.2. Descompresión microvascular en la neuralgia del trigémino clásica refractaria (conflicto de tipo 1) y neuralgia del trigémino idiopática refractaria

Procedimiento. Aunque se suele realizar un procedimiento de ablación percutánea, en pacientes menores de 60 años se puede plantear la DCMV, debido a la existencia de conflictos neurovasculares no observados en la RM o a la presencia de adherencias aracnoideas⁴.

Eficacia. Semejante a la de la NT clásica con conflicto de tipo 2-3, pero a los 6 años decae a un 47 %. Por ello, ante la ausencia de conflicto durante la cirugía, se proponen técnicas complementarias en la DCMV en estudios que engloban unos 150 pacientes:

- **Disección aracnoidea:** consiste en liberar adherencias en la cisterna prepon-tina, que están presentes hasta en un 24-100 % de los casos.
- **Neurocombing (*nerve combing*, *nerve brushing* o *neurólisis interna*):** consiste en la disección de los fascículos de la raíz y muestra una eficacia del 82-86 % en 1 año de seguimiento, con una tasa de recurrencia en 2 años del 4-10 % e hipoestesia como principal secuela (16-80 %).
- **Otras:** rizotomía parcial de la raíz sensitiva, tractotomía trigeminal pontina y neuropraxia trigeminal.

2.2.2. Técnicas ablativas percutáneas

Estas técnicas consisten en la realización de una punción lateralmente a la comisura labial utilizando como referencias el trago y la línea media pupilar. Se realizan bajo radioscopia intraoperatoria, sedación y monitorización, por riesgo de hipertensión arterial. Se utiliza una proyección de Waters con rotación de 30° de la cabeza. En el ángulo anterosuperior de la rama ascendente del maxilar inferior se localiza el foramen oval, y la aguja debe canalizarlo para introducir un electrodo (termocoagulación), una sonda para inflar un balón (compresión con balón) o una cánula de inyección de sustancias (gangliólisis)²⁻⁴.

2.2.2.1. Termocoagulación por radiofrecuencia del ganglio de Gasser

Procedimiento. La termocoagulación fue desarrollada por Sweet en 1974. Una vez introducido el electrodo por el foramen oval, se realiza una proyección en perfil (**Figura 4**). Tras confirmar su correcta localización, se procede a la retirada de la sedación, esperando un tiempo hasta que el paciente pueda colaborar óptimamente en un test sensitivo y poder determinar qué fibras trigeminales estimula la punta activa del electrodo, para posteriormente realizar la termocoagulación de las ramas V2 y/o V3, según el caso, preservando la rama V1, en la que la termocoagulación no está indicada, excepto si se monitoriza intraoperatoriamente esta rama^{1,3,4}. El test sensitivo realiza un estímulo a 50 Hz que provoca parestesias cutáneas en las ramas trigeminales que se desea someter a la termocoagulación. Cuando la posición del electrodo es correcta, se realiza la radiofrecuencia térmica. Si las parestesias se provocan en un área diferente, se rectifica el electrodo.



Figura 4. Radioscopia. Canalización del foramen oval con electrodo de termocoagulación emplazado en el ganglio de Gasser.

Cortesía del Dr. Rodríguez, Servicio de Neurocirugía del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

Eficacia. La eficacia inicial en una revisión de 7.483 casos es del 94 % (81-98 %) y la recurrencia es del 20-37 % en 9 años de seguimiento.

Seguridad. Las complicaciones descritas incluyen: parestesias (11-93 %), anestesia dolorosa (0,5-25 %), alteración del reflejo corneal (1-35 %), queratitis (0-20 %), disestesias (1-24 %), debilidad maseterina (4-65 %), diplopia (0,2-4 %), alteración auditiva (0-27 %), lagrimal (20 %) y salivatoria (20 %), y meningitis (0,3 %). La mortalidad es del 0-0,2 %.

2.2.2.2. Compresión percutánea con balón del ganglio de Gasser

Inicialmente, Taarnhöf y Shelden la realizaron por craneotomía, pero Mullan y Lichten la efectuaron por primera vez por vía percutánea en 1983; de ahí que se la denomine *técnica de Mullan*.

Procedimiento. Se utiliza una aguja de 15 G con una guía interna (set de Cook) bajo anestesia general, pues no precisa la colaboración del paciente^{1,4}. Se introduce una sonda con balón Fogarty número 4 y se procede al hinchado del balón con contraste hasta 0,7-0,75 cc de volumen y 650-950 mm Hg de presión, con lo que se obtiene una visualización radioscópica del balón en forma de pera invertida o de reloj de arena en el *cavum* de Meckel (**Figura 5**). Se mantiene la compresión entre 60-120 segundos y después se deshincha el balón.

Eficacia. La eficacia inicial en una revisión de 1.404 procedimientos fue del 96 % (82-100 %), con una tasa de recurrencia del 32 % en 5 años.

Seguridad. El hinchado del balón puede comportar bradicardia y crisis de hipertensión arterial con valores que pueden llegar a emergencia hipertensiva.

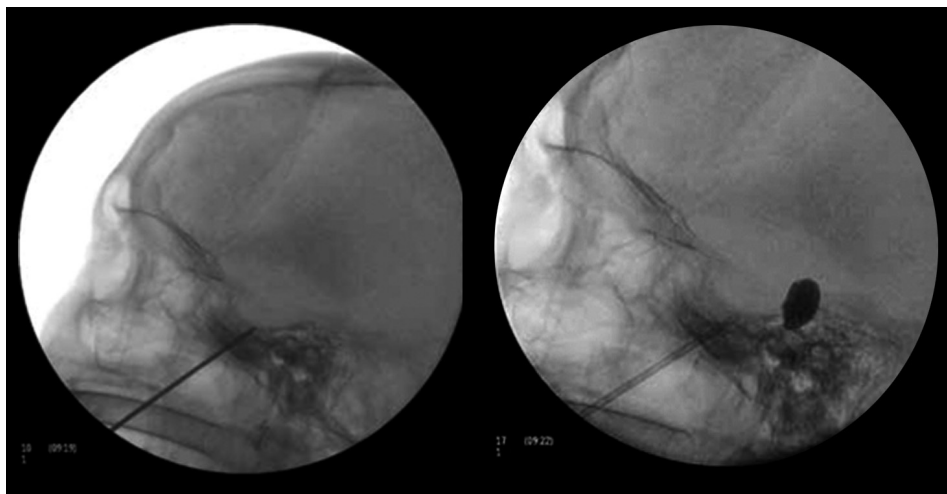


Figura 5. Radioscopia. Canalización del foramen oval y balón hinchado en el *cavum* de Meckel.

Cortesía del Dr. Rodríguez, Servicio de Neurocirugía del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

Como complicaciones se han descrito hipoestesia trigeminal (4-77 %) y debilidad masticatoria (50-66 %). La mortalidad es del 0,02 %. La tasa de anestesia corneal es la más baja de todos los procedimientos percutáneos, por lo que es la técnica de elección en la NT de rama V1. Esta técnica es la que menos asocia anestesia dolorosa, disestesias o dolor neuropático por desaferentización, por lo que se indica en casos ya tratados con termocoagulación o presencia de dolor continuo de tipo Burchiel ^{2,3,4} (**NE-III**).

2.2.2.3. Rizotomía percutánea retrogasseriana mediante glicerol (gangliólisis)

Procedimiento. Desarrollada por Hakanson en 1981, consiste en la inyección de 0,2-0,5 cc de glicerol anhidro al 99,9 % con una aguja espinal de 20 G a través del foramen oval, con anestesia local. El glicerol es un agente no neurolítico que produce un bloqueo prolongado del nervio, disminuyendo la actividad excitatoria de las fibras nerviosas^{1,4}.

Eficacia. Un metaanálisis con más de 1.300 procedimientos mostró una eficacia menor a la de la técnica de Mullan y la termocoagulación. Además, el dolor puede tardar en mejorar 7-19 días, el fracaso inicial es elevado y la tasa de recurrencia es mayor. Puede indicarse en la NT refractaria de rama V1 y en bilaterales por esclerosis múltiple.



2.2.3. Otras técnicas quirúrgicas

En este grupo describiremos las técnicas de neuromodulación quirúrgica, tanto periférica como central, y la cirugía estereotáxica.

2.2.3.1. Técnicas de neuromodulación quirúrgica

2.2.3.1.1. Neuromodulación periférica

Se incluyen en este apartado las siguientes técnicas:

- **Estimulación de ramas terminales del nervio trigémino.** Se aplica en la NT refractaria de rama terminal (nervio supraorbitario e infraorbitario).
 - **Procedimiento.** Se realiza un bloqueo anestésico de la rama afecta y, si es eficaz, se procede a su estimulación. El electrodo subcutáneo se emplaza en el orificio de salida de la rama y se comprueba su eficacia ante de implantar el generador^{4,5}.
 - **Eficacia.** Es inicialmente del 80-100 %, pero en un 80 % de los casos decae tras 24 meses.
- **Estimulación del tracto trigeminal:**
 - **Procedimiento.** Existen dos abordajes: *a)* el de Shelden (1967), semejante a las técnicas percutáneas, que consiste en la introducción de un electrodo monopolar cilíndrico a través del foramen oval; *b)* el de Meyerson (1980), mediante abordaje por craneotomía subtemporal, suturando un *pad* con dos electrodos a la duramadre que envuelve el ganglio de Gasser, conectados por cable a un generador ubicado a nivel subclavicular.
 - **Eficacia.** Una revisión de 233 pacientes muestra una reducción inicial del dolor en el 80-92 % de los pacientes, pero decae en torno al 48 % en el seguimiento. Puede plantearse en la NT refractaria secundaria a esclerosis múltiple o en neuropatías trigeminales dolorosas. Consigue una reducción mayor del 50 % del dolor en un 45-75 % de los pacientes en estudios que incluyen unos 100 pacientes con seguimiento de 3-40 meses.
 - **Seguridad.** Se han descrito convulsiones relacionadas con la intensidad de la estimulación (12 %) y trastornos cognitivos.

2.2.3.1.2. Neuromodulación central

Se incluyen en este apartado las siguientes técnicas:

- **Estimulación cortical motora:**

- **Procedimiento.** Se localiza el área de la mano mediante potenciales evocados somatosensoriales intraoperatorios. Los electrodos se fijan a nivel epidural o subdural (**Figura 6**). Tras verificar su correcto emplazamiento y funcionamiento, se conectan a un generador subclavicular mediante tunelización subcutánea del cable^{4,5}.
- **Eficacia.** Tsubokawa la aplicó para el tratamiento del dolor talámico en 1990. La estimulación mediante electrodos en el córtex motor contralateral se realiza en la NT refractaria tratada con otras cirugías previas, la neuropatía trigeminal dolorosa y el dolor neuropático central.

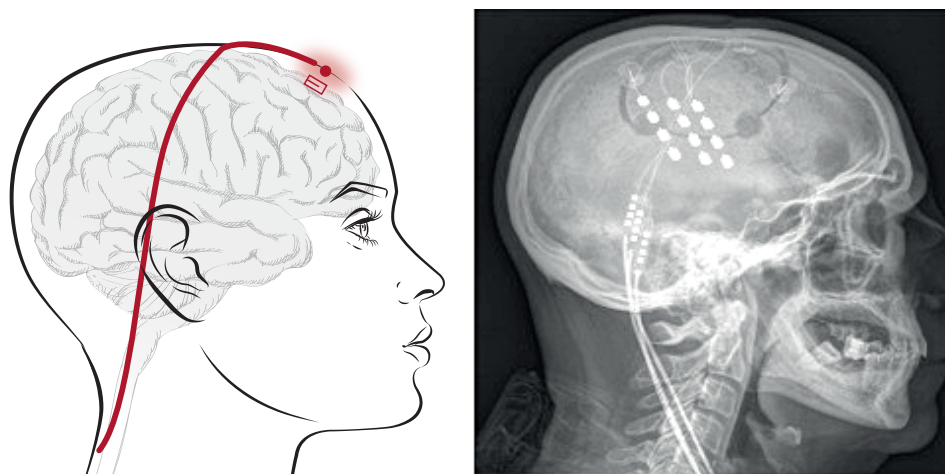


Figura 6. Radiografía de cráneo con placa de electrodos en el córtex motor.

Cortesía del Dr. Albar, Servicio de Neurocirugía del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

- **Estimulación cerebral profunda (ECP).** Son pocas las experiencias de ECP en pacientes con NT refractaria. Son casos de NT refractaria secundaria a esclerosis múltiple, posherpética o desaferentización. En otras ocasiones, se habla de "NT intratable" sin más información^{4,5}.
 - **Procedimiento.** La diana es el núcleo ventroposteromedial del tálamo (**Figura 7**) o la sustancia gris periventricular/periacueductal, o ambos. En casos de NT refractaria de rama V1, la diana es el hipotálamo posterior, como en la CR.
 - **Eficacia.** A pesar de la heterogeneidad de las entidades incluidas, procedimientos, dianas y seguimientos, la eficacia de la ECP en la reducción del dolor es del 37-75 % en un seguimiento de 1-30 meses en los 70 casos publicados.

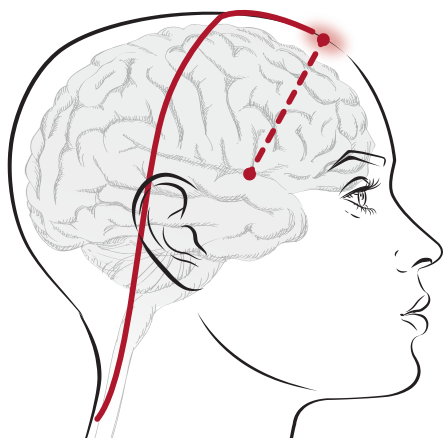


Figura 7. Radiografía de cráneo con electrodo implantado en el núcleo ventroposteromedial del tálamo.

Cortesía del Dr. Albar, Servicio de Neurocirugía del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

2.2.3.2. Cirugía estereotáxica

Procedimiento. Fue utilizada por primera vez por Leksell en 1971. Las dosis aplicadas de 50-97 G son seguras y se focalizan en los 3 mm proximales de la zona de entrada de la ZER.

Eficacia. La eficacia se manifiesta entre 2 semanas y 2 meses después, y es máxima al quinto mes. Una revisión con 65 estudios (6.461 pacientes) tratados con diferentes modalidades de cirugía estereotáxica informa de la siguiente eficacia de las técnicas de cirugía estereotáxica: Gamma Knife 53 %; acelerador lineal 49 % y CyberKnife 56 %. La tasa de recurrencia es del 24-32 %. Dos estudios han informado de que un 30-45 % de los pacientes tratados persistieron sin dolor ni fármacos durante un seguimiento de 10 años⁴. No obstante, dos metaanálisis con 13 estudios (1.353 pacientes) muestran que la DCMV es más eficaz a corto y a largo plazo (96 %) que la cirugía estereotáxica (71 %). Asimismo, la DCMV presenta menos complicaciones y tasa de recurrencia, y es más barata.

Seguridad. El efecto adverso más frecuente es la hipoestesia trigeminal (10-42 %). Otros son disestesia, parestesias, sequedad ocular, dolor por desaferentización y queratitis.

2.3. Algoritmo quirúrgico en la neuralgia del trigémino refractaria

Las tasas de eficacia en el control inmediato del dolor están ajustadas entre todas las técnicas quirúrgicas (90-95 %), pero la que consigue mayor control del dolor a largo plazo es la DCMV, pues la eficacia de las técnicas ablativas percutáneas sostenida se reduce un 50 % a los 5 años en general. Por ello, a pesar de ser más cruenta, se debe plantear la DCMV como primera opción quirúrgica en la mayoría de los pacientes con NT refractaria clásica. La **figura 8** plantea el algoritmo de decisión quirúrgica en la NT refractaria clásica propuesto por el GECSSEN¹⁻⁴ (**NE-I**). Otras técnicas (neuromodulación, cirugía estereotáxica) se deben plantear en pacientes con NT refractaria no clásica o con NT refractaria clásica y contraindicación para la DCMV.

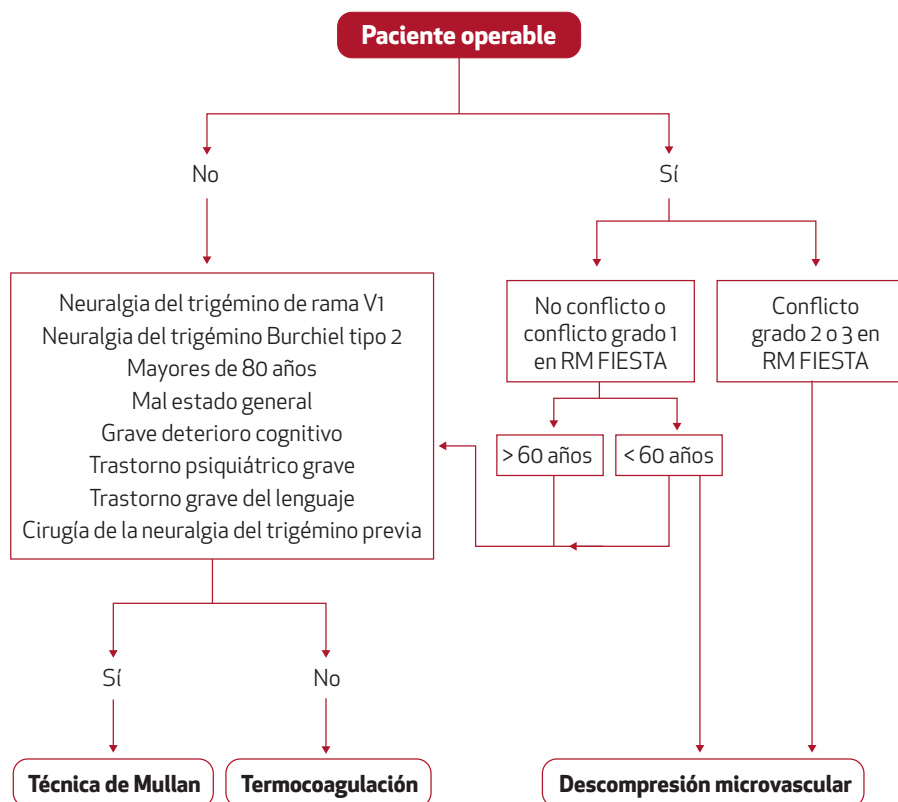


Figura 8. Algoritmo de decisión quirúrgica en la neuralgia del trigémino refractaria clásica propuesto por el Grupo de Estudio de Cefaleas de la Sociedad Española de Neurología (GECSSEN).



3. CIRUGÍA DE LA CEFALEA EN RACIMOS CRÓNICA REFRACTARIA

3.1. Criterios quirúrgicos

El tratamiento de un paciente con CR crónica refractaria es un desafío complejo para cualquier clínico por su devastador impacto en los pacientes. La European Headache Federation (EHF) define la CR crónica refractaria como aquella en la que no hay respuesta a tres fármacos preventivos de eficacia constatada y persisten al menos tres ataques semanales con impacto en la calidad de vida a pesar de un tratamiento sintomático óptimo. Recientemente, un estudio español ha demostrado que aproximadamente dos tercios de los pacientes con CR crónica presentan criterios de CR crónica refractaria.

3.2. Técnicas quirúrgicas

3.2.1. Neuromodulación de los nervios occipitales

La neuromodulación o estimulación de los nervios occipitales inhibe las fibras C y A delta en el complejo trigémino-cervical. También se ha demostrado su acción a nivel central mediante estudios de PET-FDG que muestran que consigue la normalización de áreas corticales hipermetabólicas del procesamiento del dolor en la CR crónica refractaria⁵.

Procedimiento. El procedimiento de implantación es mínimamente invasivo, rápido y seguro cuando se realiza por personal experimentado. Habitualmente se realiza en dos fases⁶:

- **Fase de prueba (15-30 días).** Con el paciente sedado en decúbito prono, se implantan dos electrodos de ocho contactos cada uno guiados por escopia o ultrasonidos. Si esta fase es efectiva (> 50 % disminución del dolor), se pasa a la siguiente (**Figura 9**).
- **Fase definitiva.** Con sedación o anestesia general se implantan los electrodos y el generador definitivo, preferiblemente a nivel infraclavicular (se evitan recorridos largos del cable por sus mayores complicaciones) o abdominal, aunque también pueden ubicarse a nivel glúteo. Ya en la habitación, se procede a la programación de la estimulación de los nervios occipitales y a la educación del paciente para que regule los distintos programas de neuromodulación según sus necesidades mediante un mando inalámbrico. Los estimuladores permiten que el paciente se autogestione el ancho de pulso, frecuencia, amplitud y polaridad (**Figura 10**).

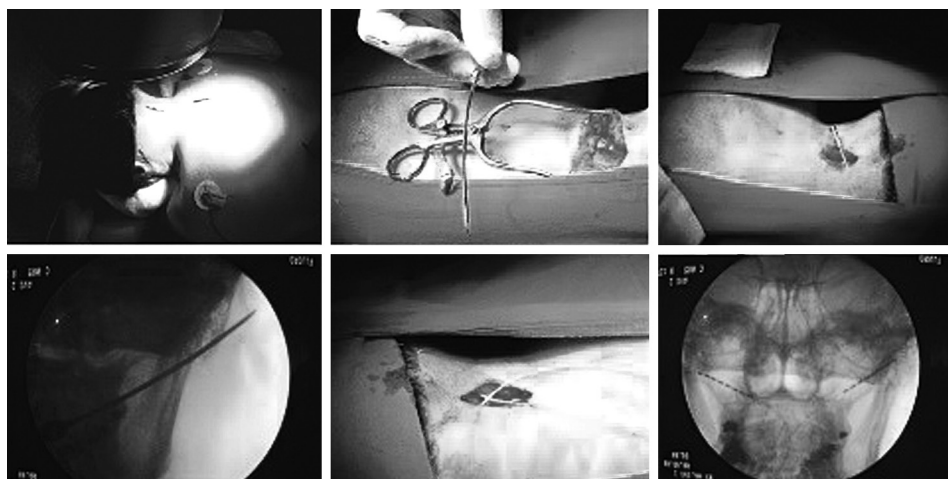


Figura 9. Neuromodulación de los nervios occipitales.

Paciente sedado o anestesiado en decúbito prono. Abordaje medial con implante bilateral guiado por escopia. Se curva la aguja ligeramente y se debe evitar traspasar la piel de la región mastoidea.

Cortesía del Dr. Paz, Servicio de Neurocirugía del Hospital Universitario La Paz, Madrid.



Figura 10. Estimulador para neuromodulación de los nervios occipitales.

Izquierda: electrodos, generador y mando inalámbrico. Derecha: parámetros de ajuste de estimulador.

Eficacia. En un ensayo clínico doble ciego de 150 pacientes con CR crónica refractaria, se ha constatado una reducción significativa de la frecuencia e intensidad de los ataques en los dos grupos estudiados, uno sometido a estimulación al 30 % y otro al 100 %. Se consideró placebo el grupo del 30 %, dado que no podía haber un grupo ciego por la parestesia inherente a su uso⁷. La extensión de este ensayo,



con un seguimiento de hasta 8 años, confirma la eficacia y seguridad de esta técnica a largo plazo. Además, en diversas series abiertas han sido incluidos más de 500 pacientes¹⁻³. Una revisión sistemática con metaanálisis estima la tasa de respuesta de este procedimiento en un 57 %⁷. Otra revisión estima tasas del 35-90 %, aunque insiste en que la diferencia podría radicar en la falta de homogeneidad en la técnica quirúrgica⁸. Un reciente estudio ha mostrado como predictores de mala respuesta un debut precoz, el tabaquismo y una marcada estacionalidad⁹.

Seguridad. Está condicionada por la experiencia del equipo quirúrgico. Las tasas de efectos adversos son del 10-60 %, pero de carácter leve^{5,8}. El registro MAUDE, que incluye 11.000 dispositivos implantados durante 10 años, informa de un 11 % de complicaciones, ninguna de ellas grave. Suelen relacionarse con el *hardware* (migración del electrodo, batería, etc.), infecciones y eventos relacionados con la estimulación como disestesias o parestesias. Un 66-100 % de los pacientes recomendarían este sistema a otro paciente⁵. Las guías europeas reconocen su eficacia moderada, pero no recomiendan su implantación por su perfil de efectos adversos frecuentes. No obstante, recomiendan discutir con el paciente su implantación, por su carácter menos invasivo respecto a la ECP¹⁰.

3.2.2. Estimulación cerebral profunda

Procedimiento. Consiste en la implantación de uno o dos electrodos en el hipotálamo, conectados mediante cableado a un generador insertado en el área paraumbilical o infraclavicular⁵. No obstante, se han propuesto distintas dianas de estimulación, todas ellas con buenos resultados: el hipotálamo posterior, el área tegmental ventral y el fascículo mamilotalámico⁵.

Técnica quirúrgica⁵. Se inicia mediante la colocación de un marco de estereotaxia y, posteriormente, se realiza una tomografía computarizada (TC) craneal, donde se ubican marcas de estereotaxia que localizan el hipotálamo (**Figura 11**). A continuación, se fusionan las imágenes obtenidas mediante la TC craneal con las de la RM cerebral realizada previamente en el neuronavegador, obteniendo así el mejor punto de abordaje y trayecto para dirigir el electrodo a la diana seleccionada, lo que se hace a través de un orificio frontal de trepanación, y se tuneliza subcutáneamente el cableado desde el orificio de trepanación hasta el área paraumbilical o infraclavicular (**Figura 11**), donde se coloca el generador. Posteriormente, en la consulta hay que ajustar los parámetros de estimulación de manera gradual (p. ej., 0,2 mA/mes) según la respuesta y tolerancia del paciente, pudiéndose considerarse una amplitud terapéutica a partir de 1 mA y sin exceder los 3 mA.

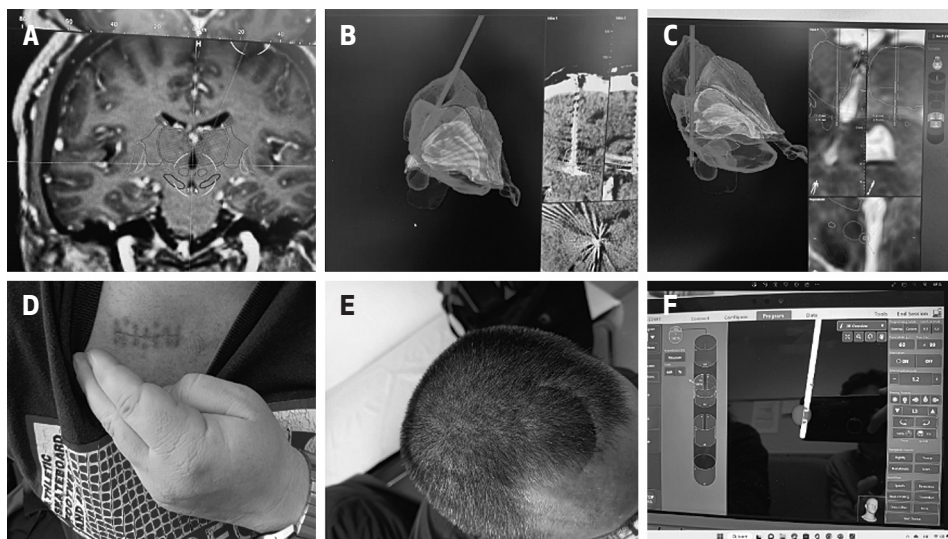


Figura 11. Estimulación cerebral profunda.

A. Programación de la diana. B. Tomografía computarizada con neuronavegador y con la diana ya implantada (C). D. "Bolsillo" infraclavicular con generador. E. Cicatriz de trépano. F. Programación en consulta.

Cortesía del Dr. Paz, Servicio de Neurocirugía del Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Eficacia. Solo existe un antiguo ensayo clínico aleatorizado, con resultados negativos por su mal diseño, que mostró una eficacia del 60 % en fase abierta a largo plazo⁷. Además, existen varios estudios observacionales con más de 100 pacientes en total, algunos con respuestas de hasta el 100 %⁷. La eficacia del procedimiento es de un 70-77 % de respondedores según tres metaanálisis, dos de ellos recientes con revisión sistemática.

Seguridad^{5,7}. Entre las complicaciones reflejadas en la literatura están la migración del electrodo (7 %), infecciones con necesidad de reintervención (4 %), déficits neurológicos (3 %), ataques de CR contralaterales (2 %) y una hemorragia cerebral (0,9 %). Existe un caso descrito de muerte en 2005 (hemorragia aneurismática con crisis hipertensiva que además recibió ergotamina, con electrodos posicionados adecuadamente) y otro paciente con una hemorragia asintomática que falleció por complicaciones respiratorias⁷. Entre las complicaciones menores figuran infección local (2 %) y hemorragia asintomática (0,9 %). Entre las complicaciones transitorias solucionables modulando parámetros de estimulación se encuentran diplopia, mareo, cambios en el apetito y en la esfera sexual (6 %).



3.2.3. Estrategias quirúrgicas sobre el ganglio esfenopalatino

El ganglio esfenopalatino es un conjunto de células parasimpáticas sin función sensitiva, con múltiples conexiones con los nervios trigémino y facial. Está implicado en la fisiopatología de la CR, principalmente en la inducción de los síntomas trigémino-autonómicos.

3.2.3.1. Radiofrecuencia del ganglio esfenopalatino ipsilateral al dolor

Procedimiento. Descrita por Salar *et al.* en 1987, esta técnica se realiza con el paciente en decúbito supino bajo sedación y escopia. Se inserta la aguja de radiofrecuencia en la fosa pterigomaxilar¹¹ y se despierta al paciente para estimular y confirmar la ubicación adecuada. La radiofrecuencia del ganglio esfenopalatino puede ser ablativa (térmica) o pulsada, y no existe consenso sobre la mejor opción¹¹. En la radiofrecuencia pulsada no hay un protocolo consensuado, aunque generalmente se realizan tres lesiones de 2 minutos a 45 voltios (**Figura 12**). Para la radiofrecuencia ablativa se realizan dos o tres lesiones entre 60 y 90 segundos a 80 °C. Se puede añadir un bloqueo con anestésico/corticoide y toxina botulínica.

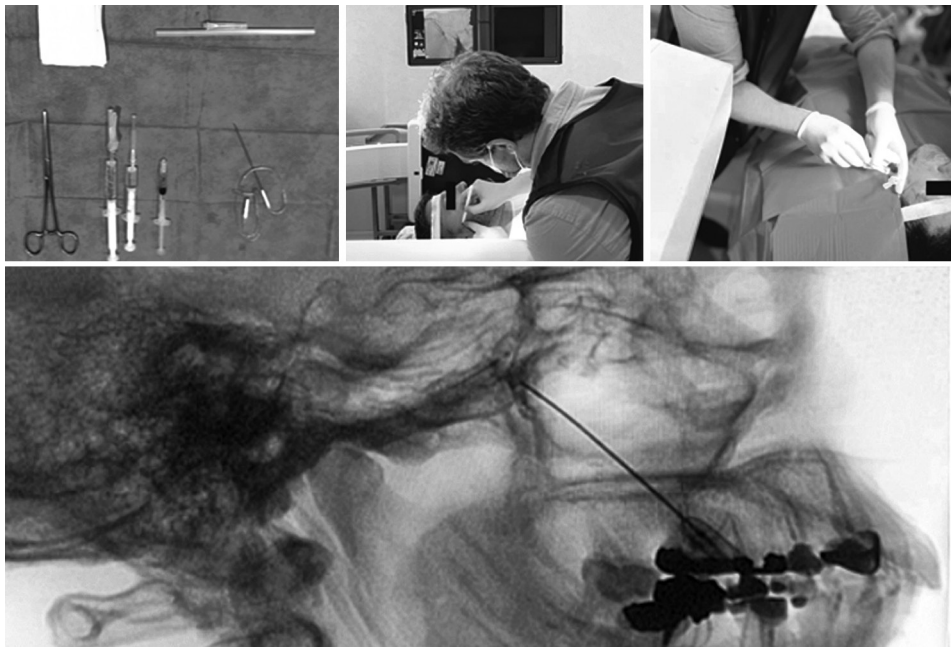


Figura 12. Radiofrecuencia ablativa.

Cortesía del Dr. Albar, Servicio de Neurocirugía del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

Eficacia. Existen solo series abiertas observacionales, con tasas de respuesta del 64-95 % y seguimientos prolongados, que muestran mayor eficacia en formas de CR episódicas¹¹. La técnica se puede repetir en caso de pérdida de efectividad.

Seguridad. En el 35 % de los pacientes se ha descrito empeoramiento transitorio de la CR, hematoma en el punto de inyección y parestesias faciales autolimitadas¹¹.

3.2.3.2. Estimulación del ganglio esfenopalatino ipsilateral al dolor

Procedimiento. El microestimulador implantable del ganglio esfenopalatino está individualmente diseñado para implantarse en la fosa pterigopalatina mediante una incisión transgingival (cirugía mínimamente invasiva de menos de 2 horas de quirófano). Se comunica con un mando a distancia inalámbrico y se alimenta por inducción, no precisando batería ni cableado. Este mando se aproxima a la mejilla y los parámetros de estimulación se ajustan de forma personalizada^{5,10}. En el momento de la redacción de este manual, este dispositivo no está disponible porque la empresa que lo comercializaba desapareció¹⁰.

Eficacia. Dos ensayos aleatorizados controlados con placebo estudiaron su efecto como tratamiento del ataque, uno con 28 pacientes y otro con 93^{5,8}, mostrando tasas de reducción del dolor a los 15 minutos del 62 % y 67 % (34 % con resolución completa), respectivamente, datos comparables al sumatriptán subcutáneo. La eficacia como tratamiento del ataque se mantiene durante 24 meses en el 45 % de los pacientes. Sorprendentemente, en uno de los dos ensayos se observó una reducción del número de ataques y de su intensidad en el 68 % de los pacientes tras 12 meses de fase abierta, y se prolongó a 24 meses en el 33 % de los pacientes. Es decir, eficacia preventiva. No obstante, el segundo ensayo no observó esta eficacia preventiva^{5,8}.

Seguridad. El 15 % de los problemas se relacionan con el dispositivo (revisión del estimulador, explantación), un 81 % parestesias transitorias maxilares y un 6 % infecciones⁷.

3.3. Algoritmo quirúrgico

Por su rapidez y carácter poco invasivo puede plantearse la radiofrecuencia del ganglio esfenopalatino como primera opción ante la indisponibilidad actual del estimulador del ganglio esfenopalatino. Debido a su ineficacia, se deben consen-



Figura 13. Algoritmo propuesto para el tratamiento quirúrgico de la cefalea en racimos.

*Si hay disponibilidad (dispositivo no financiado por el Sistema Nacional de Salud). **No disponible actualmente.

suar con el paciente las opciones, planteándose la estimulación de los nervios occipitales como siguiente estrategia, por ser más segura que la ECP, a pesar de que la ECP es más eficaz y aunque los efectos adversos como la migración del electrodo, depleción de la batería e infecciones son frecuentes en la estimulación de los nervios occipitales¹⁰. Este algoritmo es aplicable a otras cefaleas trigémino-autonómicas (SUNCT, hemicráneas), aunque hay pocos reportes (Figura 13).

4. CIRUGÍA DE LA HIPERTENSIÓN INTRACRANEAL IDIOPÁTICA REFRACTARIA

4.1. Criterios quirúrgicos

El tratamiento de la HII se basa en la pérdida de peso y el manejo farmacológico con el objetivo de aliviar los síntomas y preservar la función visual. No obstante, los fármacos pueden tener poca eficacia, ser mal tolerados e incluso resultar insuficientes para casos con desarrollo rápido¹². Hasta un 3 % de los casos son fulminantes¹³. El tratamiento quirúrgico debe considerarse en casos de HII con síntomas visuales progresivos (papiledema de alto grado, agudeza visual central menor de 20/50 en el momento del diagnóstico y déficit campimétrico significativo) o cefalea grave refractaria a un tratamiento farmacológico óptimo¹³.

No existe hasta el momento ninguna guía que establezca las indicaciones quirúrgicas basándose en la evidencia, si bien cabe destacar que el GECSN elaboró en 2023 un Documento de Consenso sobre el diagnóstico y tratamiento de los trastornos de la presión intracraneal en el que ya se asignaron niveles de evidencia y grados de recomendación¹⁴. Por tanto, la elección del tratamiento depende de la disponibilidad y experiencia de cada centro hospitalario. Una revisión sistemática de estudios observacionales publicada en 2017 y ampliada en 2020, que incluyó un total de 825 pacientes, comparó las principales intervenciones quirúrgicas^{15,16} con respecto a la mejoría en el papiledema, la cefalea y la afectación visual, así como sus complicaciones. Estas son la fenestración de la vaina del nervio óptico, las derivaciones de LCR y el *stenting* de senos venosos. La cirugía bariátrica está indicada en pacientes con obesidad grave, pero su descripción excede el contenido de este capítulo.

4.2. Técnicas quirúrgicas

4.2.1. Fenestración de la vaina del nervio óptico

Procedimiento. Consiste en realizar incisiones en la vaina del nervio para generar hendiduras por las que el LCR que rodea al nervio pueda drenar a la cavidad orbitaria y reducir así la presión. Puede realizarse por varios abordajes: transconjuntival, (medial o lateral, por ranura palpebral superomedial), transcraneal y transnasal^{15,17}. Se considera la intervención de elección en pacientes con HII refractaria con pérdida visual importante y cefalea mínima¹⁸, en mujeres embarazadas y casos de HII fulminante en los que no tiene acceso rápido a una derivación¹⁴.

Eficacia. Se describe mejoría en los campos visuales en un 64 %, de agudeza visual en un 67 % y del papiledema en un 95 %, mientras que la cefalea mejora solo en un 41 %. La tasa de fallos es de un 16 % (pacientes que tras mejorar precisan posteriormente otra intervención suplementaria, bien derivación o *stenting*).

Seguridad. La tasa de complicaciones es del 26 %, la mayoría son diplopia transitoria, con un 2 % de complicaciones graves: absceso conjuntival, neuropatía óptica traumática y síndrome de ápex orbitario¹⁶.

4.2.2. Válvulas y derivaciones peritoneales

Es la modalidad quirúrgica de primera elección en el 89 % de los casos¹⁶. Hay dos técnicas:



- **Derivación lumboperitoneal (DLP).** Permite regular el flujo del LCR estableciendo una conexión entre el saco tecal y la cavidad peritoneal. Se realiza bajo anestesia general. El dispositivo consta de tres componentes: catéter lumbar con entrada al saco tecal a nivel lumbar L2-L3, válvula programable en el tejido celular subcutáneo de la región infracostal y catéter peritoneal que se tuneliza a través del tejido celular subcutáneo con entrada paraumbilical.
- **Derivación ventriculoperitoneal (DVP).** Se realiza con el paciente en decúbito supino bajo anestesia general y con la cabeza lateralizada a la izquierda. Se practica una incisión en C frontal derecha y se trepana sobre el punto de Kocher derecho (**Figura 14**). Se realiza un minilaparotomía paraumbilical derecha hasta visualizar el peritoneo, que se deja referenciado con punto en bolsa

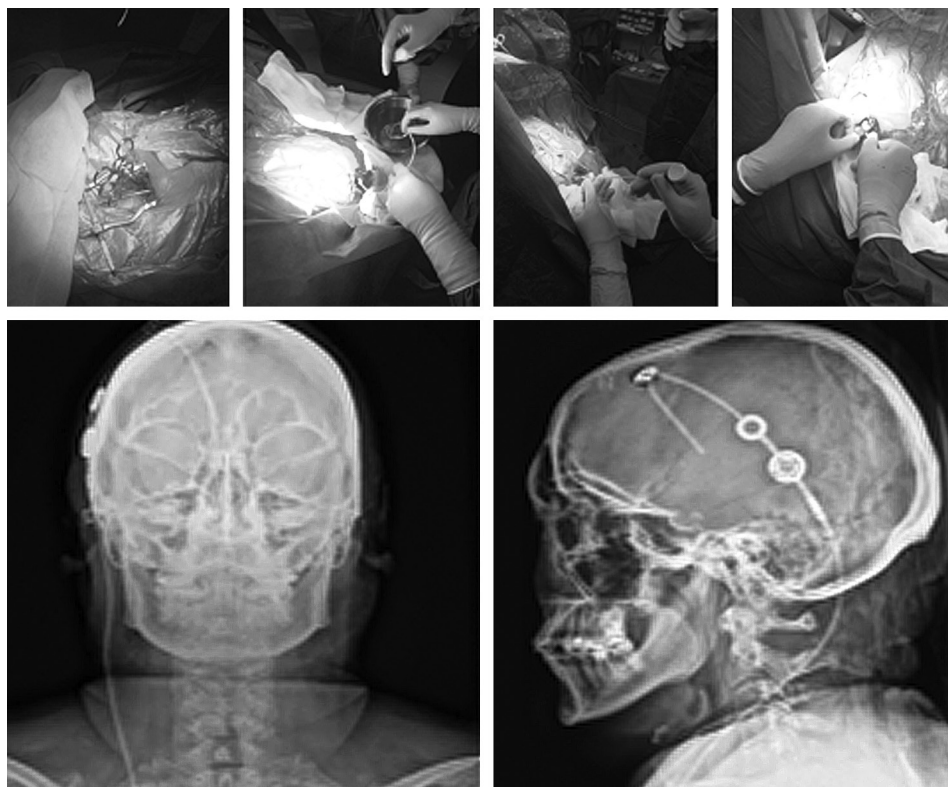


Figura 14. Derivación ventriculoperitoneal.

Imágenes intraoperatorias y radiografías finales de una paciente con hipertensión intracraneal idiopática.

Imágenes cedidas por el Servicio de Neurología y Neurocirugía del Hospital General Universitario Dr. Balmis, Alicante.

de tabaco, y se tuneliza el trayecto valvular, precisando de una incisión de descarga a nivel retroauricular derecho. Se coloca el sistema valvular ubicando la válvula a nivel retroauricular y se introduce el catéter ventricular. Se realiza la conexión al reservorio conectado en línea al sistema valvular. Se aprecia la salida de LCR a nivel distal y se introduce el catéter distal intraperitoneal.

La eficacia y la seguridad son comparables para ambas técnicas, con algunas diferencias:

- **Eficacia.** En ambas técnicas se han comunicado mejorías de la agudeza visual en el 55 % y de los campos visuales en el 66 %. Con respecto al papiledema, la mejoría es del 78 %, y la de la cefalea, de un 78 %⁴. Por otra parte, ambas técnicas presentan una alta tasa de revisiones por obstrucción de la válvula (43 %), pero la tasa de revisión por paciente es mucho mayor en la DLP que en la DVP (4 % vs. 1 %)¹⁵.
- **Seguridad.** La tasa de complicaciones es del 9 % e incluyen infección del *shunt*, herniación amigdalor, fuga de LCR y hemorragia cerebral por hiperdrenaje de LCR, y desarrollo de hipotensión intracraneal secundaria¹⁸.

La DVP se consideraba un procedimiento técnicamente más complicado comparado con la DLP, dada la dificultad de canulación de unos ventrículos laterales de tamaño normal o incluso más pequeños. En los últimos años el uso de imágenes para neuronavegación y estereotaxia mediante RM ha facilitado los procedimientos¹⁵ e igualado las diferencias de costes. Por ello, aunque dependerá de cada centro, en general se prefiere la DVP sobre la DLP, por su mejor tolerabilidad y perfil de complicaciones.

4.2.3. Stenting de senos venosos transversos

Pese a la incertidumbre acerca del papel de la estenosis de senos duros transversos en la fisiopatología de la HII, el *stenting* ha ido ganando terreno en el tratamiento de la HII refractaria al tratamiento médico¹³.

Procedimiento. Consiste en la realización de una angiografía venosa con manometría y medición del gradiente de presión a través del segmento estenótico bajo anestesia general (**Figura 15**). El acceso venoso puede ser femoral o a través de la vena yugular interna, y se administra heparina durante el procedimiento. Si la diferencia de presiones preestenosis y posestenosis es mayor de 8 mm Hg¹³, se implanta el *stent*. Puede requerir angioplastia con balón pre y/o posimplante del *stent*. El paciente ha de estar previamente tratado (al menos 5 días) con doble

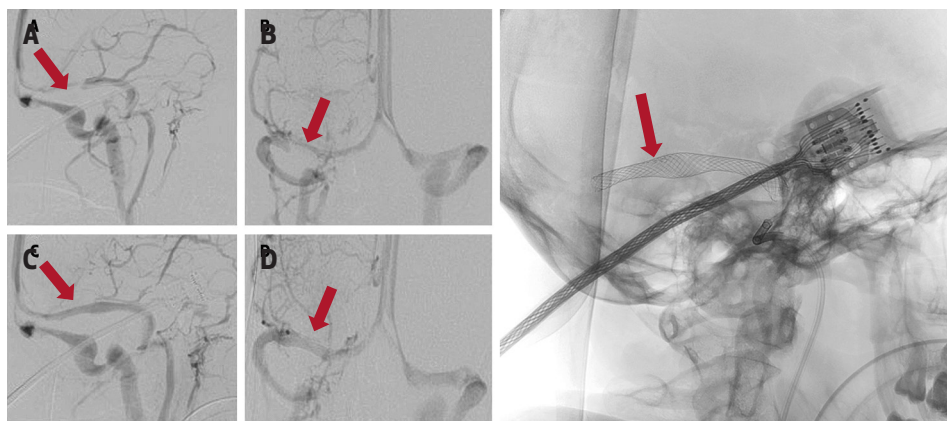


Figura 15. Stenting de senos venosos transversos: angiografía venosa.

A y B. Antes de la implantación del stent. C y D. Tras la implantación del stent.

antiagregación plaquetaria (ácido acetilsalicílico 100 mg más clopidogrel 75 mg), y esta se tiene que mantener durante 6 meses, seguida de antiagregación con ácido acetilsalicílico 100 mg a largo plazo.

Eficacia. Se ha informado de mejoría en la agudeza visual en el 65 % y de los campos visuales en un 75 %, así como una mejoría de la cefalea en el 77 % y del papiledema en un 98 %. Sin embargo, estos resultados están sujetos a un sesgo de selección y no existen datos a largo plazo. La tasa de fallos que precisan re-stenting o intervención suplementaria a los 12 meses es de un 13 %¹⁶.

Seguridad. La tasa de complicaciones se establece en un 9 %, la mayoría benignas y transitorias. La más frecuente es la cefalea frontal o retroocular ipsilateral a la localización del stent, probablemente por distensión dural, que se resuelve en horas o incluso semanas. Otras complicaciones poco frecuentes son pérdida auditiva transitoria e inestabilidad, sangrado retroperitoneal, hematoma cervical y fístula dural intracraneal. La tasa de complicaciones graves es de un 2 %^{15,16} e incluyen trombosis del stent (1 %), migración del stent, hematoma subdural, hematoma intracraneal (1 %) y un caso de muerte por hematoma cerebeloso bilateral con hidrocefalia obstructiva.

4.3. Algoritmo quirúrgico

Es difícil establecer recomendaciones, pues ninguno de los tratamientos quirúrgicos ha demostrado evidencias robustas de superioridad respecto al resto.

Sin embargo, según la presentación clínica, una intervención puede estar inicialmente más justificada que las otras. Una aproximación terapéutica podría ser la que se muestra en la **figura 16**.

Las tres técnicas no son excluyentes entre sí, de forma que, si una de ellas no es eficaz o hay un fallo tardío, puede recurrirse a otra. En general, la derivación de LCR (preferiblemente DVP) es la más usada, pues proporciona una mejoría rápida de la cefalea y los defectos visuales, pero tiene una alta tasa de fallos y complicaciones. La fenestración de nervio óptico es muy efectiva para detener el deterioro visual, pero apenas mejora la cefalea. Actualmente, el *stenting* de seno venoso presenta los mejores resultados con respecto a la mejoría de todos los síntomas, baja tasa de complicaciones y menor tasa de fallos que las derivaciones, pero solo está indicado si se demuestra la estenosis¹⁶.

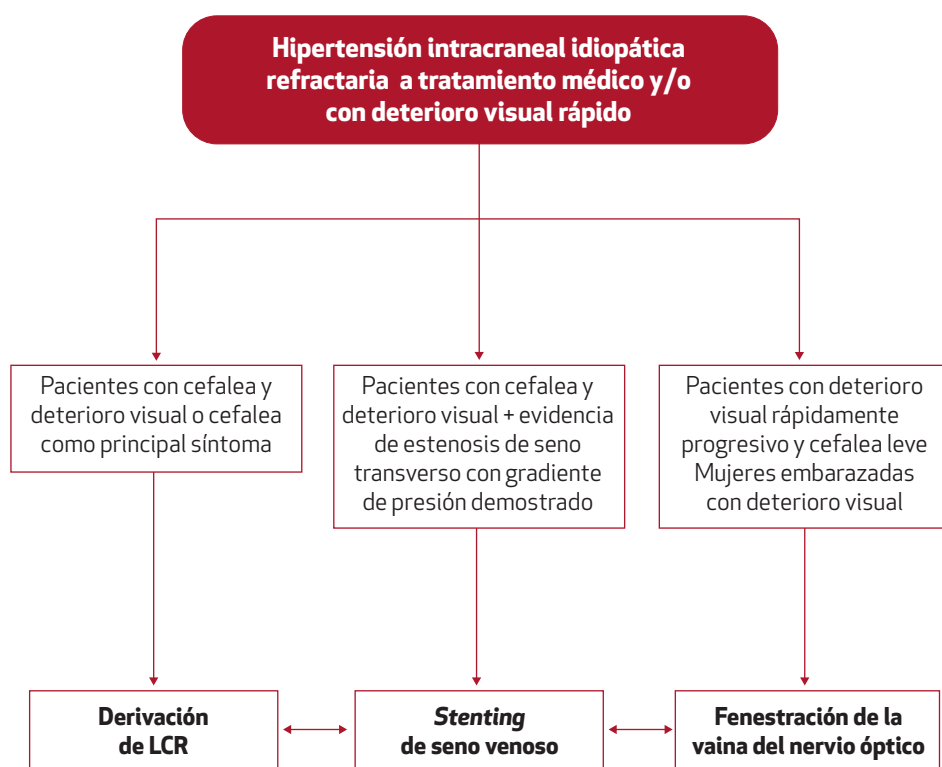


Figura 16. Sugerencia de algoritmo terapéutico para la hipertensión intracraneal idiopática refractaria.

LCR: líquido cefalorraquídeo.



5. CIRUGÍA DE LA HIPOTENSIÓN INTRACRANEAL ESPONTÁNEA REFRACTARIA

5.1. Criterios quirúrgicos

La HIE se produce por fugas de LCR clasificadas en los siguientes tipos: desgarros duros ventrales, fugas laterales (generalmente en la axila de las raíces nerviosas), divertículos menígeos, fístulas LCR-vena e indeterminados. El tratamiento inicial es conservador y consiste en la realización de parches hemáticos autólogos ciegos o dirigidos si se localiza la fuga, que consiguen resolver más del 50 % de los casos. No obstante, este tratamiento no resuelve las fístulas LCR-vena ni logra reparar todas las fugas. En caso de fallo de tres parches hemáticos autólogos, al menos uno de ellos dirigido, hay que plantear intervenciones específicas mediante técnicas endovasculares o reparación quirúrgica¹⁴.

5.2. Técnicas quirúrgicas

5.2.1. Tratamiento endovascular

Las técnicas avanzadas de imagen mediante mielografía combinada con mielo-TC dinámica han permitido aumentar la detección de fístulas LCR-vena (**Figura 17**).

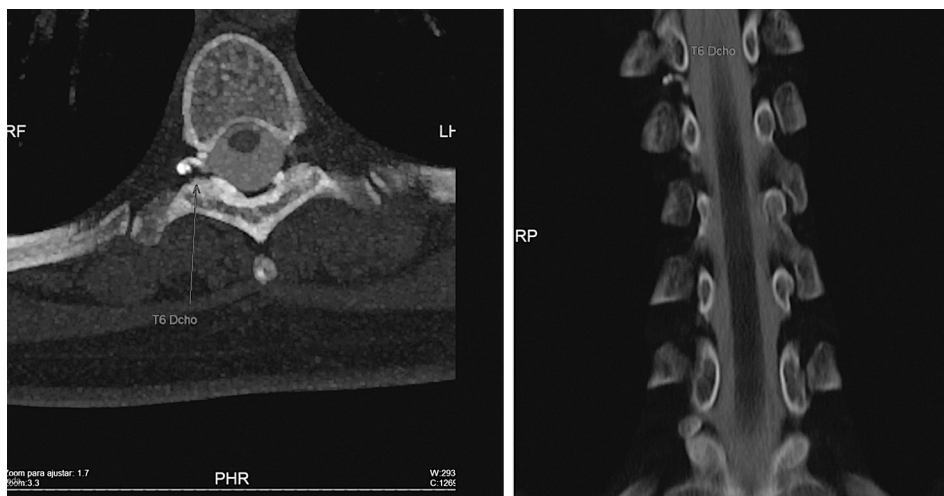


Figura 17. Fístula de líquido cefalorraquídeo-vena de localización T6.

Cortesía del Dr. Gallego, Sección de Neurorradiología del Hospital General Universitario Dr. Balmis, Alicante.

El tratamiento endovascular se realiza a través de la vena yugular hasta cateterizar la vena ácigos y alcanzar la vena paraespinal, en la que drena la fístula de LCR, y se la emboliza con un adhesivo para provocar su cierre (**Figura 18**). Suele estar a nivel torácico¹⁹.

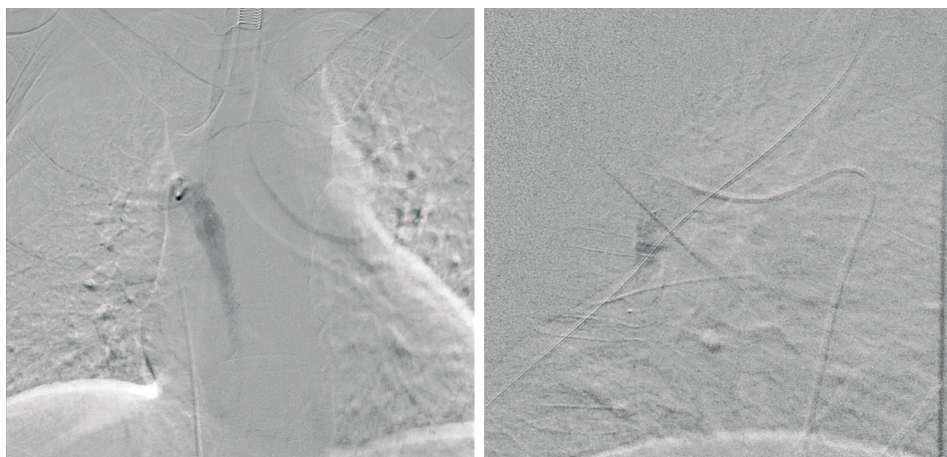


Figura 18. Embolización endovascular de la vena paraespinal a nivel de T6.

Cortesía del Dr. Gallego, Sección de Neurorradiología del Hospital General Universitario Dr. Balmis, Alicante.

5.2.2. Tratamiento quirúrgico

En los casos en que la oclusión de la fístula no es eficaz, puede cerrarse de forma microquirúrgica mediante ligadura o electrocoagulación (**Figura 19**).

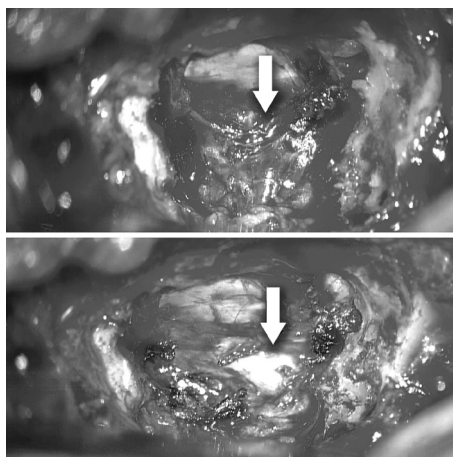


Figura 19. Arriba: vena paraespinal ingurgitada. Abajo: vena termocoagulada.

Cortesía del Dr. Nieto, Servicio de Neurocirugía del Hospital General Universitario Dr. Balmis, Alicante.



Una revisión reciente concluye que, cuanto más corto es el periodo de realización, mejor es el pronóstico, por lo que recomiendan que no se demore más allá de 12 semanas en caso de fallo de los parches hemáticos autólogos²⁰. La **tabla II** recoge los principales procedimientos quirúrgicos que requieren monitorización intraoperatoria¹⁴.

Tabla II. Principales procedimientos quirúrgicos que requieren monitorización intraoperatoria¹⁸

- Reparación directa del desgarro de la duramadre (cierre mediante sutura)
- Duroplastia (parche de sustituto dural biológico o sintético, o de músculo, para reforzamiento del cierre, o si los bordes de este no pueden ser afrontados)
- Alternativa a la duroplastia: adhesivo de fibrina
- Resección de osteofitos causales en roturas anteriores
- Ligadura quirúrgica de fístulas LCR-venosas
- Alternativa en fístulas LCR-venosas: adhesivo de fibrina
- Ligadura quirúrgica o clipaje de divertículos meníngeos o, más raro, quistes
- Cirugía de reducción de la duramadre

LCR: líquido cefalorraquídeo.

Con las técnicas microquirúrgicas actuales, tanto los desgarros ventrales como los laterales (p. ej., en el seno de divertículos) y las fístulas LCR-vena (generalmente también laterales), se pueden tratar con mínima invasión mediante abordaje dorsal a través de hemilaminectomía o fenestración interlaminar. Los desgarros de la duramadre ventral requieren abordaje transdural y separación de los ligamentos denticulados.

Bibliografía

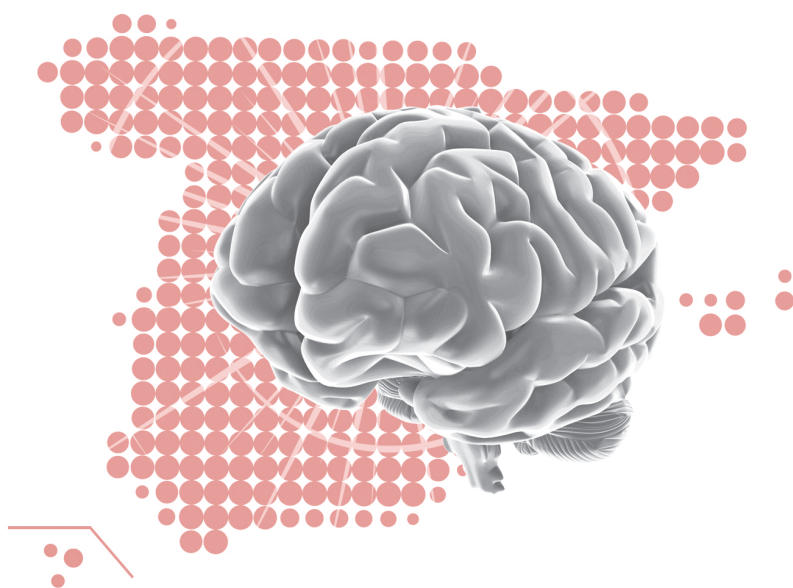
1. Latorre G, González-García N, García-Ull J, et al. Diagnosis and treatment of trigeminal neuralgia: Consensus statement from the Spanish Society of Neurology's Headache Study Group. *Neurologia*. 2023 Apr 26;S2173-5808(23)00027-5.
2. Bendtsen L, Zakrzewska JM, Abbott J, et al. European Academy of Neurology guideline on trigeminal neuralgia. *Eur J Neurol*. 2019 Jun;26(6):831-49.
3. Lambu G, Zakrzewska J, Matharu M. Trigeminal neuralgia: a practical guide. *Pract Neurol*. 2021 Oct;21(5):392-402.
4. Belvís R. Manual práctico de procedimientos invasivos y quirúrgicos en cefaleas y neuralgias. Barcelona: Ed. IM&C; 2018.

5. Belvís R, Irimia P, Seijo-Fernández F, et al. Neuromodulation in headache and craniofacial neuralgia: guidelines from the Spanish Society of Neurology and the Spanish Society of Neurosurgery. *Neurologia (Engl Ed)*. 2021 Jan-Feb;36(1): 61-79.
6. Díaz-de-Terán J, Membrilla JA, Paz-Solís J, et al. Occipital Nerve Stimulation for Pain Modulation in Drug-Resistant Chronic Cluster Headache. *Brain Sci*. 2021 Feb 13;11(2):236.
7. Membrilla JA, Roa J, Díaz-de-Terán J. Preventive treatment of refractory chronic cluster headache: systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2023 Feb;270(2):689-710.
8. Kurt E, Kollenburg L, van Dongen R, Volkens R, Mulleners W, Vinke S. The Untold Story of Occipital Nerve Stimulation in Patients With Cluster Headache: Surgical Technique in Relation to Clinical Efficacy. *Neuromodulation*. 2024 Jan;27(1):22-35.
9. Membrilla JA, Cuadrado ML, González-García N, et al. Clinical predictors of therapeutic failure of occipital nerve stimulation in refractory chronic cluster headache. *Cephalalgia*. 2024 May;44(5):3331024241254078.
10. May A, Evers S, Goadsby PJ, et al. European Academy of Neurology guidelines on the treatment of cluster headache. *Eur J Neurol*. 2023 Oct 1;30(10):2955-79.
11. Salgado-López L, de Quintana-Schmidt C, Belvis Nieto R, et al. Efficacy of Sphenopalatine Ganglion Radiofrequency in Refractory Chronic Cluster Headache. *World Neurosurg*. 2019 Feb 1;122:e262-9.
12. Toscano S, Lo Fermo S, Reggio E, et al. Un update on idiopathic intracranial hypertension in adults: a look at pathophysiology, diagnostic approach and management. *J.Neurol*. 2021; 268:3249-68.
13. Kabanovski A, Kisilevsky E, Yang Y, Margolin E. Dural venous sinus stenting in the treatment of idiopathic intracranial hypertension: A systematic review and critique of literature. *Surv Ophthalmol*. 2022;67:271-87.
14. García-Ull J, González-García N, Torres-Ferrús M, et al. Diagnóstico y tratamiento de los trastornos de la presión intracraneal: Documento de consenso del Grupo de Estudio de Cefaleas de la Sociedad Española de Neurología, Neurología. 2025;40(1):118-37.
15. Kalyvas AV, Hughes M, Koutsarnakis C, et al. Efficacy, complications, and cost of surgical interventions for idiopathic intracranial hypertension: a systematic review of the literature. *Acta Neurochir*. 2017; 159:33-49.
16. Kalyvas A, Neromyliotis E, Koutsarnakis C, et al. A systematic review of surgical treatments of idiopathic intracranial hypertension (IIH). *Neurosurg Rev*. 2021;44:773-92.
17. Xue X, Zhou Ch, Gao Y, et al. Optic nerve sheath fenestration for visual impairment in cerebral venous diseases. *Front. Neurol*. 2023;14:1065315.
18. Wang MTM, Bhatti MT, Danesh-Meyer HV. Idiopathic intracranial hypertension: Pathophysiology, diagnosis and management. *J Clin Neurosci*. 2022; 95:9-172.



19. Brinjikji W, Savastano LE, Atkinson JLD, Garza I, Farb R, Cutsforth-Gregory JK. A Novel Endovascular Therapy for CSF Hypotension Secondary to CSF-Venous Fistulas. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2021;42:882-7.
20. Häni L, Fung C, Jesse CM, et al. Outcome after surgical treatment of cerebrospinal fluid leaks in spontaneous intracranial hypotension. A matter of time. *J Neurol*. 2022;269:1439-46.

ANEXO



ANEXO I

Bloqueos anestésicos. Infiltración con onabotulinumtoxinA

A. López Bravo, J. Casas Limón y A. Jaimes

1. BLOQUEOS ANESTÉSICOS

Los bloqueos anestésicos de nervios pericraneales constituyen un procedimiento habitual para el tratamiento de pacientes con cefalea y dolor craneofacial. Proporcionan un alivio rápido del dolor que, por lo general, dura más que su efecto anestésico, incluso semanas o meses. Los anestésicos locales inhiben de forma reversible la descarga nociceptiva y la hiperexcitabilidad en neuronas de primer orden mediante el bloqueo de los canales de sodio dependientes de voltaje, reduciendo la sensibilidad periférica^{1,2}. A su vez, la convergencia anatómica y funcional entre los aferentes trigeminales y cervicales en el denominado *complejo trigémino-cervical* respalda la hipótesis sobre la modulación central del dolor de los bloqueos anestésicos³ (**Figura 1**).

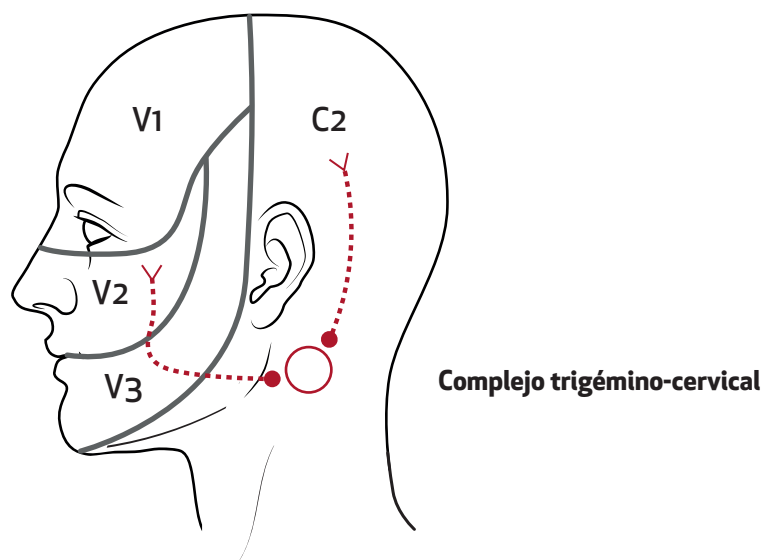


Figura 1. Convergencia anatómica y funcional de fibras cervicales y trigeminales en el complejo trigémino-cervical. Al bloquear la llegada de impulsos nociceptivos por los primeros nervios cervicales, el bloqueo anestésico de los nervios occipitales puede actuar sobre este complejo inhibiendo también la transmisión de las aferencias trigeminales.



1.1. Fármacos empleados en los bloqueos

Los bloqueos de nervios pericraneales se suelen llevar a cabo mediante la inyección de una solución anestésica. Se utilizan anestésicos que contienen un grupo amida (aminoamidas): lidocaína, mepivacaína, bupivacaína, prilocaína y ropivacaína. En el embarazo, la lidocaína se considera de clase teratogénica B, siendo por tanto de elección⁴⁻⁶ (**NE-IV**). La adición de corticoides se emplea principalmente en pacientes con cefalea en racimos y cefalea cervicogénica. Puede plantearse en aquellas cefaleas que no han respondido a la infiltración con anestésico, teniendo especial precaución en pacientes con diabetes o glaucoma, debido a los posibles eventos adversos locales y sistémicos⁷ (**NE-IV**). Los más empleados son: triamcinolona (10-20 mg), betametasona (2-6 mg), dexametasona (4 mg) y metilprednisolona (20-160 mg). Su administración debe evitarse en los bloqueos de ramas trigeminales por el riesgo de trastornos tróficos locales⁸ (**NE-IV**). El riesgo de complicaciones cutáneas depende de la cantidad y solubilidad del corticoide inyectado, siendo los agentes de alta solubilidad (metilprednisolona y betametasona) los agentes de elección para las inyecciones superficiales en tejidos blandos, por su menor potencial atrofógeno⁸. En la **tabla I** se detallan los principales fármacos empleados habitualmente.

1.2. Bloqueos de nervios occipitales (mayor, menor y tercero)

El bloqueo más utilizado en la práctica clínica y que cuenta con mayor evidencia es el del nervio occipital mayor (NOM). Como se ha comentado anteriormente, el bloqueo de los nervios occipitales reduce la entrada de impulsos nociceptivos hacia el núcleo caudal del trigémino y modula las aferencias dolorosas en el complejo trigémino-cervical⁹ (**NE-III**).

1.2.1. Indicaciones

En la **tabla II** se detallan las indicaciones del bloqueo del NOM en cefaleas y neuralgias, junto con sus niveles de evidencia y grados de recomendación.

El bloqueo del NOM ha demostrado ser eficaz en el *tratamiento agudo del ataque de migraña*, produciendo un alivio inmediato en la intensidad del dolor y otros síntomas asociados^{10,11}. Un estudio aleatorizado, controlado con placebo, ha evidenciado una eficacia similar a la administración intravenosa de dextetoprofeno y metoclopramida, y superior a la de placebo en los episodios de migraña en urgencias¹² (**NE-I**). También podría ser útil en aquellos pacientes que no han mejorado tras

Tabla I. Anestésicos y corticoides utilizados en los bloqueos de nervios pericraneales

Anestésicos locales			
Fármaco	Concentración	Latencia del efecto anestésico (min)	Duración del efecto anestésico (h)
Prilocaína	0,5-3 % (5-30 mg/ml)	2	1-3
Lidocaína	0,5-2 % (5-20 mg/ml)	3	1-2
Mepivacaína	0,5-2 % (5-20 mg/ml)	4	2-3
Ropivacaína	0,5-1 % (5-10 mg/ml)	4	4-6
Bupivacaína	0,25-0,5 % (2,5-5 mg/ml)	5	6-8
Corticoides			
Fármaco	Equivalencia con triamcinolona 1 mg (mg)	Vida media plasmática (min)	Vida media biológica (h)
Triamcinolona	1,0	300	12-36 (intermedia)
Metilprednisolona	1,0	180	12-36 (intermedia)
Betametasona	0,15	100-300	36-72 (larga)
Dexametasona	0,19	100-300	36-72 (larga)

Adaptada de Belvis *et al.*⁶ y Blumenfeld *et al.*⁴

la administración de metoclopramida intravenosa¹³. Puede, además, ser efectivo en pacientes con auras prolongadas o persistentes¹⁴⁻¹⁷ (**NE-IV; GR-GECSN**).

Varios ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo han demostrado su eficacia en la *prevención de la migraña crónica* (**GR-A**)¹⁸⁻²⁵ (**NE-I**). Asimismo, podría ser útil como tratamiento de transición cubriendo el periodo de latencia de otras terapias preventivas o como tratamiento de rescate en mujeres embarazadas.

Algunos trabajos han mostrado su eficacia en la *prevención de la migraña episódica* (**NE-III, GR-C**)^{24,26-28}.



Tabla II. Indicaciones del bloqueo anestésico del nervio occipital mayor

Indicación		Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Migraña	Tratamiento sintomático	I	A
	Prevención de migraña episódica	III	C
	Prevención de migraña crónica	I	A
Cefalea en racimos	Prevención a corto plazo	I	A
Otras cefaleas trigémino-autonómicas		IV	GECSSEN
Neuralgia del 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 CIC-3, la respuesta, al menos temporal, al bloqueo del nervio occipital mayor es un criterio diagnóstico en la neuralgia occipital y un criterio diagnóstico de apoyo en la cefalea cervicogénica.

CIC-3: Clasificación Internacional de las Cefaleas, 3ª edición; GECSSEN: recomendación del Grupo de Estudio de Cefaleas de la Sociedad Española de Neurología para estudios con nivel de evidencia IV.

La evidencia en la *cefalea en racimos episódica y crónica* se respalda en tres ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo²⁹⁻³¹ (**NE-I**) y un metaanálisis³² (**NE-I**). En este sentido, puede ser útil como terapia de transición reduciendo la frecuencia de los ataques en pacientes con *cefalea en racimos episódica* (**GR-A**). Su evidencia en *otras cefaleas trigémino-autonómicas* se limita a series cortas y casos clínicos (**GR-GECSSEN**). Se han registrado respuestas parciales a bloqueos del NOM en la hemicránea continua³³ (**NE-IV**), la hemicránea paroxística³⁴ (**NE-IV**) y el SUNCT³⁵ (**NE-IV**).

La resolución del dolor después del bloqueo de una estructura cervical o de su inervación es un criterio de apoyo para el diagnóstico de *cefalea cervicogénica*³⁶ (**NE-IV**). Su evidencia en esta entidad se sustenta en un ensayo clínico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo³⁷ (**NE-I; GR-A**). En un estudio abierto se obtuvieron periodos de remisión de al menos 6 meses de duración, con bloqueos anestésicos únicos o repetidos³⁸ (**NE-IV**). La eficacia del bloqueo del NOM en la cefalea cervicogénica podría ser comparable a la que se logra bloqueando directamente los nervios C2-C3³⁹ (**NE-III**), aunque la técnica de bloqueo suboccipital guiado mediante fluoroscopia ha mostrado un mayor duración en el alivio del dolor⁴⁰ (**NE-II**).

El bloqueo de los nervios occipitales puede ser efectivo en la *cefalea tras punción dural* (**GR-B**). En un metaanálisis⁴¹ (**NE-II**) que evaluó siete ensayos clínicos, cuatro de ellos aleatorizados, se observó una reducción en la intensidad del dolor a las 12 y 24 horas con respecto al tratamiento convencional.

Los bloqueos del NOM se han propuesto como terapia en la *cefalea por uso excesivo de medicación* (**GR-C**). En un estudio comparativo se comprobó que el tratamiento adyuvante con esta técnica reducía la intensidad, frecuencia y uso de triptanes⁴² (**NE-II**). Un ensayo clínico controlado, aleatorizado, paralelo y abierto ha evaluado la eficacia del bloqueo del NOM con lidocaína y triamcinolona en la deshabitación en 54 pacientes con cefalea por uso excesivo de medicación, observándose una reducción en la intensidad, frecuencia y duración del dolor⁴³ (**NE-II**).

Finalmente, se han publicado series cortas o casos aislados en *otras cefaleas primarias y secundarias*. Algunos ejemplos son la cefalea postraumática^{44,45} (**NE-IV**), la cefalea atribuida a hipotensión intracraneal espontánea⁴⁶ (**NE-IV**) y la cefalea hípica⁴⁷ (**NE-IV**). Sin embargo, no cuentan con la evidencia suficiente en la actualidad.

Según los criterios de la tercera edición de la Clasificación Internacional de Cefaleas (CIC-3), para el diagnóstico de *neuralgia occipital* es necesario un alivio del dolor, al menos temporal, con el bloqueo anestésico del nervio o nervios afectados³⁶. Un estudio prospectivo en 44 pacientes con neuralgia occipital refractaria a tratamiento farmacológico evidenció una reducción en la intensidad del dolor y uso de analgésicos durante al menos 6 meses tras el bloqueo único de los nervios occipitales con anestésico local y corticoide⁴⁸ (**NE-IV**). Posteriormente, un estudio unicéntrico mostró una reducción en la intensidad y frecuencia del dolor en pacientes con neuralgia occipital y cefalea cervicogénica tras recibir un bloqueo del NOM basado en puntos de referencia anatómicos o un bloqueo del NOM ecoguiado en el nivel vertebral C2⁴⁹ (**NE-II**). Este procedimiento puede ser, por tanto, eficaz en el



tratamiento de la neuralgia occipital (**GR-GECSN**), en combinación con medidas conservadoras, tratamientos farmacológicos y otras técnicas invasivas como la radiofrecuencia o la neuroestimulación.

1.2.2. Anatomía y técnicas de bloqueo

El complejo occipital está constituido por tres nervios: el nervio occipital mayor, el nervio occipital menor y el tercer nervio occipital (**Figura 2**), cuya función es recoger la sensibilidad de la región occipital.

- **Nervio occipital mayor:**
 - **Anatomía.** El NOM se origina en el ramo posterior de C2 e inerva la piel de la parte posterior de la cabeza y el cuello. Emerge entre el arco posterior del atlas y el axis, discurre lateral a la articulación atlantoaxoidea y asciende hasta salir a la superficie a través de la inserción aponeurótica del músculo trapecio en el denominado *punto de Arnold*^{50,51}. Para localizarlo, se recurre a trazar una línea imaginaria entre la protuberancia occipital y la apófisis mastoideas, localizando la emergencia del NOM en el punto que une el tercio medial de esta línea con el tercio medio.

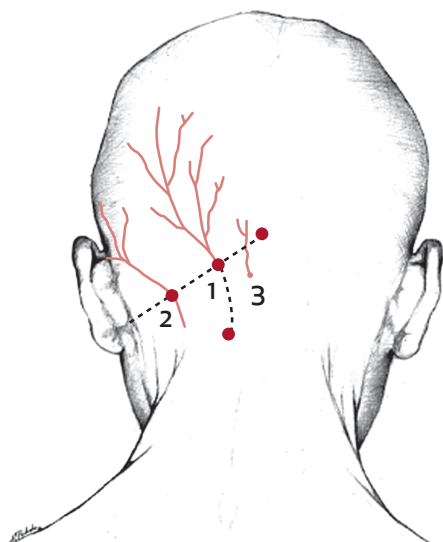


Figura 2. Representación de los nervios occipitales. 1: nervio occipital mayor; 2: nervio occipital menor; 3: tercer nervio occipital.

Reproducida con permiso de Santos Lasaosa et al. Guía de consenso sobre técnicas de infiltración anestésica de nervios pericraneales. *Neurología*. 2017;32:316-30.

- **Técnica de bloqueo.** Existen dos abordajes en relación con el punto de inyección^{4-6,52,53} (**Figura 3A y 3B**):
 - **Distal.** En el punto de Arnold, entre el tercio medial y los dos tercios laterales de la línea imaginaria nombrada con anterioridad. Este es el abordaje recomendado por la American Headache Society (AHS)⁵² (**NE-III**).
 - **Proximal.** Se busca el nervio a su salida del músculo, unos 3 cm por debajo y 1,5 cm lateral a la protuberancia occipital. Con este abordaje se infiltran los músculos paravertebrales, lo que permite inyectar un mayor volumen de anestésico.
- **Nervio occipital menor:**
 - **Anatomía.** El nervio occipital menor procede del asa formada por los ramos anteriores de los nervios C2 y C3. 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 Arnold^{50,51}.
 - **Técnica de bloqueo.** Se lleva a cabo sobre la unión del tercio medio con el tercio lateral de la línea imaginaria comentada anteriormente^{4-6,52,53}.
- **Tercer nervio occipital:**
 - **Anatomía.** El tercer nervio occipital es una rama cutánea del ramo posterior de 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^{50,51}.
 - **Técnica de bloqueo.** Se realiza unos 4 cm por debajo y 1 cm por fuera de la protuberancia occipital externa, en su punto de emergencia^{4-6,52,53}.

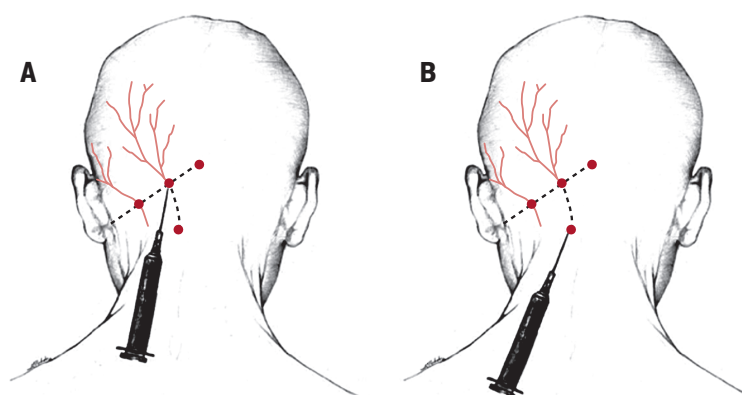


Figura 3. Puntos de inyección para el bloqueo del nervio occipital mayor. Abordaje en el punto de Arnold (A) y abordaje proximal (B).

Reproducida con permiso de Santos Lasaosa et al. Guía de consenso sobre técnicas de infiltración anestésica de nervios pericraneales. *Neurología*. 2017;32:316-30.



Para la realización de cualquiera de los bloqueos occipitales se recomienda una posición cómoda, con el paciente sentado y el médico a su espalda o en decúbito prono con la cabeza ligeramente flexionada. Es conveniente la desinfección de la piel con un antiséptico local antes de la inyección. Se utilizará una jeringa de 5 ml (se inyectan entre 2 y 2,5 ml de solución anestésica en cada nervio) y una aguja de 25 a 30 G. Posteriormente se inserta la aguja lentamente, en sentido craneal, hasta una profundidad de unos 3-4 mm, estabilizando el eje de la aguja de modo que se eviten desplazamientos. Es necesario recordar que, paralela y lateralmente al NOM, se puede encontrar la arteria occipital, por lo que es conveniente localizar su pulso mediante la palpación y realizar una aspiración previa al bloqueo para evitar la perfusión intravenosa del fármaco. Tras finalizar el procedimiento, es aconsejable ejercer compresión en el punto de inyección para evitar hematomas, y dejar al paciente en observación 15-20 minutos.

1.3. Bloqueos de ramas terminales del trigémino

Están indicados principalmente cuando se sospecha de una neuralgia o neuropatía dolorosa de una de las ramas terminales del nervio trigémino. Permiten confirmar el diagnóstico si el dolor se alivia después del procedimiento, bien de forma transitoria o mantenida^{4-6,54,55} (**NE-IV**).

También se han utilizado en algunas cefaleas primarias y secundarias. El bloqueo del nervio supraorbitario se ha empleado en pacientes con migraña, hemicránea continua o cefalea por uso excesivo de medicación^{33,43,56,57} (**NE-IV**), generalmente en combinación con bloqueos del NOM (**GR-GECSN**). El bloqueo del nervio auriculotemporal ha mostrado beneficios en pacientes con patología de la articulación temporomandibular⁵⁸ (**NE-IV**). En la **tabla III** se resumen los principales aspectos técnicos de estos bloqueos.

- **Bloqueo del nervio supraorbitario.** En decúbito supino, se introduce la aguja en el tejido subcutáneo a nivel de la escotadura supraorbitaria y en sentido craneal, paralela al hueso frontal, siendo recomendable desplazar antes la ceja del paciente hacia arriba⁴⁻⁶ (**Figura 4A**).
- **Bloqueo del nervio supratroclear.** En decúbito supino, 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^{5,6,59,60}.
- **Bloqueo del nervio lagrimal.** En decúbito supino, la aguja se inserta a través del extremo lateral de la ceja y se dirige en sentido superior y lateral hacia la sien^{3,4,61,62} (**Figura 4B**).

Tabla III. Aspectos técnicos de los bloqueos de ramas terminales del trigémino

Nervio	Jeringa (ml)	Aguja (G)	Volumen (ml)	Posición del paciente	Punto de inyección
Supraorbitario	1	30	0,5-1	Supino, cabeza en posición neutra	Escotadura supraorbitaria (bajo la ceja), o bien por encima de la escotadura
Supratroclear	1	30	0,5	Supino, cabeza en posición neutra	Unión de la raíz nasal y el reborde supraorbitario
Lagrimal	1	30	0,5-1	Supino, cabeza en posición neutra	Extremo lateral de la ceja
Infratroclear	1	30	0,5	Supino, cabeza en posición neutra	Región medial de la órbita encima de la carúncula lagrimal
Nasal externo	1	30	0,5	Supino, cabeza en posición neutra	Entre el hueso nasal y el cartílago lateral superior
Infraorbitario	1-2	25-30	0,5-1	Supino, cabeza en posición neutra	Orificio infraorbitario del hueso maxilar
Cigomaticofacial	1	30	0,5-1	Supino, cabeza en posición neutra	Orificio cigomaticofacial del hueso cigomático
Auriculotemporal	1-2	25-30	0,5-2	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	0,5-2,5	Supino, cabeza girada en sentido contrario	Orificio mentoniano de la mandíbula, con abordaje percutáneo o intraoral (surco gingivolabial)



- **Bloqueo del nervio infratroclear.** En decúbito supino, la aguja se introduce en la región medial de la órbita por encima de la carúncula lagrimal^{3,4,61} y a una profundidad de escasos milímetros (**Figura 4C**).
- **Bloqueo del nervio nasal externo.** 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 dirige en sentido craneal, por delante del hueso nasal^{3,4,64,65} (**Figura 4D**).

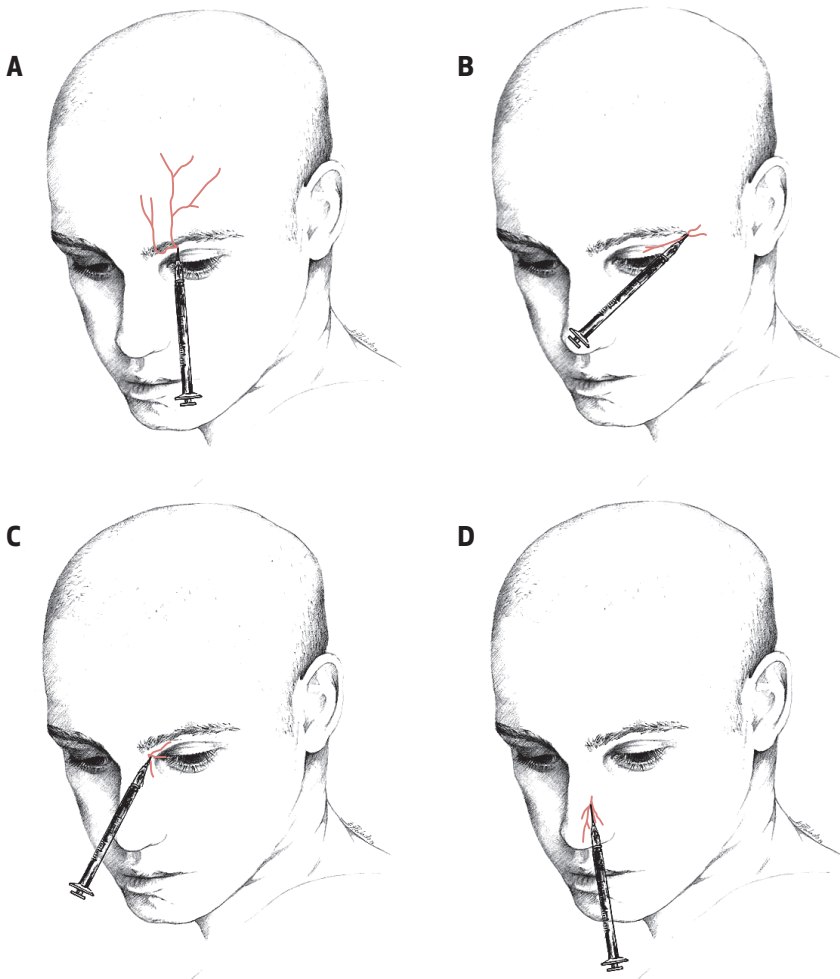


Figura 4. Puntos de inyección para los bloqueos de los nervios supraorbitario (A), lagrimal (B), infratroclear (C) y nasal externo (D).

Reproducida con permiso de Santos Lasaosa et al. Guía de consenso sobre técnicas de infiltración anestésica de nervios pericraneales. *Neurología*. 2017;32:316-30.

- **Bloqueo del nervio infraorbitario.** En decúbito supino, la aguja debe introducirse 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°^{3,4} (**Figura 5A**). Existe un abordaje intraoral del nervio, más utilizado por odontólogos en procesos bucodentales⁶⁶.
- **Bloqueo del nervio cigomaticofacial.** En decúbito supino, el punto de inyección se localiza sobre el orificio cigomaticofacial, unos 20 mm por fuera y 20 mm por debajo del canto lateral del ojo, y la aguja se inserta en sentido craneal⁶⁷.
- **Bloqueo del nervio auriculotemporal.** Lo más sencillo es introducir la aguja con orientación craneal justamente por delante del trago y por detrás de la arteria temporal^{4-6,54,68} (**Figura 5B**).
- **Bloqueo del nervio mentoniano.** Se han descrito un abordaje intraoral y un abordaje percutáneo^{6,64}. La técnica percutánea requiere localizar el orificio mentoniano 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.

1.4. Seguridad de los bloqueos de nervios pericraneales

Los bloqueos de nervios pericraneales son técnicas eficaces, seguras y fáciles de realizar, de modo que las reacciones adversas suelen ser leves, predecibles y transitorias. En la **tabla IV** se describen las más frecuentes y la actitud recomen-

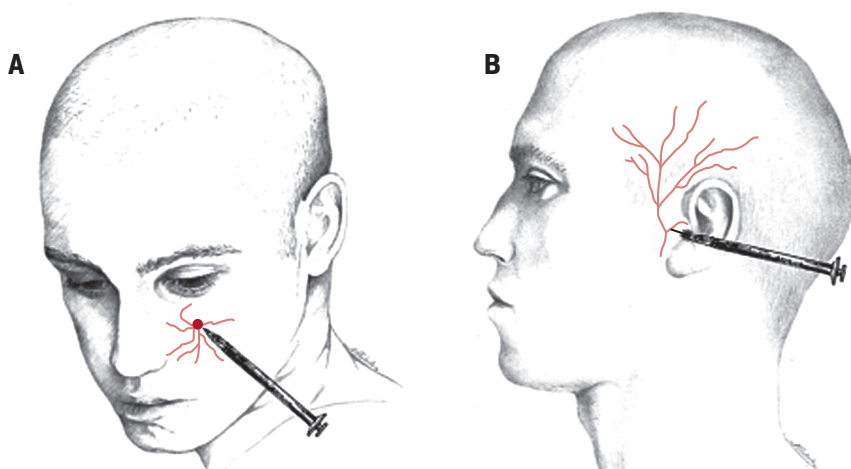


Figura 5. Puntos de inyección para los bloqueos de los nervios infraorbitario (A) y auriculotemporal (B).

Reproducida con permiso de Santos Lasaosa et al. Guía consenso sobre técnicas de infiltración anestésica. *Neurología*. 2017;32:316-30.

**Tabla IV. Principales reacciones adversas y situaciones de riesgo de los bloqueos anestésicos**

Reacciones adversas potenciales	Actitud recomendada
Reacción alérgica	• El bloqueo con anestésico está contraindicado si hay antecedentes de alergia • Puede emplearse corticoide únicamente • Si se produce anafilaxia, administrar adrenalina 0,3-0,5 mg, aplicar medidas de soporte y traslado
Reacción vagal, presíncope o síncope	• Evitar bloqueos anestésicos en ayunas • Practicar en decúbito si es posible • Evitar lidocaína a dosis altas (5 %) • Si hay reacción vagal, adoptar posición de Trendelenburg y valorar atropina y fluidoterapia
Infiltración intradural	• El bloqueo con anestésico está contraindicado si hay antecedentes de defecto óseo craneal
Hematoma	• Precaución si el paciente está en tratamiento antiagregante/anticoagulante • Palpar estructuras arteriales cercanas • Comprimir durante 5-10 minutos
Infección local	• Emplear medidas de antisepsia (esterilidad, antiséptico local)
Trastornos tróficos	• Evitar corticoides en el territorio trigeminal • Precaución con el uso de corticoides (especialmente particulados)
Dolor en el punto de inyección	• Utilizar aguja de calibre fino • Evitar movimientos laterales • Comprimir durante 5-10 minutos

Adaptada de Santos Lasaosa *et al.*⁵

dada en caso de que aparezcan. Para minimizar los eventos adversos, las dosis de anestésicos locales por sesión de tratamiento deben limitarse a un máximo de 300 mg de lidocaína o 175 mg de bupivacaína⁶⁵ (**NE-IV**). La inyección de corticoides puede estar asociada con eventos tanto locales como sistémicos, como alopecia, atrofia, hiperpigmentación y síndrome de Cushing, especialmente con inyecciones frecuentes en dosis altas del fármaco⁴⁻⁷ (**NE-IV**). Por ello, y por no haber demostrado beneficio con respecto al uso exclusivo de anestésico local, se recomienda no emplear corticoides en las neuralgias de ramas terminales del trigémino.

2. INFILTRACIÓN CON ONABOTULINUMTOXINA

Se trata de uno de los recursos terapéuticos más utilizados en las unidades y consultas monográficas de cefaleas. Inicialmente empleado para tratar la migraña crónica, su uso se ha extendido a otras cefaleas y cuadros de dolor craneofacial.

2.1. Mecanismo de acción de la onabotulinumtoxinaA

La onabotulinumtoxinaA (onabotA), una forma de toxina botulínica, escinde la proteína SNAP-25 en las terminaciones nerviosas, inhibiendo la fusión de las vesículas sinápticas con la membrana plasmática. En las fibras C, bloquea la liberación del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), la sustancia P y el glutamato, y la traslocación de los receptores de membrana TRPV1 y P2X3. Estos mecanismos podrían reducir la sensibilización periférica e indirectamente la central, produciendo un efecto antinociceptivo^{66,67} (NE-IV).

2.2. Presentación, conservación y preparación

OnabotA se comercializa con el nombre de Botox® en viales al vacío, donde se encuentra en forma de polvo fino. Existen viales de 50, 100 y 200 unidades (U). Los viales se deben conservar en la nevera (entre 2 °C y 8 °C) o en el congelador (entre -5 °C y -20 °C)⁶⁸. Debe disolverse en suero fisiológico (solución salina al 0,9 %), calculando la cantidad apropiada para obtener una solución con 5 U de onabotA por cada 0,1 ml (Tabla V). Con una jeringa adecuada y una aguja de carga (18-20 G), se introduce la solución salina en el vial a través del tapón. Se deben hacer ligeros movimientos (sin agitar de forma enérgica) de rotación durante unos segundos para mezclar. Una vez reconstituida, debe inyectarse inmediatamente o refrigerarse a 2-8 °C en el vial original, durante un máximo de 24 horas. Para la inyección se usan jeringas de 1 ml con una aguja de 30 G y de 0,5 pulgadas (1,27 cm).

Tabla V. 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

*Cloruro sódico al 0,9 %.



2.3. OnabotulinumtoxinA en la migraña crónica

Está indicada como terapia preventiva en adultos que no han respondido a fármacos preventivos orales^{66,68} (**GR-A**). Su eficacia proviene de dos ensayos clínicos fase III del programa PREEMPT^{69,70} (**NE-II**) y un metaanálisis⁷¹ (**NE-II**) donde ha mostrado su eficacia en múltiples parámetros: número de días de cefalea al mes, número de días de dolor moderado o grave, número de días de migraña al mes y horas acumuladas de cefalea, discapacidad asociada a la migraña y calidad de vida. Aunque el efecto puede tener una latencia de varios días, muchos pacientes mejoran desde la primera semana⁷² (**NE-II**). Un mayor tiempo de evolución de la migraña o de cronicidad se han asociado con peores tasas de respuesta⁷³⁻⁷⁵ (**NE-III**), por lo que es recomendable iniciar el tratamiento con onabotA de forma precoz. El uso de onabotA se ha empleado tradicionalmente como tratamiento preventivo en la migraña crónica tras el fracaso o la intolerancia a al menos dos tratamientos previos. Sin embargo, en la actualidad puede considerarse una opción de primera línea, en función del perfil clínico del paciente, valorando el tiempo de evolución, las comorbilidades y la respuesta a tratamientos previos.

La técnica de infiltración se basa en el paradigma PREEMPT⁷⁶. Se han definido 31 puntos fijos en músculos específicos de la cabeza y el cuello, independientemente de la localización del dolor (**Tabla VI** y **Figuras 6 y 7**). El objetivo es la desensibilización de las terminaciones nerviosas pericraneales (nervios supraorbitario y supratroclear, auriculotemporal, occipitales y cervicales). En cada punto se infiltran 5 U (0,1 ml) de la dilución, utilizando una dosis de entre 155 y 195 U.

Después de limpiar la piel con un antiséptico, se inserta la aguja en el músculo correspondiente, evitando tocar el periostio para no provocar dolor. Tras asegurar que no está en un vaso sanguíneo, se inyectan 0,1 ml de la dilución. Si hay sangrado al extraer la aguja, se aplica presión con una gasa durante unos segundos.

A continuación se describe la técnica de infiltración en cada uno de los músculos:

- **Corrugador.** Se infiltra en su porción medial, sobre el arco supraorbitario, justo por encima de la salida del nervio supratroclear. Para localizarlo, se pide al paciente que frunza el ceño y se pellizca el músculo con los dedos pulgar e índice de la mano no dominante. La aguja se introduce en el vientre muscular, en ángulo de 90° con respecto a la superficie, con el bisel hacia arriba (**Figura 6**).
- **Prócer.** Se sitúa sobre la línea media, en el entrecejo, y se activa conjuntamente con los corrugadores al fruncir el ceño. La aguja se introduce en un punto equi-

Tabla VI. Paradigma de inyección PREEMPT para la infiltración de onabotulinumtoxinA: 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).

- distante entre los puntos de los corrugadores, en ángulo de 90° con respecto a la superficie, con el bisel hacia arriba. Es crucial no sobrepasar el músculo prócer para evitar la inyección excesiva en el músculo frontal (**Figura 6**).
- **Frontal.** Se infiltra en el tercio superior de la frente, con dos inyecciones a cada lado. El punto medial se sitúa a una distancia de 1,5-3 cm por encima del punto de inyección del corrugador. El punto lateral se sitúa alineado con el borde lateral de la córnea (**Figura 6**). La aguja se inserta en dirección craneal a 45°. Las inyecciones excesivamente bajas pueden causar ptosis palpebral o la caída de las cejas. Adicionalmente, la debilidad del frontal puede causar la caída de la porción medial de la ceja, provocando una contracción compensadora de la porción lateral del músculo frontal, con elevación del extremo lateral de la ceja. Para evitarlo, se debe infiltrar correctamente el músculo corrugador y, si es necesario, puede desplazarse hacia fuera el punto de inyección lateral del frontal.

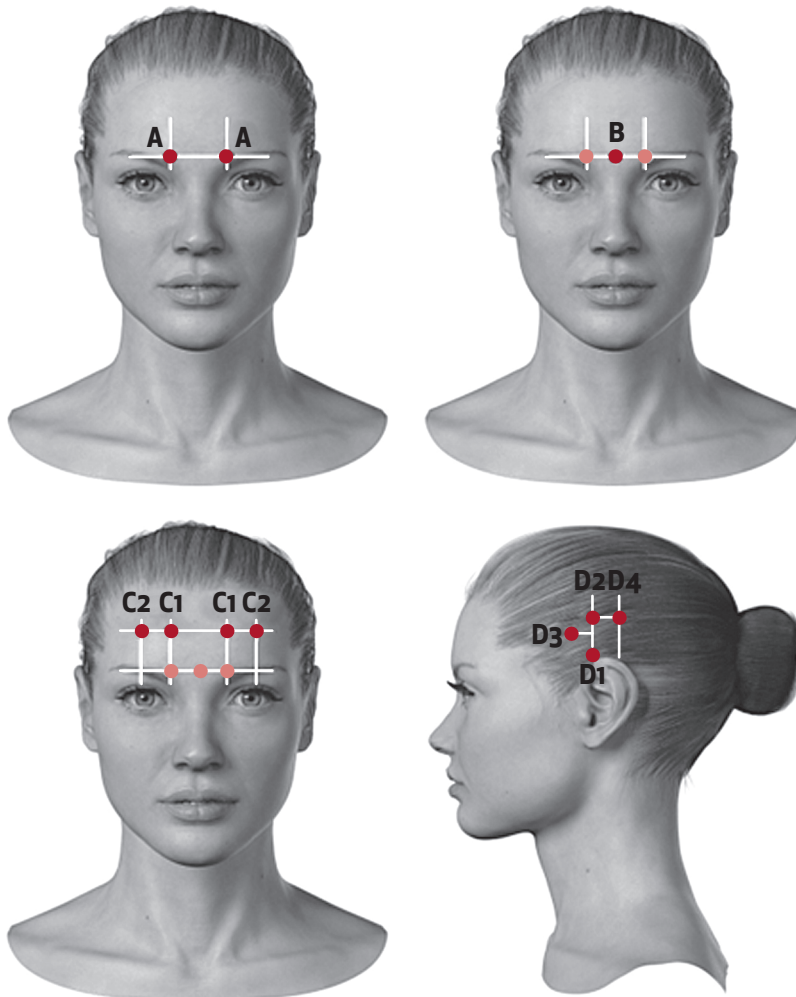


Figura 6. Puntos fijos de inyección de onabotulinumtoxinA según el protocolo PREEMPT con el paciente en posición supina. A: corrugadores; B: prócer; C: frontal; D: temporal.

Imágenes cedidas por Allergan PLC. Todos los derechos reservados.

- **Temporal.** Cada músculo temporal recibe cuatro inyecciones en cuatro puntos. Dos de ellos sobre una línea vertical imaginaria que atraviesa el trago (uno a dos traveses de dedo por encima del trago y el otro a 1-2 traveses de dedo por encima). El tercer punto 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 altura del segundo, un través de dedo por detrás, ali-

neado con la porción superior del pabellón auditivo (**Figura 6**). Las inyecciones se realizan con un ángulo de 45° con la superficie y en dirección occipital. Si se produce atrofia del músculo temporal, se deben desplazar posteriormente, separadas de la línea de inserción del pelo.

- **Occipital.** Se inyectan tres puntos a cada lado, por encima de la línea imaginaria que une la protuberancia occipital externa con la apófisis mastoideas. El primer punto está en el punto medio de dicha línea y los otros dos un través de dedo más arriba y en diagonal, en las posiciones de las 2 y las 10 de un reloj (**Figura 7**). La aguja se inserta con un ángulo de 45° y en dirección craneal.
- **Cervicales paraespinales.** Se inyectan dos puntos a cada lado, altos y próximos a la escama occipital. El primero se sitúa 1 cm por fuera de la línea media y 3 cm (dos traveses de dedo) por debajo de la protuberancia occipital. El segundo se separa del primero un través de dedo, en diagonal hacia arriba y hacia afuera (**Figura 7**). Las inyecciones deben seguir un trayecto superficial, con un ángulo de 45° y con orientación craneal. Las inyecciones demasiado bajas o demasiado profundas pueden provocar debilidad muscular y dolor en el cuello.
- **Trapezio.** Se inyectan tres puntos a cada lado, en la parte superior del músculo. El primer punto está en el centro de una línea que va desde el punto de inflexión del cuello (línea del collar) hasta el acromion. El segundo está en el punto medio entre el primer punto y el acromion. El tercero está en el punto medio entre el primer punto de inyección y la línea del collar (**Figura 7**). 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.

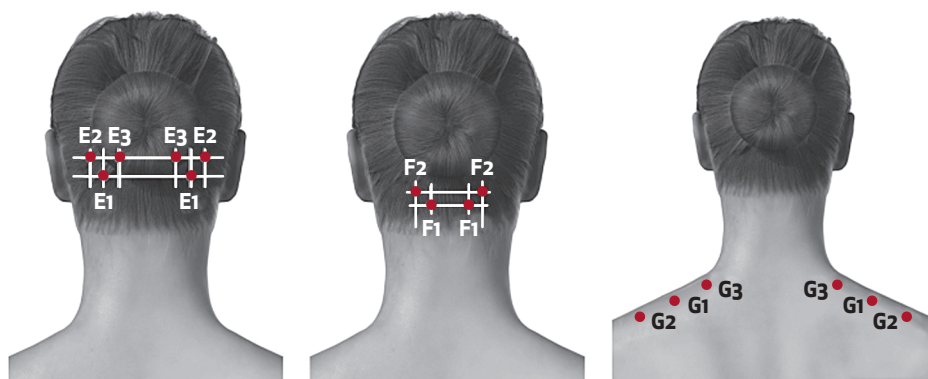


Figura 7. Puntos fijos de inyección de onabotulinumtoxinA según el protocolo PREEMPT con el paciente en sedestación. E: occipitales; F: cervicales paraespinales; G: trapecio.

Imágenes cedidas por Allergan PLC. Todos los derechos reservados.



Según la ficha técnica, pueden inyectarse hasta 40 U adicionales, para una dosis máxima de 195 U en un total de 39 puntos. Estos puntos adicionales deben seguir la estrategia “*follow-the-pain*” de los ensayos PREEMPT-1 y PREEMPT-2, situándose en áreas dolorosas sobre los músculos temporales (hasta 2 puntos), occipitales (hasta 2 puntos) o trapecios (hasta 4 puntos)^{69,70} (**NE-II**). Sin embargo, dosis altas de onabotA en el músculo trapecio pueden causar debilidad o dolor cervical, por lo que se recomienda distribuir los puntos adicionales en los músculos temporales y occipitales⁷⁶ (**NE-IV**). En pacientes con bruxismo se pueden infiltrar también los músculos maseteros⁷⁷⁻⁷⁹ (**NE-II**), con dosis de entre 15 y 30 U a cada lado (**GR-GECSSEN**).

Las infiltraciones deben repetirse cada 3 meses durante el primer año. Se recomienda completar al menos tres ciclos, incluso si la respuesta inicial no es satisfactoria⁶⁶ (**NE-IV**), ya que la efectividad asciende con el segundo y el tercer ciclo⁸⁰ (**NE-II**), especialmente en aquellos que respondieron al menos de forma parcial en los primeros dos ciclos⁸¹ (**NE-II; GR-GECSSEN**). En caso de ausencia de respuesta con la dosis de 155 U, se recomienda aumentar a 195 U^{66,82,83} (**NE-III; GR-GECSSEN**).

Tras 1 año de tratamiento, en el 70-80 % de los pacientes se reduce el número de días de cefalea y de migraña en más del 50 %^{75,84,85} (**NE-II**). En los ciclos posteriores la eficacia aumenta en menor medida⁸⁶⁻⁸⁸ (**NE-III**). A largo plazo, la mitad de los pacientes necesitan continuar con infiltraciones trimestrales después del primer año, el 40 % puede separarlas a 4 meses y el 10 % puede suspender el tratamiento⁸⁵ (**NE-III**).

En torno al 29,4 % de los pacientes pueden presentar efectos adversos, todos transitorios y generalmente leves o moderados, con una tasa de abandono del 3,3 %^{69,70} (**NE-II**). Los más frecuentes incluyen 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 %)^{69,70,85-88}. La incidencia disminuye con ciclos sucesivos⁸⁹ (**NE-III**), y en seguimientos de al menos 5 años no se han registrado eventos adversos graves^{90,91} (**NE-III**).

2.4. OnabotulinumtoxinA en otras indicaciones

2.4.1. Migraña episódica de alta frecuencia

Aunque algunos estudios prospectivos sugieren que onabotA podría ser efectiva^{92,93} (**NE-III**), su uso no está aprobado. Actualmente se está llevando a cabo un ensayo clínico de fase III multicentro, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que determinará su utilidad clínica.

2.4.2. Otras cefaleas y neuralgias

Se ha extendido el uso de onabotA para tratar otras cefaleas primarias y neuralgias craneofaciales^{94,95} (**NE-IV**). Al utilizarla fuera de las indicaciones de la ficha técnica, el médico debe justificar su uso en la historia clínica, informar al paciente y obtener su consentimiento. En la **tabla VII** se resumen estas indicaciones y sus protocolos de infiltración.

Tabla VII. Indicaciones y protocolo para el uso compasivo de onabotulinumtoxinA en algunas cefaleas primarias distintas de la migraña crónica y en la neuralgia del trigémino^a

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 ^b	25 U ^b	IV	GECSSEN
Cefalea postraumática persistente	PREEMPT	155 U ^c	II	B
Neuralgia del trigémino	Dermatomas afectados (± cavidad oral)	25-75 U	I	A

^aIndicación en situaciones de refractariedad o mala tolerancia al tratamiento convencional. En la cefalea numular podría usarse como tratamiento de primera línea, como alternativa a los fármacos orales. ^bEn la cefalea numular el número de puntos y las dosis podrían modificarse según el tamaño del área sintomática. ^cEl ensayo clínico se realizó con 387,5 U de abobotulinumtoxinA (Dysport®), que son equivalentes a 155 U de OnabotulinumtoxinA.



2.4.2.1. Cefalea en racimos

El uso de onabotA en esta entidad ha sido poco estudiado y no existen ensayos clínicos controlados. Se han descrito casos aislados o pequeñas series en la cefalea en racimos episódica o crónica, utilizando diferentes protocolos y dosis⁹⁴ (**NE-IV**). Aunque algunos pacientes han experimentado mejoría, no se puede descartar la propia remisión de la enfermedad o el efecto placebo. En la serie más amplia, 17 pacientes con cefalea en racimos refractaria fueron tratados según el protocolo PREEMPT: diez de ellos redujeron los minutos de dolor más de un 50 %⁹⁶ (**NE-IV**). En algunos casos se han empleado dosis más bajas (50 U o menos) distribuidas en el lado ipsilateral al dolor^{97,98} (**NE-III**). En un ensayo prospectivo no controlado con siete pacientes con cefalea en racimos crónica refractaria, se inyectaron 25 o 50 U de onabotA sobre el ganglio esfenopalatino mediante un dispositivo de navegación quirúrgica, tras lo que se redujo la frecuencia de los episodios en más de un 50 % en cinco de ellos⁹⁹ (**NE-III**).

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 (**GR-GECSSEN**). Las dosis y los puntos de infiltración no están claramente establecidos, pero parece razonable realizar las infiltraciones según el protocolo PREEMPT.

2.4.2.2. Otras cefaleas trigémino-autonómicas

Existe una serie abierta de nueve pacientes con hemicránea continua y mala tolerancia a la indometacina tratados con onabotA mediante el protocolo PREEMPT: cinco pacientes mostraron una reducción de más del 50 % del número de días de dolor moderado o intenso¹⁰⁰ (**NE-III**). Respecto a la hemicránea paroxística, se ha comunicado un único caso con respuesta a la infiltración de 30 U de onabotA en la región temporal ipsilateral¹⁰¹ (**NE-IV**). Se han publicado dos casos de SUNCT con respuesta a onabotA; en uno de ellos se inyectaron 40 U alrededor de la órbita ipsilateral¹⁰² (**NE-IV**) 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 superior¹⁰³ (**NE-IV**).

Aunque la evidencia es escasa, se puede considerar la utilización de onabotA en pacientes con hemicránea continua o hemicránea paroxística con intolerancia o respuesta insuficiente a la indometacina; para la hemicránea continua se recomienda utilizar el protocolo PREEMPT (**GR-GECSSEN**). En los pacientes con SUNCT refractaria a los tratamientos habituales se puede plantear su administración a dosis bajas (40-70 U) en puntos de la región periorbitaria o en la hemifacies ipsilateral (**GR-GECSSEN**).

2.4.2.3. Cefalea numular

Aunque hasta la fecha no se han realizado ensayos clínicos controlados, se ha reportado buena respuesta en pacientes tratados con onabotA^{94,104} (**NE-IV**). En un estudio que incluyó 53 casos con más de 10 días de dolor al mes, se administraron 25 U de onabotA, distribuidas entre un punto central y cuatro puntos periféricos sobre el área de dolor. Tres cuartas partes de los pacientes redujeron los días de dolor en más del 50 %, y la mitad en al menos un 75 %. Los efectos adversos fueron escasos y leves¹⁰⁵ (**NE-III**). Posteriormente, el estudio NUMITOR confirmó que onabotA es el tratamiento más efectivo y mejor tolerado¹⁰⁶ (**NE-III**). A largo plazo, un estudio con una mediana de seguimiento de 6,7 años evidenció que la efectividad se mantiene, con un 48 % de los casos libres de dolor durante más de 6 meses¹⁰⁷ (**NE-III**).

Se recomienda el tratamiento con onabotA como primera opción en los pacientes con cefalea numular, dado que es un tratamiento efectivo y bien tolerado (**GR-GECSSEN**). 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 8**). No obstante, el número de puntos y la dosis de onabotA se podrían ajustar dependiendo del tamaño y de la localización del área sintomática.



Figura 8. Esquema de infiltración de onabotulinumtoxinA en la cefalea numular en cinco puntos (cuatro periféricos y uno central).

Reproducida 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. 2020;35(8):568-78.



2.4.2.4. Cefalea postraumática persistente

En un ensayo clínico cruzado se comparó el tratamiento con abobotulinumtoxinA (Dysport®) versus placebo en 40 personas¹⁰⁸ (**NE-II**). Se infiltraron 31 puntos de acuerdo con el protocolo PREEMPT, con un factor de conversión de 2,5 U de abobotulinumtoxinA por cada 1 U de onabotA, en total 387,5 U. Al cabo de 16 semanas se evidenció una disminución significativa de la frecuencia de días y de la intensidad de las cefaleas, siendo los efectos adversos leves.

Se recomienda considerar las infiltraciones de abobotulinumtoxinA en pacientes con cefalea postraumática persistente que no hayan respondido o no hayan tolerado los preventivos orales, siguiendo los puntos de infiltración del protocolo PREEMPT (**GR-B**).

2.4.2.5. Neuralgia del trigémino y otros cuadros de dolor craneofacial

Diversos estudios han demostrado que el tratamiento con onabotA en la neuralgia del trigémino refractaria a fármacos orales es eficaz en la reducción de la intensidad y frecuencia del dolor^{94,109} (**NE-IV**). En cuatro ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, se administraron entre 25 y 75 U de onabotA a pacientes con neuralgia del trigémino clásica o idiopática como terapia adyuvante¹¹⁰⁻¹¹³ (**NE-II**). Las dosis se inyectaron por vía subcutánea o intradérmica, distribuidas en varios puntos del área afectada, incluso con infiltraciones submucosas dentro de la cavidad oral¹¹³ (**NE-II**). No se encontraron diferencias significativas en relación con las dosis, y las reacciones adversas generalmente fueron leves y transitorias, principalmente asimetría facial o hematoma en los puntos de inyección¹¹³ (**NE-II**).

OnabotA podría emplearse en pacientes con neuralgia del trigémino clásica o idiopática que no respondan adecuadamente al tratamiento farmacológico convencional (**GR-B**). 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 9**). 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 (**GR-GECSN**).

Finalmente, existen algunas evidencias de la eficacia de onabotA en la neuropatía trigeminal postherpética¹¹⁴ (**NE-IV**), la neuralgia del glossofaríngeo¹¹⁵ (**NE-IV**), la neu-

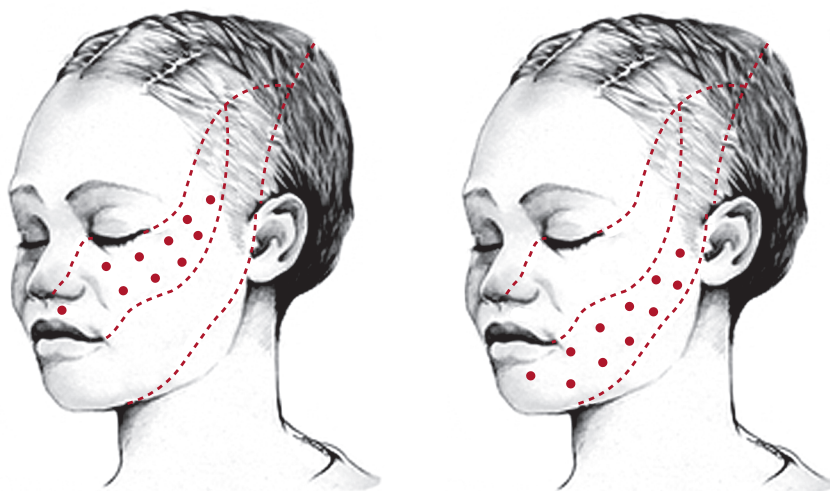


Figura 9. Esquema de infiltración de onabotulinumtoxinA en la neuralgia del trigémino: dermatoma V2 (A) y dermatoma V3 (B).

Reproducida 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. 2020;35(8):568-78.

ralgia del auriculotemporal¹¹⁶ (NE-IV), la neuralgia occipital¹¹⁷ (NE-IV), la neuralgia del nervio intermedio¹¹⁸ (NE-IV), la odontalgia atípica¹¹⁹ (NE-III), la epicránea fugax¹²⁰ (NE-IV), la cefalea hípica¹²¹ (NE-IV) y la cefalea troclear¹²² (NE-IV), pero hasta la fecha corresponden a casos aislados o series cortas.

Bibliografía

1. Hille B. Local anesthetics: Hydrophilic and hydrophobic pathways for the drug-receptor reaction. *J Gen Physiol.* 1977;69:497-515.
2. Wood JN, Boorman JP, Okuse K, et al. Voltage-gated sodium channels and pain pathways. *J Neurobiol.* 2004;61:55-71.
3. Bartsch T, Goadsby PJ. The trigeminocervical complex and migraine: current concepts and synthesis. *Curr Pain Headache Rep.* 2003;7:371-6.
4. Blumenfeld A, Ashkenazi A, Napchan U, 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, et al. Guía de consenso sobre técnicas de infiltración anestésica de nervios pericraneales. *Neurología*. 2017;32:316-30.
6. Belvís Nieto R, González García N, Cuadrado Pérez ML. Bloqueos anestésicos. En: Belvís R, editor. *Manual práctico de procedimientos invasivos y quirúrgicos en cefaleas y neuralgias*. Madrid: IMC; 2018. p. 23-40.
7. Lavin PJ, Workman R. Cushing syndrome induced by serial occipital nerve blocks containing corticosteroids. *Headache*. 2001;41:902-4.
8. Lambrou G, Lagrata S, Matharu MS. Cutaneous atrophy and alopecia after greater occipital nerve injection using triamcinolone. *Headache*. 2012;52:1596-9.
9. Busch V, Jakob W, Juergens T, et al. Functional connectivity between trigeminal and occipital nerves revealed by occipital nerve blockade and nociceptive blink reflexes. *Cephalalgia*. 2006;26:50-5.
10. Young W, Cook B, Malik S, et al. The first 5 minutes after greater occipital nerve block. *Headache*. 2008;48:1126-8.
11. Allen SM, Mookadam F, Cha SS, et al. Greater occipital nerve block for acute treatment of migraine headache: A large retrospective cohort study. *J Am Board Fam Med*. 2018;31:211-8.
12. Hokenek NM, Ozer D, Yilmaz E, et al. Comparison of greater occipital nerve and supra orbital nerve blocks methods in the treatment of acute migraine attack: A randomized double-blind controlled trial. *Clin Neurol Neurosurg*. 2021;207:106821.
13. Korucu O, Dagar S, Çorbacioglu ŞK, et al. The effectiveness of greater occipital nerve blockade in treating acute migraine-related headaches in emergency departments. *Acta Neurol Scand*. 2018;138:212-8.
14. Friedman BW, Mohamed S, Robbins MS, et al. A Randomized Sham-Controlled Trial of Bilateral Greater Occipital Nerve Blocks with Bupivacaine for Acute Migraine Patients Refractory to Standard Emergency Department Treatment with Metoclopramide. *Headache*. 2018;58:1427-34.
15. Cuadrado ML, Aledo-Serrano Á, López-Ruiz P, et al. Greater occipital nerve block for the acute treatment of prolonged or persistent migraine aura. *Cephalalgia*. 2017;37:812-8.
16. Baron EP, Tepper SJ, Mays M. Acute treatment of basilar-type migraine with greater occipital nerve blockade. *Headache*. 2010;50:1057-9.
17. Casas-Limón J, Aledo-Serrano Á, Abarrategui B. Greater occipital nerve blockade: A safe and effective option for the acute treatment of hemiplegic aura. *Headache*. 2015;55:1000-3.
18. Ashkenazi A, Matro R, Shaw J. 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.
19. Palamar D, Uluduz D, Saip S, et al. Ultrasound-guided greater occipital nerve block: an efficient technique in chronic refractory migraine without aura? *Pain Physician*. 2015;18:153-62.

20. Inan LE, Inan N, Karadas O. 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.
21. Cuadrado ML, Aledo-Serrano Á, Navarro P, et al. I. Short-term effects of greater occipital nerve blocks in chronic migraine: A double-blind randomised placebo-controlled clinical trial. *Cephalalgia.* 2017;37:864-72.
22. Gul HL, Ozon AO, Karadas O, Koc G, et al. The efficacy of greater occipital nerve blockade in chronic migraine: A placebo-controlled study. *Acta Neurol Scand.* 2017;136:138-44.
23. Chowdhury D, Tomar A, Deorari V, et al. Greater occipital nerve blockade for the preventive treatment of chronic migraine: A randomized double-blind placebo-controlled study. *Cephalalgia.* 2023;43:3331024221143541.
24. Kashipazha D, Nakhostin-Mortazavi A, Mohammadianinejad SE. Preventive effect of greater occipital nerve block on severity and frequency of migraine headache. *Glob J Health Sci.* 2014;6:209-13.
25. Chowdhury D, Mundra A, Datta D, et al. Efficacy and tolerability of combination treatment of topiramate and greater occipital nerve block versus topiramate monotherapy for the preventive treatment of chronic migraine: A randomized controlled trial. *Cephalalgia.* 2022;42:859-71.
26. Malekian N, Bastani PB, Oveisgharan S. Preventive effect of greater occipital nerve block on patients with episodic migraine: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Cephalalgia.* 2022;42:481-9.
27. Stern JI, Chiang CC, Kissoon NR, et al. Narrative review of peripheral nerve blocks for the management of headache. *Headache.* 2022;62:1077-92.
28. Piovesan EJ, Werneck LC, Kowacs PA, et al. Bloqueio anestésico do nervo occipital maior na profilaxia da migrânea. *Arq Neuropsiquiatr.* 2001;59:545-51.
29. Leroux E, Valade D, Taifas I, 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.
30. Ambrosini A, Vandenheede M, Rossi P, 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.
31. Chowdhury D, Kordcal SR, Nagane R, et al. ANODYNE-study: A double-blind randomized trial of greater occipital nerve block of methylprednisolone and lignocaine versus placebo as a transitional preventive treatment for episodic cluster headache. *Cephalalgia.* 2024;44:3331024241291597.
32. Ornello R, Lambru G, Caponnetto V, et al. Efficacy and safety of greater occipital nerve block for the treatment of cluster headache: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Neurother.* 2020;20:1157-67.
33. Guerrero ÁL, Herrero-Velázquez S, Peñas ML, et al. Peripheral nerve blocks: A therapeutic alternative for hemicrania continua. *Cephalalgia.* 2012;32:505-8.



34. Antonaci F, Pareja JA, Caminero AB, et al. Chronic paroxysmal hemicrania and hemicrania continua: Anaesthetic blockades of pericranial nerves. *Funct Neurol.* 1997;12:11-5.
35. Porta-Etessam J, Cuadrado ML, Galán L, et al. Temporal response to bupivacaine bilateral great occipital nerve block in a patient with SUNCT syndrome. *J Headache Pain.* 2010;11:179.
36. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia.* 2013 Jul;33(9):629-808.
37. Naja ZM, El-Rajab M, Al-Tannir MA, et al. Occipital nerve blockade for cervicogenic headache: A double-blind randomized controlled clinical trial. *Pain Pract.* 2006;6:89-95.
38. Naja ZM, El-Rajab M, Al-Tannir MA et al. Repetitive occipital nerve blockade for cervicogenic headache: Expanded case report of 47 adults. *Pain Pract.* 2006;6:278-84.
39. Inan N, Ceyhan A, Inan L, et al. C2/C3 nerve blocks and greater occipital nerve block in cervicogenic headache treatment. *Funct Neurol.* 2001;16:239-43.
40. Lauretti GR, Corrêa SW, Mattos AL. Efficacy of the greater occipital nerve block for cervicogenic headache: Comparing classical and subcompartmental techniques. *Pain Pract.* 2015;15:654-61.
41. Chang YJ, Hung KC, Chen IW, et al. Efficacy of greater occipital nerve block for pain relief in patients with postdural puncture headache: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2021;100:e28438.
42. Karadaş Ö, Özön AÖ, Özçelik F, et al. Greater occipital nerve block in the treatment of triptan-overuse headache: A randomized comparative study. *Acta Neurol Scand.* 2017;135:426-33.
43. Arab A, Khoshbin M, Karimi E, et al. Effects of greater occipital nerve block with local anesthetic and triamcinolone for treatment of medication overuse headache: an open-label, parallel, randomized, controlled clinical trial. *Neurol Sci.* 2022;43:549-557.
44. Hecht JS. Occipital nerve blocks in postconcussive headaches: A retrospective review and report of ten patients. *J Head Trauma Rehabil.* 2004;19:58-71.
45. Seeger TA, Orr S, Bodell L, et al. Occipital nerve blocks for pediatric posttraumatic headache: a case series. *J Child Neurol.* 2015;30:1142-6.
46. Niraj G, Critchley P, Kodivalasa M, et al. Greater occipital nerve treatment in the Management of Spontaneous Intracranial Hypotension Headache: a case report. *Headache.* 2017;57:952-5.
47. Rehmann R, Tegenthoff M, Zimmer C, et al. Case report of an alleviation of pain symptoms in hypnic headache via greater occipital nerve block. *Cephalalgia.* 2017;37:998-1000.
48. Juškys R, Štuckas G. Effectiveness of treatment of occipital neuralgia using the nerve block technique: a prospective analysis of 44 patients. *Acta Med Litu.* 2018;25:53-60.

49. Kisson NR, O'Brien TG, Bendel MA, et al. Comparative Effectiveness of Landmark-guided Greater Occipital Nerve (GON) Block at the Superior Nuchal Line Versus Ultrasound-guided GON Block at the Level of C2: A Randomized Clinical Trial (RCT). *Clin J Pain*. 2022;38:271-8.
50. Rouvier HDA. *Anatomie humaine: Descriptive topographique et fonctionnelle*. Paris: Elsevier Masson; 2002.
51. Standring S. *Gray's anatomy. The anatomical basis of clinical practice*. 41^a ed. London: Elsevier; 2015.
52. Blumenfeld A, Ashkenazi A, Grosberg 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.
53. Ashkenazi A, Blumenfeld A, Napchan U, 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.
54. Levin M. Nerve blocks in the treatment of headache. *Neurotherapeutics*. 2010;7:197-203.
55. 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.
56. Caputi CA, Firetto V. Therapeutic blockade of greater occipital and supraorbital nerves in migraine patients. *Headache*. 1997;37:174-9.
57. Ruiz Piñero M, Mulero Carrillo P, Pedraza Hueso MI, et al. Bloqueo anestésico de nervios pericraneales como tratamiento preventivo de migraña: experiencia en una serie de 60 pacientes. *Neurología*. 2016;31:445-51.
58. Demirsoy MS, Erdil A, Tümer MK. Evaluation of the Efficacy of Auriculotemporal Nerve Block in Temporomandibular Disorders. *J Oral Facial Pain Headache*. 2021;35:326-31.
59. Pareja JA, López-Ruiz P, Mayo D, et al. Supratrochlear Neuralgia: A Prospective Case Series of 15 Patients. *Headache*. 2017;57:1433-42.
60. Cuadrado ML, Gutiérrez-Viedma Á, Silva-Hernández L, et al. Lacrimal Nerve Blocks for Three New Cases of Lacrimal Neuralgia. *Headache*. 2017;57:460-6.
61. Villar-Quiles RN, García-Moreno H, Mayo D, et al. Infratrochlear neuralgia: A prospective series of seven patients treated with infratrochlear nerve blocks. *Cephalalgia*. 2018 Mar;38:585-91.
62. García-Moreno H, Aledo-Serrano Á, Gimeno-Hernández J, et al. External Nasal Neuralgia: A Neuropathic Pain Within the Territory of the External Nasal Nerve. *Headache*. 2015;55:1259-62.
63. Yao PY, Alvarado AC, Schaefer TJ. Infraorbital Nerve Block. 2024 Aug 31. In: StatPearls Internet. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
64. Syverud SA, Jenkins JM, Schwab RA, et al. A comparative study of the percutaneous versus intraoral technique for mental nerve block. *Acad Emerg Med*. 1994;1:509-13.



65. Rosenberg PH, Veering BT, Urmeý WF. Maximum recommended doses of local anesthetics: a multifactorial concept. *Reg Anesth Pain Med.* 2004;29:564-75; discussion 524.
66. Gago-Veiga AB, Santos-Lasaosa S, Cuadrado ML, et al. Evidencia y experiencia de bótox en migraña crónica: Recomendaciones para la práctica clínica diaria. *Neurología.* 2019;34:408-17.
67. Matak, Bölcskei, Bach-Rojecky, et al. Mechanisms of Botulinum Toxin Type A Action on Pain. *Toxins.* 2019;11:459.
68. Ficha técnica de toxina botulínica tipo A. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/63194/FichaTecnica_63194.html.pdf.
69. Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, et al. OnabotulinumtoxinA for the treatment of chronic migraine: Results from the doubleblind randomized placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia.* 2010;30:793-803.
70. Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, 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.
71. Lanteri-Minet M, Ducros A, Francois C, et al. Effectiveness of onabotulinumtoxinA (BOTOX®) for the preventive treatment of chronic migraine: A meta-analysis on 10 years of real-world data. *Cephalalgia.* 2022;42:1543-64.
72. Dodick DW, Silberstein SD, Lipton RB, et al. Early onset effect of onabotulinumtoxinA for chronic migraine treatment: Analysis of PREEMPT data. *Cephalalgia.* 2019;39:945-56.
73. Eross EJ, Gladstone JP, Lewis S, et al. Duration of migraine is a predictor for response to botulinum toxin type A. *Headache.* 2005;45:308-14.
74. Lee MJ, Lee C, Choi H, et al. 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.
75. Domínguez C, Pozo-Rosich P, Torres-Ferrús, et al. OnabotulinumtoxinA in chronic migraine: predictors of response. A prospective multicentre descriptive study. *Eur J Neurol.* 2018;25:411-6.
76. Blumenfeld AM, Silberstein SD, Dodick DW, et al. Insights into the functional anatomy behind the PREEMPT injection paradigm: Guidance on achieving optimal outcomes. *Headache.* 2017;57:766-77.
77. Guarda-Nardini L, Manfredini D, Salamone M, et al. Efficacy of botulinum toxin in treating myofascial pain in bruxers: A controlled placebo pilot study. *Cranio.* 2008;26:126-35.
78. 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.
79. Ondo WG, Simmons JH, Shahid MH, et al. Onabotulinum toxin-A injections for sleep bruxism: A double-blind placebo-controlled study. *Neurology.* 2018;90:e559-64.

80. Silberstein SD, Dodick DW, Aurora SK, et al. Percent of patients with chronic migraine who responded per onabotulinumtoxinA treatment cycle: PREEMPT. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86:996-1001.
81. Ornello R, Ahmed F, Negro A, et al. Early Management of OnabotulinumtoxinA Treatment in Chronic Migraine: Insights from a Real-Life European Multicenter Study. *Pain Ther*. 2021;10:637-50.
82. Quintas S, García-Azorín D, Heredia P, et al. Wearing off response to OnabotulinumtoxinA in chronic migraine: Analysis in a series of 193 patients. *Pain Med*. 2019;20:1815-21.
83. Negro A, Curto M, Lionetto L, et al. 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.
84. Aurora SK, Winner P, Freeman MC. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled analyses of the 56 week PREEMPT clinical program. *Headache*. 2011;51:1358-73.
85. Cernuda-Morollón E, Ramón C, Larrosa D, et al. Long-term experience with onabotulinumtoxinA in the treatment of chronic migraine: What happens after one year? *Cephalalgia*. 2015;35:864-8.
86. Blumenfeld AM, Stark RJ, Freeman MC, et al. Long-term study of the efficacy and safety of onabotulinumtoxinA for the prevention of chronic migraine: COMPEL study. *J Headache Pain*. 2018;19:13.
87. Vikelis M, Argyriou AA, Dermitzakis E, et al. Sustained onabotulinumtoxinA therapeutic benefits in patients with chronic migraine over 3 years of treatment. *J Headache Pain*. 2018;19:87.
88. Ahmed F, Gaul C, García-Moncó JC, et al. 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.
89. Winner PK, Blumenfeld AM, Eross EJ, 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.
90. Navarro-Pérez MP, González-Quintanilla V, Muñoz-Vendrell A, et al. Long-term safety of OnabotulinumtoxinA treatment in chronic migraine patients: a five-year retrospective study. *Front Neurol*. 2024;15:1417831.
91. Argyriou AA, Dermitzakis EV, Vlachos GS, et al. Long-term adherence, safety, and efficacy of repeated onabotulinumtoxinA over five years in chronic migraine prophylaxis. *Acta Neurol Scand*. 2022;145:676-83.
92. Alpuente A, Gallardo VJ, Torres-Ferrús M, et al. Early efficacy and late gain in chronic and high-frequency episodic migraine with onabotulinumtoxinA. *Eur J Neurol*. 2019;26:1464-70.
93. Martinelli D, Arceri S, De Icco R, et al. BoNT-A efficacy in high frequency migraine: an open label, single arm, exploratory study applying the PREEMPT paradigm. *Cephalalgia*. 2022;42:170-5.



94. Santos-Lasaosa S, Cuadrado ML, Gago-Veiga AB, et al. Evidencia y experiencia del uso de onabotulinumtoxinA en neuralgia del trigémino y cefaleas primarias distintas de la migraña crónica. *Neurología*. 2020;35(8):568-78.
95. Lenaerts ME, Green TH. OnabotulinumtoxinA in migraine and other headaches: Review and update. *Curr Treat Options Neurol*. 2019;21:21.
96. Lampl C, Rudolph M, Bräutigam E. OnabotulinumtoxinA in the treatment of refractory chronic cluster headache. *J Headache Pain*. 2018;19:45.
97. Robbins L. Botulinum toxin A (Botox) for cluster headache: 6 cases. *Cephalalgia*. 2001;21:499-500.
98. Sostak P, Krause P, Forderreuther S, et al. Botulinum toxin type-A therapy in cluster headache: An open study. *J Headache Pain*. 2007;8:236-41.
99. Aschehoug I, Bratbak DF, Tronvik EA, et al. 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.
100. Miller S, Correl F, Lagratta S, et al. OnabotulinumtoxinA for hemicrania continua: Open label experience in 9 patients. *J Headache Pain*. 2015;16:19-25.
101. Göbel H, Heinzel A. Botulinum toxin A in the treatment of chronic paroxysmal hemicranias. A case report. *Cephalalgia*. 2001;21:506.
102. Zabalza RJ. Sustained response to botulinum toxin in SUNCT syndrome. *Cephalalgia*. 2012;32:869-72.
103. Zhang Y, Zhang H, Lian YJ, et al. Botulinum toxin A for the treatment of a child with SUNCT syndrome. *Pain Res Manag*. 2016;2016:8016065.
104. Cuadrado ML, López-Ruiz P, Guerrero AL. Nummular headache: an update and future prospects. *Expert Rev Neurother*. 2018;18:9-19.
105. García-Azorín D, Trigo-López J, Sierra A, 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;39:1818-26.
106. García-Iglesias C, Puleda F, Echavarría-Iñiguez A, et al. Treatment of Primary Nummular Headache: A Series of 183 Patients from the NUMITOR Study. *J Clin Med*. 2022;12:122.
107. García-Iglesias C, González-Celestino A, Sierra Mencía Á, et al. Long-term outcomes of nummular headache: A series of 168 patients and 1198 patient-years of follow-up. *Cephalalgia*. 2023;43:3331024231201576.
108. Zirovich MD, Pangarkar SS, Manh C, et al. Botulinum Toxin Type A for the Treatment of Post-traumatic Headache: A Randomized, Placebo-Controlled, Cross-over Study. *Mil Med*. 2021;186:493-9.
109. Castillo-Álvarez F, Hernando de la Bárcena I, Marzo-Sola M. Toxina botulínica en la neuralgia del trigémino. *Med Clin (Barc)*. 2017;148:28-32.
110. Wu CJ, Lian YJ, Zheng YK, et al. Botulinum toxin type A for the treatment of trigeminal neuralgia: Results from a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Cephalalgia*. 2012;32:443-50.

111. Shehata HS, El-Tamawy MS, Shalaby NM, et al. Botulinum toxin-type A: Could it be an effective treatment option in intractable trigeminal neuralgia? *J Headache Pain*. 2013;14:92.
112. Zúñiga C, Piedimonte F, Díaz S, et al. Acute treatment of trigeminal neuralgia with onabotulinum toxin A. *Clin Neuropharmacol*. 2013;36:146-50.
113. Zhang H, Lian Y, Ma Y, 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.
114. 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.
115. Hamilton KT, Seligman R, Blue R, et al. Refractory glossopharyngeal neuralgia successfully treated with onabotulinumtoxinA: A case report. *Headache*. 2022 Nov;62(10):1424-8.
116. Pinto MJ, Guerrero AL, Costa A. Botulinum toxin as a novel therapeutic approach for auriculotemporal neuralgia. *Headache*. 2021;61:392-5.
117. Taylor M, Silva S, Contrell C. Botulinum toxin type-A (BOTOX) in the treatment of occipital neuralgia: a pilot study. *Headache*. 2008;48:1476-81.
118. Erdocia-Goñi A, Hernando de la Bárcena I. The use of botulinum toxin type A in nervus intermedius neuralgia. *Neurologia (Engl Ed)*. 2020;35:617-9.
119. García-Sáez R, Gutiérrez-Viedma Á, González-García N, et al. OnabotulinumtoxinA injections for atypical odontalgia: an open-label study on nine patients. *J Pain Res*. 2018;11:1583-8.
120. Alberola-Amores FJ, Moral-Rubio J. Drug-resistant epicrania fugax: Responding to onabotulinumtoxinA. *Headache*. 2023;63:839-42.
121. Marziniak M, Voss J, Evers S. Hypnic headache successfully treated with botulinum toxin type A. *Cephalalgia*. 2007;27:1082-4.
122. Jaimes A, Gómez A, Pajares O, et al. OnabotulinumtoxinA as a promising treatment for primary trochlear headache: A retrospective case series. *Headache*. 2024;64:589-94.

abbvie

Lundbeck 

 ORGANON

 **Pfizer**

teva 