

Cefalea tipo tensional: diagnóstico, fisiopatología y tratamiento

Tension-type cephalgia: diagnosis, pathophysiology and treatment

Michel Volcy Gómez

RESUMEN

La cefalea de tipo tensional (CTT) es una patología frecuente, con características clínicas y esquemas terapéuticos poco específicos. La CTT es una cefalea primaria con una relación hombres:mujeres de 4:5, y una mayor prevalencia entre los 30 y 39 años. Afecta al 78 por ciento de la población y su tratamiento genera altos costos. El diagnóstico se basa en la presencia de dolor en ausencia de otros hallazgos que se observan en otras cefaleas primarias. La cefalea generalmente es bilateral, opresiva o de tipo pesadez y nunca se relaciona con síntomas migrañosos. La CTT se debe diferenciar de otras cefaleas como migraña, cefalea crónica diaria de novo, cefalea cervicogénica y cefalea secundaria a sobreuso de analgésicos. La fisiopatología de la CTT es multifactorial, involucra mecanismos periféricos y centrales (sensibilización). Los hallazgos clínicos más importantes en la CTT son el aumento de la sensibilidad miofascial pericraneal y el aumento de la contracción muscular a la palpación. También participan factores emocionales por modificación del sistema límbico, incremento del tono vascular por hiperactividad del sistema simpático, cambios en la presión intracraneana del líquido cefalorraquídeo o del sistema venoso intracraneano, y fallas en la inhibición supraespinal por disfunción del sistema serotoninérgico. El tratamiento de la CTT se basa en la instauración de terapias farmacológicas abortivas y profilácticas, y en las terapias no farmacológicas.

PALABRAS CLAVES: cefalea tensional, cefalea primaria, tratamiento farmacológico, antidepresivos, beta-bloqueadores.

(Michel Volcy Gómez. Cefalea tipo tensional: diagnóstico, fisiopatología y tratamiento. *Acta Neurol Colomb* 2008;24:S14-S27).

SUMMARY

Tension-type headache (TTH) is a common disorder, with inespecific clinical characteristics and therapeutic schemes. TTH is a primary headache with a 4:5 male: female proportion, and is most prevalent between 30 and 39 years. It affects 78 per cent of the population and its treatment represents high costs. The diagnosis is based on the presence of pain without other findings observed in other primary headaches. The pain is usually bilateral, oppressive or as a sensation of heaviness and it is not related to migraine symptoms. TTH should be distinguished from other headaches such as migraine, new daily chronic headache, cervicogenic headache, and headache secondary to analgesics overuse. The pathophysiology of TTH is multifactorial, involving central and peripheral mechanisms (sensibilization). The most important clinical findings in TTH are an increase of pericranial myofascial sensitivity and an increase of muscular contraction on palpation. There are also involved emotional factors due to modifications of the limbic system, increase in vascular tone caused by the hyperactivity of the sympathetic system, changes in intracranial pressure of cerebrospinal fluid or intracranial venous system, and failures in supraspinal inhibition due to serotonergic system dysfunction. The treatment of TTH is based on pharmacological abortive and prophylactic measures, and non-pharmacological therapies.

KEY WORDS: tension-type headache, primary headache, pharmacologic therapy, antidepressants, beta-blockers.

(Michel Volcy Gómez. tension-type cephalgia: diagnosis, pathophysiology and treatment. *Acta Neurol Colomb* 2008;24:S14-S27).

Recibido: 09/07/08. Revisado: 11/07/08. Aceptado: 23/07/08.

Michel Volcy Gómez, MD. Neurólogo Universidad de Antioquia, Especialista en Cefalea y Dolor Cráneo Facial. New England Center for Headache-International Headache Society. Profesor de Neurología, Facultad de Medicina Universidad de Antioquia. Neurólogo Especialista Cefalea Clínica Medellín El Poblado. Neurólogo Instituto Neurológico de Antioquia.

Correspondencia: medvol98@yahoo.com

EPIDEMIOLOGÍA

La cefalea tipo tensional (CTT) es una patología que presenta gran variabilidad en su frecuencia, duración y severidad. En un estudio danés, se encontró que el 59 por ciento de las personas experimentó CTT un día al mes o menos, y el 37 por ciento varias veces al mes, con una prevalencia anual del 63 por ciento (hombres 56 por ciento, mujeres 71 por ciento). En la población total, el 3 por ciento sufría de CTT (hombres 2 por ciento, mujeres 5 por ciento). La relación hombres:mujeres es 4:5, lo que indica que a diferencia de la migraña, las mujeres resultan ligeramente más afectadas. En ambos sexos se observó una prevalencia máxima a los 30-39 años que declinó con edades mayores. La edad promedio de inicio de la CTT es a los 25-30 años, y el promedio de duración de la CTT descrito es de 10,3-19,9 años.

A pesar de que la CTT es la cefalea más prevalente y afecta al 78 por ciento de la población, no se le ha dado la suficiente importancia a su impacto individual y social, por lo que la mayoría de los pacientes no reciben tratamientos específicos. Esto se debe a la baja tasa de consulta médica y a la autoprescripción de fármacos. Adicionalmente, es muy difícil diferenciar la cefalea tipo tensional crónica de otras patologías como la migraña crónica y la cefalea secundaria al sobreuso de analgésicos.

Debido a su alta prevalencia, el impacto socioeconómico de la CTT es mayor que el de cualquier otra cefalea. Los costos directos incluyen los gastos médicos y de los servicios de salud. De otro lado, los costos indirectos afectan la calidad de vida, disminuyen la capacidad de trabajo y generan ausentismo con la consiguiente pérdida de producción en la economía. La pérdida total de días de trabajo anual secundaria a la CTT es de 820 días por 1000 empleados, y la secundaria a la migraña es mayor de 270 días por 1000 empleados. En Dinamarca la CTT crónica representó el 10 por ciento de las ausencias laborales.

El objetivo del presente artículo es hacer una breve revisión de los aspectos diagnósticos actuales de la CTT, los diagnósticos diferenciales más importantes, la fisiopatología de la CTT, el tratamiento farmacológico (abortivo y profiláctico), y el manejo no farmacológico.

DIAGNÓSTICO DE LA CEFALEA TIPO TENSIONAL

La cefalea tipo tensional es una patología cuyo diagnóstico se basa en la presencia de dolor en ausencia de otros hallazgos que se observan en otras cefaleas primarias. La CTT se caracteriza por ser una cefalea de intensidad leve a moderada; la segunda clasificación de cefaleas de la Sociedad Internacional de Cefaleas (SIC) acepta que la CTT se puede presentar en tres formas: infrecuente (menos de 1 día al mes o menos de 12 días al año); frecuente (más de 1 día al mes pero menos de 15, o más de 12 días al año y menos de 180); y crónica (más de 15 días al mes, o más de 180 días al año). La cefalea por lo general es bilateral, opresiva o de tipo pesadez; nunca se relaciona con síntomas migrañosos tales como vómito, fotofobia severa o sonofobia, y no empeora nunca con la actividad física ni la impide. Sólo se permite la presentación de uno de estos síntomas en la CTT crónica (CTTC) aunque su intensidad sea leve a moderada. El diagnóstico de CTT requiere la exclusión de otras alteraciones orgánicas. La ausencia de características específicas que definan la CTT puede explicar el por qué los médicos y los pacientes cuestionan el diagnóstico.

Los siguientes son los criterios de la segunda clasificación de cefaleas de la SIC: por lo menos diez episodios previos que se presentan 12-15 días del mes, de 30 minutos a 7 días; el dolor es bilateral, no pulsátil, de intensidad leve a moderada, y no aumenta con la actividad física. Adicionalmente no se encuentra asociado con más de uno de estos síntomas: fotofobia leve, sonofobia leve, o náuseas leves. En la CTTC se observa una cefalea de iguales características a las descritas previamente en más de 15 días del mes (Tabla 1).

En un estudio clínico realizado durante diez años, el 75 por ciento de los pacientes con CCT continúa con un patrón episódico (CTTE), y el 25 por ciento evoluciona al patrón crónico de presentación. En aquellos con CTTC inicial, el 31 por ciento continúa con CTTC, el 21 por ciento desarrolla cefalea secundaria al sobreuso de analgésicos (CSA) y el 48 por ciento revierte a CTTE. La presencia de depresión, ansiedad y sobreuso de medicamentos son factores predictores de un pobre pronóstico.

TABLA 1. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA CEFALEA TIPO TENSIONAL Y PRINCIPALES DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES.

Tipo de cefalea Característica	2. Cefalea tipo tensional	1. Migraña	4.8. Cefalea crónica diaria (CCDN)	Cefalea cervicogénica
A. Número de Crisis	<p>Infrecuente menos de 1 día al mes o menos de 12 días al año</p> <p>Frecuente más de 1 día al mes y menos de 15 días al mes, o más de 12 días al año y menos de 180 días al año</p> <p>Crónica más de 15 días al mes, o más de 180 días al año</p>	<p>Episódica Un día a menos de 15 días al mes</p> <p>Crónica más de 15 días / mes, más de 180 días al año.</p>	<p>Diaria sin remisión o remisión menor de tres días desde el inicio</p>	<p>Característica de la cefalea Dolor referido desde una fuente en región cervical, que es percibido en una o más regiones de la cabeza</p> <p>Criterios diagnósticos Evidencia clínica, por laboratorio o imagenológica de una alteración o una patología en la región cervical o en los tejidos blandos del cuello, reconocida o aceptada como causa de la cefalea</p> <p>Evidencia de que es posible atribuir el dolor a la alteración en el cuello con base por lo menos en uno de los siguientes criterios: 1. Demostración de signos clínicos que implican un origen en el cuello 2. Desaparición de cefalea después de un bloqueo nervioso diagnóstico o terapéutico (placebo o tratamiento activo) Resolución del dolor tres meses después de un tratamiento exitoso de la alteración o la patología cervical</p> <p>Etiología Secundaria</p>
B. Duración	<p>Episódica Horas o días</p> <p>Crónica Más de tres meses</p>	<p>Episódica 4- 72 horas</p> <p>Crónica Más de 3 meses §</p>	<p>Más de 3 meses</p>	
C. Característica de la cefalea	<p>Bilateral opresiva leve moderada No Act. Física</p>	<p>Unilateral pulsátil moderada a severa Act. Física</p>	<p>Bilateral opresiva leve a moderada No Act. Física</p>	
D. Síntomas Asociados	<p>Uno de los siguientes:</p> <p>Fotofobia leve Sonofobia leve Náuseas leves</p> <p>Ausencia de náuseas o vómito severo</p> <p>Con o sin sensibilidad peri Craneana</p>	<p>Al menos uno de los siguientes:</p> <p>Náuseas o vómito fotofobia y/o fonofobia</p>	<p>No debe haber mas de uno de los siguientes:</p> <p>Fotofobia leve Sonofobia leve Náuseas leves Ausencia de náuseas o vómito severo</p>	
E. Etiología	<p>Primaria</p>	<p>Primaria</p>	<p>Primaria</p>	

CCDN o NDPH: New daily persistent Headache de clasificación de la Sociedad Internacional de Dolor de Cabeza -IHS-; No Act. Física: No aumenta con la actividad física; Etiología Primaria: No hay evidencia de ningún tipo de enfermedad causante de la cefalea (estructural, infecciosa, metabólica, hidroelectrolítica, endocrinológica).
§ Sin sobreuso de analgésicos.
Tomado y modificado de la Segunda Clasificación de Cefaleas, Sociedad Internacional de Cefaleas (IHS).

Es importante resaltar la relación entre CTTE y migraña. El estudio Spectrum demostró la existencia de dos patrones fenotípicos de la CTTE. Los pacientes con migraña pueden tener ataques clínicamente sugestivos de CTTE que responden al tratamiento con triptanes. Por este motivo se sugiere que los ataques de CTTE en los pacientes con migraña son fenotípicamente CTTE pero genéticamente migraña.

De otro lado, los pacientes con CCTE que nunca presentan migraña no responden a los triptanes. Se considera que estos pacientes tienen CTTE pura no relacionada con migraña.

La CCTC se caracteriza por cefalea crónica de baja intensidad. Ésta se debe diferenciar de la migraña crónica en la cual los síntomas se presentan durante más de 15 días al mes; de migraña transformada en la cual se desarrolla cefalea (similar a la CTT) en un paciente con historia previa de migraña por más de 15 días en el mes con crisis superpuestas compatibles con migraña; y de cefalea secundaria a sobreuso de analgésicos en la cual el consumo de analgésicos por más de 10-15 días al mes desencadena cefalea crónica (similar a migraña o a CTT).

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

Los diferentes tipos de cefaleas primarias y secundarias, entre las cuales las más importantes son la migraña, la cefalea crónica diaria de novo, la cefalea cervicogénica y la cefalea secundaria al sobreuso de analgésicos, pueden causar confusión en el momento del diagnóstico de CTT. La migraña se caracteriza por la presencia de dolor de intensidad moderada a severa, más frecuentemente unilateral y de características pulsátiles, de 4-72 horas de duración acompañado por lo menos de dos de los siguientes síntomas: empeoramiento con la actividad física (o que impide la actividad), náuseas o vómito, fotofobia o fonofobia. Se sugiere que las características más importantes en el diagnóstico de migraña son la presencia de cefalea episódica, repetitiva, recurrente, incapacitante o limitante de la actividad, con un patrón clínico estable, en un paciente con examen físico normal. Otro diagnóstico que se debe considerar es la cefalea crónica diaria de novo, en la cual hay un dolor de

más de tres meses de evolución, leve a moderado, con presentación diaria sin remisión o con remisión menor de tres días desde su inicio, sin antecedentes de otra cefalea primaria (CP) como migraña, CTT o cefaleas trigeminales. Igualmente se debe considerar la cefalea cervicogénica, en la cual el dolor es referido desde la región cervical, y se percibe en una o más regiones de la cabeza, con evidencia clínica, de laboratorio o imagenológica de una alteración o patología en la región cervical o en los tejidos blandos del cuello, que se reconoce o acepta como causa de la cefalea; se requiere la demostración de signos clínicos que involucren un sitio de origen en el cuello, y la cefalea desaparece después de un bloqueo nervioso diagnóstico o terapéutico (con placebo o con tratamiento activo). Adicionalmente se sugiere que debe haber una resolución del dolor tres meses después de un tratamiento exitoso de la alteración o de la patología cervical (Tabla 1).

Finalmente se debe considerar la cefalea secundaria al sobreuso de analgésicos, la cual se caracteriza por presencia de dolor más de 15 días en el mes (de características similares a la migraña o a la cefalea de tipo tensional), asociado con el sobreuso regular de analgésicos durante más de tres meses, en el que se observa un patrón de empeoramiento o desarrollo de la cefalea durante el período de sobreuso de analgésicos. Es muy importante resaltar el hecho de que la cefalea desaparece o revierte a un patrón episódico hasta dos meses después de la suspensión de los medicamentos.

FISIOPATOLOGIA DE LA CEFALEA DE TIPO TENSIONAL

MECANISMOS PERIFÉRICOS Y CENTRALES

El hallazgo clínico más importante en la CTT es el aumento de la sensibilidad miofascial pericraneal a la palpación, la cual se asocia con la intensidad y la frecuencia de la CTT. Se desconoce si esto se debe a un fenómeno primario o secundario. Se sugieren como hipótesis el incremento de la actividad muscular como una adaptación normal protectora contra el dolor, la isquemia del músculo o la presencia de anormalidades en el flujo sanguíneo. También se sugieren como probables factores en el dolor miofascial la liberación de neuropéptidos

como la sustancia P y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina.

La CTT puede ser el resultado de cambios en la interrelación del control descendente de las fibras trigeminales de segundo orden del tallo cerebral (sensibilización de las neuronas de segundo orden en los cordones posteriores o en los núcleos del trigémino o por encima de estos niveles) con la integración de la nocicepción periférica, lo que se manifiesta como dolor miofascial o contracción muscular pericraneal. Adicionalmente se propone que la hipersensibilidad miofascial puede ser el resultado de un bajo umbral doloroso a la presión, una sensibilización central o la combinación de ambos factores. También es importante considerar los factores emocionales que aumentan la tensión muscular a través del sistema límbico con una reducción simultánea del tono antinociceptivo endógeno. Mientras más sean los episodios de cefalea se inducen mayores cambios centrales como la potenciación a largo plazo, la sensibilización de las neuronas de segundo orden y la disminución de la actividad del sistema antinociceptivo, lo que lleva a la presentación de la CTTC. Se sugiere que estos procesos de sensibilización central están mediados a través de mecanismos dependientes del óxido nítrico. Estudios de microdiálisis han demostrado que la sensibilización central puede llevar a un incremento de la vasoconstricción mediada por el sistema simpático con la consecuente disminución del flujo sanguíneo en los músculos esqueléticos, que con la disfunción periférica simultánea pueden ser responsables de la hipersensibilidad.

Un factor adicional que podría explicar el desencadenamiento de la CTT tiene relación con el aumento de la presión intracraneana del líquido cefalorraquídeo o del sistema venoso intracraneano, que se encuentra hasta en el 50 por ciento de los sujetos con CTTC.

Es importante resaltar que en la CTT los niveles plasmáticos del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (PRCG), la sustancia P (SP), el neuropéptido Y (NY) y el péptido intestinal vasoactivo (PIV) son normales, a diferencia de lo que se observa en la migraña y en las cefaleas trigeminales, aunque es posible que se presenten cambios en estos neuropéptidos localmente en los

cordones posteriores del cordón medular, en la región trigeminal o en los tejidos miofasciales. Es posible que uno de los mecanismos responsables de la sensibilización central esté relacionado con fallas en la inhibición supraespinal por disfunción del sistema serotoninérgico (menores niveles de serotonina plasmática y sináptica). De esta manera, contrario al efecto de control inhibitorio que normalmente ejercen las fibras A β sobre las fibras A y las fibras C, se presenta un efecto de estimulación nociceptiva de las neuronas de segundo orden, con un aumento simultáneo de los campos receptivos con la subsecuente hiperexcitabilidad neuronal. Estos cambios nociceptivos pudieran llevar a una activación de las neuronas motoras en los cordones posteriores del cordón medular, que junto con una posible liberación de neuropéptidos (PRGC, SP) en las terminales neuronales miofasciales se refleja en un aumento de la actividad muscular, del tono muscular y de la hipersensibilidad cutánea pericraneana (cinco veces más frecuente en mujeres y siete veces más frecuente en hombres con CTTC que en los controles).

TRATAMIENTO DE LA CEFALEA DE TIPO TENSIONAL

TRATAMIENTO AGUDO Y PREVENTIVO

Los analgésicos simples y los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) se utilizan ampliamente para la terapia abortiva aguda. Sin embargo, no existe un tratamiento específico selectivo para la CTT.

Como en el tratamiento para migraña, se pueden utilizar analgésicos simples como aspirina, acetaminofén, AINES, antipiréticos como dipirona y analgésicos combinados. Los relajantes musculares no se consideran efectivos en el tratamiento agudo de CTT, y por el contrario tienen un alto riesgo de habituación. Se sugiere el tratamiento preventivo para la CTTC o la CTTE muy frecuente, el cual se realiza con medicamentos que se utilizan también para la profilaxis de migraña, aunque sólo existen estudios aleatorios controlados con placebo con demostrada eficacia para la amitriptilina, la fluoxetina y la tizanidina.

TRATAMIENTO AGUDO

El objetivo del tratamiento agudo es permitir una mejoría rápida y consistente de la cefalea y de los síntomas asociados, sin efectos adversos y sin recurrencia. En los pacientes con migraña la selección de un medicamento desde el punto de vista médico se realiza con base en las características de la cefalea, como la intensidad, el pico máximo de dolor, la rapidez del inicio de acción del medicamento, la presencia de síntomas asociados, el grado de discapacidad y la respuesta individual del paciente. De otra parte, para los pacientes las características más importantes son la ausencia de dolor, la rapidez de acción, la no recurrencia de la cefalea, la tolerabilidad, la disponibilidad del medicamento, la accesibilidad de costos, y la satisfacción global, características que también pudieran ser importantes en la selección de los tratamientos para los pacientes con CTT.

La mejor forma de administrar los analgésicos en la CTT no es clara. En la migraña el factor más importante es la administración temprana de los medicamentos antes de que el dolor alcance la máxima intensidad, lo que previene el desarrollo de sensibilización central. Además, el tratamiento abortivo temprano se relaciona con mayores tasas de ausencia de dolor lo cual es gran importancia, ya que la ausencia de dolor (es decir, cero dolor y no sólo disminución de dolor) se asocia con menores tasas de recurrencia de la cefalea, y por consiguiente con un menor número de tratamientos abortivos y menor discapacidad secundaria.

La aspirina (500 o 1000 mg) es más efectiva que el placebo, y su efecto es comparable al del paracetamol (500 o 1000 mg). De otro lado, el ibuprofen (400 u 800 mg) es más efectivo que el paracetamol 1000 mg, e incluso el ibuprofen 200 mg es superior a la aspirina 500 mg. Cinco estudios comparativos sugieren que el ketoprofen 50 mg es más efectivo que el ibuprofen 200 mg o el paracetamol 1000 mg, sin embargo el ketoprofen 12,5 o 25 mg no es superior al paracetamol. El naproxen 550 mg demostró ser más efectivo que el paracetamol o el placebo, y 220 mg son igualmente efectivos que 200 mg de ibuprofen. La tasa de ausencia de dolor a las dos horas con el uso de AINES para el tratamiento de la CTT es baja,

32 por ciento con ketoprofen 50 mg, y 28 por ciento con dosis de 25 mg; 17-22 por ciento con paracetamol 1000 mg; 17 por ciento con placebo (Tabla 2). Desde el punto de vista de seguridad gastrointestinal, el ibuprofen se asocia con un menor riesgo de sangrado o perforación (RR 2.9), seguido por el naproxen (RR 9.1) en tanto que el ketoprofen tiene el mayor riesgo (RR 23.7). Por todos estos hallazgos, se considera que el ibuprofen 400-800 mg es el medicamento de elección para la CTT, seguido por el naproxen sódico 275-550 mg. Aunque en algunos estudios el uso de medicamentos analgésicos combinados con cafeína o sedantes ha demostrado un aumento de su potencial analgésico, no se debe promover extensamente su uso por el riesgo inherente de dependencia, abuso y cronificación de la cefalea (Figura 1).

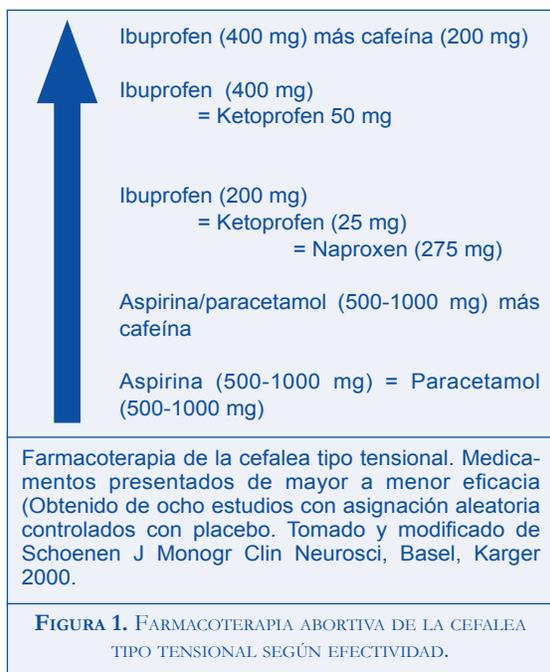
El uso de dipirona (metamizol) intravenosa en los servicios de urgencias ha demostrado ser altamente efectivo en pacientes con CTTE ($p < 0,05$), al observarse reducción del dolor a los 60 minutos en 78,1 por ciento de los pacientes vs. 34,4 por ciento con placebo, ($p < 0,01$) y del 90,6 por ciento a las 24 horas vs. 65,6 por ciento con placebo, ($p < 0,05$); además se logró la ausencia de dolor a los 60 minutos en el 63,3 por ciento de los pacientes vs. 20 por ciento, ($p < 0,05$) y a las 24 horas en el 86,7 por ciento vs. 63,3 por ciento, ($p < 0,05$). La ganancia terapéutica es del 30 por ciento en 30 minutos y del 40 por ciento en 60 minutos, el número de pacientes a tratar es de 3,3 en 30 minutos y de 2,2 en 60 minutos. El uso de la dipirona se relaciona con menor tasa de recaídas (25 por ciento vs. 50 por ciento con placebo) y de la necesidad de terapias de rescate (20 por ciento vs. 47,6 por ciento con placebo).

Opioides en la cefalea de tipo tensional

Los opioides diarios se han utilizado en algunas ocasiones para los pacientes con cefalea intratable. Sin embargo, un estudio de eficacia encontró ausencia de efectividad en más de las tres cuartas partes de los pacientes que recibieron opioides. El 74 por ciento de los pacientes no presentó mejoría clínica o requirió la discontinuación de los opioides por razones médicas. Además hay una alta prevalencia de mal uso de los opioides, como violación de dosis, pérdida de prescripciones y

TABLA 2. ESTUDIOS DE TRATAMIENTO ABORTIVO DE LA CEFALAEA TIPO TENSIONAL EPISÓDICA.

MEDICAMENTO	DISEÑO DEL ESTUDIO	RESULTADOS	AÑO
Ibuprofen vs. paracetamol	CACP *	Ibuprofen > paracetamol > placebo	1996
Ketoprofen vs. ibuprofen vs. naproxen	CACP, paralelo Ketoprofen 25 mg Ketoprofen 12.5 mg Ibuprofen 200 mg Naproxen 275 mg	Igual eficacia	1995
Ketoprofen vs. ibuprofen	CACP, paralelo, monitorización en el hogar (diario electrónico) Ketoprofen 50 mg Ketoprofen 25 mg Ibuprofen 200 mg Placebo	Ketoprofen 50mg igual a ketoprofen 25mg > ibuprofen 200 mg > placebo	1996
Ketoprofen vs. paracetamol	CACP, cruzado Ketoprofen 50 mg Ketoprofen 25 mg Paracetamol 500 mg Placebo	Ketoprofen 50 > placebo Ketoprofen 50 > paracetamol Placebo, ketoprofen 25, que es igual a paracetamol < ketoprofen 50	1996
Ketoprofen vs. paracetamol	CACP, paralelo Ketoprofen 25 mg Paracetamol 1000 mg Placebo	Ketoprofen igual a Paracetamol > placebo	1998
Ketoprofen vs. tylenol LP **	CACP, paralelo Ketoprofen 25 mg Ketoprofen 12.5 mg Tylenol LP 1000 mg Placebo	Ketoprofen > ketoprofen 12,5 mg igual que tylenol LP igual a placebo	1997
Naproxen sódico vs. ibuprofen	CACP, paralelo Naproxen 220 mg Ibuprofen 200 mg	Naproxen igual a ibuprofen	1997
Cafeína como adyuvante	CACP, cruzado (seis estudios) 1. Paracetamol 1000 mg más cafeína 130 mg 2. Paracetamol más aspirina 500 mg más cafeína 130 mg 3. Paracetamol 1000 mg 4. Placebo	1 > 2 > 3 = 4	1994
Cafeína como adyuvante	CACP, paralelo 1. Ibuprofen 400 mg más cafeína 200 mg 2. Ibuprofen 400 mg 3. Cafeína 200 mg 4. Placebo	1 > 2 > 3 = 4	1997
Ketorolaco vs. Meperidina más prometazina	CACP, paralelo 1. Ketorolaco 60 mg IM 2. Meperidina 50 mg IM más Prometazina 25 mg 3. Solución salina IM	1 > 3 (a los 30 y 60 minutos) 1 = 3 (desde las 2 horas) 2 < / = 3	1998
CACP: con asignación aleatoria, controlado con placebo; LP: liberación prolongada. Tomado y modificado de Schoenen J Monogr Clin Neurosci, Basel, Karger 2000			



búsqueda de otras fuentes de administración de éstos en el 50 por ciento de los casos.

TRATAMIENTO PREVENTIVO

El objetivo de la terapia profiláctica es reducir la frecuencia de las crisis, modificar la severidad y el impacto, y mejorar la efectividad de los tratamientos abortivos. Adicionalmente la prevención permite mejorar la calidad de vida y disminuir la discapacidad asociada a la cefalea. Consecuentemente, los tratamientos profilácticos deben ser efectivos, seguros y bien tolerados. Se sugiere el inicio de tratamientos profilácticos en pacientes con crisis recurrentes con poca respuesta o con efectos adversos a medidas abortivas, en pacientes con sobreuso de medicamentos, y en individuos con cefaleas crónicas.

Establecer un diagnóstico adecuado, evaluar el impacto global de la cefalea y crear conjuntamente con el paciente un plan terapéutico en el que se enfatice la forma de utilización del medicamento, y sus efectos benéficos y adversos, y la educación del paciente permitirán alcanzar el objetivo final del tratamiento.

En las cefaleas primarias, las terapias farmacológicas abortivas y preventivas se distribuyen en cinco

grupos terapéuticos de acuerdo a la efectividad y los posibles efectos adversos de cada uno, estos son: I. Medicamentos con alta efectividad y efectos adversos leves a moderados; II. Fármacos con moderada efectividad y efectos adversos leves a moderados; III. Medicamentos que son utilizados con base en la opinión de los expertos con efectos adversos leves a moderados o de uso complejo; IV. Medicamentos con alta efectividad pero de difícil utilización o con efectos adversos importantes; V. Medicamentos que carecen de efectividad o son de uso limitado. Debido a la ausencia de guías para el manejo farmacológico de la CTT y a las bases fisiopatológicas similares, la decisión de utilizar medicamentos abortivos y profilácticos en la CTT proviene en gran medida de la extrapolación del perfil de efectividad de los medicamentos en la migraña.

Desafortunadamente los estudios de los medicamentos para prevenir la CTT tienen un bajo número de pacientes, los parámetros de efectividad son inadecuados, de corta duración, o con resultados poco relevantes desde el punto de vista clínico. (Tablas 3 y 4).

Mecanismos de acción

Medicamentos adrenérgicos

Betabloqueadores

Los betabloqueadores tienen una efectividad del 60-80 por ciento para reducir por lo menos al 50 por ciento la frecuencia de las crisis; el propanolol es el que más se utiliza. Entre los mecanismos de acción propuestos podemos mencionar la inhibición de la liberación de norepinefrina a través de un agonismo B1, lo que reduce la hiperactividad catecolaminérgica. Además, el propanolol antagoniza los receptores 5-HT1A y 5-HT2B, lo que reduce la excitabilidad neuronal; también inhibe la producción de óxido nítrico por inhibición de la óxido nítrico sintetasa a través de un agonismo β 2. Adicionalmente el propanolol inhibe los receptores de glutamato y posee propiedades de estabilizador de membrana. Los beta bloqueadores con actividad simpatomimética intrínseca (acebutolol, alprenolol, oxprenolol, pindolol) no son efectivos.

TABLA 3. ESTUDIOS CONTROLADOS PARA EL TRATAMIENTO PREVENTIVO DE LA CEFALEA TIPO TENSIONAL.

MEDICAMENTO	NUMERO DE SUJETOS	RESULTADOS	AÑO DE REALIZACIÓN	SIGNIFICANCIA
Amitriptilina 75 mg/día Placebo	27	50% mejoría 56% 11%	1964	P < 0,01
Placebo Amitriptilina 10 mg (hasta 6 al día) Amitriptilina 25 mg (hasta 6 al día)	29 28 28	Mejoría en intensidad 33% 54% 38%	1971	P < 0,05
Doxepina Placebo	23	Disminución del número de días con cefalea 15% con doxepina	1979	P < 0,05
Maprotilina 75 mg/día Placebo	30	Reducción de la intensidad de la cefalea 25 % y aumento del número de días sin cefalea 40% con maprotilina	1985	P< 0,001
Placebo Amitriptilina 50-75 mg/día Amitriptilinoxido 60-90 mg/día	64 67 66	Reducción del 50% de la duración, la frecuencia y la intensidad 21.9% 22.4% 30.3%	1991	No significativo
Placebo Clomipramina Mianserin	36 28 28	Porcentaje de mejoría 49% 57% 54%	1990	No significativo
Placebo Amitriptilina	29 24	Cambio en el promedio de duración - 0,28 horas - 3,2 horas	1993	P <= 0,001
Estudio triple cruzado Placebo Citalopram 20 mg Amitriptilina 75 mg	34	Disminución del área bajo la curva (duración por intensidad) en cuatro semanas 10% 23% 37%	1996	No significativo P = 0,02
Tizanidina 6-18 mg Placebo		54,9% 43,7%	1992	P = 0,05
Toxina Botulínica A 100 U Solución salina	22 15	Ganancia de días sin cefalea en tres meses 6 1	1999	P = 0,05
Toxina Botulínica A 20 U Solución salina	11 10	Disminución en intensidad de dolor en 3 meses 12% 23%	2000	No significativo

Tomado y modificado de Schoenen J Monogr Clin Neurosci, Basel, Karger 2000; Fumal A, Schoenen J. Chronic Daily Headache for Clinicians, BC Decker 2005.

TABLA 4. CONTRAINDICACIONES Y EFECTOS ADVERSOS DE LOS TRATAMIENTOS PROFILÁCTICOS UTILIZADOS EN CCD.

MEDICAMENTO	CONTRAINDICACIONES	EFECTOS ADVERSOS
ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS*	Glaucoma, obesidad, arritmias cardíacas, enfermedad cardiovascular	Muscarínicos: resequedad de las mucosas, taquicardia, estreñimiento, retención urinaria Histamínicos: aumento de peso, sedación, confusión Adrenérgicos: hipotensión, mareo Serotoninérgicos: náuseas, aumento de la sudoración Dopaminérgicos: temblor, disquinesia
INHIBIDORES DE LA RECAPTACION SELECTIVA DE LA SEROTONINA	Hepatopatía (fluoxetina) manía	Somnolencia, insomnio, fatiga, ansiedad, nerviosismo, cefalea, temblor, impotencia
INHIBIDORES DE LA MONOAMINOOXIDASA*	Insomnio-manía, tiramina en la dieta	Insomnio, hipotensión ortostática, angioedema, aumento de peso, estreñimiento, impotencia, reducción de la líbido
ACIDO VALPRÓICO*	Enfermedad ácido péptica, sobrepeso, deficiencia hepática, trastorno hematológico	Náuseas/vómito, gastritis, hepatotoxicidad, astenia, temblor, letargia, somnolencia, irritabilidad alopecia, obesidad, acné, trombocitopenia, amenorrea transitoria
TOPIRAMATO*	Nefropatía, hepatopatía glaucoma	Cefalea, ataxia, confusión, fatiga, falta de concentración, mareo, parestesias, pérdida de peso, cálculos renales, glaucoma
GABAPENTIN*	Nefropatía	Somnolencia, mareo, ataxia, sobrepeso, cefalea, cambios de comportamiento
ZONIZAMIDA*	Nefropatía, glaucoma	Confusión, parestesias, cálculos renales
TOXINA BOTULÍNICA*	Enfermedad neuromuscular	Dolor local, debilidad muscular, paresia muscular transitoria, atrofia muscular
TIZANIDINA*	Hepatopatía, nefropatía	Boca seca, sedación, fatiga, mareo, hepatotoxicidad, alucinaciones visuales, delusiones
BACLOFEN*	Nefropatía, diabetes mellitus, epilepsia	Somnolencia, fatiga, confusión, náuseas, síncope, palpitaciones, dolor en pecho
* Contraindicados durante el embarazo Tomado y modificado de Volcy M.		

En un estudio en el que se comparó el propanolol con la amitriptilina, se encontró que el propanolol es más efectivo en la migraña aislada, en tanto que la amitriptilina es superior en los pacientes con migraña y CTT.

Todos los bloqueadores producen efectos adversos como fatiga, disminución de la tolerancia al ejercicio, trastornos del sueño, y depresión. Otros efectos adversos menos frecuentes son: hipotensión ortostática, bradicardia e impotencia

sexual. El uso de betabloqueadores no selectivos está contraindicado en presencia de falla cardiaca, asma y diabetes insulino dependiente.

Antidepresivos

Constituyen uno de los principales grupos terapéuticos utilizados en la prevención de la CP. Estos medicamentos actúan sobre los receptores de serotonina (5HT₂), histamina (H₁), acetilcolina

(muscarínico), dopamina (D₂), adrenalina y noradrenalina (α₁). Los antidepresivos tricíclicos son uno de los medicamentos más frecuentemente utilizados y la amitriptilina es el más importante de ellos. La amitriptilina ejerce su efecto al inhibir la recaptación de norepinefrina, incrementa los niveles de 5HT, promueve la disminución del número de receptores neuronales 5HT₂, modula el funcionamiento de los receptores de sodio, ejerce un agonismo parcial sobre los receptores de adenosina-1 y estimula el incremento de los niveles de GABA al actuar sobre los receptores GABA A y sobre los transportadores GAT-1 y GAT-3.

Recientes publicaciones ponen en duda el beneficio de los antidepresivos; sin embargo, aunque sólo un paciente de cada tres mejora con su uso, éste sigue siendo uno de los grupos farmacológicos más utilizados en la prevención de la CP. Otros antidepresivos tricíclicos que pueden ser de utilidad son la imipramina, la doxepina, la nortriptilina y la protriptilina. De igual manera se propone como alternativa terapéutica el uso de inhibidores de la recaptación de serotonina, en especial la fluoxetina, inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (venlafaxina), inhibidores de la recaptación de dopamina (bupropion), y en los pacientes refractarios, inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs) como fenelzina.

Recientemente se encontró que la mirtazapina es tan eficaz como la amitriptilina en la CTTC ya que se logran reducciones similares de la cefalea, del consumo de analgésicos y de los síntomas depresivos (65 vs. 58 por ciento respectivamente), aunque con menores efectos adversos con la mirtazapina (36 vs. 64 por ciento, $p < 0,001$). Sin embargo se sugiere que la verdadera utilidad de los antidepresivos de nueva generación en las cefaleas primarias es como terapia de adición dada la frecuente comorbilidad con enfermedades psiquiátricas.

Los antidepresivos se relacionan con efectos adversos frecuentes. Con el uso de los antidepresivos tricíclicos los efectos adversos más frecuentes son de tipo muscarínico, entre ellos: boca seca, constipación, mareo, confusión mental, taquicardia, visión borrosa y retención urinaria. También es posible encontrar efectos adversos antihistamínicos,

que son considerados los causantes del aumento de peso, e hiperactividad adrenérgica con toxicidad cardíaca o hipotensión ortostática. Todos los antidepresivos pueden inducir cambios en el estado del afecto, es decir, de depresión a hipomanía o manía en los pacientes bipolares.

La evidencia que soporta la utilización de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina ISRS es escasa. Estos medicamentos pueden ser útiles en pacientes con comorbilidades como depresión debido a su mejor perfil de tolerancia. Entre los efectos adversos más frecuentes con los ISRS están el insomnio, la sudoración, y la disfunción sexual. La combinación de antidepresivos tricíclicos con ISRS puede ser benéfica en los pacientes con depresión refractaria pero puede requerir una disminución de la dosis de los antidepresivos tricíclicos.

Antiepilépticos o neuromoduladores

Los antiepilépticos o neuromoduladores suprimen la actividad neuronal a través de diferentes mecanismos. Algunos de estos medicamentos como el ácido valpróico, el topiramato, el gabapentin, el levetiracetam y la zonizamida poseen propiedades analgésicas.

Este medicamento aumenta el tono inhibitorio al incrementar los niveles y potenciar los efectos post-sinápticos del GABA a través de la estimulación de su síntesis y la inhibición de su degradación, aumenta la conductancia al potasio, bloquea el desencadenamiento de inflamación neurogénica a través de la estimulación de los receptores GABA A, y disminuye la velocidad de disparo de las neuronas serotoninérgicas. Los efectos adversos más frecuentemente observados son náuseas (42 por ciento), infecciones (39 por ciento), alopecia (31 por ciento), temblor (28 por ciento), astenia (25 por ciento), dispepsia (25 por ciento), somnolencia (25 por ciento) y obesidad. El ácido valpróico tiene pocos efectos adversos cognitivos y raramente causa sedación. Muy ocasionalmente puede causar reacciones adversas severas como hepatitis, pancreatitis, hiperandrogenismo, ovario poliquístico, y trombocitopenia.

Topiramato

Este medicamento inhibe la fosforilación celular, bloquea los canales de sodio dependientes de voltaje, es un agonista parcial de los receptores GABA A diferentes a los utilizados por los barbitúricos y las benzodiazepinas, inhibe los receptores glutamatérgicos no NMDA del tipo AMPA y kainato, bloquea los receptores de calcio tipo L y N, e inhibe la isoenzima anhidrasa carbónica. El topiramato es bien tolerado cuando se comienza con dosis bajas (25 mg) con incrementos graduales lentos hasta alcanzar la dosis recomendada de 100 mg. El uso de topiramato se asocia con pérdida de peso (3,3-4,1 por ciento), parestesias en las extremidades, disfunción cognitiva, glaucoma de ángulo agudo y cálculos renales (1,5 por ciento). Muy raramente se puede observar oligohidrosis e hipertermia, especialmente en adolescentes.

Gabapentinoides

El gabapentin y el pregabalin modulan el glutamato y la función GABA, y regulan el flujo de calcio intracelular en relación con la modulación de la subunidad de calcio α_2 , y probablemente del glutamato. Los efectos adversos más frecuentes del gabapentin son mareo y somnolencia.

Levetiracetam

Es un antiepiléptico nuevo cuyo mecanismo de acción no se conoce y que posiblemente está relacionado con la inhibición de los canales de calcio tipo N. En dos estudios pequeños de migraña no se demostró su efectividad, aunque se sugiere que puede ser útil en las cefaleas crónicas diarias. Los efectos adversos más frecuentes son fatiga o cansancio, somnolencia, y mareo. Raramente se pueden observar trastornos del comportamiento.

Zonisamida

La zonisamida (ZNS) es un derivado de la sulfonamida, no relacionado con otros antiepilépticos. De manera anecdótica, se ha reportado su efectividad en la prevención de la migraña episódica, aunque no se cuenta aún con estudios controlados. Sus mecanismos de acción y dosificación son

similares a los del topiramato, y en ocasiones se utiliza en los pacientes que no responden al topiramato o en los que refieren mala tolerancia. Entre los efectos adversos reportados con la zonisamida se encuentran: parestesias, fatiga, ansiedad y pérdida de peso. Menos frecuentemente se ha observado disforia, agitación y dificultades en la concentración.

Los antiepilépticos tienen una efectividad comprobada, y su utilización en pacientes que responden a las terapias abortivas es costo-efectiva en los individuos con alta frecuencia de cefalea y con comorbilidades asociadas.

Relajantes musculares

El baclofen, la tizanidina y la toxina botulínica A (TXB A) son relajantes musculares con diferentes mecanismos de acción que se usan como alternativa en la prevención de CP como migraña y cefalea tipo tensional. La mayoría de los estudios publicados en la actualidad sobre el uso de relajantes musculares en CP se realizaron con TXB A.

Toxina botulínica

La TXB es una neurotoxina producida por el microorganismo anaerobio *Clostridium botulinum*. Se considera que la TXB hace parte de siete sustancias biológicas, con características individuales y antigenicidad propia como son las toxinas tipo A, B, C1, D, E, F, y G. Estas tienen en común cualidades como el peso molecular y la capacidad de bloqueo de la liberación de acetilcolina en las terminaciones nerviosas colinérgicas. Las toxinas de tipo A, B y E están involucradas con mayor frecuencia en los procesos neurotóxicos en los seres humanos. Dos de estos tipos de toxinas, A y E, inhiben la proteína del sinaptosoma (SNAP-25), y el funcionamiento de las vesículas sinápticas de la unión neuromuscular; de otro lado, los tipos B, C, F y G inhiben las proteínas de membrana de la vesícula sináptica. Los posibles mecanismos de acción de la TXB en las cefaleas primarias se deben probablemente a inhibición de la liberación de acetilcolina y de neurotransmisores como PRGC, glutamato y sustancia P desde las terminaciones trigeminales periféricas pericraneanas y del cuello,

a través de los cuales se logra indirectamente la inhibición del sistema trigémino vascular central.

Otros relajantes musculares

La tizanidina y el baclofen son otros relajantes musculares con alguna evidencia de utilidad. La tizanidina es un medicamento agonista alfa-2 central, efecto por el cual reduce la liberación de neurotransmisores excitatorios, en especial de norepinefrina. Los efectos adversos que se observan más frecuentemente son: somnolencia, astenia, mareo y boca seca. En pocas ocasiones se ha descrito toxicidad hepática. El baclofen es un análogo GABA cuyo mecanismo de acción se basa en la activación de los receptores GABA-B presinápticos y postsinápticos, la inhibición de la sustancia P y la modulación antinociceptiva a través de vías noradrenérgicas y serotoninérgicas.

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

El tratamiento no farmacológico es una de las modalidades terapéuticas que se deben utilizar siempre en la prevención de las cefaleas primarias. Estas técnicas incluyen una dieta adecuada, la implementación de una actividad física regular, la eliminación de hábitos como el consumo de cigarrillo y licor, el establecimiento de límites máximos para el consumo de analgésicos, y la educación respecto a cuál medicamento se debe escoger para el dolor, y cómo y cuándo tomarlo. Adicionalmente es importante detectar y tratar a los pacientes con trastornos afectivos o psiquiátricos.

La terapia no farmacológica se puede subdividir en tres grupos: acupuntura, relajación muscular progresiva con entrenamiento autogénico o relajación pasiva y meditación, y biofeedback o retroalimentación. Aunque los resultados han sido contradictorios, se sugiere que las técnicas de relajación corporal y el biofeedback (a través de las cuales se evocan respuestas de relajación) pueden ser útiles para reducir la actividad muscular pericraneal, lo que produce una disminución de la cefalea en cerca del 50 por ciento. Otras modalidades que se utilizan para el control de dolor

son la modificación comportamental y el manejo del estrés, las terapias físicas como la acupuntura y la inyección de puntos dolorosos, el entrenamiento postural y ergonómico, las técnicas calóricas (calor/frío) e incluso el uso de estimuladores eléctricos transcutáneos (TENS).

En un estudio en el que se combinó el uso de técnicas de relajación con la administración de amitriptilina (hasta 100 mg/día) o nortriptilina (hasta 75 mg/día) se observó que la combinación de ambas terapias fue superior a cada una por separado. De esta manera se logró una disminución de los índices de cefalea por lo menos del 50 por ciento en 64 por ciento de pacientes, que fue mayor al 38 por ciento observado con el uso de tricíclicos, 35 por ciento con técnicas de manejo del estrés y 29 por ciento con placebo.

Adicionalmente es importante confirmar en el paciente la ausencia de lesiones estructurales en el cerebro que puedan poner en riesgo su vida, y conocer y manejar los factores psicológicos disparadores (familiares o laborales).

También es importante recalcarle al paciente que el término cefalea tipo tensional no se refiere a que el dolor es originado por estrés o factores emocionales, sino que por el contrario esta definición se refiere solamente a la sensación de dolor tipo opresión o pesadez desencadenada probablemente por la actividad muscular externa, y aunque los factores emocionales (depresión, ansiedad, trastorno obsesivo-compulsivo) se encuentran con alta frecuencia en los pacientes con CTT (CTTE: ansiedad 60 por ciento, depresión 32 por ciento; CTTC: ansiedad 44 por ciento, depresión 40 por ciento) debido a los mecanismos fisiopatológicos subyacentes, se considera que son factores perpetuadores o cronificadores del dolor.

Como la evidencia científica para la selección de las modalidades terapéuticas en la CTT es insuficiente, con frecuencia el mejor tratamiento se encuentra por ensayo-error. Las tasas de eficacia son similares entre las diferentes modalidades de tratamiento, y al parecer los resultados están directamente relacionados con el tipo de profesional que ofrece el tratamiento (psicólogos - biofeedback, médicos - fármacos).

Falla del tratamiento

Debido a las dificultades en el manejo de los pacientes con cefaleas primarias, es importante recordar siempre las posibles causas de falla terapéutica, las cuales se pueden agrupar en cinco categorías: 1) Diagnóstico incorrecto o incompleto; 2) Inadecuada detección de factores disparadores de dolor (causas secundarias o sobreuso de medicamentos); 3) Farmacoterapia inadecuada; 4) Tratamiento no farmacológico insuficiente; 5) Existencia de otros factores no controlados como expectativas no realistas o comorbilidades. Se deben tener en cuenta todos estos factores desde el primer momento de atención de un paciente con el fin de garantizar el tratamiento más adecuado.

CONCLUSIÓN

La CTT es una cefalea frecuente, de etiología multifactorial, que genera altos costos en la población. El manejo de la CTT se realiza con tratamientos farmacológicos (abortivos y profilácticos) y terapias no farmacológicas.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Antonaci F, Fredricksen TA, Sjaastad O. Cervicogenic Headache: Clinical presentation, diagnostic criteria and differential diagnosis. *Curr Pain Headache rep* 2001; 5: 387-392.
- Ashina M, Simonsen H, Bendtsen L, Jensen R, Olensen J. Glycerol trinitrate may trigger endogenous nitric oxide production in patients with chronic tension-type headache. *Cephalalgia* 2004; 24: 967-972.
- Ashina M, Stallknecht B, Bendtsen L, et al. In vivo evidence of altered skeletal muscle blood flow in chronic tension-type headache. *Brain* 2002; 125: 320-326.
- Ashina M. Neurobiology of chronic tension-type headache. *Cephalalgia* 2004; 24: 161-172.
- Autret A, Unger PH, EURAXI group, Lesaichot JL. Naproxen sodium versus ibuprofen in episodic tension headache. *Cephalalgia* 1997; 17: 446.
- Bendtsen L. Central sensitization in tension-type headache. Possible pathophysiological mechanisms. *Cephalalgia* 2000; 20: 486-508.
- Bigal ME, Bordini CA, Speciali JG. Intravenous dipyrone for the acute treatment of episodic tension-type headache. A randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2002; 35: 1139-1145.
- Brandes JL, Saper JR, Diamond M, et al. MIGR-002 Study Group. Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 965-973.
- Burstein R, Cutrer MF, Yarnitsky D. The development of Cutaneous allodynia during a migraine attack: Clinical

evidence for the sequential recruitment of spinal and supraspinal nociceptive neurons in migraine. *Brain* 2000; 123: 1703-109.

- Burstein R, Jakubowski M. Implications of multimechanism therapy: when to treat? *Neurology* 2005; 64 (Suppl 2): S16-S20.
- Bussone G, Grazzi L, D' Amico D, Leone M, Andrasik F. Biofeedback- associated Relaxation training for young adolescents with tension-type headache: A controlled Study. *Cephalalgia* 1998; 18: 463-467.
- Campo-Arias A. Antidepresivos en la profilaxis de la migraña: Una aproximación. *Rev Neurol* 2004; 38: 864-868.
- Da Cunha matta AP, Moreira Filho PF. Sintomas depressivos e ansiedade em pacientes com cefaleia do tipo tensional crônica e episódica. *Arq Neuropsiquiatr* 2003; 61: 991-994.
- Dahlöf CGH, Jacobs LD. Ketoprofen, paracetamol and placebo in the treatment of episodic tension-type headache. *Cephalalgia* 1996; 16: 117-123.
- d'Amato CC, Pizza V, Marmolo T, Giordano E, Alfano V, Nasta A. Fluoxetine for migraine prophylaxis: a double-blind trial. *Headache* 1999; 39: 716-719.
- Diamond S, Freitag FG, Balm TK, Berry DA. The use of a combination agent of ibuprofen and caffeine in the treatment of episodic tension-type headache. *Cephalalgia* 1997; 446.
- Durham PL, Cady R, Cady R. Regulation of Calcitonin-Gene Related Peptide secretion from Trigeminal nerve cells by Botulinum Toxin type A: Implications for migraine therapy. *Headache* 2004; 44: 35-43.
- Freitag FG. Preventive treatment for migraine and tension-type headaches: Do drugs having effects on muscle spasm and tone have a role?. *CNS Drugs* 2003; 17: 373-381.
- Fumal A, Schoenen J. Chronic daily headache. Goadsby PJ, Silberstein SD, Dodick DW, eds. Chronic daily headache for clinicians. Hamilton, Ontario, Canada. BC Decker Inc, 2005; 5: 57-64.
- Hannerz J, Jogestrand T. Relationship between chronic tension-type headache, cranial hemodynamics, and cerebrospinal pressure: Study involving provocation with sumatriptan. *Headache* 2004; 44: 154-159.
- Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 2nd Ed. *Cephalalgia*. 2004; 24(suppl 1): 9-160.
- Holroyd KA, O'Donnell FJ, Stensland M, Lipchik GL, Cordingley GE, Carlson BW. Management of chronic tension-type Headache with tricyclic antidepressant medication, stress-management therapy, and their combination. *JAMA* 2001; 2208-2215.
- Holroyd KA, Stensland M, Lipchik GL, Hill KR, O'Donnell FS, Cordingley G. Psychosocial correlates and impact of chronic tension-type headache. *Headache* 2000; 40: 3-16.
- Jensen R, Bendtsen L, Olensen J. Muscular factors are of importance in tension-type headache. *Headache* 1998; 38: 10-17.
- Jensen R. Peripheral and central mechanisms in tension-type headache: An update. *Cephalalgia* 2003; 23 (Suppl 1): 49-52.
- Krusz JC. Prophylaxis for chronic daily headache and chronic migraine with neuronal stabilizing agents. *Curr Headache Reports* 2002; 1: 230-235.

- **Lainez M.** Clinical benefits of early triptan therapy for migraine. *Cephalalgia* 2004; 24 (Suppl 2): 24-30.
- **Lake AE III.** Behavioral and non-pharmacologic treatments of headache. *Med Clin of North Amer* 2001; 85:1055-1076.
- **Lange R, Lentz R.** Comparison ketoprofen, ibuprofen and naproxen sodium in the treatment of tension-type headache. *Drugs Exp Clin Res* 1995; 21: 89-96.
- **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* 2005;
- **Li D, Rozen TD.** The clinical characteristics of new daily persistent headache. *Cephalalgia* 2002; 22: 66-69.
- **Lipchik GL, Nash JM.** Cognitive-behavioral issues in the treatment and management of chronic daily headache. *Curr Headache Reports* 2002; 1: 223-229.
- **Lipton RB, Hamelsky SW, Dayno JM.** What do patients with migraine want from acute migraine treatment? *Headache* 2002; 42 (Suppl 1): 3-9.
- **Lipton RB, Silberstein SD, Saper JR, Bigal ME, Goadsby PJ.** Why headache treatment fails. *Neurology* 2003; 60: 1064-1070.
- **Lipton RB, Stewart WF, Wilks K, Hall C.** Diagnostic lessons from the spectrum study. *Neurology* 2002; 58 (Suppl 6): S27-S31.
- **Matin-Araguz A, Martinez CB, de Pedro Pijoan JM.** Tratamiento de la cefalea tipo tensión crónica con mirtazapina y amitriptilina. *Rev Neurol* 2003; 37: 101-105.
- **Mense S.** Neurobiological basis for the use of botulinum toxin in pain therapy. *J Neurol* 2004; 251 (Suppl 1): I1-I7.
- **Pascual J.** Headache due to cervical disease: Clinical implications. Goadsby PJ, Silberstein SD, Dodick DW, eds. Chronic daily headache for clinicians. Hamilton, Ontario, Canada. BC Decker Inc, 2005; 13: 145-154.
- **Rainero I, Valfre W, Savi L, et al.** Decreased sensitivity of 5-HT_{1D} receptors in chronic tension-type headache. *Headache* 2002; 42: 709-714.
- **Ramadan NM.** Prophylactic migraine therapy: Mechanisms and evidence. *Curr Pain and Headache Reports* 2004; 8: 91-95.
- **Rapoport AM, Tepper SJ, Sheftell FD, Bigal ME.** Levitracetam in the preventive treatment of transformed migraine. *Headache* 2004; 44: 517. Poster S144.
- **Rasmussen BK, Jensen R, Olesen J.** Impact of headache on sickness absence and utilisation of medical services: a Danish population study. *J Epidemiol Health* 1992; 46: 443-446.
- **Redillas C, Solomon S.** Prophylactic Pharmacological Treatment of Chronic Daily Headache. *Headache* 2000; 40: 83-102.
- **Rozen TD.** New Daily persistent headache. Goadsby PJ, Silberstein SD, Dodick DW, eds. Chronic daily headache for clinicians. Hamilton, Ontario, Canada. BC Decker Inc, 2005; 18: 209-215.
- **Saper JR, Lake AE, Hamel RL, et al.** Daily scheduled opioids for intractable head pain: long-term observations of a treatment program. *Neurology* 2004; 62: 1687-1694.
- **Schoenen J.** Tension-Type Headache. En Diener HC: Drug treatment of Migraine and other Headaches. Monographs in Clinical Neuroscience, Basel, Karger 2000; 17: 314-321.
- **Schwartz BS, Stewart WF, Simon D, Lipton RB.** Epidemiology of tension-type headache. *JAMA* 1998; 279: 381-383.
- **Silberstein SD, Neto W, Schmitt J, Jacobs D, MIGR-001 Study Group.** Topiramate in migraine prevention: Results of a large controlled trial. *Arch Neurol* 2004; 61: 490-495.
- **Smith WB.** Biofeedback and relaxation training: The effect on headache and Associated symptoms. *Headache* 1987; 27: 511-514.
- **Solomon S, Newman LC.** Episodic tension-type headache. In Silberstein SD, Lipton RB, Dalessio DJ Wolff's Headache and other head pain. New York, Oxford University Press. 7th Ed. 2001; 10: 238-246.
- **Steiner TJ, Lange R.** Ketoprofen (25 mg) in the symptomatic treatment of episodic tension-type headache: double-blind placebo-controlled comparison with acetaminophen (1000 mg). *Cephalalgia* 1998; 18: 38-43.
- **Tepper SJ, Dahlof CG, Dowson A, et al.** Prevalence and diagnosis of migraine in patients consulting their physician with a complaint of headache: data from the Landmark Study. *Headache* 2004; 44: 856-864.
- **Tfelt-Hansen P, Lipton RB:** Prioritizing treatment. In: The Headaches Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA (eds). New York, Raven Press, 1993: 359-362.
- **Tomkins GE, Jackson JL, O'Malley PG, Balden E, Santoro JE.** Treatment of chronic headache with antidepressants: A meta-analysis. *Am J Med* 2001; 111: 54-63.
- **Volcy M.** Cefalea Crónica Diaria: Tratamiento. *Rev Neurol* 2005; 40: 180-187.
- **Volcy M.** Eficacia y seguridad del tratamiento con toxina botulínica en cefaleas primarias crónicas. *Rev Neurol* 2004; 39: 388-393.
- **Yüsel B, Kora K, Özyalcin S, Alcalar N, Özdemir Ö, Yüsel A.** Depression, automatic thoughts, alexitimia and assertiveness in patients with tension-type headache. *Headache* 2002; 194-199.