



REVISTA MÉDICA CLÍNICA LAS CONDES

<https://www.journals.elsevier.com/revista-medica-clinica-las-condes>

REVISIÓN/REVIEW

Cefalea por uso excesivo de fármacos

Medication Overuse Headache

Alex R. Espinoza, MD^{a,b}✉

^a Departamento de Neurología, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

^b Facultad de Medicina, Universidad Finis Terrae. Santiago, Chile.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 16/04/2025

Aceptado: 16/06/2025

Keywords:

Medication Overuse Headache; Preventive Therapy.

Palabras clave:

Cefalea por Sobreuso de Fármacos; Terapia Preventiva.

RESUMEN

La cefalea por uso excesivo de medicamentos (MOH, por sus siglas en inglés) es una entidad compleja y aún en desarrollo, con criterios diagnósticos establecidos en la III edición de la clasificación internacional de las cefaleas (ICHD-3). Tiene una prevalencia del 2,2% en la población general y produce una severa carga de enfermedad en quienes la padecen. Los pacientes son heterogéneos por varios aspectos, no se ha determinado si genéticamente el paciente desencadena una cefalea crónica y por esa razón consume en exceso los medicamentos o los medicamentos son los causantes únicos de la cronificación de la cefalea primaria de base del paciente. Existe la MOH complicada y no complicada. El tratamiento debe ser multidisciplinario y tiene varias aristas. La desintoxicación abrupta, asociado al inicio precoz de terapia preventiva es lo que ha demostrado mayor efectividad. Las nuevas terapias para el tratamiento preventivo de la migraña han generado nuevos paradigmas en el manejo de la MOH, existiendo actualmente una serie de alternativas terapéuticas. Existen tres regímenes de desintoxicación: régimen ambulatorio, internación en centro de salud y hospitalización diurna. El pronóstico a mediano y largo plazo es positivo, pero se requiere un programa de seguimiento de estos pacientes en el tiempo por su alta tasa de recaídas, en especial durante el primer año.

ABSTRACT

Medication overuse headache (MOH) is a complex and still-developing entity, with diagnostic criteria established in the 3rd edition of the International Classification of Headache Disorders (ICHD-3). It has a prevalence of 2.2% in the general population and produces a severe burden of disease in those who suffer from it. Patients are heterogeneous in several respects; it has not been determined whether the patient's genetic makeup triggers a chronic headache, or if the medications themselves are the sole cause of the chronicity of the patient's primary baseline

✉ Autor para correspondencia

Correo electrónico: aespinoza@clinicalascondes.cl

<https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2025.06.006>

e-ISSN: 2531-0186/ ISSN: 0716-8640/© 2025 Revista Médica Clínica Las Condes.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



headache. There are complicated and uncomplicated MOH. Treatment must be multidisciplinary. Abrupt detoxification, associated with the early initiation of preventive therapy, has been shown to be most effective. New therapies for the preventive treatment of migraine have generated new paradigms in the management of MOH, and there are currently several therapeutic alternatives. There are three detoxification regimens: outpatient regimen, hospitalization in a health center, and day hospitalization. The medium and long-term prognosis is positive, but a follow-up program is required for these patients over time due to their high relapse rate, especially during the first year.

DEFINICIÓN

La cefalea por uso excesivo de fármacos, (MOH, *medication overuse headache*) es una cefalea secundaria debido a la ingesta mensual elevada de fármacos analgésicos indicados para aliviar una cefalea aguda en una persona que sufre de cefalea primaria de base. Esta entidad ha sido descrita ya desde 1951 por Horton y Peters, quienes publicaron casos de pacientes migrañosos que empeoraban con el uso de tartrato de ergotamina¹. Aproximadamente 30 años después, en 1982, Kudrow et al.², plantearon que el tratamiento profiláctico con amitriptilina era inefectivo en pacientes con MOH; al comparar pacientes con amitriptilina sin MOH tenía 72% de efectividad vs. 30% de efectividad en pacientes con amitriptilina y MOH, planteando “*the paradoxical effects to frequent analgesic use*”. Por su parte, Mathew³ observó que, si se les realizaba un tratamiento adecuado a pacientes con MOH, regresaban a su patrón previo de dolor.

Se acuñaron diferentes términos para denominar esta entidad, como cefalea de rebote, cefalea por uso indebido de medicamentos, cefalea por adaptación a medicamentos, cefalea inducida por drogas, entre otros⁴, hasta que en el año 1988 se publicó la primera clasificación internacional de desórdenes de cefalea (ICHD-1, *International Classification of Headache Disorders-1*) en la cual se acuñó el término “*medication overuse headache*”. Se planteó que correspondía a una cefalea secundaria, definiendo una serie de criterios diagnósticos que con el paso de los años y acumulación de experiencia en el manejo de estos pacientes se fueron modificando, quedando los cambios plasmados en las subsecuentes clasificaciones hasta llegar a los actuales criterios diagnósticos de la clasificación ICHD-3⁵ y la actual definición de uso excesivo de medicamentos.

Criterios diagnósticos ICHD-3 para MOH

1. Cefalea que se presenta ≥ 15 días al mes en un paciente con un trastorno de cefalea preexistente.
2. Uso excesivo regular durante >3 meses de uno o más medicamentos analgésicos para el tratamiento agudo y/o sintomático de las cefaleas
3. No se explica mejor por otro diagnóstico de la ICHD-3

¿Cómo se define el uso excesivo de analgésicos?

- a. ≥ 10 días al mes para triptanes, ergotamínicos, opioides, analgésicos combinados
- b. ≥ 15 días al mes para analgésicos simples (como paracetamol o antiinflamatorios no esteroideos (AINEs))
- c. ≥ 10 días al mes para combinaciones de múltiples clases de fármacos.

Cabe mencionar que para el manejo agudo de la migraña los gepantes (rimagepante y ubrogepante) y ditanes (lasmiditan) representan una nueva generación de tratamientos para la migraña, ofreciendo alternativas a los triptanes tradicionales. Los gepantes no han demostrado generar MOH al utilizar frecuentemente^{6,7} y si bien no hay estudios clínicos que vinculen lasmiditan⁸ con MOH si estudios preclínicos en modelos de MOH en ratas han determinado que induce sensibilización central y alodinia cutánea determinando eventual riesgo de MOH, lo cual debe ser confirmado por estudios clínicos y por otra parte, la definición de uso excesivo de analgésicos no tiene relación con la dosis específica del fármaco en cuestión, ni con la frecuencia diaria en que se administró, sino que tiene relación con cuantos días al mes fue ingerido.

Al diagnosticar MOH estamos atribuyendo la causalidad del aumento de la frecuencia de la cefalea del paciente al uso excesivo de analgésicos, pero cuando hay un uso excesivo de analgésicos sin causalidad directa en el incremento de la frecuencia de la cefalea se denomina uso excesivo de medicación, en inglés *medication overuse* (MO)⁹. Al respecto, es muy interesante destacar un estudio observacional en 120 pacientes con migraña crónica que encontró que aquellos con uso excesivo de fármacos tenían puntajes significativamente más altos en cuestionarios como HIT-6 y MIDAS (que miden discapacidad y pérdida de funcionalidad) en comparación con pacientes con migraña crónica y bajo uso de medicamentos¹⁰.

Para lograr un mejor entendimiento de las diferentes definiciones debemos hacer algunas distinciones.

El término “cefalea crónica diaria” (CCD), es un síndrome que se define como cefaleas ≥ 15 días al mes por más de 3 meses seguidos independiente de la causa y de las características clínicas de

la cefalea. CCD se subclasifica en corta duración, si la cefalea diariamente tiene una duración menor a 4 horas y de larga duración, si tiene una duración diaria de más de 4 horas. Frente a una CCD de corta duración y que se asocia a síntomas neuroautónómicos craneofaciales se debe sospechar una cefalea en racimos crónica entre otras entidades trigémino-autónómicas. Frente a una CCD de larga duración y descartando causa secundaria, la etiología más frecuente es la migraña crónica (MC) definida en la clasificación ICHD-3⁵ (tabla 1).

Otras causas primarias de CCD de larga duración es la cefalea tipo tensional crónica (CTTC), la cefalea diaria persistente *de novo* y la hemicránea continua. Esta última se diferencia de las anteriores por presentar síntomas neuroautónómicos hemicraneales. Para sospechar una cefalea diaria persistente *de novo*, un elemento clínico sugerente es que la cefalea haya iniciado en un día e incluso en un horario recordado en detalle por el paciente y después de su debut, a los 3 días se torna crónica, hecho muy raro de ver en pacientes con MC o CTTC.

La MOH es una de las causas secundarias más importante de CCD y es muy frecuente la presencia de MOH en pacientes con MC. Alrededor del 90% de los pacientes que sufren de MOH tienen de base MC o CTTC¹¹.

Aquellos pacientes que no sufren de una cefalea primaria de base y consumen una elevada cantidad mensual de analgésicos por otras etiologías de dolor crónico no desarrollan MOH¹².

EPIDEMIOLOGÍA

Con respecto a la incidencia de MOH, el estudio HUNT (The Nord-Trøndelag Health Survey), estudio noruego de cohorte longitudinal basado en la población, con seguimiento de 11 años de 26197 respondedores (63% de 41766 elegibles), encontró una incidencia de 0,72 casos de MOH por 1000 personas/año¹³.

Con respecto a la prevalencia, el Global Burden of Disease Study (GBD) con reportes de 16 países, sitúa la prevalencia de MOH

entre el 1 a 2% de la población general¹⁴, lo cual extrapolado a 8 billones de habitantes equivale a entre 50-100 millones de personas que sufren de esta condición en el mundo. Existe gran variabilidad en lo reportado en distintos países, por ejemplo, un estudio pakistaní del 2017 realizado en 4 223 pacientes reportó una prevalencia del 0,7% en hombres y 0,8% en mujeres¹⁵ y en Mongolia en el año 2019 en un seguimiento de 2 043 pacientes se pesquisó prevalencia del 5,7% (con tendencia a ser más alta en mujeres)¹⁶. Estas diferencias tienen una serie de explicaciones que van desde el modelo de sistema de salud de cada país, los seguros sociales, el tipo de seguimiento de los pacientes, la metodología, heterogeneidad de los pacientes y temas culturales en la relación con la salud, medicamentos, entre otros. Asimismo, se reportan distintas cifras de proporción mujeres: hombres afectados por MOH, entre 1,3:1¹⁵ (Pakistán) a 5:1 en India y 3:1 en China en un estudio del año 2012 en 5 041 personas¹⁷. El GBD hasta el 2015 evaluaba MOH como una entidad independiente (ahora está considerada dentro de las complicaciones de migraña y cefalea tipo tensional)¹⁸ informando que alrededor de 59 millones de personas en el mundo la padecían y situándola en el sexto lugar de las enfermedades neurológicas que producían más años vividos con discapacidad en el mundo¹⁴.

En datos regionales, en la sección latinoamericana del proyecto COMOESTAS, con datos de Chile y Argentina, la edad media de MOH fue de 38,7 años (rango 18-72 años), 80,4% fueron mujeres, 75% nivel educacional técnico o profesional, la migraña fue la cefalea de base más frecuente (77,8%) en pacientes con MOH y en menor proporción la cefalea tipo tensional crónica (15,9%), y el fármaco con mayor uso excesivo fue la ergotamina sola (70%) o en combinación con antiinflamatorios no esteroideos (AINES)¹⁹. En relación a los factores de riesgo asociados a MOH, en distintos estudios transversales se ha observado el sexo femenino, bajo nivel educacional, adultez (en torno a los 40 años) y bajos ingresos familiares²⁰ y en un estudio longitudinal se confirma el sexo femenino y el bajo nivel educacional como factores de riesgo para la incidencia de MOH (OR 1,9), la cefalea de base con mayor riesgo es la migraña (migraña vs no migraña OR 8,1), otras asociaciones

Cefalea durante ≥ 15 días al mes, por al menos 3 meses seguidos, con historia previa de ≥ 5 crisis de migraña y de esos 15 días al menos ≥ 8 días al mes la cefalea cumple los criterios de migraña tales como:	
Al menos ≥ 2 de los siguientes:	a) unilateral; b) pulsátil; c) dolor moderado o severo; d) agravado por actividad física
Y ≥ 1 de los siguientes:	a) náusea o vómitos; b) fotofobia y fonofobia
Y/o que las crisis se alivien con terapia antimigrañosa específica como triptanes o ergotamínicos.	
No atribuible a otro trastorno como causa.	

Tabla 1. Definición de migraña crónica

con doble riesgo es: historia de latigazo (*whiplash*), enfermedades musculoesqueléticas crónicas, ansiedad y depresión¹³. En el *American Migraine Study II* se confirman los mismos factores riesgos, pero se agregan mujer blanca y ser dueña de casa²¹.

Dentro de las comorbilidades con MOH, las más frecuentes son ansiedad y depresión, los cuales constituyen fuertes factores de riesgo de cronificación de una cefalea primaria y de MO. Se asocian a mayor discapacidad de la MOH y son predictores de mala evolución, pobre respuesta terapéutica y mayor riesgo de ideación suicida²². Otras comorbilidades existentes son enfermedades musculoesqueléticas crónicas, insomnio, hipotiroidismo, trastornos gastrointestinales (úlceras, síndrome de intestino irritable), síndrome metabólico, hipertensión arterial esencial, y tabaquismo²³.

Con respecto a la carga de enfermedad que produce la MOH, la GBD en el año 2013 la situó en el lugar decimotercero entre las enfermedades que más años vividos con discapacidad existen en el mundo²⁴, generando severa discapacidad y pérdida de funcionalidad en las personas que lo padecen y en el estudio Eurolight en la Unión Europea se estimó un gasto anual el 2011 en MOH de 37 billones de euros, siendo el 92% de ese monto por pérdida de productividad²⁵.

CLÍNICA

Cuando un paciente consulta por cefalea presente todos o casi todos los días durante más de tres meses consecutivos, cumpliendo los criterios ICHD-3 y descartando causas secundarias como hipertensión intracraneana idiopática, cefalea por hipotensión de líquido céfalo-raquídeo, hidrocefalia o cefalea post traumatismo encefalocraneano, entre otras (se recomienda el esquema de trabajo que acuña la sigla SNOOP10²⁶ para banderas rojas en cefalea), lo más probable es que se encuentre frente a una persona que padece de MOH. En centros de cefalea especializados en EE.UU., alrededor del 50-80% de los pacientes con migraña crónica tienen concomitantemente una MOH²⁷. En esta situación, además de realizar la anamnesis habitual, se debe preguntar rigurosamente cuál o cuáles medicamentos analgésicos consume al mes, detallando principios activos, dosis, tiempo de uso, frecuencia diaria y sobre todo la cantidad de días al mes que los consume para confirmar el diagnóstico de MOH.

Con respecto a las características específicas de la cefalea, los criterios diagnósticos ICHD-3 no aportan mayores luces, sólo hacen mención del número de días de cefalea y su relación directa con el uso excesivo de analgésicos. En general, las características clínicas son muy variables, pero lo observado en la práctica clínica es que las características de la cefalea de MOH depende en gran

medida de la cefalea primaria que padece el paciente y del fármaco usado en exceso²⁸. En este sentido, un estudio prospectivo de pacientes con migraña con o sin aura o cefalea tipo tensional o ambas, cuando se usan excesivamente los AINES, la cefalea de MOH tiende a ser sorda, opresiva, holocraneana, a menudo sin muchos síntomas "migrañosos" asociados. En cambio, en pacientes de similares características que usan excesivamente de triptanes, la cefalea de MOH tiende a tener claros elementos migrañosos como náuseas, vómitos, foto o sonofobia, propenden a ser matinales en su presentación y responder relativamente rápido al uso de otros triptanes, pero característicamente la cefalea retorna a las pocas horas o al día siguiente²⁸. La situación geográfica y económica de los países también impactan en los fármacos sobre usados, por ejemplo, en EE.UU. existe un alto uso de fármacos opioides y barbitúricos, en el este de Europa de fármacos ergotámicos, en el oeste de Europa de fármacos triptanes y en países en vías de desarrollo, como Latinoamérica, de ergotámicos y AINES^{29,30}.

En la evaluación clínica de estos pacientes es fundamental contar con un calendario de cefalea ya sea manual o electrónico. Está demostrado la infra o sobrevaloración que el paciente puede tener con respecto a sus cefaleas en intensidad y frecuencia mensual llevando a errores diagnósticos y por ende indicación de tratamientos no adecuados por parte del médico tratante, bajo 8 días al mes de dolor, el reporte tiende a ser infravalorado y sobre esa cifra, ser supervalorado por los pacientes³¹. Llevar el registro también evita el efecto "*telescoping*" (fenómeno descrito en donde los pacientes evalúan un período de tiempo en base a la última crisis sufrida antes del control médico sin sopesar realmente como evolucionaron durante todo el período).

Recomendaciones clínicas para sospechar MOH:

- Cefalea que se torna refractaria con frecuencia diaria o casi diaria.
- Antecedentes de cefalea primaria preexistente.
- La cefalea varía en sus características generales habituales.
- Disminución del umbral al dolor.
- Astenia, síntomas gastrointestinales, irritabilidad, ansiedad, dificultad concentración.
- Taquicardia, frío en extremidades, parestesias, hipertensión arterial en caso de uso de ergotámicos o combinaciones con cafeína.
- Ritmicidad droga-dependiente, rebote REM.
- Tolerancia farmacológica a la terapia preventiva y abortiva de crisis de cefalea.
- Síntomas de abstinencia al suspender el fármaco usado en exceso.
- Mejoría con la discontinuación del fármaco usado en exceso.
- Disminución de efecto de preventivos mientras mantiene el uso excesivo de analgésicos.

En adición al aumento de frecuencia de la cefalea y de cambios en sus características habituales, muchos pacientes comienzan a presentar una ritmicidad droga-dependiente, con crisis de dolor o rebote durante el sueño REM. Una característica clínica relevante de la cefalea en estos pacientes es que tienden a despertarse en la noche después del primer o segundo ciclo de sueño REM con una cefalea de gran intensidad y/o despertarse a primera hora de la mañana con una intensa cefalea, posiblemente, por la abstinencia de varias horas del fármaco debido al tiempo transcurrido en el sueño. Otra de las características clínicas es que la terapia preventiva habitual comienza a no tener la misma efectividad que previo a la MOH.

Con respecto al fármaco usado en exceso, el estudio AMPP (*American Migraine Prevalence and Prevention*) informó que la cronificación (es decir, la transformación de migraña episódica [EM, por sus siglas en inglés] a migraña crónica [CM, por sus siglas en inglés]) ocurre a una tasa de ~ 2,5% por año³². De los medicamentos agudos evaluados, el uso de opioides y analgésicos que contienen barbitúricos se asoció con un riesgo significativamente mayor de cronificación a CM (opioides: OR=1,44 [IC95% 1,10-2,08]; barbitúricos: OR=1,73 [IC95% 1,10-2,73])^{32,33}. Los resultados fueron similares para mujeres y hombres, excepto que el riesgo de cronificación con el uso de opioides fue mayor en hombres (OR=2,76, IC95% 1,20-6,38) versus mujeres (OR=1,28, IC95% 0,81-1,97)³².

En aquellos pacientes que sufren de una cefalea primaria y tiene un MO sin desarrollar aún una MOH, estudios han demostrado que tenían puntajes significativamente más altos en cuestionarios como HIT-6 y MIDAS (mayor discapacidad y menos funcionalidad por la cefalea), en comparación con los pacientes con bajo uso frecuente de medicamentos³⁴.

Existen dos grupos de pacientes con MOH: MOH complicada y MOH no complicada (tabla 2). Los pacientes con MOH complicada tienden a tener más riesgos de recaídas y mala respuesta al tratamiento vs pacientes con MOH no complicada.

Por último, hay evidencia científica que demuestra que muchos pacientes con MOH tienen antecedentes de traumas o eventos estresantes en su vida³⁵.

TRATAMIENTO

Conceptos generales: el primer punto relevante en el tratamiento y que siempre vale la pena recalcar, es desarrollar la sospecha clínica sobre este cuadro para realizar acertadamente el diagnóstico de MOH y así poder indicar el tratamiento correcto. Sin un correcto diagnóstico nunca se le podrá ofrecer a estos pacientes una solución a su problema de salud; hay estudios que evidencian que solo entre el 5 a 15% de pacientes con MOH reciben un tratamiento adecuado^{36,37}. La educación a los pacientes sobre el riesgo de MOH es fundamental para su prevención, lo que contrasta con hallazgos de un reciente estudio que evidenció que cerca del 40% de los pacientes con cefalea crónica no conocían el concepto de MOH³⁸. Se debe ser enfáticos en la educación continua y concientización al cuerpo médico en su conjunto, a nuestros pacientes y a la población en general sobre los riesgos de automedicarse o de una toma excesiva de analgésicos para el manejo de sus cefaleas.

El manejo de MOH tiene una serie de aristas: educación al paciente, discontinuación o desintoxicación del fármaco utilizado en exceso, manejo cognitivo-conductual, tratamiento farmacológico preventivo para MOH y la cefalea primaria de base y planificación de estrategias de tratamiento abortivo para el manejo agudo de crisis de cefalea. A lo anterior se agrega el seguimiento y monitoreo a largo plazo de los pacientes mediante, entre otras cosas, un calendario de cefalea, manejo por equipo multidisciplinario, manejo de comorbilidades y complicaciones de las terapias, idealmente en un centro con expertise en el manejo de cefalea y que ofrezca la posibilidad de hospitalizar al paciente en caso de necesidad.

MOH complicada	MOH no complicada
Uso excesivo de opioides y barbitúricos	Uso excesivo de AINEs, analgésicos simples, triptanes y/o ergotamina
Uso concomitante de fármacos sedantes o tranquilizantes	No uso de fármacos sedantes o tranquilizantes
Comorbilidad psiquiátrica relevante	Sin comorbilidad psiquiátrica relevante
Antecedentes de fallas previas de desintoxicación	Sin antecedentes previos de falla de desintoxicación
Pobre red de apoyo	Buena red de apoyo
Uso excesivo de múltiples fármacos y por tiempos prolongados	Uso excesivo de un fármaco y uso previo no prolongado

Tabla 2. MOH complicada y MOH no complicada

Abreviaciones: AINEs:antinflamatorios no esteroideos; MOH: medication overuse headache.

Dentro de la educación al paciente es necesario plantearles lo siguiente³⁸:

- La comprensión de que el uso frecuente de medicamentos agudos para tratar el dolor de cabeza puede contribuir a más dolores de cabeza
- La eliminación de la medicación aguda es probable que mejore los dolores de cabeza a largo plazo
- Es poco probable que la mejoría del dolor de cabeza sea completa
- El uso de medicamentos preventivos para la migraña en paralelo puede reducir la MOH
- El tratamiento de la condición de salud mental coexistente (por ejemplo, depresión y ansiedad) puede ofrecer beneficios adicionales
- La reexposición a la medicación para el dolor agudo después de una retirada exitosa puede causar la recaída de una MOH
- Después de la retirada exitosa de la medicación para el dolor agudo, es necesario tratar el dolor de cabeza subyacente
- El tratamiento exitoso de la MOH puede llevar muchas semanas o meses.

Para el tratamiento farmacológico preventivo y abortivo de crisis de dolor en MOH no existen claras directrices de ensayos clínicos referente a la elección de los pacientes, end points primarios y secundarios, extensión del seguimiento, entre otros; siendo los ensayos son muy heterogéneos entre sí, lo que hace difícil sistematizar la información disponible³⁹.

Lo primero es centrarse en la educación al paciente, su diagnóstico de MOH, los riesgos de complicaciones médicas y eventualmente quirúrgicas por el sobreuso de analgésicos. Es necesario dedicar tiempo ya que para muchos pacientes sonará paradójico que lo mejor para su estado de salud actual es el retiro del analgésico que le ayuda a su dolor, aunque sea momentáneamente. Por otro lado, se debe explicar que es esperable que, de manera inicial y transitoria, secundario a la desintoxicación del fármaco analgésico sus cefaleas podrían empeorar. Este punto es muy importante, sobre todo por un estudio que evidencia que el solo consejo médico de los puntos antes mencionados, en ambiente de atención primaria, puede ser tan efectivo como indicar tratamiento farmacológico a pacientes con MOH no complicada⁴⁰.

Posterior al diagnóstico y a la educación del paciente, se debe realizar la desintoxicación del fármaco usado en exceso, la cual se puede realizar de forma brusca e inmediata o de forma escalonada. Aún existe debate sobre este punto. Un ensayo multicéntrico demostró que iniciar el tratamiento preventivo sin una desintoxicación brusca inicial fue más eficaz para reducir la carga total de cefaleas. Sin embargo, la disminución en el número de días con cefalea respecto al basal fue significativa en el grupo que discontinuó el fármaco utilizado en exceso⁴¹.

En este sentido se dispone de varios posibles esquemas terapéuticos:

- Discontinuación precoz del fármaco usado en exceso sin terapia preventiva.
- Discontinuación precoz del fármaco usado en exceso + terapia preventiva.
- Terapia preventiva con restricciones en el uso del fármaco sobre usado.
- Terapia preventiva sin discontinuación ni restricciones en el uso del fármaco usado en exceso.

Una revisión sistemática comparó las primeras dos estrategias y evidenció que la discontinuación precoz + terapia preventiva fue superior que la sola discontinuación del fármaco usado en exceso⁴². Esto fue apoyado por subsecuentes ensayos, uno de ellos muy interesante del Centro de Cefalea Danés Glostrup. Los pacientes se aleatorizaron 1:1:1 a desintoxicación + tratamiento preventivo, tratamiento preventivo sin desintoxicación o desintoxicación con opcional tratamiento preventivo a los dos meses de la desintoxicación. El *endpoint* primario fue el cambio del número de días de cefalea al mes después de 6 meses, junto a una serie de *endpoints* secundarios como cambios en los días mensuales de migraña, uso de medicación analgésica, intensidad del dolor, número de respondedores, pacientes con remisión a cefalea episódica y MOH superada. No hubo mayores diferencias en el *endpoint* primario entre los 3 esquemas, pero en el *endpoint* secundario de pacientes con reversión a cefalea episódica a los 6 meses, el grupo de desintoxicación + preventivo fue de un 74,2% vs. 60% sólo preventivo vs. 41,7% en sólo desintoxicación, riesgo relativo (RR) de reversión 1,8, lo que corresponde a un 80% mayor probabilidad de revertir la cefalea en el grupo de desintoxicación + prevención vs. sólo desintoxicación. Con respecto a MOH superada a los 6 meses: RR de 1,3 para desintoxicación + preventivo (30% por sobre desintoxicación)⁴³, por lo que, si bien los 3 esquemas fueron efectivos, la desintoxicación precoz del medicamento usado en exceso + la terapia preventiva desde el inicio es el esquema recomendado para el manejo de MOH⁴³. En su estudio, Engelstoft et al. concluyen que la interrupción abrupta (desintoxicación) del fármaco analgésico usado en exceso es más efectiva y factible que sólo restringir su uso⁴⁴. Esto corre fundamentalmente para fármacos triptanes, ergotamina, analgésicos simples, AINES y combinación de analgésicos, siendo un proceso relativamente seguro y bien tolerado para los pacientes. En el caso de uso excesivo de fármacos barbitúricos, opioides y benzodiazepinas solos o en combinación, éstos deben reducirse gradualmente para evitar síntomas de abstinencia u otras complicaciones.

Por lo anterior, existen tres regímenes de conducir al menos inicialmente la desintoxicación: régimen ambulatorio, internación en centro de salud y la hospitalización diurna. Existe una serie de estudios prospectivos que comparan estas modalidades, siendo

en general la desintoxicación con internación del paciente la con mayor tasa de efectividad (71%)⁴⁵, pero en definitiva no existen guías clínicas que orienten sobre el régimen de desintoxicación a seguir, ni su duración ni que fármacos utilizar.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Con respecto al manejo farmacológico existen categorías que se podrían individualizar de la siguiente manera: tratamiento preventivo, tratamiento puente y tratamiento abortivo de crisis de dolor.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO PUENTE Y PREVENTIVO

El tratamiento preventivo es un tratamiento orientado a medio y largo plazo para el manejo de la cefalea primaria de base y apunta fundamentalmente a bajar la frecuencia mensual de crisis, junto con bajar la intensidad y discapacidad producida por las mismas. Es altamente recomendado indicar este tratamiento ya que se ha demostrado que es superior a no tratar⁴¹. Este tratamiento puede ser ofrecido antes, durante e incluso después de la desintoxicación, siendo lo aconsejable indicarlo precoz al inicio de la desintoxicación⁴⁶.

Los medicamentos que han demostrado mayores beneficios en el tratamiento de MOH son topiramato⁴⁷, ácido valproico⁴⁸, onabotulinumtoxinA⁴⁹, anticuerpos monoclonales contra el receptor del péptido relacionado con gen de la calcitonina (CGRP) (erenumab) o directamente contra el ligando CGRP, (fremanezumab, galcanezumab y eptinezumab)⁵⁰⁻⁵³ y gepantes (moléculas pequeñas y sintéticas que antagonizan el receptor del CGRP) como el atogepante que fue efectivo en reducir el uso de días de medicación de analgésicos en pacientes con MC y MOH vs placebo⁵⁴, todos estos estudios con duración de terapia y seguimiento variable entre 3 a 6 meses (tabla 3).

Lo interesante y que eventualmente podría cambiar el paradigma, es que los ensayos con anticuerpos monoclonales y onabotulinumtoxinA demuestran ser efectivos en los endpoints primarios

sin necesariamente realizar un proceso dirigido de desintoxicación del fármaco usado en exceso. Esto plantea una serie de incógnitas que deberán ser resueltas en estudios posteriores sobre la real fisiopatología de esta entidad. Otra alternativa útil es la combinación de terapias preventivas, aunque sin mucha evidencia científica que soporte esta indicación.

No hay estudios aleatorizados ni placebo controlado para otras alternativas de tratamientos preventivos no específicos (bloqueadores de canales de calcio, beta-bloqueadores, antidepresivos tricíclicos, entre otros.).

En casos seleccionados de pacientes es posible intentar una racional combinación de preventivos, por ejemplo: antidepresivo tricíclico + neuromodulador + un anticuerpo mononuclear o que abarquen distintas comorbilidades psiquiátricas u otras, como betabloqueo + topiramato o ácido valproico + onabotulinumtoxinA⁵⁵.

Por último, si bien no existe mucha evidencia que lo respalde, otra alternativa podría ser la infiltración pericraneal con lidocaína 2% más asociación, o no, a corticoide local en nervios pericraneales.

El tratamiento puente consiste en terapias que permiten controlar las cefaleas de rebote o por desintoxicación que pueden ocurrir sobre todo al inicio de la desintoxicación. En general, las primeras dos semanas son las más críticas y presentan un real desafío al proceso de desintoxicación. Los fármacos que se han utilizado para este efecto son los corticoides orales sistémicos a pesar de que al menos 2 estudios aleatorizados y controlados no encontraron mayor beneficio del uso de corticoide como terapia puente^{56,57}. Nuevamente no hay consenso en cuanto a dosis, fármaco corticoidal en específico, vías de administración ni duración, pero lo más usual es el uso de prednisona 1 mg/kg de peso entre 6 días⁵⁸ a 4 semanas con posterior tapering. Otra alternativa es el uso de celecoxib 400 mg al día por 5 días, luego disminuyendo 100 mg cada 5 días⁵⁹. Un fármaco interesante es la tiaprida que, pese a contar con evidencia que apoya su uso

Terapia preventiva MOH	Disminución de días mensuales de cefalea	Disminución de días mensuales de migraña	Reducción del 50% en la frecuencia mensual de crisis de migraña	Reducción en el uso concomitante de analgésicos
OnabotulinumtoxinA	X			
Topiramato		X		
Ácido valproico			X	
Anticuerpos monoclonales (erenumab, galcanezumab, fremanezumab, eptinezumab)		X		X
Gepantes (atogepante)		X		X

Tabla 3. Medición de efectividad de terapia preventiva en MOH

en cefaleas crónicas⁶⁰ y no en MOH, si es utilizada como terapia puente durante el período de desintoxicación. Es un neuroléptico atípico, antagonista selectivo de receptores de dopamina D2/D3, sin afinidad D1, esto tiene implicancias relevantes, ya que D2/D3 se expresan en el núcleo paraventricular hipotalámico participando activamente en el control de la ingesta y saciedad y posiblemente en otros estados de adicción⁶¹, uniéndose principalmente a receptores extraestriales, con pocos efectos sedantes, buen efecto ansiolítico, ideal para pacientes añosos, pero si con algunos efectos adversos como disquinesias precoces, disquinesia tardía, hipotensión ortostática, impotencia, frigidez, amenorrea, galactorrea, ginecomastia, hiperprolactinemia y somnolencia. Existe un estudio aleatorizado y doble ciego que evaluó 39 pacientes (18-65 años) con diagnóstico de MC que fueron asignados a tiaprida 100 mg cada 12 horas (21 pacientes) vs topiramato 25 mg cada 12 horas por 12 semanas (18 pacientes), el *endpoint* primario fue el cambio en el número mensual de días de migraña a las 12 semanas. El grupo con tiaprida tuvo una reducción media de $7,2 \pm 7,5$ días con migrañas por mes en comparación con $7,6 \pm 5,8$ para el grupo con topiramato ($p = 0,86$), no encontrando diferencias en el resto de endpoints secundarios (cambio en el número mensual de días de cefalea, el porcentaje de sujetos con disminución $>50\%$ y $>75\%$ de sus días de migraña mensual, y el cambio del impacto de la cefalea medido por el *Headache Impact Test-6*)⁶², por lo que si bien no es una evidencia directa en MOH si podría ser útil en MC, que es una de las principales cefaleas primarias de base en contexto de MOH lo que podría explicar su eficacia.

TRATAMIENTO AGUDO

Además de desintoxicar precozmente al paciente, iniciar terapia puente y eventualmente iniciar terapia preventiva a largo plazo, es necesario planificar un esquema terapéutico abortivo en caso de crisis aguda. Es conocida la presencia de intensas cefaleas de "rebote" al suspender el fármaco usado en exceso siendo necesario indicar un tratamiento analgésico. Se recomienda un esquema estratificado, que consiste en estratificar al paciente con respecto a la frecuencia mensual de crisis, intensidad e impacto en su calidad de vida en: baja necesidad, mediana necesidad o alta necesidad de tratamiento. En caso de baja necesidad de tratamiento, es posible indicar analgésicos simples como acetaminofeno, ácido acetilsalicílico, metamizol o AINES (diclofenaco, ketorolaco, indometacina, naproxeno, etc.) y si no hay respuesta a las 2 horas, indicar fármacos analgésicos específicos como triptanes, ditanes o gepantes, evitando indicar nuevamente el fármaco usado en exceso. En caso de alta necesidad de tratamiento (alta frecuencia mensual de crisis, de gran intensidad y alto impacto en calidad de vida) se recomienda el uso inmediato de fármacos específicos como triptanes, ditanes o gepantes, algunos de ellos por su farmacocinética permiten

eventualmente repetir dosis a las 2 horas no sobrepasando el máximo diario recomendado (eletriptán 80 mg/día, rizatriptán 30 mg/día) y definir previamente en consenso con el paciente cual será la terapia de rescate si el dolor no cede. También está la posibilidad de utilizar una mezcla de analgésicos que tengan un efecto potenciador entre ellos, disminuyendo los efectos adversos. En aquellos casos de mediana necesidad de tratamiento queda a discreción del tratante en acuerdo con el paciente si se inicia con AINES o terapia específica⁶³. Para evitar caer en nuevo sobreuso de fármacos, la recomendación más importante es educar a los pacientes que la toma de fármacos abortivos no debe exceder la dosis máxima mensual para cada tipo de familia de fármacos mencionada anteriormente (menos de 10 días al mes para triptanes, ergotamínicos, opioides, analgésicos combinados; menos de 15 días al mes para analgésicos simples (como paracetamol o AINES) y menos de 10 días al mes para combinaciones de múltiples clases de fármacos)⁵. Cabe recordar que el uso de gepantes para el manejo agudo de migraña (rimagepante, zavegepante y ubrogepante)⁶⁴⁻⁶⁶ no desarrollan MOH en los pacientes que los consumen en dosis mensuales elevadas. Con respecto a ditanes (lasmiditan) se deben confirmar estudios clínicos para definir si su uso tiene o no riesgo de MOH.

MANEJO EN INTERNACIÓN VS AMBULATORIO

Existen estudios que demuestran una mayor tasa de éxito en desintoxicación en internación vs desintoxicación ambulatoria, entre 48%⁶⁷ y 71%⁶⁸.

Un esquema muy interesante de manejo que abarca todas las preferencias de los pacientes y complejidades es el planteado por Sait Ashina y su equipo de trabajo⁶⁵:

Pacientes con MO y MOH no complicada: después del consejo y educación la pregunta es: ¿Está dispuesto el paciente a desintoxicarse del medicamento usado en exceso?

- Si la respuesta es "Sí": se realiza la desintoxicación aguda de forma ambulatoria bajo la supervisión médica o de enfermería + el uso de terapia preventiva como: anticuerpo monoclonal anti-CGRP o su receptor u onabotulinumtoxinA (sólo en caso de MC de base) o topiramato u otro fármaco, con seguimiento clínico regular junto al uso de un calendario de cefalea.

- Si la respuesta es "No": se comienza con la terapia preventiva con anticuerpo monoclonal anti-CGRP o su receptor u onabotulinumtoxinA (sólo en caso de MC de base) o topiramato u otro. Si la respuesta clínica es inefectiva o incompleta, se procede a la discontinuación del fármaco usado en exceso y seguimiento clínico regular junto al uso de un calendario de cefalea.

Pacientes con MOH complicada: terapia multimodal del dolor (utilizar múltiples fármacos con distintos target en la vía del dolor) e interrupción de la medicación bajo la supervisión de un médico, enfermero o psicólogo de forma no abrupta, siendo manejado el paciente en internación u hospital de día + manejo por equipo de adicciones y seguimiento clínico regular junto al uso de un calendario de cefalea⁶⁹.

Hay distintas experiencias en distintas partes del mundo con esquema de internación, por ejemplo, 7 días en COMOESTAS⁷⁰ hasta 2 meses en las guías danesas⁷¹. En nuestro centro, la internación se realiza por 5 a 7 días y se indica lo siguiente: hidratación IV con solución glucosalina 80-100 ml/hora, omeprazol 20-40 mg al día, enoxaparina 40 mg SC, clorpromazina 25 mg IM cada 8 horas (cuenta con evidencia de utilidad en el manejo de cefaleas crónicas)⁷², tiaprida 100 mg cada 12 horas, analgesia IV SOS + inicio de tratamiento preventivo con onabotulinumtoxinA o topiramato 25 mg cada 12 horas, con aumento hasta 50 mg cada 12 horas según respuesta clínica y tolerabilidad o anticuerpos monoclonales. Se suma manejo por kinesioterapia, terapia ocupacional, psicología, psiquiatría y odontología con expertise en trastornos temporo-mandibulares y dolor orofacial.

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

Ensayos controlados y aleatorizados aportan evidencia con respecto al *biofeedback* y *mindfulness* como terapias asociadas a la terapia farmacológica en el manejo de pacientes con MOH^{73,74}. Un estudio que comparó acupuntura vs. topiramato demostró que era efectiva en pacientes con MC y en el subgrupo de MOH⁷⁵.

Con respecto a la neuroestimulación del nervio occipital mayor, existe evidencia conflictiva con algunos estudios que plantean una potencial utilidad en MOH y otras series de casos que pesquisaron que pacientes con MO respondieron menos que aquellos con MC y no MO^{76,77}. En el resto de las terapias neuromoduladoras no existe evidencia en pacientes con MOH.

El seguimiento por un equipo multidisciplinario compuesto por neurólogo (idealmente experto en cefaleas), neurólogo general, psiquiatría, psicología, nutriología, odontología con expertise en trastorno temporo-mandibular y dolor orofacial por lo relevante de la comorbilidad con trastornos de la articulación tempo-

ro-mandibular. La terapia ocupacional es clave tanto en pacientes manejados de forma ambulatoria o internados. La utilización de un calendario de cefalea es importante para evaluar tolerancia al tratamiento preventivo indicado, adherencia al tratamiento, suspensión real del medicamento usado excesivamente, cambios en los días mensuales de cefaleas, días mensuales de migraña, días de uso de medicación analgésica (idealmente no más de 2 días a la semana), intensidad del dolor y respuesta a la medicación analgésica indicada en caso de crisis aguda de dolor.

El pronóstico es positivo en el corto plazo, con un éxito en torno al 60-100% a los 2 meses de iniciado el tratamiento en cuanto a la reducción del uso de medicación analgésica y entre el 60 a 80% al año de evolución⁴². No obstante, entre un 10 a 40% de los pacientes puede recaer dentro de los primeros 5 años, siendo el período más crítico el primer año de desintoxicación, lo que subraya la importancia de desarrollar un programa de seguimiento periódico multidisciplinario en estos pacientes⁷⁸.

Los factores predictivos de mala respuesta y recaída dentro del primer año son los siguientes: cefalea de base migraña + cefalea tipo tensional asociada, sobreuso de opioides, prolongado tiempo de sobreuso de analgésicos, gran número de analgésicos ingeridos, no mejoría a los dos meses del inicio de la desintoxicación, consumo de alcohol, tabaco y trastornos del sueño^{79,80}.

En suma, la MOH es una de las causas más frecuente de cefalea secundaria, es un cuadro complejo, multifactorial, con fisiopatología aún no clara del todo, que genera una alta carga de enfermedad en quienes la padecen con gran impacto en calidad de vida y funcionalidad. Produce una cronificación de la cefalea de base, principalmente migraña, siendo un cuadro eventualmente reversible, para lo cual es fundamental realizar un correcto diagnóstico acompañado de un abordaje multidisciplinario. Se recomienda la desintoxicación abrupta del o los fármacos analgésicos usado en exceso, junto a tratamiento puente y tratamiento preventivo a largo plazo de forma ambulatoria. En aquellos casos de MOH complicada se recomienda el manejo inicial en internación u hospitalización de día junto con una extensa educación al paciente y familia y seguimiento médico estructurado asociado al uso de un calendario de cefalea y terapia no farmacológica si el equipo tratante y el paciente así lo deciden.

Conflictos de interés:

El autor declara no tener conflictos de interés.

Financiamiento:

El autor declara no haber recibido financiamiento para la redacción de este manuscrito.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 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):153-161.
- Kudrow L. Paradoxical effects of frequent analgesic use. *Adv Neurol.* 1982;33:335-41.
- Mathew NT. Drug-induced headache. *Neurol Clin.* 1990;8(4):903-912.
- Westergaard ML, Hansen EH, Glümer C, Olesen J, Jensen RH. Definitions of medication-overuse headache in population-based studies and their implications on prevalence estimates: a systematic review. *Cephalalgia.* 2014;34(6):409-425. doi: 10.1177/0333102413512033.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia.* 2018;38(1):1-211. doi: 10.1177/0333102417738202.
- 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. *Cephalalgia.* 2024;44(4):3331024241232944. doi: 10.1177/03331024241232944.
- Navratilova E, Behraves S, Oyarzo J, Dodick DW, Banerjee P, Porreca F. Ubrogapant does not induce latent sensitization in a preclinical model of medication overuse headache. *Cephalalgia.* 2020;40(9):892-902. doi: 10.1177/0333102420938652.
- Rau JC, Navratilova E, Oyarzo J, Johnson KW, Aurora SK, Schwedt TJ, et al. Evaluation of LY573144 (lasmiditan) in a preclinical model of medication overuse headache. *Cephalalgia.* 2020;40(9):903-912. doi: 10.1177/0333102420920006.
- Schwedt TJ, Alam A, Reed ML, Fanning KM, Munjal S, Buse DC, et al. Factors associated with acute medication overuse in people with migraine: results from the 2017 migraine in America symptoms and treatment (MAST) study. *J Headache Pain.* 2018;19(1):38. doi: 10.1186/s10194-018-0865-z.
- Suh GI, Park JW, Shin HE. Differences in Clinical Features and Disability according to the Frequency of Medication Use in Patients with Chronic Migraine. *J Clin Neurol.* 2012;8(3):198-203. doi: 10.3988/jcn.2012.8.3.198.
- Buse DC, Greisman JD, Baigi K, Lipton RB. Migraine Progression: A Systematic Review. *Headache.* 2019;59(3):306-338. doi: 10.1111/head.13459.
- Zwart JA, Dyb G, Hagen K, Svebak S, Stovner LJ, Holmen J. Analgesic overuse among subjects with headache, neck, and low-back pain. *Neurology.* 2004;62(9):1540-1544. doi: 10.1212/01.wnl.0000123262.96132.fc.
- Hagen K, Linde M, Steiner TJ, Stovner LJ, Zwart JA. Risk factors for medication-overuse headache: an 11-year follow-up study. *The Nord-Trøndelag Health Studies. Pain.* 2012;153(1):56-61. doi: 10.1016/j.pain.2011.08.018.
- 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):1789-1858. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7. Erratum in: *Lancet.* 2019;393(10190):e44. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31047-5.
- Herekar AA, Ahmad A, Uqaili UL, Ahmed B, Effendi J, Alvi SZ, et al. Primary headache disorders in the adult general population of Pakistan - a cross sectional nationwide prevalence survey. *J Headache Pain.* 2017;18(1):28. doi: 10.1186/s10194-017-0734-1.
- Luvannorov O, Tsenddorj B, Baldorj D, Enkhutuya S, Purev D, Thomas H, et al. Primary headache disorders among the adult population of Mongolia: prevalences and associations from a population-based survey. *J Headache Pain.* 2019;20(1):114. doi: 10.1186/s10194-019-1061-5.
- 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;52(4):582-591. doi: 10.1111/j.1526-4610.2011.02061.x.
- 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 Apr;23(4):344-381. doi: 10.1016/S1474-4422(24)00038-3. Erratum in: *Lancet Neurol.* 2024 ;23(5):e9. doi: 10.1016/S1474-4422(24)00114-5. Erratum in: *Lancet Neurol.* 2024 ;23(7):e11. doi: 10.1016/S1474-4422(24)00231-X.
- Shand B, Goicochea MT, Valenzuela R, Fadic R, Jensen R, Tassorelli C, et al.; COMOESTAS CONSORTIUM. Clinical and Demographical Characteristics of Patients with Medication Overuse Headache in Argentina and Chile: Analysis of the Latin American Section of COMOESTAS Project. *J Headache Pain.* 2015;16:83. doi: 10.1186/s10194-015-0561-1.
- Aaseth K, Grande RB, Kvaerner 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(7):705-713. doi: 10.1111/j.1468-2982.2008.01577.x.
- Lipton RB, Diamond S, Reed M, Diamond ML, Stewart WF. Migraine diagnosis and treatment: results from the American migraine study II. *Headache.* 2001;41:638-645. doi: 10.1046/j.1526-4610.2001.041007638.x.
- Schwedt TJ, Sahai-Srivastava S, Murinova N, Birlea M, Ahmed Z, Digre K, et al.; MOTS Investigators. Determinants of pain interference and headache impact in patients who have chronic migraine with medication overuse: Results from the MOTS trial. *Cephalalgia.* 2021;41(10):1053-1064. doi: 10.1177/03331024211006903.
- Togha M, Karimtafti MJ, Ghorbani Z, Farham F, Naderi-Behdani F, Nasergivehchi S, et al. Characteristics and comorbidities of headache in patients over 50 years of age: a cross-sectional study. *BMC Geriatr.* 2022;22(1):313. doi: 10.1186/s12877-022-03027-1.
- Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. 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(9995):743-800. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60692-4.
- Linde M, Gustavsson A, Stovner LJ, Steiner TJ, Barré J, Katsarava Z, et al. The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight project. *Eur J Neurol.* 2012;19(5):703-711. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03612.x.
- Do TP, Remmers A, Schytz HW, Schankin C, Nelson SE, Obermann M, et al. Red and orange flags for secondary headaches in clinical practice: SNNOOP10 list. *Neurology.* 2019;92(3):134-144. doi: 10.1212/WNL.0000000000006697.
- Lipton RB, Bigal ME. Chronic daily headache: is analgesic overuse a cause or a consequence? *Neurology.* 2003;61(2):154-155. doi: 10.1212/wnl.61.2.154. PMID: 12874389.
- 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):1011-1014. doi: 10.1212/wnl.59.7.1011.
- Meskunas CA, Tepper SJ, Rapoport AM, Sheftell FD, Bigal ME. Medications associated with probable medication overuse headache reported in a tertiary care headache center over a 15-year period. *Headache.* 2006;46(5):766-772. doi: 10.1111/j.1526-4610.2006.00442.x.
- Tfelt-Hansen PC, Diener HC. Why should American headache and migraine patients still be treated with butalbital-containing medicine? *Headache.* 2012;52(4):672-674. doi: 10.1111/j.1526-4610.2012.02115.x.

31. van Casteren DS, Verhagen IE, de Boer I, de Vries Lentsch S, Fronczek R, van Zwet EW, et al. E-diary use in clinical headache practice: A prospective observational study. *Cephalalgia*. 2021;41(11-12):1161-1171. doi: 10.1177/03331024211010306.
32. 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):1157-1168. doi: 10.1111/j.1526-4610.2008.01217.x.
33. Lipton RB. Risk Factors for and Management of Medication-Overuse Headache. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2015 Aug;21(4 Headache):1118-31. doi: 10.1212/CON.0000000000000216.
34. Suh GI, Park JW, Shin HE. Differences in Clinical Features and Disability according to the Frequency of Medication Use in Patients with Chronic Migraine. *J Clin Neurol*. 2012;8(3):198-203. doi: 10.3988/jcn.2012.8.3.198.
35. Bottiroli S, Galli F, Viana M, De Icco R, Bitetto V, Allena M, et al. Negative Short-Term Outcome of Detoxification Therapy in Chronic Migraine With Medication Overuse Headache: Role for Early Life Traumatic Experiences and Recent Stressful Events. *Front Neurol*. 2019;10:173. doi: 10.3389/fneur.2019.00173.
36. Kristoffersen ES, Grande RB, Aaseth K, Lundqvist C, Russell MB. Management of primary chronic headache in the general population: the Akershus study of chronic headache. *J Headache Pain*. 2012;13(2):113-120. doi: 10.1007/s10194-011-0391-8.
37. Kristoffersen ES, Lundqvist C, Aaseth K, Grande RB, Russell MB. Management of secondary chronic headache in the general population: the Akershus study of chronic headache. *J Headache Pain*. 2013;14(1):5. doi: 10.1186/1129-2377-14-5.
38. Couch JR. Can medication overuse headache be treated by abrupt withdrawal of the overused agent? *Nat Clin Pract Neurol*. 2006;2(12):654-655. doi: 10.1038/ncpneu0350.
39. Hagen K, Jensen R, Bøe MG, Stovner LJ. Medication overuse headache: a critical review of end points in recent follow-up studies. *J Headache Pain*. 2010;11(5):373-377. doi: 10.1007/s10194-010-0221-4.
40. Kristoffersen ES, Straand J, Vetvik KG, Benth JS, Russell MB, Lundqvist C. Brief intervention for medication-overuse headache in primary care. The BIMOH study: a double-blind pragmatic cluster randomised parallel controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(5):505-512. doi: 10.1136/jnnp-2014-308548.
41. Hagen K, Albrechtsen C, Vilming ST, Salvesen R, Grønning M, Helde G, et al. Management of medication overuse headache: 1-year randomized multicentre open-label trial. *Cephalalgia*. 2009;29(2):221-232. doi: 10.1111/j.1468-2982.2008.01711.x.
42. Chiang CC, Schwedt TJ, Wang SJ, Dodick DW. Treatment of medication-overuse headache: A systematic review. *Cephalalgia*. 2016;36(4):371-386. doi: 10.1177/0333102415593088.
43. Carlsen LN, Munksgaard SB, Nielsen M, Engelstoft IMS, Westergaard ML, Bendtsen L, et al. Comparison of 3 Treatment Strategies for Medication Overuse Headache: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2020;77(9):1069-1078. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1179.
44. Engelstoft IMS, Carlsen LN, Munksgaard SB, Nielsen M, Jensen RH, Bendtsen L. Complete withdrawal is the most feasible treatment for medication-overuse headache: A randomized controlled open-label trial. *Eur J Pain*. 2019;23(6):1162-1170. doi: 10.1002/ejp.1383.
45. Bottiroli S, Galli F, Viana M, De Icco R, Bitetto V, Allena M, et al. Negative Short-Term Outcome of Detoxification Therapy in Chronic Migraine With Medication Overuse Headache: Role for Early Life Traumatic Experiences and Recent Stressful Events. *Front Neurol*. 2019;10:173. doi: 10.3389/fneur.2019.00173.
46. Schwedt TJ, Hentz JG, Sahai-Srivastava S, Murinova N, Spare NM, Treppendahl C, et al.; MOTS Investigators. Patient-Centered Treatment of Chronic Migraine With Medication Overuse: A Prospective, Randomized, Pragmatic Clinical Trial. *Neurology*. 2022;98(14):e1409-e1421. doi: 10.1212/WNL.00000000000020117.
47. Diener HC, Bussone G, Van Oene JC, Lahaye M, Schwalen S, Goadsby PJ; TOPMAT-MIG-201(TOP-CHROME) Study Group. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 2007;27(7):814-823. doi: 10.1111/j.1468-2982.2007.01326.x. Erratum in: *Cephalalgia*. 2007;27(8):962.
48. Sarchielli P, Messina P, Cupini LM, Tedeschi G, Di Piero V, Livrea P, et al.; SAMOHA Study Group. Sodium valproate in migraine without aura and medication overuse headache: a randomized controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014;24(8):1289-1297. doi: 10.1016/j.euroneuro.2014.03.010.
49. Silberstein SD, Blumenfeld AM, Cady RK, Turner IM, Lipton RB, Diener HC, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: PREEMPT 24-week pooled subgroup analysis of patients who had acute headache medication overuse at baseline. *J Neurol Sci*. 2013;331(1-2):48-56. doi: 10.1016/j.jns.2013.05.003.
50. Dodick DW, Doty EG, Aurora SK, Ruff DD, Stauffer VL, Jedynak J, et al. Medication overuse in a subgroup analysis of phase 3 placebo-controlled studies of galcanezumab in the prevention of episodic and chronic migraine. *Cephalalgia*. 2021;41(3):340-352. doi: 10.1177/0333102420966658.
51. Tepper SJ, Diener HC, Ashina M, Brandes JL, Friedman DI, Reuter U, et al. Erenumab in chronic migraine with medication overuse: Subgroup analysis of a randomized trial. *Neurology*. 2019;92(20):e2309-e2320. doi: 10.1212/WNL.0000000000007497.
52. Diener HC, Marmura MJ, Tepper SJ, Cowan R, Starling AJ, Diamond ML, 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):125-136. doi: 10.1111/head.14036.
53. Silberstein SD, Cohen JM, Seminerio MJ, Yang R, Ashina S, Katsarava Z. The impact of fremanezumab on medication overuse in patients with chronic migraine: subgroup analysis of the HALO CM study. *J Headache Pain*. 2020;21(1):114. doi: 10.1186/s10194-020-01173-8.
54. Goadsby PJ, Friedman DI, Holle-Lee D, Demarquay G, Ashina S, Sakai F, 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. doi: 10.1212/WNL.000000000000209584. Erratum in: *Neurology*. 2024;103(10):e209868. doi: 10.1212/WNL.000000000000209868.
55. Krymchantowski AV. Combining therapies for the treatment of migraine: is there a role? *Expert Rev Neurother*. 2005 Mar;5(2):145-7. doi: 10.1586/14737175.5.2.145.
56. Rabbe K, Pageler L, Gaul C, Lampl C, Kraya T, Foerderreuther S, et al. Prednisone for the treatment of withdrawal headache in patients with medication overuse headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 2013;33(3):202-207. doi: 10.1177/0333102412462638.
57. Cevoli S, Giannini G, Favoni V, Terlizzi R, Sancisi E, Nicodemo M, et al. Treatment of withdrawal headache in patients with medication overuse headache: a pilot study. *J Headache Pain*. 2017;18(1):56. doi: 10.1186/s10194-017-0763-9.
58. Krymchantowski AV, Moreira PF. Out-patient detoxification in chronic migraine: comparison of strategies. *Cephalalgia*. 2003;23(10):982-993. doi: 10.1046/j.1468-2982.2003.00648.x.
59. 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):128-135. doi: 10.1111/head.12487.
60. Bussone G, Boiardi A, Merati B, Recchia M, Salom Pedemonti D, Tansini E. La tiapride nella terapia delle cefalee croniche [Tiapride in the treatment of chronic headache (author's transl)]. *Riv Patol Nerv Ment*. 1981;101(5):247-2. Italian.

61. Tejas Juárez JG, Mancilla Díaz JM, Florán Garduño B, Escartín Pérez RE. Los receptores dopaminérgicos D2/D3 hipotalámicos participan en la regulación del comportamiento alimentario. *Rev Mex Anál Conducta*. 2010;36(2):53-69.
62. Juica-Avello S, Riquelme-Vergara C, Condeza-Riquelme F, González-Burboa A, Fuentealba-Sandoval M, Klaassen-Pinto G, et al. Comparación de la tiaprida y el topiramato en el tratamiento profiláctico de la migraña crónica: estudio piloto, aleatorizado y doble ciego. [Comparison of tiapride and topiramate in the prophylactic treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, pilot study]. *Rev Neurol*. 2022;74(10):325-330. Spanish. doi: 10.33588/rn.7410.2021325.
63. Tepper SJ, Rapoport AM, Sheftell F. Strategies of care for acute treatment of migraine. *J Headache Pain*. 2002;3(2):63-69. doi: 10.1007/s101940200020.
64. Croop R, Lipton RB, Kudrow D, Stock DA, Kamen L, Conway CM, 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. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32544-7. Erratum in: *Lancet*. 2024;403(10444):2596. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01208-X.
65. Lipton RB, Croop R, Stock 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(3):209-217. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00517-8. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2023;22(5):e7. doi: 10.1016/S1474-4422(23)00107-2. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2023;22(8):e9. doi: 10.1016/S1474-4422(23)00245-4.
66. Lipton RB, Dodick DW, Goadsby PJ, Burstein R, Adams AM, Lai J, et al. Efficacy of Ubrogepant in the Acute Treatment of Migraine With Mild Pain vs Moderate or Severe Pain. *Neurology*. 2022;99(17):e1905-e1915. doi: 10.1212/WNL.000000000000201031.
67. 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(1):10. doi: 10.1186/1129-2377-14-10.
68. Bottiroli S, Galli F, Viana M, De Icco R, Bitetto V, Allena M, et al. Negative Short-Term Outcome of Detoxification Therapy in Chronic Migraine With Medication Overuse Headache: Role for Early Life Traumatic Experiences and Recent Stressful Events. *Front Neurol*. 2019;10:173. doi: 10.3389/fneur.2019.00173.
69. Ashina S, Terwindt GM, Steiner TJ, Lee MJ, Porreca F, Tassorelli C, et al. Medication overuse headache. *Nat Rev Dis Primers*. 2023 Feb 2;9(1):5. doi: 10.1038/s41572-022-00415-0.
70. Tassorelli C, Jensen R, Allena M, De Icco R, Sances G, Katsarava Z, et al; the COMOESTAS Consortium. A consensus protocol for the management of medication-overuse headache: Evaluation in a multicentric, multinational study. *Cephalalgia*. 2014;34(9):645-655. doi: 10.1177/0333102414521508.
71. Schytz HW, Amin FM, Jensen RH, Carlsen L, Maarbjerg S, Lund N, et al. Reference programme: diagnosis and treatment of headache disorders and facial pain. Danish Headache Society, 3rd edition, 2020. *J Headache Pain*. 2021;22(1):22. doi: 10.1186/s10194-021-01228-4.
72. Ruiz Yanzi MA, Goicochea MT, Yorio F, Alessandro L, Farez MF, Marrodan M. Intravenous Chlorpromazine as Potentially Useful Treatment for Chronic Headache Disorders. *Headache*. 2020;60(10):2530-2536. doi: 10.1111/head.13976.
73. Rausa M, Palomba D, Cevoli S, Lazzerini L, Sancisi E, Cortelli P, et al. Biofeedback in the prophylactic treatment of medication overuse headache: a pilot randomized controlled trial. *J Headache Pain*. 2016;17(1):87. doi: 10.1186/s10194-016-0679-9.
74. Grazzi L, Raggi A, Guastafierro E, Passavanti M, Marcassoli A, Montisano DA, et al. A Preliminary Analysis on the Feasibility and Short-Term Efficacy of a Phase-III RCT on Mindfulness Added to Treatment as Usual for Patients with Chronic Migraine and Medication Overuse Headache. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(21):14116. doi: 10.3390/ijerph192114116.
75. Yang CP, Chang MH, Liu PE, Li TC, Hsieh CL, Hwang KL, et al. Acupuncture versus topiramate in chronic migraine prophylaxis: a randomized clinical trial. *Cephalalgia*. 2011;31(15):1510-1521. doi: 10.1177/0333102411420585.
76. Serra G, Marchioretto F. Occipital nerve stimulation for chronic migraine: a randomized trial. *Pain Physician*. 2012;15(3):245-53.
77. Paemeleire K, Van Buyten JP, Van Buynder M, Alicino D, Van Maele G, Smet I, et al. Phenotype of patients responsive to occipital nerve stimulation for refractory head pain. *Cephalalgia*. 2010;30(6):662-673. doi: 10.1111/j.1468-2982.2009.02022.x.
78. Zidverc-Trajkovic JJ, Pekmezovic T, Jovanovic Z, Pavlovic A, Mijajlovic M, Radojicic A, et al. Long-term predictors of remission in patients treated for medication-overuse headache at a specialized headache center: A prospective cohort study. *Cephalalgia*. 2018;38(2):265-273. doi: 10.1177/0333102416683918.
79. Sances G, Ghiotto N, Galli F, Guaschino E, Rezzani C, Guidetti V, et al. Risk factors in medication-overuse headache: a 1-year follow-up study (care II protocol). *Cephalalgia*. 2010;30(3):329-36. doi: 10.1111/j.1468-2982.2009.01934.x.
80. Katsarava Z, Muessig M, Dzagnidze A, Fritsche G, Diener HC, Limmroth V. Medication overuse headache: rates and predictors for relapse in a 4-year prospective study. *Cephalalgia*. 2005;25(1):12-15. doi: 10.1111/j.1468-2982.2004.00789.x.