



# Cefalea tensional

E. Cuadrado Godia

Servicio de Neurología. Hospital del Mar. Barcelona. España.

## Concepto

La cefalea tensional (CT) es uno de los motivos de consulta más frecuentes en las consultas de neurología y es el tipo más habitual de cefalea en la población general, con una prevalencia que varía entre el 30 y el 80%<sup>1</sup>. La CT se caracteriza por ataques de dolor bilateral de intensidad leve-moderada, opresivo, no pulsátil y sin otras características asociadas. La clasificación de la sociedad internacional de cefalea (*International Headache Society* [IHS]) publicada en 2004<sup>2</sup> reconoce la existencia de 3 subtipos de CT según la frecuencia de los episodios:

1. CT infrecuente episódica: episodios de CT durante menos de un día al mes.
2. CT frecuente episódica: episodios de cefalea desde uno a 14 días al mes.
3. CT crónica: episodios de cefalea durante más de 15 días al mes.

Cada uno de los subtipos de CT se ha subclasificado clásicamente según la existencia o no de hipersensibilidad dolorosa pericraneal. Sin embargo, no existen datos que muestren diferente fisiopatología o diferente respuesta al tratamiento en los dos subgrupos.

## Etiopatogenia

La patogenia de la CT es multifactorial y aunque los mecanismos involucrados no son del todo conocidos, en los últimos años se han realizado grandes avances<sup>3</sup>. Debido a la variación en frecuencia e intensidad de la CT, no sólo entre diferentes individuos sino también en el mismo individuo, con la evolución de la enfermedad, se ha postulado que los mecanismos involucrados en el origen del dolor pueden ser dinámicos y variables de un individuo a otro y probablemente de un ataque a otro.

## Factores genéticos

Aunque los factores genéticos no parecen desempeñar un papel tan importante en el desarrollo de la CT como en la migraña, en el caso de la CT crónica se ha observado un aumento del riesgo en los familiares de primer grado y una

### PUNTOS CLAVE

**Concepto.** La cefalea tensional (CT) es la cefalea primaria más frecuente en la población general. Tan sólo un 2-3% de los pacientes presenta CT crónica.

**Etiopatogenia.** Existe una predisposición genética para la cefalea episódica frecuente y crónica, con un patrón de herencia multifactorial. El estrés psíquico es uno de los principales desencadenantes de la cefalea a través de un incremento en la actividad glutamatérgica. En la CT crónica existe una disminución del umbral doloroso y un aumento de la sensibilidad a los estímulos dolorosos e inocuos. En el proceso de sensibilidad central existe una activación homosináptica y heterosináptica y una disfunción de las vías inhibitorias. El óxido nítrico está involucrado tanto en el origen del dolor como en el proceso de sensibilización central.

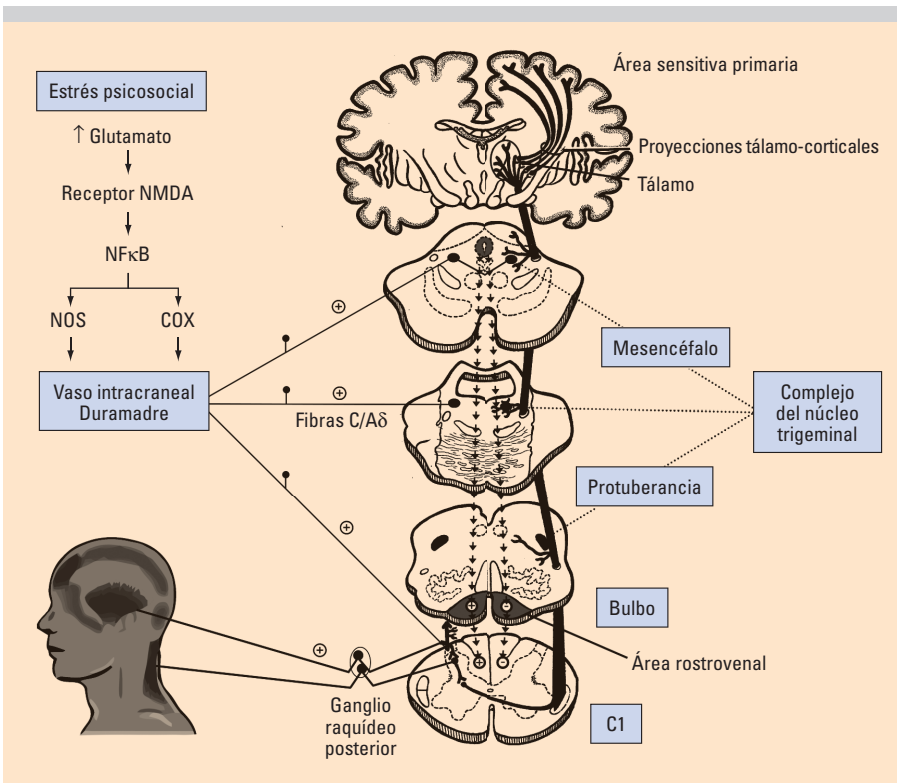
**Diagnóstico.** El diagnóstico de la CT es clínico. En general no son necesarias exploraciones complementarias si se cumplen criterios diagnósticos y la cefalea muestra un patrón estable durante al menos 6 meses.

**Tratamiento.** Uno de los objetivos del tratamiento es evitar el abuso de analgésicos. La amitriptilina es el fármaco de primera elección en el tratamiento profiláctico. El uso de terapias no farmacológicas como la acupuntura, la meditación o las terapias conductuales puede ser efectivo y tener un efecto sinérgico.

gran concordancia entre gemelos monocigotos para la CT episódica frecuente, pero no para la infrecuente. Actualmente se acepta que la CT episódica frecuente y crónica comparten un patrón hereditario multifactorial, con una interacción de factores genéticos y ambientales, mientras que la CT episódica sería más dependiente de factores ambientales<sup>4</sup>.

## Factores ambientales

El estrés psíquico desempeña un papel muy importante en la fisiopatología de la CT, ya que es uno de los principales desencadenantes de la cefalea. La respuesta normal de estrés activa el eje adrenal glucocorticoide que produce entre otros un aumento de la actividad glutamatérgica excitatoria en el sistema nervioso central (SNC) que a través del recep-



**Fig. 1. Etiopatogenia de la cefalea tensional (CT). Evolución desde CT episódica a crónica. En un individuo genéticamente predispuesto, el estrés crónico provoca una elevación persistente de los niveles de glutamato que a través del receptor NMDA inicia una cascada que inducirá a la producción de óxido nítrico y daño nitrosativo, responsables del dolor en estructuras como los senos venosos y la duramadre. El dolor es conducido por fibras C y Aδ hasta las astas dorsales y el complejo del núcleo trigeminal, donde sinaptan con neuronas de segundo orden que ascienden hasta el tálamo y las áreas corticales. Mediante facilitación homosináptica y heterosináptica se reclutan otras sinapsis incluyendo las procedentes de mecanorreceptores inocuos, dando lugar al proceso de sensibilización central. COX: ciclooxigenasa; NMDA: N-methyl-D-aspartato; NOS: óxido nítrico sintasa. Adaptada de Chen Y<sup>3</sup>.**

tor N-methyl-D-aspartato (NMDA) activa un factor de transcripción, el factor nuclear κ de cadena ligera (NFκB). La activación de este factor de transcripción provoca la activación de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) y la óxido nítrico sintasa (NOS), moléculas implicadas directamente con la aparición del dolor debido a la vasodilatación de las arterias y las venas<sup>5</sup> (fig. 1).

### Factores periféricos

El umbral del dolor en los pacientes con CT episódica es similar al de los sujetos sanos. Sin embargo, los pacientes con CT crónica tienen una menor tolerancia al dolor<sup>6</sup>. La frecuencia de crisis de CT se ha correlacionado positivamente con la disminución del umbral del dolor y con un aumento de la sensibilidad tanto a estímulos dolorosos como inocuos<sup>3</sup>.

### Sensibilización central. Facilitación homo y heterosináptica

Según las actuales teorías patogénicas, el responsable de la cronificación del dolor sería la sensibilización de las neuro-

nas de las astas dorsales debido a un aumento en los *inputs* nociceptivos desde los tejidos miofasciales pericraneales (fig. 1). La estimulación continua de las astas dorsales y núcleos del trigémino por fibras de dolor (tipo C y Aδ) activaría neuronas de segundo orden, aumentando la eficiencia y el número de sinapsis. Así, la estimulación dolorosa continua disminuiría el umbral de activación y aumentaría el campo receptivo de dolor periférico. Este proceso se conoce como facilitación homosináptica. Por otra parte, la estimulación continua por señales nociceptivas también acabaría provocando la facilitación heterosináptica en la que estímulos inocuos a través de mecanorreceptores Aβ serían malinterpretados como dolor<sup>3</sup>. Este fenómeno es el responsable del desarrollo de la alodinia e hipersensibilidad dolorosa que se observa en algunos pacientes con CT crónica.

Otro factor predisponente para el desarrollo de la sensibilización central es la disfunción de los tractos inhibitorios descendentes que parten del gyrus cingulado anterior, amígdala, bulbo rostroventral y los núcleos del rafe y que son responsables de la inhibición de los reflejos nociceptivos en las astas dorsales en respuesta a las señales

dolorosas procedentes de las fibras C y Aδ<sup>3</sup>. En un estudio de morfometría por resonancia magnética se ha demostrado una reducción de la densidad de la sustancia gris implicada en el control del dolor del tronco encefálico en pacientes con CT crónica, que se ha atribuido a la sobreexcitación de las vías del dolor<sup>7</sup>.

### Neurotransmisores y receptores

Desde el punto de vista molecular los receptores NMDA y α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propionato (AMPA), que se encuentran en la membrana postsináptica de las neuronas de segundo orden, estarían implicados en la patogénesis del dolor en las astas dorsales y núcleo del trigémino<sup>8</sup>. La excitación glutamatérgica del receptor NMDA provocaría una activación de la proteína C quinasa que facilitaría la producción de moléculas de COX-2 y óxido nítrico (NO)<sup>5,6</sup>. El NO estaría, por tanto, implicado en los estadios iniciales de la CT episódica, como responsable directo del dolor y en la CT crónica como molécula activadora de las vías del dolor, responsable de la sensibilización central.

## Manifestaciones clínicas

El ataque típico de dolor de la CT suele ser bilateral y de una intensidad de leve a moderada. La descripción del dolor que aportan en ocasiones los pacientes es de “sensación de opresión”, “como una banda en la cabeza”, “presión dentro de la cabeza” o “un peso en la cabeza o en los hombros”. Los ataques de CT se asocian con factores precipitantes. Entre ellos el estrés psíquico es el que más se ha relacionado con una frecuencia similar a la encontrada en la migraña<sup>9</sup>.

Los pacientes con CT crónica asocian frecuentemente otras quejas somáticas como náuseas, mialgias y artralgias, trastornos del sueño, fatiga crónica, irritabilidad, trastornos de memoria y concentración. Asimismo, la comorbilidad psiquiátrica es frecuente en este subgrupo con mayor frecuencia de depresión y trastornos de ansiedad que en la población general<sup>10</sup>.

## Diagnóstico

El diagnóstico de la CT se basa en criterios clínicos. Característicamente las exploraciones complementarias como analítica sanguínea, neuroimagen o análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) son normales. Se puede realizar el diagnóstico cuando un paciente presenta una cefalea de características típicas y cumple los criterios diagnósticos de la *International Classification of Headache Disorders-2* (ICHD-2)<sup>2</sup>, cuyos puntos principales se resumen en la tabla 1. Según la duración y la frecuencia de los ataques se considerará el diagnóstico de CT episódica infrecuente, episódica frecuente o crónica.

Los pacientes que cumplan todos los criterios menos uno para la CT episódica, siempre y cuando no cumplan criterios de migraña sin aura, se diagnosticarán de CT episódica probable. En los pacientes que cumplan los criterios para la CT crónica pero en los que exista un abuso de medicación se considerará la existencia de CT crónica probable.

Se debe evaluar siempre la presencia de hipersensibilidad dolorosa en la musculatura de la cabeza, cuello u hombros por anamnesis y confirmarla mediante la palpación manual

de la musculatura. La hipersensibilidad dolorosa pericraneal está correlacionada con la intensidad y la frecuencia de los ataques, se suele exacerbar durante el ataque de dolor y puede expresarse en forma de sensación anormal (alodinia) o bien dolorosa (hiperalgesia).

Las pruebas de neuroimagen generalmente no son necesarias en los pacientes con cefaleas primarias que tengan un patrón de cefalea estable durante al menos seis meses y cuya exploración neurológica sea normal. Solamente en caso de duda diagnóstica porque no se cumplan todos los criterios, porque existan síntomas atípicos o síntomas de solapamiento con otro tipo de cefalea se debería solicitar una prueba de neuroimagen.

## Historia natural

La prevalencia de CT en la población es alta y parece ir en aumento<sup>11</sup>, no obstante, la mayoría de los pacientes con CT sufren el tipo episódico, con menos de un día de dolor al mes. La prevalencia es algo superior en las mujeres que en los hombres y en cuanto a la distribución por edad, aunque hay pocos datos y contradictorios, orientarían a que el problema es máximo entre la tercera y quinta décadas y disminuye a partir de la sexta<sup>12</sup>.

Entre el 18 y el 37% presentan varios episodios de cefalea mensual y entre el 2 y el 3% sufren CT crónica<sup>13</sup>. Por este motivo, según algunos expertos, el subtipo infrecuente de CT no debería ser interpretado como una enfermedad sino como un fenómeno normal que no requiere atención médica. La progresión de CT episódica a crónica es de gran importancia tanto para el paciente como para el médico, dado que el desarrollo de CT crónica implica una mayor refractariedad al tratamiento, un abuso de medicación, discapacidad y aumento del coste socioeconómico. En un estudio que evaluó la historia natural de la CT en la población general, aproximadamente la mitad de los pacientes que presentaban CT episódica tuvieron una resolución de los síntomas a los 12 años de seguimiento, mientras que el 16% tuvieron una progresión hacia la CT crónica. En este estudio, el desarrollo de CT crónica se asoció al hecho de no estar casado, la coexistencia de migraña y de trastornos del sueño<sup>11</sup>.

## Manejo terapéutico

El tratamiento de la CT incluye, en primer lugar, la identificación de los factores desencadenantes, en segundo lugar, el tratamiento sintomático de las crisis de dolor y, por último, el tratamiento profiláctico en los casos en que esté indicado.

En la CT episódica frecuente y CT crónica la cumplimentación de un diario de cefaleas puede ayudar a identificar factores agravantes como el estrés, la privación de sueño, el ayuno, el exceso de caféina o problemas psicosociales. Asimismo, el diario de cefalea permite evaluar la efectividad de los tratamientos y ayuda a detectar el abuso de medicación.

TABLA 1

**Criterios diagnósticos de cefalea tensional de la *International Classification of Headache Disorders-2* (ICHD-2)**

- A. Al menos deben registrarse 10 episodios
- B. La cefalea debe prolongarse de 30 minutos a 7 días
- C. La cefalea debe tener al menos 2 de las siguientes características:
  - Localización bilateral
  - Cualidad opresiva o tirante, no pulsátil
  - Intensidad leve o moderada
  - No se agrava con la actividad física habitual como caminar o subir escaleras
- D. Dos de las siguientes:
  - Sin náuseas o vómitos
  - Fotofobia o sonofobia (pero no ambas)
- E. No atribuida a otro trastorno

Fuente: Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society<sup>2</sup>.

## Medidas preventivas

El tratamiento preventivo de la CT está indicado cuando las crisis de dolor son frecuentes, muy duraderas o muy incapacitantes; esto incluye a casi la totalidad de los pacientes con CT crónica y a la mayoría de los que presentan CT episódica frecuente<sup>9</sup>. En los pacientes con CT episódica infrecuente el tratamiento preventivo está indicado en el caso de respuesta inadecuada al tratamiento analgésico, efectos secundarios, riesgo de abuso de fármacos o contraindicaciones.

Los objetivos del tratamiento preventivo son: disminuir la frecuencia, intensidad y duración de los ataques, mejorar la respuesta del tratamiento agudo y disminuir la discapacidad. Para mejorar la eficacia de estas intervenciones es necesario un compromiso mantenido por parte del paciente y también del médico. Es importante conocer las expectativas del paciente y las preferencias en cuanto a las diversas opciones terapéuticas.

La combinación de diversas modalidades terapéuticas: farmacológicas, terapias alternativas, terapias psicológicas es sinérgica y puede ser beneficiosa en el manejo del paciente con CT crónica<sup>14</sup>.

## Factores higiénicos

Identificar cuáles son los factores que pueden desencadenar o exacerbar la cefalea constituye uno de los principales apartados del tratamiento. El estrés psíquico ha sido identificado como el principal desencadenante de la CT en diversos estudios epidemiológicos<sup>9</sup>. Las terapias conductuales entre las cuales se incluyen técnicas de relajación, *biofeedback* o hipnosis, manejo del estrés, emociones o conductas han mostrado un beneficio global, con una reducción entre el 37-50% de la frecuencia del dolor<sup>15</sup>.

El ejercicio físico regular reduce la frecuencia e intensidad de la cefalea en pacientes con CT según se extrae de algunos ensayos clínicos aleatorizados<sup>16</sup>. La práctica de la acupuntura ha mostrado también un claro beneficio en cuanto a la intensidad y frecuencia de los episodios de dolor en los últimos estudios controlados<sup>17</sup>. El uso de terapias no farmacológicas es útil en pacientes refractarios a tomar medicación, bien por efectos secundarios, por otras comorbilidades bien por deseo de embarazo.

## Tratamiento analgésico sintomático

A diferencia de la migraña, no existe un tratamiento abortivo específico para la CT. Además la evidencia científica disponible es limitada. Para el tratamiento de las crisis de CT están indicados los analgésicos simples y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE). El mecanismo de acción de estos fármacos se basa

en la inhibición de la COX 1, 2 y 3. Los diferentes AINE que se han probado en los ensayos clínicos han mostrado un efecto similar entre ellos y superior al del paracetamol en la mayoría de los estudios, aunque no en todos<sup>9</sup>.

Las dosis recomendadas de cada uno de los fármacos se resumen en la tabla 2. En general, la primera elección de tratamiento será un AINE. El paracetamol en dosis de 1.000 mg se recomienda para pacientes que no toleren los AINE. En caso de CT de gran intensidad que requiera un tratamiento parenteral se recomienda ketorolaco intramuscular o endovenoso o metamizol en caso de intolerancia a los AINE.

Existen combinaciones de analgésicos y cafeína que han mostrado, en algunos estudios, mejores respuestas analgésicas que con el uso de analgésicos simples, pero con un aumento de los efectos secundarios<sup>18</sup>. Se recomienda su uso sólo en casos en que no exista una respuesta con la analgesia simple o con los AINE.

No se recomienda la combinación de analgésicos y codeína dado que aumentan el desarrollo de tolerancia, dependencia y toxicidad, así como la propensión al abuso de fármacos<sup>9</sup>.

## Manejo de psicofármacos

### Antidepresivos tricíclicos

Los antidepresivos tricíclicos (ATC) inhiben la recaptación de serotonina y noradrenalina, mecanismos implicados en el control del dolor. Sin embargo, se cree que el efecto pueda ser debido a otros mecanismos como la inhibición de la recaptación de norepinefrina o la inhibición del receptor NMDA. Aunque la evidencia científica es limitada, *constituyen el tratamiento de elección para la profilaxis de la CT*. De entre ellos, la amitriptilina es el único fármaco que ha demostrado eficacia, aunque no en todos los estudios<sup>9</sup>. La amitriptilina reduce la hipersensibilidad pericraneal, lo que se traduciría en una inhibición de la sensibilización central. Estaría contraindicada en pacientes con obesidad, trastorno bipolar o defectos de conducción cardíaca. Se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis baja nocturna (10-25 mg) e incrementar 10-12,5 mg cada 2-3 semanas según la tolerancia hasta una dosis de 75-125 mg. La eficacia del fármaco se obtiene a partir de la tercera semana. El objetivo ideal es conseguir una reducción igual o superior al 50% de la frecuencia de la cefalea en dos meses. Una vez obtenida la eficacia se recomienda mantener el fármaco durante 3-6 meses.

TABLA 2

### Tratamiento analgésico sintomático. Dosis recomendadas

Fármaco	Dosis	Efectos secundarios/contraindicaciones	Evidencia
Paracetamol	1.000 mg cada 6-8 horas vo	Hepatotoxicidad	I
Metamizol	500-1.000 mg cada 6-8 horas vo, ev	Agranulocitosis	I
Ibuprofeno	400-800 mg cada 6-8 horas vo	Gastritis, hemorragias, nefrotoxicidad a largo plazo	I
Naproxeno	375-550 mg cada 12 horas vo, rectal	Igual que el anterior	I
Ketoprofeno	25-50 mg vo	Igual que el anterior	I
Ketorolaco	30-60 mg ev, im	Igual que el anterior	I

im: intramuscular; ev: endovenoso; vo: vía oral.



TABLA 3  
Fármacos útiles en el tratamiento profiláctico

Fármaco	Dosis	Efectos secundarios	Contraindicaciones	Evidencia
Amitriptilina	10-200 mg/ 12-24 h	Xerostomía, estreñimiento, sedación, confusión	IMAO IAM reciente HBP Glaucoma Edad avanzada	II
Nortriptilina	25-75 mg/día	Similares	IMAO IAM reciente Arritmia Trastorno bipolar Hepatopatía	
Venlafaxina	75-150 mg/día	Pérdida peso Anorexia Sedación Insomnio Agitación Náuseas	IMAO	IV
Mirtazapina	15-30 mg/día	Aumento de peso Xerostomía Estreñimiento Sedación Confusión Náuseas, vómitos	IMAO	II
Topiramato	50-100 mg/día	Acroparestesias Nefrolitiasis Anorexia Confusión Ansiedad Insomnio	Nefropatía	IV
Tizanidina	2-20 mg/día	Sedación	Hepatopatía Fluvoxamina Ciprofloxacino	II

IAM: infarto agudo de miocardio; IMAO: inhibidores de la monoaminoxidasa; HBP: hiperplasia benigna prostática.

Pueden usarse otros ATC como la clomipramina o nortriptilina, mientras que la doxepina, maprotilina o mianserina estarían en una segunda línea de tratamiento.

**Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina**

Los estudios de los que se dispone hasta el momento no han demostrado un beneficio del uso de estos fármacos en el tratamiento de la CT en pacientes sin depresión<sup>9</sup>.

**Inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina**

Se recomiendan como terapia de segunda línea, cuando el tratamiento con ATC no ha sido efectivo. De ellos se recomiendan la venlafaxina, que ha mostrado ser beneficiosa en dosis de 150 mg<sup>19</sup> y la mirtazapina en dosis de 15-30 mg, aunque los resultados de este último fármaco hasta ahora no son del todo concluyentes<sup>20</sup>.

**Otras terapias**

El topiramato en dosis iniciales de 25 mg hasta 100 mg diarios mostró una reducción de aproximadamente el 50% de la frecuencia de la cefalea en 3-6 meses en un estudio abierto

que incluyó 51 pacientes con CT. Aunque todavía no existe una indicación clara, debido al tamaño del estudio, este fármaco requiere ser investigado más profundamente en el futuro<sup>21</sup>. Otro antiepiléptico, la gabapentina, fue evaluada en un estudio aleatorizado que incluyó a 95 pacientes con cefalea crónica diaria tanto tensional como migraña, y mostró una mejoría en la frecuencia de las cefaleas en dosis de 2.400 mg al día<sup>22</sup>.

El uso de relajantes musculares no está claro, dado que no hay ensayos clínicos adecuados que hayan evaluado su eficacia, y además presentan riesgo de habituación. No obstante, la tizanidina, un bloqueador alfa adrenérgico que está indicado en el tratamiento de la espasticidad, ha demostrado un beneficio superior al placebo en dosis 6-18 mg en un ensayo clínico controlado. Además, la administración conjunta con amitriptilina ha mostrado ser más efectiva en cuanto a la disminución de la frecuencia, la intensidad y la duración del dolor que el tratamiento en monoterapia con amitriptilina en un estudio realizado con 18 pacientes con CT crónica<sup>23</sup>.

Debido al papel que desempeña el NO en la sensibilización central del dolor, varios fármacos que reducen los niveles han sido estudiados en la CT. El inhibidor de la NO sintasa, L-N<sup>G</sup> -metil arginina hidroclicorídico (L-NMMA) mejoró la intensidad del dolor en 16 pacientes con CT en un estudio aleatorizado doble ciego<sup>24</sup>.

Por último, un antagonista del receptor NMDA, la memantina, fue evaluado en 40 pacientes con CT crónica, en un ensayo clínico aleatorizado comparado con placebo. Aunque se obtuvo una reducción de la intensidad del dolor, los resultados no fueron significativos<sup>25</sup>.

Las dosis recomendadas de los diferentes fármacos útiles en la profilaxis de la CT se resumen en la tabla 3.

**Bibliografía**

● Importante    ●● Muy importante

- ✓ Metaanálisis
- ✓ Ensayo clínico controlado
- ✓ Epidemiología
- ✓ Artículo de revisión
- ✓ Guía de práctica clínica

1. Solomoz GD. Chronic tension-type headache: advice for the viselike-headache patient. *Cleve Clin J Med*. 2002;69:167-72.
2. ●● Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. 2<sup>nd</sup> edition. *Cephalalgia*. 2004;24 Suppl 1:9-160.
3. ●● Chen Y. Advances in the pathophysiology of tension-type headache: from stress to central sensitization. *Curr Pain Headache Rep*. 2009;13:484-94.
4. ●● Russell MB. Genetics of tension-type headache. *J Headache Pain*. 2007;8:71-6.
5. Munhoz CD, García-Bueno B, Madrigal JL, Lepsch LB, Scavone C, Leza JC. Stress-induced neuroinflammation: mechanisms and new pharmacological targets. *Braz J Med Biol Res*. 2008;41:1037-46.
6. Buchgreitz L, Lyngberg AC, Bendtsen L, Jensen R. Increased pain sensitivity is not a risk factor but a consequence of frequent headache: a population-based follow-up study. *Pain*. 2008;137:623-30.
7. Schmidt-Wilcke T, Leinisch E, Straube A, Kampfe N, Draganski B, Diener HC, et al. Gray matter decrease in patients with chronic tension type headache. *Neurology*. 2005;65:1483-6.
8. Ji RR, Kohno T, Moore KA, Woolf CJ. Central sensitization and LTP: do pain and memory share similar mechanisms? *Trends Neurosci*. 2003;26:696-705.
9. ●● Lenaerts ME. Pharmacotherapy of tension-type headache (TTH). *Expert Opin Pharmacother*. 2009;10:1261-71.

10. ●● **Bendtsen L, Jensen R. Tension-type headache. *Neurol Clin.* 2009;27:525-35.**
11. Lyngberg AC, Rasmussen BK, Jorgensen T, Jensen R. Prognosis of migraine and tension-type headache: a population-based follow-up study. *Neurology.* 2005;65:580-5.
12. Couch JR. The long-term prognosis of tension-type headache. *Curr Pain Headache Rep.* 2005;9:436-41.
13. Jensen R, Stovner LJ. Epidemiology and comorbidity of headache. *Lancet Neurol.* 2008;7:354-61.
14. ●● **Fumal A, Schoenen J. Tension-type headache: current research and clinical management. *Lancet Neurol.* 2008;7:70-83.**
15. Rains JC, Penzien DB, McCrory DC, Gray RN. Behavioral headache treatment: history, review of the empirical literature, and methodological critique. *Headache.* 2005;45 Suppl 2:S92-109.
16. Friction J, Velly A, Ouyang W, Look JO. Does exercise therapy improve headache? a systematic review with meta-analysis. *Curr Pain Headache Rep.* 2009;13:413-9.
17. Linde K, Allais G, Brinkhaus B, Manheimer E, Vickers A, White AR. Acupuncture for tension-type headache. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009; Issue 1. Art. No: CD007587. DOI: 10.1002/14651858.CD007587.
18. Diamond S, Balm TK, Freitag FG. Ibuprofen plus caffeine in the treatment of tension-type headache. *Clin Pharmacol Ther.* 2000;68:312-9.
19. Zisis NP, Harmoussi S, Vlaikidis N, Mitsikostas D, Thomaidis T, Georgiadis G, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of venlafaxine XR in out-patients with tension-type headache. *Cephalalgia.* 2007;27:315-24.
20. Bendtsen L, Buchgreitz L, Ashina S, Jensen R. Combination of low-dose mirtazapine and ibuprofen for prophylaxis of chronic tension-type headache. *Eur J Neurol.* 2007;14:187-93.
21. Lampl C, Marecek S, May A, Bendtsen L. A prospective, open-label, long-term study of the efficacy and tolerability of topiramate in the prophylaxis of chronic tension-type headache. *Cephalalgia.* 2006;26:1203-8.
22. Spira PJ, Beran RG, Australian Gabapentin Chronic Daily Headache Group. Gabapentin in the prophylaxis of chronic daily headache: a randomized, placebo-controlled study. *Neurology.* 2003;61:1753-9.
23. Bettucci D, Testa L, Calzoni S, Mantegazza P, Viana M, Monaco F. Combination of tizanidine and amitriptyline in the prophylaxis of chronic tension-type headache: evaluation of efficacy and impact on quality of life. *J Headache Pain.* 2006;7:34-6.
24. Ashina M, Lassen LH, Bendtsen L, Jensen R, Olesen J. Effect of inhibition of nitric oxide synthase on chronic tension-type headache: a randomized crossover trial. *Lancet.* 1999;353:287-9.
25. Lindelof K, Bendtsen L. Memantine for prophylaxis of chronic tension-type headache—a double-blind, randomized, crossover clinical trial. *Cephalalgia.* 2009;29:314-21.

#### Páginas web

[www.cefaleas.seu.es](http://www.cefaleas.seu.es)  
[www.i-h-s-org](http://www.i-h-s-org)