

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Grado en Farmacia

Curso 2020-2021

ABUSO DE ANALGESIA EN PACIENTES CON CEFALEA

**ESTRATEGIAS DESDE EL
PUNTO DE VISTA DE LA
FARMACIA**



Rebeca Hernando Rodríguez

Tutor: Jonathan López Fernández

RESUMEN

El abuso de analgesia en pacientes que padecen una cefalea preexistente puede provocar el desarrollo de una nueva cefalea, denominada cefalea por uso excesivo de medicación. Esta es una enfermedad neurológica que afecta física, económica y psicológicamente a una gran cantidad de personas. La clave para afrontar el problema es conocer los tipos de cefalea y los factores de riesgo, para poder dar el mejor tratamiento según sus necesidades tanto psicológicas como genéticas.

Actualmente no existen unos protocolos multidisciplinares entre el farmacéutico y otros profesionales sanitarios para facilitar el manejo correcto de las cefaleas. Abordaremos diferentes tratamientos farmacológicos, tanto ambulatorios como hospitalarios, así como no farmacológicos y su posible seguimiento terapéutico para evitar recurrencias, con un enfoque desde el ámbito de los conocimientos del farmacéutico.

ABSTRACT

Overuse of analgesia in patients suffering from a pre-existing headache can lead to the development of a new headache, called medication overuse headache. This is a neurological condition that affects a large number of people physically, economically and psychologically. The key to tackling the problem is to understand the types of headache and the risk factors, so that the best treatment can be given according to both psychological and genetic needs.

Currently, there are no multidisciplinary protocols between pharmacists and other health professionals to facilitate the correct management of headaches. We will deal with different pharmacological treatments, both outpatient and inpatient, as well as non-pharmacological treatments and their possible therapeutic follow-up to avoid recurrences, with an approach based on the pharmacist's knowledge.

INDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1-2
2. JUSTIFICACIÓN.....	2-3
3. OBJETIVOS.....	3
4. METODOLOGÍA.....	3
5. RESULTADOS	
5.1. Definición y epidemiología.....	3-4
5.2. Clasificación y tipos de abuso de medicación.....	4-6
5.3. Fisiopatología. Predisposición genética.....	6-7
5.4. Factores de riesgo	
5.4.1. Factores de riesgo modificables.....	7-8
5.4.2. Factores de riesgo no modificables.....	8-10
5.5. Diagnóstico.....	10
5.6. Tratamiento	
5.6.1. Retirada de medicación consumida en exceso.....	10-11
5.6.2. Tratamiento preventivo farmacológico y no Farmacológico.....	11-13
5.6.3. Tratamiento de desintoxicación o terapia puente.....	13-17
5.7. Estrategias desde el punto de la farmacia	
5.7.1. Prevención desde la atención farmacéutica.....	17-22
5.8. Seguimiento del paciente con riesgo de recurrencias.....	21-22
5.9. Otras estrategias	
5.9.1. Sistema Informático Farmacoterapéutico.....	22
5.9.2. Situación especial hospitalaria Covid-19.....	23

6. CONCLUSIONES.....	23-24
7. BIBLIOGRAFIA.....	24-28

1. INTRODUCCIÓN

Actualmente la cefalea por uso excesivo de medicación (CUEM) o cefalea por uso inadecuado de medicamentos es una patología con inquietantes dudas de manejo, y con escasas estrategias de evidencia científica, debido a la falta de estudios controlados.

Esta patología se denomina según la 3^o edición de la Clasificación Internacional de Trastornos del Dolor de Cabeza, como cefalea por abuso de medicación (CUEM) o “Medication-overuse headaches” (MOH). Consiste en una cefalea que aparece de rebote debido a un uso inadecuado de analgésicos, lo que provoca en el paciente una gran discapacidad social y física. Ocurre en pacientes que ya padecen una cefalea primaria preexistente, como por ejemplo migrañas o cefalea tensional, en la que la persona hace un uso inadecuado de la medicación, llevando a un consumo excesivo de analgésicos, lo que a su vez puede conllevar a su cronificación(1)(2)(3).

Aunque la prevalencia en la población general se encuentra en torno al 1-2%, ésta puede ser muy variable en función entre distintos países(4). Por otro lado, es 3-4 veces más frecuente en mujeres que en varones(1)(2).

En la mayoría de los casos, el principal riesgo de CUEM está influenciado por el tipo de fármaco que el paciente consume en abuso, de tal forma que es suficiente el consumo crónico durante 10 días/mes para triptanes, opioides o ergotamina, siendo algo mayor en el caso de AINEs y analgésicos no opioides (15 días/mes (2)(3)(3). En consecuencia, la frecuencia en la que el paciente compra la medicación se considera fundamental para la identificación de los pacientes sospechosos de abuso de medicamentos. En este sentido, se están buscando métodos para registrarlo y que ayuden a corregir la falta de comunicación entre los diferentes sanitarios como la escasa conciencia de la población y la restricción de los costos de atención sanitaria(5).

La sintomatología de un paciente que abusa de los analgésicos con una migraña (donde el 65% de pacientes la padecen), cefalea mixta (8%) o cefalea tensional

(27%), será de mayor intensidad y frecuencia de dolor a lo largo del tiempo si no se aborda de forma correcta el problema(6).

La Sociedad Española de Neurología ha redactado un manual de práctica clínica en cefaleas orientado hacia los neurólogos. Sin embargo, en la actualidad sigue sin existir un protocolo específico para farmacéuticos comunitarios que ayude a participar en la detección precoz y el alivio de la cefalea, aunque cabe mencionar que varios estudios plantean su realización(1). En este manual queda reflejado que el abordaje de la CUEM es complejo, y se recoge mediante diversos pasos su método de intervención.

Una posible solución que se baraja para ayudar a aliviar la presión hospitalaria es apoyarse más en los profesionales sanitarios de primera línea, que están capacitados para fomentar y mejorar la adherencia terapéutica, con la idea de identificar aquellos pacientes que se encuentren en riesgo a partir de su sintomatología y ser así derivados de forma precoz al médico(7)(8).

Un ejemplo de estos profesionales son los farmacéuticos comunitarios, ya que poseen los conocimientos necesarios para participar en distintos aspectos de la sanidad, aunque se considera necesaria la creación de unas guías clínicas específicas o herramientas adaptadas para ayudar en estos casos(9)(8)(10).

2. JUSTIFICACIÓN

Actualmente esta patología presenta un escaso reconocimiento, un alto gasto sanitario y no se trata de forma adecuada debido a que no se detecta rápidamente, quedando patente en la sociedad un abuso de medicamentos en los pacientes para el dolor. Si bien es cierto que todos los sanitarios tienen formación para participar en su abordaje, debería haber una mayor sensibilización que permita una mejor detección y manejo. En este sentido, los farmacéuticos comunitarios como primera línea de atención primaria, podrían ser de gran apoyo.

En este trabajo se investigará acerca de la patología y los factores de riesgo que pueden ayudar a padecer CUEM, y se analizarán los tratamientos y recursos que

un farmacéutico puede aportar al paciente, con la idea de prevenir y mejorar la atención de este tipo de cefaleas.

3. OBJETIVOS

Los objetivos de este Trabajo de Fin de Grado son:

- Proporcionar una noción del conocimiento actual sobre la CUEM.
- Analizar los factores de riesgo de conversión de una cefalea a CUEM.
- Identificar medidas eficaces para la prevención y control de la CUEM, tanto en el ámbito de la farmacia hospitalaria como ambulatoria.
- Estudiar estrategias para mejorar la detoxificación mediante el uso de terapias puente.
- Abordar distintas herramientas que se pueden aplicar desde la farmacia, para la identificación y abordaje de pacientes que abusan de la medicación.

4. METODOLOGÍA

La información utilizada para realizar este TFG se basa en la búsqueda bibliográfica de diferentes artículos científicos en buscadores como PUBMED, ELSEVIER, SCOPUS y PUNTO Q de la ULL; así como información extraída de la SEFAC. Las palabras clave utilizadas, y conectadas entre sí, fueron: overuse medication headache, pharmacist, withdrawal, treatment, supplements, pathophysiology, prevention, strategies, epidemiology.

5. RESULTADOS

5.1. DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La CUEM es una cefalea secundaria, crónica, derivada de una cefalea primaria subyacente, que perdura durante más de cuatro horas al día durante tres meses. Se caracteriza por una persona que previamente presenta otro tipo de cefalea, como una migraña episódica, que presenta el deseo compulsivo para

la toma de analgesia, causando en él una adicción por la interacción de un medicamento en abuso(11).

En la actualidad se desconoce la prevalencia real de la CUEM debido a la variabilidad en los criterios diagnósticos a lo largo del tiempo. Según diferentes estudios, en personas que tienen cefalea crónica de presentación diaria, la prevalencia varía desde un 11% a un 70%. No obstante, se ha informado un aumento significativo de datos en España de CUEM desde un 1,2% de prevalencia en 1999 hasta un 1,5% en 2004(12). Aunque el desorden global de esta patología oscila entre el 0,5% y el 7,2%, afectando en torno a 60 millones de personas en el mundo(1)(13).

5.2. CLASIFICACIÓN Y TIPOS DE ABUSO DE MEDICACIÓN

Según la Clasificación de la Sociedad Internacional de Cefaleas, el diagnóstico de la CUEM se lleva a cabo si se cumplen los siguientes 3 criterios(1)(14)(13)(15):

- Cefalea de presentación 15 días o más al mes en un paciente con cefalea preexistente.
- Uso excesivo y de forma regular, durante más de 3 meses, de uno o más medicamentos que se aplican para el tratamiento sintomático o agudo de la cefalea.
- Cefalea que no se explica por otro diagnóstico posible.

Algunos estudios afirman que el mero hecho de abusar de analgésicos no conlleva al desarrollo de una cefalea crónica si no hay antecedentes de cefalea previa en esa persona, siendo necesaria la existencia de la cefalea primaria para que pueda dar lugar a una cronificación y desarrollo de CUEM.

Se ha abogado por la división en 2 subgrupos(13)(15)(16) según la medicación utilizada y la comorbilidad para clasificar con mejor objetividad a los pacientes:

- Tipo 1 o simple: los pacientes que no abusan de barbitúricos (butalbital que solo se utiliza en EEUU) o analgésicos opioides, y además no presentan una psicopatología que deteriore su comportamiento. Su

manejo es en un entorno ambulatorio con una retirada y resolución rápida.

- Tipo 2 o compleja: los pacientes con problemas psicológicos graves y que abusan crónicamente de opioides y barbitúricos. Debido al desarrollo de síntomas de abstinencia generalmente más severos, su manejo es de forma gradual en un entorno hospitalario.

Generalmente es difícil diferenciar las características de la CUEM por el medicamento consumido, sobre todo cuando alrededor de un 90% de la población utiliza más de un tipo de medicamento para tratar su dolor, muchas veces por venta libre. No obstante, como se puede observar en la siguiente tabla (Tabla 1) (17), se puede clasificar a los analgésicos en base a su riesgo para desarrollar CUEM:

Tabla 1

ALTO RIESGO	MODERADO	BAJO	DESPRECIABLE
<ul style="list-style-type: none"> • Opioides (que contengan codeína) • Cafeína • Ergotamina 	<ul style="list-style-type: none"> • Triptanos • Tramadol 	<ul style="list-style-type: none"> • Analgésicos simples (aspirina, paracetamol) • AINEs de acción corta 	<ul style="list-style-type: none"> • AINEs de acción prolongada • Mesilato de dihidroergotamina

Teniendo esto en cuenta, la siguiente tabla (Tabla 2) (1) confirma que, cuanto mayor riesgo tenga un fármaco de desarrollar CUEM, es suficiente un menor número de días de consumo para ese grupo farmacológico:

Tabla 2

CRITERIOS DE CONSUMO EXCESIVO HABITUAL DE TRATAMIENTOS AGUDOS Y/O SINTOMÁTICOS DE LA CEFALEA	
Uso excesivo de ergóticos	10 o más días al mes durante más de 3 meses
Uso excesivo de triptanes	10 o más días al mes durante más de 3 meses

Uso excesivo de analgésicos no opioides (paracetamol, antiinflamatorios no esteroideos, otros analgésicos no opioides)	15 o más días al mes durante más de 3 meses
Uso excesivo de opioides	10 o más días al mes durante más de 3 meses
Uso excesivo de combinación de analgésicos	10 o más días al mes durante más de 3 meses
Uso excesivo de combinación de analgésicos	10 o más días al mes durante más de 3 meses
Uso excesivo de varios fármacos sin abuso individual de los mismos	10 o más días al mes durante más de 3 meses
Uso excesivo no especificado o no comprobado de varias clases de fármacos	10 o más días al mes durante más de 3 meses
Uso excesivo de otros tratamientos agudos y/o sintomáticos	10 o más días al mes durante más de 3 meses

5.3. FISIOPATOLOGÍA. PREDISPOSICIÓN GENÉTICA

Los mecanismos implicados en el desarrollo de la CUEM son desconocidos(15), pero se han descrito distintos factores desde el punto de la predisposición genética.

Las personas con un mayor riesgo genético son las que presentan antecedentes familiares, o las que hayan abusado de analgésicos con anterioridad. Por ello, conocer el genotipo de los pacientes puede ser considerado un gran aporte científico debido a la utilidad que brinda en la identificación de futuros pacientes con CUEM(18).

Varios ejemplos son:

- **Polimorfismo de catecol-O-metiltransferasa (COMT):**

En pacientes con CUEM y portadores del alelo rs4680G, rs6269 y portadores del haplotipo rs4680A-rs6269A, presentan menor probabilidad

de recaída de abuso de medicamento durante el primer año tras un tratamiento de desintoxicación(1)(11).

- **Polimorfismo de la enzima convertidora de angiotensina (ECA)**

La variante del genotipo D/D del gen de la ECA, provoca una excesiva actividad angiotensinérgica comparado con el genotipo I/D. En consecuencia, los pacientes que lo contengan sufrirán con mayor probabilidad dependencia y mayor tiempo de abuso de medicación(1).

- **Polimorfismo del transportador de serotonina o 5-HT (SERT):**

Una mutación en el gen SLC64A (portadores del alelo corto Stin2 VNTR) que codifica para SERT, conlleva a una mayor probabilidad de sufrir depresión, ansiedad, trastornos relacionados con el dolor y abusar de sustancias. También tendrá mayor probabilidad de fallar en la terapia de abstinencia, así como mayor riesgo de recaída dentro de los 12 meses de seguimiento tras la desintoxicación(1)(18)(19).

- **Polimorfismo del factor neurotrófico del cerebro o BDNF:**

Los pacientes con CUEM y una mutación en Val66Met en el gen del BDNF causa mayor probabilidad de depresión, desórdenes con la medicación y una mayor sensibilización al dolor, lo que provoca una mayor tendencia al abuso de analgésicos en pacientes con un genotipo 196 no G/G (alelo A) en comparación con un genotipo con alelo G(1)(20).

5.4. FACTORES DE RIESGO

Se han identificado diversos factores de riesgo que podrían intervenir en el desarrollo de CUEM.

En este caso, dividimos los factores de riesgo en modificables y no modificables como se observa en la tabla (Tabla 3) (1):

5.4.1. FACTORES DE RIESGO MODIFICABLES:

- Trastornos psiquiátricos: generalmente relacionado con ansiedad y depresión. Se ha descrito una prevalencia mayor de estas enfermedades

hasta 10,4 veces más en varones y 7,1 en mujeres, al compararse con los que no presentan una cefalea preexistente(3)(11)(21). En este sentido, sería interesante conocer su coexistencia en el paciente con CUEM para un mejor manejo clínico (más integral y completo). Cabe destacar que este grupo específico de pacientes podría tener una mejor respuesta al tratamiento antidepresivo y del manejo del estrés(12)

- Obesidad: hay mayor prevalencia en personas con obesidad mórbida (IMC >40), siendo vulnerables a sufrir cefaleas a causa de un aumento de marcadores inflamatorios, un aumento de los niveles plasmáticos del péptido relacionado con el gen de la Calcitonina (CGRP) o, una variación de la vía orexina y alteraciones de la leptina, así como resistencia a la insulina en pacientes con migraña(11)(21).
- Alteraciones del sueño: cualquier problema, como el insomnio, los ronquidos, el bruxismo o la somnolencia diurna, pueden agravar el estado de la cefalea(21).
- Uso excesivo de cafeína: habitualmente presenta un efecto vasoconstrictor beneficioso, pero en casos de pacientes que abusan de la cafeína, una abstinencia brusca de la ingesta puede causar la aparición de dolor(21)(22).
- Náuseas: es un marcador que puede provocar el fracaso del tratamiento al sufrir mala absorción de la medicación(21).
- Uso excesivo o inadecuado de plantas medicinales: según un estudio pueden considerarse los productos naturales una causa potencial debido a los efectos farmacodinámicos de cada planta(23).

5.4.2. FACTORES DE RIESGO NO MODIFICABLES:

- Género y edad: la prevalencia aumenta con la edad debido a que se hace un mayor uso de analgésicos semanal con los años. Sin embargo, se describe una mayor frecuencia a los 30-50 años de edad, predominando en el sexo femenino, debido esto a una mayor prevalencia de cefalea o migraña en las mujeres(13)(21).
- Bajo nivel socioeconómico: según ciertos estudios, la prevalencia de CUEM fue mayor en aquellas personas con un nivel socioeconómico

inferior. Aunque se desconoce si es una causa o una consecuencia de la cefalea, los bajos ingresos del paciente o el bajo nivel educativo pueden influir de forma negativa(24)(11)(21).

Tabla 3

FACTORES DE RIESGO	
MODIFICABLES	NO MODIFICABLES
Antecedentes familiares	
	Historia familiar de CUEM
	Historia familiar de abuso de sustancias
En relación con la cefalea	
Alta frecuencia de días de cefalea	Cefalea primaria: migraña
Mayor intensidad del dolor	
Mayor discapacidad	
Presencia de alodinia cutánea	
En relación con el tratamiento agudo	
Consumo de opioides	
Consumo de barbitúricos	
Consumo de triptanes	
Consumo de combinaciones de analgésicos	
En relación con la personalidad	
Rasgos obsesivos o disfóricos	
Comorbilidades	
Comorbilidad psiquiátrica (ansiedad y depresión)	
Síndrome metabólico (obesidad especialmente)	
Patología musculoesquelética crónica	
Patología gastrointestinal crónica	

Sedentarismo	
Factores demográficos	
Bajo nivel socioeconómico	Edad <50 años
	Sexo femenino
	Bajo nivel educativo
Conductas adictivas	
Tabaquismo	
Consumo de tranquilizantes	

5.5. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la CUEM es clínico, atendiendo a los criterios diagnósticos previamente mencionados. Lo que significa que no existen pruebas específicas para su diagnóstico(1).

Se deben excluir otras posibles causas de cefalea secundaria mediante la realización de técnicas de neuroimagen, como puede ser una tomografía computarizada o una resonancia magnética cerebral.(1)(2).

5.6. TRATAMIENTO

Hay diversidad de opiniones sobre cómo afrontar el tratamiento de la CUEM, debido a que el abuso limita la eficacia del tratamiento. Habitualmente se utilizan diferentes tratamientos secuenciales por los que se rigen los profesionales sanitarios(1)(2)(13):

- PASO 1: Retirada de medicación consumida en exceso.
- PASO 2: Tratamiento preventivo farmacológico y no farmacológico.
- PASO 3: Tratamiento transición y detoxificación.

5.6.1 RETIRADA MEDICACIÓN

La retirada completa de la analgesia de abuso desde el primer día se asocia con una disminución del dolor y la frecuencia de la cefalea, con tasas de éxito del 70%(3)(25).

La siguiente tabla (Tabla 4) explicará distintas opciones para la retirada de medicación(3)(6)(26)(27):

Tabla 4

En pacientes con migraña y CUEM en un entorno ambulatorio o de atención diurna	<ul style="list-style-type: none"> - Una reducción de medicamentos agudos tomados menos de 2 días por semana. - Una eliminación lenta de combinaciones de analgésicos, ergots, opioides, tranquilizantes durante 2 a 4 semanas. - En caso de consumir triptanos o analgésicos combinados, cambiar a AINES.
<p>En pacientes que hacen uso excesivo de opioides, barbitúricos, benzodiacepinas, con depresión o han sufrido recaída después de la abstinencia: NUNCA retirarlo BRUSCAMENTE sin hospitalización previa</p>	

5.6.2 TRATAMIENTO PREVENTIVO:

Este paso es destacable para reducir la duración, gravedad o frecuencia de las cefaleas. Se puede iniciar el tratamiento desde el principio, facilitando el proceso de retirada del analgésico usado en exceso, o al 8^o-10^o día de la suspensión, en función de los factores de riesgo de cada paciente. No obstante, aunque hay variabilidad de opiniones, se recomienda un tratamiento profiláctico junto con una terapia de abstinencia desde el comienzo de la suspensión(28)(29).

Para elegir el mejor tratamiento preventivo y reducir los síntomas asociados a la cefalea diferenciaremos 2 tipos: farmacológico y no farmacológico. Los beneficios del tratamiento farmacológico es reducir la frecuencia y gravedad de la cefalea, mejorar la calidad de vida y tener una baja tasa de abandono. La

recomendación es iniciar el tratamiento con dosis bajas e ir ascendiendo progresivamente para controlar la aparición de efectos de rebote(27).

La siguiente tabla (Tabla 5) (1)(11)(13)(29)(30)(31)(32)(33)(34)(8) presenta las diferentes opciones para el tratamiento farmacológico y no farmacológico:

Tabla 5

<u>Tratamiento farmacológico</u>	<u>Tratamiento no farmacológico</u>
<ul style="list-style-type: none"> - <u>Betabloqueantes:</u> (es de elección en paciente con CUEM y migraña) <ul style="list-style-type: none"> o Propanolol 40-160 mg / 2-3 veces al día o Atenolol 50-160mg / día o Metoprolol 100-200 mg / día o Nadolol 40-160 mg/día - <u>Antiepilépticos:</u> <ul style="list-style-type: none"> o Ácido valproico 300-1500 mg / día o Topiramato oral 50-200 mg / día (es de elección en paciente con CUEM y migraña) - <u>Calcio antagonistas:</u> <ul style="list-style-type: none"> o Flunarizina 5-10 mg / día de noche - <u>Antidepresivos:</u> <ul style="list-style-type: none"> o Amitriptilina 10-75 mg / día (1-2 h antes de dormir, es de 	<ul style="list-style-type: none"> - Ejercicio físico aeróbico - Gestión estrés terapia cognitivo conductual - Biofeedback - Evitar desencadenantes - Acupuntura: recomendada al reducir altas dosis de opioides - <u>Remedios nutracéuticos</u> según ciertos ensayos clínicos: <ul style="list-style-type: none"> o Petasita 50-75mg/ 2 veces al día (Petasites Hybridus) o Riboflavina 400 mg (vitamina B2) o Durante 3 meses suplementación de: Matricaria 100 mg, Magnesio 112,5 mg y Coenzima Q10 100 mg - <u>Dieta cetogénica</u> durante 3 meses

<p>elección en cefalea tensional crónica junto CUEM)</p> <p><u>NOTA:</u> Para pacientes sin respuesta a estas opciones, se optará por:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Una combinación de betabloqueantes y antiepiléptico - Infiltraciones de toxina botulínica tipo A. <p><u>NUEVOS TRATAMIENTOS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - La infiltración de onabotulinumtoxinA tipo A (OnabotA) con 155-195 U inyectable 2 veces durante 24 semanas - Los anticuerpos monoclonales contra el CGRP (fremanezumab y galcanezumab) y dirigido al receptor CGRP (erenumab) 	
---	--

5.6.3 TRATAMIENTO DE DETOXIFICACIÓN O TERAPIA PUENTE

La terapia puente es temporal y se considera un tratamiento eficaz para disminuir o anular el efecto de los fármacos en abuso. En diversos estudios se ha observado el beneficio de los corticosteroides por su efecto antiinflamatorio e inmunosupresor. Su objetivo es ayudar a sobrellevar la fase de abstinencia, reduciendo su sintomatología, además de evitar el empeoramiento inicial esperable de la cefalea. Posteriormente se seguirá de un tratamiento preventivo con una vigilancia periódica para evitar recaídas.

Por ello, dependiendo las características del paciente (que se determinan en la siguiente tabla (Tabla 6) (1)(2)(3)(35)(36)), se optará por un tratamiento y su posterior seguimiento.

Tabla 6

<u>DETOXIFICACIÓN HOSPITALARIA</u>		<u>DETOXIFICACIÓN AMBULATORIA</u>	
<p>CUEM Tipo 2</p> <p>Pacientes que abusan de tranquilizantes, codeína.</p> <p>Pacientes que fracasan o no toleran la deshabitación ambulatoria</p> <p>Pacientes con depresión, ansiedad o epilepsia</p>		<p>CUEM Tipo 1</p> <p>Pacientes con motivación o disciplinados</p> <p>Pacientes que abusan de triptanes, ergóticos o analgésicos no opioides</p> <p>Pacientes sin depresión o ansiedad</p>	
<p>Ventaja: Mejora calidad de vida, depresión y ansiedad a los meses de seguimiento</p>			
<p>Valproato sódico intravenoso</p>	<p>Hay 2 fases:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Dosis de carga:</u> 15mg/kg durante 30 minutos • <u>Dosis de mantenimiento</u> de 5mg/kg de 15 minutos cada 8horas durante 12-48h <p><u>Ventajas:</u> se puede continuar por vía oral como tratamiento preventivo en migraña</p>	<p>AINES: Naproxeno Ibuprofeno Dexketoprofeno</p>	<p>550 mg/12h 5-10 días</p>

Metilprednisolona IV	100-200mg/12h 2-3 días	Prednisona Oral	60- 100mg de 3-5 días con progresiva reducción durante 7-14 días <u>Ventajas:</u> Se reduce la medicación de rescate sin disminuir la duración y la gravedad de cefalea
(<u>Nueva terapia</u>) Metilprednisolona IV 125mg + Diazepam 10 mg + solución salina NaCl 0,8% 250ml infundidos a 100ml/h	Durante 5 días <u>Ventajas:</u> hay una mayor tasa de reducción dolor y fármaco, sin síntomas de abstinencia tras finalizar la infusión		

Los síntomas que aparecen durante la fase de la desintoxicación son: un agravamiento de la cefalea junto a náuseas, taquicardia, vómitos, hipotensión arterial, inquietud, alteración del sueño y ansiedad. Su duración suele estar entre 2-3 semanas, y su aparición es más frecuente en caso de barbitúricos y opioides que de triptanos y AINES(11).

Para tratar los diferentes síntomas se propone la siguiente tabla (Tabla 7)
(1)(2)(33)(32):

Tabla 7

SÍNTOMAS	TRATAMIENTO
<p>CEFALEA DE REBOTE o CEFALEA DE SUPRESIÓN (inicia 24-48h al cesar medicación y dura 5-7 días) para el dolor</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ Neurolépticos: clorpromazina 12,5mg iv, tiaprida <p>Nota: el uso de proclorperazina IV es efectivo, aunque sin confirmación absoluta por la variabilidad de dosis.</p>
<p>NÁUSEAS, VÓMITOS</p>	<p>ANTIEMÉTICOS:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Metoclopramida (10mg v.o, 20 mg rectal, 10 mg i.v. hasta 3 veces/día) ○ Domperidona (10 mg v.o. hasta 3 veces/día) ○ Clorpromazina (12,5-25 mg v.o. o i.v.)
<p>VÓMITOS PERSISTENTES O DE INGRESO HOSPITALARIO</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ Hidratación parenteral con suero fisiológico combinado con dexametasona, metoclopramida y benzodiazepinas durante 7-15 días.
<p>ANSIEDAD, ALTERACIÓN SUEÑO</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ Neurolépticos: clorpromazina, tiaprida ○ Benzodiazepinas: diazepam ○ Tratamiento fitoterapéutico: <ul style="list-style-type: none"> - uso de valeriana para el insomnio de corta duración o crónico - uso de tila, melisa, pasiflora o lúpulo ○ Tratamiento cognitivo - conductual ○ Acupuntura

Los tratamientos no farmacológicos pueden recomendarse al paciente según sus síntomas en la farmacia comunitaria, ya que se ha descubierto un beneficio tras su consumo.

Un ejemplo es el caso de la *Passiflora incarnata* L, que en caso de dependencia a las benzodiazepinas, ayuda a disminuir la ansiedad, insomnio y palpitaciones derivadas de la alteración del sistema ácido γ -aminobutírico (GABA)(37).

Otro ejemplo, para reducir la búsqueda de opioides cuando se realiza la desintoxicación, se recomienda una suplementación enriquecida con ácidos grasos poliinsaturados Omega 3 (n-3-PUFA). Este protocolo de consumo de n-3-PUFA alivia los síntomas de ansiedad, depresión y recaída, al alterar la composición de la microbiota intestinal durante la exposición y abstinencia de los opioides por su papel protector(38).

5.7. ESTRATEGIAS DESDE EL PUNTO DE LA FARMACIA:

Aunque los tratamientos comentados están sujetos cada año a revisión por profesionales sanitarios, se debe abordar otras estrategias enfocadas a mejorar la detección de la enfermedad del paciente. Un ejemplo es la Sociedad Española de Farmacia Familiar y Comunitaria (SEFAC), con una plataforma digital de gestión del paciente(39).

5.7.1. PREVENCIÓN DESDE LA ATENCIÓN FARMACÉUTICA

Una de las funciones más destacadas por los profesionales sanitarios es conocer las probabilidades de desarrollar CUEM gracias a los factores de riesgo, así como identificar un abuso de medicamentos intencional o uso indebido(2)(40)(41). En este caso, los farmacéuticos comunitarios lo pueden detectar mediante un proceso simple, observando manualmente en distintos programas de la farmacia (como es el programa Unycop) la frecuencia de compra del paciente, el procedimiento de dispensación y la forma en el cual se solicita el fármaco(42)(43).

Una de las principales estrategias para prevenir la enfermedad es la **educación**(11)(40)(44), siendo fundamental mejorar el conocimiento entre el

personal de atención primaria, los pacientes y los farmacéuticos mediante charlas o cursos que mejoren sus habilidades de detección y consejos de manejo al paciente en el tratamiento(9)(8)(41)(45)(10). El objetivo será poder identificar con mayor facilidad a los pacientes, informando sobre el riesgo de los medicamentos que consume. Además, los farmacéuticos comunitarios están infrautilizados y deben considerarse un recurso estratégico para el manejo de las cefaleas desde la atención primaria(46). Por ello, sería aconsejable dar una formación específica para realizar ese papel en la carrera y posteriormente, para dar un correcto asesoramiento al paciente. Esta mayor formación del farmacéutico ayudaría a identificar con mayor rapidez las cefaleas, pudiendo derivarlas al especialista y reducir el colapso de atención primaria(10)(45)(47)(7)(46).

En la siguiente tabla (Tabla 8) (48)(49), se presenta un ejemplo de guía o criterios de derivación desde la oficina de farmacia:

Tabla 8

SÍNTOMAS	SOSPECHA DE POSIBLE PROBLEMA DE SALUD	ACTUACIÓN
Fiebre, dolor corporal, síntomas catarrales, náuseas, vómitos o diarrea	Catarro común, gripe, gastroenteritis viral	Tratamiento por el farmacéutico
Dolor de cabeza severo, rigidez de nuca y vómitos a visión borrosa	Meningitis, hemorragia subaracnoidea	Urgencias hospitalarias
Dolor tras un golpe reciente en la cabeza	Hematoma cerebral o conmoción cerebral	Urgencias hospitalarias
Perdida de fuerza, sensibilidad o movilidad en brazos, piernas o cara en paciente con hipertensión	Ictus trombótico o hemorrágico	Urgencias hospitalarias

<p>Pesadez alrededor de los ojos con congestión, mucosidad nasal espesa y purulenta desde hace días</p>	<p>Sinusitis</p>	<p>Médico de familia</p>
<p>Dolor de cabeza que aparece después de leer, ver la TV o trabajar con pantallas de ordenador</p>	<p>Problemas de refracción oculares</p>	<p>Médico de familia</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Dolor que recuerda a un casco que le oprime la cabeza y se extiende hasta el cuello, o dolor que aparece después de trabajar durante horas o conducir un coche • Dolor que se relaciona con momentos de ansiedad y que después mejora espontáneamente 	<p>Cefalea de tensión</p>	<p>Tratamiento por el farmacéutico. Si se repite frecuentemente, remitir al médico de cabecera</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Dolor intenso, que afecta a un lado de la cara, a menudo asociado a náuseas o vómitos. • Dolor recurrente, antes del dolor el paciente ha visto 	<p>Migraña con o sin aura</p>	<p>Tratamiento por el farmacéutico. Si se repite frecuentemente, remitir al médico de cabecera</p>

luces brillantes o manchas oscuras • Dolor que coincide con la menstruación o usa situación estresante		
Otras características no reconocibles	Muchas opciones	Médico de familia

Además, para supervisar el progreso y monitorizar los días de cefalea se podría usar esta tabla (Tabla 9) (17)(50):

Tabla 9

ESTRATEGIAS PARA EVITAR CUEM
<p>1- <u>RECONOCER MIGRAÑA mediante 3 preguntas:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ En los últimos 3 meses, ¿el dolor de cabeza ha interferido con sus actividades diarias al menos un día? ○ ¿Cuándo tiene dolor de cabeza, siente náuseas? ○ ¿Cuándo tiene dolor de cabeza, le molesta la luz? <p>Tras la sospecha de migraña</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Contar los días de cefalea: ¿Cuántos días por mes tiene cefalea? ○ Contar los días de medicación: ¿Cuántos días por mes toma medicación para la cefalea? ○ ¿Qué tipo de medicinas usualmente utiliza cuando sufre un ataque agudo? <p>2- <u>MINIMIZAR EL RIESGO DE CUEM EN PACIENTES CON FRECUENTES MIGRAÑAS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Introducir apropiada profilaxis ○ Uso de un enfoque por etapas: - Uso de analgésicos simples (aspirina, paracetamol, ibuprofeno, naproxeno): límite de consumo a menos de 10-14 días al mes

- Uso de analgésicos que contienen cafeína de venta libre: límite de consumo a menos de 10 días al mes
- Uso de triptanes para cefaleas severas: límite de consumo a menos de 10 días al mes
- Evitar medicación que contenga codeína y narcóticos

Otra de las estrategias para concienciar a los pacientes son **campañas informativas** mediante folletos, publicidad y redes sociales(3)(40). Algunos ejemplos son campañas puestas en marcha en distintos países: como la campaña “Lifting the burden: the Global Campaign against headache” del Reino Unido, campañas puestas en marcha en Dinamarca(2)(3)(51), o la iniciativa rusa Ekaterimburgo, que conciencian y educan a la población, a médicos y a farmacéuticos sobre la cefalea y sus tratamientos(6).

También se recomendará registrar las cefaleas en un diario(4), donde además se recogerá la cantidad de fármaco consumido, permitiendo valorar variaciones en la frecuencia de la cefalea y consumo abusivo de la medicación, haciendo posible su identificación y rápida derivación a la atención médica(7)(27).

A parte, se proponen programas de sensibilización sobre el uso adecuado de medicamentos a estudiantes de educación secundaria usando la creatividad del arte para comprender la enfermedad(52), así como el uso de las redes sociales, debido a la familiaridad que tienen en su uso, permitiendo un contacto más estrecho con ellos.

Otro de los métodos de prevención, es aconsejar que el paciente evite algunos factores desencadenantes alimentarios como: el queso, chocolate, café, vino tinto(22). Además, recomendar una dieta equilibrada y saludable, seguir un patrón regular de sueño y practicar ejercicio físico o técnicas de meditación, como yoga evitando el estrés(48)(8).

5.8. SEGUIMIENTO DEL PACIENTE CON RIESGO DE RECURRENCIAS:

Los pacientes deben ser evaluados periódicamente debido a un índice elevado de recurrencia en la CUEM, encontrándose en torno al 25-35% durante el 1º año después de la abstinencia (siendo más probable en caso de opioides o de depresión), para así reducir el riesgo de recaída(1)(2).

Debido a que el farmacéutico es un profesional sanitario en ocasiones con mayor accesibilidad y cercanía, éste puede aconsejar acerca de la adherencia terapéutica. Además, podría ser capaz de detectar el uso inadecuado de los medicamentos. Este hecho permite poder remitir al médico, o a urgencias, en caso de sospecha de abuso. En este sentido, una herramienta que puede ayudar es el uso de un diario electrónico con un sistema de alerta que comunique de forma directa al sanitario(14)(53).

5.9. OTRAS ESTRATEGIAS:

5.9.1. SISTEMA INFORMÁTICO FARMACOTERAPÉUTICO:

La implantación de un sistema de seguimiento farmacoterapéutico integrado en el programa de gestión de la farmacia, permitiría documentar el registro de compra y dispensación de los medicamentos. De este modo, se podría ayudar a prevenir y solucionar los problemas relacionados con el abuso de la medicación mediante el uso de un registro de alertas y un análisis estadístico de la frecuencia de consumo(54). Se ha propuesto la creación de una base de datos con una tarjeta que recoja distintos datos: filiación, antecedentes sanitarios, medicación, intervenciones realizadas anteriormente(55)(50). Sin embargo, en la actualidad, esta propuesta es complicada debido a que no existe una completa coordinación entre las distintas farmacias, siendo necesaria una base de datos de información sanitaria del paciente con una codificación homogénea entre las distintas farmacias comunitarias y los centros de salud(5)(55).

Un ejemplo que está en progreso es el programa Sefac_Expert en España(39), en el que una de sus funciones es permitir un historial clínico compartido que mejore el control y correcto uso del medicamento del paciente mediante informes para el paciente y el sanitario.

5.9.2. SITUACIÓN ESPECIAL HOSPITALARIA COVID-19:

La pandemia de la COVID-19 ha causado un impacto negativo en la sociedad y los pacientes, experimentando un aumento en la frecuencia o gravedad de la cefalea por un uso excesivo o inadecuado de medicación, que se suma a una dificultad para la recogida de aquella medicación usada en problemas del sueño o ansiedad(56).

Un ejemplo de adaptación ocurrió en Milán. Debido a las restricciones ocasionadas para controlar la propagación del COVID-19, existía un problema para que los pacientes pudieran acceder a sus terapias clínicas presenciales. Se planteó de esta forma realizar un seguimiento telemático mediante videollamadas(57). En él, se determinaba el estado clínico, la intensidad y frecuencia de la cefalea, la ingesta y el uso de medicamentos, y se proponía como complemento sesiones de mindfulness y actividad física, así como fomentar unos hábitos alimenticios y de sueño correctos. El resultado preliminar fue una reducción media del 50% del dolor al mes, así como una reducción simultánea del consumo de la medicación mensual utilizada(58).

6. CONCLUSIONES

La CUEM es una cefalea infradiagnosticada en el que interviene el mismo analgésico que usa el paciente en su vida cotidiana para tratar su cefalea. Existen distintas opciones de tratamiento que dependerán del medicamento en abuso y de determinados factores de riesgo que presente la persona. En función de esos determinantes, el tratamiento puede ser ambulatorio o hospitalario. La farmacogenómica podrá ser una opción a tener en cuenta en el futuro, ya que se ha descrito que determinados genotipos influyen en la CUEM.

En el abordaje de esta cefalea, el farmacéutico puede tener un papel fundamental tanto desde la prevención mediante programas de sensibilización al paciente, la recomendación de medidas higiénico-dietéticas, el uso de opciones no farmacológicas (fitoterapia) y el uso de fármacos de venta libre no influyentes sobre el abuso de la propia cefalea. Sin embargo, para poder llevar a cabo de forma correcta estas medidas se hacen necesarios algunos recursos, tales como: una adecuada formación del farmacéutico en el manejo de las

cefaleas tanto durante la titulación como con cursos de formación continuada posteriormente, una correcta comunicación entre los profesionales de las distintas farmacias y los centros de salud, siendo imprescindible la creación de una guía de prácticas multidisciplinar en la que participe el farmacéutico.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Santos Lasaosa S, Rosich PP, Nieto RB, Latorre González G, González Oria C. Cefalea por uso excesivo de medicación. In: Manual de Práctica Clínica en Cefaleas Recomendaciones Diagnóstico- Terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2020. 2020. p. 291–314.
2. González-Oria C, Belvís R, Cuadrado ML, Díaz-Insa S, Guerrero-Peral AL, Huerta M, et al. Document of revision and updating of medication overuse headache (MOH). *Neurología*. 2021 Apr 1;36(3):229–40.
3. Vandebussche N, Laterza D, Lisicki M, Lloyd J, Lupi C, Tischler H, et al. Medication-overuse headache: a widely recognized entity amidst ongoing debate. Vol. 19, *Journal of Headache and Pain*. BioMed Central Ltd.; 2018.
4. Russell MB. Epidemiology and management of medication-overuse headache in the general population. *Neurological Sciences*. Springer-Verlag Italia s.r.l.; 2019.
5. Naito Y, Ishii M, Sakairi Y, Kawana K, Shimizu S, Kiuchi Y. The Need for Collaboration between Community Pharmacies and Hospitals or Clinics in Providing Medical Treatment for Patients with Headache. *Yakugaku zasshi: Journal of the Pharmaceutical Society of Japan* [Internet]. 2009 [cited 2021 May 22];129(6):741–8. Available from: <http://joi.jlc.jst.go.jp/JST.JSTAGE/yakushi/129.741?from=PubMed&lang=en>
6. Diener HC, Dodick D, Evers S, Holle D, Jensen RH, Lipton RB, et al. Pathophysiology, prevention, and treatment of medication overuse headache. Vol. 18, *The Lancet Neurology*. Lancet Publishing Group; 2019. p. 891–902.
7. Gil Campoy JA, González Oria C, Fernández Recio M, Gómez Aranda F, Jurado Cobo CM, Heras Pérez JA. Guía rápida de cefaleas. Consenso entre Neurología (SAN) y Atención Primaria (SEMERGEN Andalucía). *Criterios de derivación*. *Semerger*. 2012 May;38(4):241–4.
8. Goiuri Uribe Bengoa, Irantzu Gandarias Zárraga. Curso básico sobre el dolor. Tema 2. Cefaleas. *Farmacia Profesional*. 2015;29(2):36–34.
9. Hedenrud T, Babic N, Jonsson P. Medication overuse headache: Self-perceived and actual knowledge among pharmacy staff. *Headache*. 2014;54(6):1019–25.
10. Naito Y, Ishii M, Kawana K, Sakairi Y, Shimizu S, Kiuchi Y. The Role of Pharmacists in a Community Pharmacy for Self-Medication of Patients with Headache. *The Pharmaceutical Society of Japan* [Internet]. 2009;129(6):735–40. Available from: <http://www.jhsnet.org/>

11. Chen PK, Wang SJ. Medication Overuse and Medication Overuse Headache: Risk Factors, Comorbidities, Associated Burdens and Nonpharmacologic and Pharmacologic Treatment Approaches. Vol. 23, Current Pain and Headache Reports. Current Medicine Group LLC 1; 2019.
12. Westergaard ML, Munksgaard SB, Bendtsen L, Jensen RH. Medication-overuse headache: a perspective review. *Therapeutic Advances in Drug Safety*. 2016 Aug 1;7(4):147–58.
13. Fisher, Michelle A., Arif Jan. Medication-overuse Headache. In: StatPearls [Internet]. 2021; 2020.
14. Munksgaard SB, Madsen SK, Wienecke T. Treatment of medication overuse headache—A review. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2019 May 1;139(5):405–14.
15. Neves A, Silva D, Lake III, Alvin E. Clinical Aspects of Medication Overuse Headaches. *Headache Currents*. 2013;54(1):211–7.
16. Neves A, Silva D, Lake Iii AE. HEADACHE CURRENTS-CLINICAL REVIEW Clinical Aspects of Medication Overuse Headaches. 2013.
17. van Driel M, Anderson E, McGuire T, Stark R. Medication overuse headache: Strategies for prevention and treatment using a multidisciplinary approach. *Hong Kong Medical Journal*. 2018 Dec 1;24(6):617–22.
18. Cargnin S, Viana M, Ghiotto N, Bianchi M, Sances G, Tassorelli C, et al. Functional polymorphisms in COMT and SLC6A4 genes influence the prognosis of patients with medication overuse headache after withdrawal therapy. *European Journal of Neurology*. 2014;21(7):989–95.
19. Srikiatkachorn A, Maneesri Le Grand S, Supornsilpchai W, Robin ;, Storer J, Srikiatkachorn A, et al. Pathophysiology of Medication Overuse Headache-An Update. *Headache Currents*. 2014;54(1):204–10.
20. di Lorenzo C, di Lorenzo G, Coppola G, Parisi V, Grieco GS, Santorelli FM, et al. Genetics Influences Drug Consumption in Medication Overuse Headache, Not in Migraine: Evidence From Wolframín His611Arg Polymorphism Analysis. *Frontiers in Neurology*. 2021 Jan 22;11.
21. Cho SJ, Chu MK. Risk Factors of Chronic Daily Headache or Chronic Migraine. *Current Pain and Headache Reports*. 2015 Jan 1;19(1):465-.
22. Zaeem Z, Zhou L, Dilli E. Headaches: a Review of the Role of Dietary Factors. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2016 Nov 1;16(11):undefined.
23. Sørnes EØ, Risal A, Manandhar K, Thomas H, Steiner TJ, Linde M. Use of medicinal plants for headache, and their potential implication in medication-overuse headache: Evidence from a population-based study in Nepal. *Cephalalgia*. 2021 Apr 1;41(5):561–81.
24. Jonsson P, Linde M, Hensing G, Hedenrud T. Sociodemographic differences in medication use, health-care contacts and sickness absence among individuals with medication-overuse headache. *Journal of Headache and Pain*. 2012 Jun;13(4):281–90.

25. 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. *European Journal of Pain (United Kingdom)*. 2019 Jul 1;23(6):1162–70.
26. Macaya Ruiz A, Pozo-Rosich P. Guía práctica diagnóstico terapéutica de la cefalea del adulto y el niño en urgencias. In: *Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología*. Luzán 5; 2016. p. 63-undefined.
27. Rivilla-Marugán L, Ramada Soriano A, González Rodríguez VM, Arrieta Antón E. Chronic daily and analgesic overuse headaches. *Semergen*. 2008 Jun 1;34(6):291–6.
28. 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 Neurology*. 2020 Sep 1;77(9):1069–78.
29. Munksgaard SB, Bendtsen L, Jensen RH. Detoxification of medication-overuse headache by a multidisciplinary treatment programme is highly effective: A comparison of two consecutive treatment methods in an open-label design. *Cephalalgia: an international journal of headache*. 2012 Aug;32(11):834–44.
30. Guilbot A, Bangratz M, Ait Abdellah S, Lucas C. A combination of coenzyme Q10, feverfew and magnesium for migraine prophylaxis: A prospective observational study. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2017 Aug 30;17(1).
31. Bongiovanni D, Benedetto C, Corvisieri S, del Favero C, Orlandi F, Allais G, et al. Effectiveness of ketogenic diet in treatment of patients with refractory chronic migraine. *Neurological Sciences*. 2021;
32. Rudra RT, Gordin V, Xu L. Acupuncture in the Management of Medication Overuse and Drug-induced Aseptic Meningitis Headache: A Case Report. *JAMS Journal of Acupuncture and Meridian Studies*. 2020 Apr 1;13(2):58–60.
33. Grazi L, Toppo C, D'amico D, Leonardi M, Martelletti P, Raggi A, et al. Non-pharmacological approaches to headaches: Non-invasive neuromodulation, nutraceuticals, and behavioral approaches. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021 Feb 2;18(4):1–17.
34. Vernieri F, Pasqualetti P, Paolucci M, Costa CM, Brunelli N, Autunno M, et al. Drug withdrawal along with bridge therapy with methylprednisolone and/or diazepam for treatment of medication overuse headache: a preliminary report from the WASH-OUT study. *Neurological Sciences*. 2020 Dec 1;41:499–501.
35. Paolucci M, Altamura C, Brunelli N, Rizzo AC, Assenza F, Pasqualetti P, et al. Methylprednisolone plus diazepam i.v. as bridge therapy for medication overuse headache. *Neurological Sciences*. 2017 Nov 1;38(11):2025–9.
36. Rabe K, Pageler L, Gaul C, Lampl C, Kraya T, Foerderreuther S, et al. Prednisone for the treatment of withdrawal headache in patients with medication overuse headache: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 2013 Feb;33(3):202–7.

37. Appel K, Rose T, Fiebich B, Kammler T, Hoffmann C, Weiss G. Modulation of the γ -aminobutyric acid (GABA) system by *Passiflora incarnata* L. *Phytotherapy Research*. 2011 Jun;25(6):838–43.
38. Hakimian JK, Dong TS, Barahona JA, Lagishetty V, Tiwari S, Azani D, et al. Dietary supplementation with omega-3 polyunsaturated fatty acids reduces opioid-seeking behaviors and alters the gut microbiome. *Nutrients*. 2019 Aug 1;11(8).
39. SEFAC. Programa para la prestación del servicio profesional de ayuda al tratamiento al paciente con dolor en farmacia comunitaria [Internet]. 2019 [cited 2021 Apr 15]. Available from: sefacexpert.org
40. Mishriky J, Stupans I, Chan V. Expanding the role of Australian pharmacists in community pharmacies in chronic pain management - a narrative review. Vol. 17, *Pharmacy Practice*. Grupo de Investigacion en Atencion Farmaceutica; 2019.
41. Baratta F, Allais G, Rolando S, Manzoni GC, Bussone G, Benedetto C, et al. Prevention, education and counselling: the worldwide role of the community pharmacist as an epidemiological sentinel of headaches. *Neurological Sciences*. 2019;40 (Suppl 1):S15–21.
42. Saavedra-Mitjans M, Ferrand É, Garin N, Bussi eres JF. Role and impact of pharmacists in Spain: a scoping review. *International Journal of Clinical Pharmacy*. 2018 Dec 1;40(6):1430–42.
43. Cooper R. Surveillance and uncertainty: Community pharmacy responses to over the counter medicine abuse. *Health and Social Care in the Community*. 2013 May;21(3):254–62.
44. Lai JT, Dereix JD, Ganepola RP, Nightingale PG, Markey KA, Aveyard PN, et al. Should we educate about the risks of medication overuse headache? *The Journal of Headache and Pain* [Internet]. 2014;15(10):1–5. Available from: <http://www.thejournalofheadacheandpain.com/content/15/1/10>
45. Wenzel RG, Neidich MR. Headache Education in Colleges of Pharmacy. *The Annals of Pharmacotherapy* [Internet]. 2002;36:612–8. Available from: www.theannals.com
46. Gahir KK, Lerner AJ. What role do community pharmacists currently play in the management of headache? A hospital-based perspective. *Int J Clin Pract*. 2004;58(3):257–9.
47. Mishriky J, Stupans I, Chan V. An Investigation of the Practices of Australian Adults Experiencing Pain and Their Views of Australian Community Pharmacy Pain Management Services. *Pharmacy*. 2020 Oct 13;8(4):187.
48. Juan Carlos Roig, Rafael Sánchez Roy. XVI Curso online de Atención Farmacéutica. El papel del farmacéutico comunitario en las patologías del SNC. In: *El farmacéutico Módulo 2 Cefalea y migraña*. 2019. p. 39–47.
49. Vicente Baos, María José Faus D ader. Protocolos de Síntomas Menores Relacionados con Dolor Moderado: Cefalea. In: *Protocolos de Indicación farmacéutica y Criterios de Derivación al Médico en Síntomas Menores*. 2008. p. 35–9.

50. Brusa P, Parente M, Allais G, Rolando S, Costa G, Gnani R, et al. Community pharmacies as epidemiological sentinels of headache: first experience in Italy. *Neurological Sciences*. 2017 May 1;38:15–20.
51. Carlsen LN, Westergaard ML, Bisgaard M, Schytz JB, Jensen RH. National awareness campaign to prevent medication-overuse headache in Denmark. *Cephalalgia*. 2018 Jun 1;38(7):1316–25.
52. Minen MT, Boubour A. A pilot educational intervention for headache and concussion: The headache and arts program. *Neurology*. 2018;90(20):E1799–804.
53. Allena M, Cuzzoni MG, Tassorelli C, Nappi G, Antonaci F. An electronic diary on a palm device for headache monitoring: A preliminary experience. *Journal of Headache and Pain*. 2012 Oct;13(7):537–41.
54. Casas Perez P, Ojeda Casares M, González Rodríguez ML, Rabasco Álvarez AM. Implementación de herramientas informáticas en la detección y prevención de errores de medicación desde la farmacia comunitaria. *Revista OFIL*. 2015;25(3):165–73.
55. J. Ignacio Centenera. ATENCIÓN FARMACÉUTICA: Implantación de un programa informático. *Farmacia Profesional*. 2003;17(3):42–9.
56. Li C, Li Y, Ma M, Zhang Y, Bao J, Ge W, et al. The impact of COVID-19 pandemic on headache symptoms and drug withdrawal among patients with medication overuse headache: a cross-sectional study. *The Journal of Headache and Pain* [Internet]. 2021 Dec 21;22(1):41. Available from: <https://thejournalofheadacheandpain.biomedcentral.com/articles/10.1186/s10194-021-01256-0>
57. Alexander JC, Joshi GP. Smartphone applications for chronic pain management: A critical appraisal. *Journal of Pain Research*. 2016 Sep 26;9:731–4.
58. Grazi L, Rizzoli P. The Adaptation of Management of Chronic Migraine Patients With Medication Overuse to the Suspension of Treatment Protocols During the COVID-19 Pandemic: Lessons From a Tertiary Headache Center in Milan, Italy. *Headache*. 2020 Jul 1;60(7):1463–4.