

Cefalea por uso excesivo de medicamentos: implicaciones clínicas y terapéuticas

Medication over use headache: clinical and therapeutic implications

Martha R. Alvarez S, Ronald G. García G, Federico Arturo Silva S.

RESUMEN

La cefalea por uso excesivo de medicamentos (CUEM) se define como la presencia de cefalea diaria o casi diaria (15 días o más de evolución), que se produce en pacientes con antecedente de cefalea primaria que usan excesivamente medicamentos. Esta entidad está asociada a comorbilidad psiquiátrica, por lo que las características clínicas se hacen más complejas con el paso del tiempo. El manejo fundamental se basa en la suspensión del medicamento sobre el que se centra el abuso (analgésicos, ergotamina, triptanes y opioides). Sin embargo, es necesario tomar en consideración que la suspensión de estos medicamentos puede asociarse a otros problemas como “cefalea de rebote”, síndrome de abstinencia o convulsiones epilépticas; incrementando las tasas de recaída en estos pacientes.

PALABRAS CLAVES. Cefalea. Medicamentos, Cefalea de tipo tensional, Trastornos migrañosos, Cefaleas secundarias.

(Martha R. Alvarez S, Ronald G. García G, Federico Arturo Silva S. Cefalea por uso excesivo de medicamentos: implicaciones clínicas y terapéuticas. Acta Neurol Colomb 2010;26:195-201).

SUMMARY

The medication overuse headache (MOH) is defined as daily or almost daily headache (15 days or more) in patients with history of primary headache who takes excessive medications. This pathology is associated with psychiatric conditions, reason why with the time the clinical characteristics become more complex. The basic treatment is stopping the medication (analgesic, ergotamine, triptans or opioids), but this could bring us another problem called “rebound headache”, withdrawal syndrome or epileptic convulsions. These symptoms could increase the relapsing rate on this patients.

KEY WORDS. Headache, Analgesic, Migraine disorders.

(Martha R. Alvarez S, Ronald G. García G, Federico Arturo Silva S. Medication over use headache: clinical and therapeutic implications. Acta Neurol Colomb 2010;26:195-201).

Recibido: 13/07/09. Revisado: 31/08/09. Aceptado: 23/05/10.

Martha R. Alvarez S, MD, Ronald G. García G, MD, PhD, Federico Arturo Silva S, MD, MSc. Grupo de Investigación de Ciencias Neuro-vasculares de la Fundación Cardiovascular de Colombia.

Correo electrónico: federicosilva@fcv.org

Revisión

INTRODUCCIÓN

La cefalea por uso excesivo de medicamentos (CUEM) es una condición neurológica, descrita por primera vez por William G. Lennox en 1934, quién relató el uso de ergotamina como tratamiento de migraña y observó que las crisis migrañosas se presentaban en mayor intensidad y frecuencia en los pacientes que consumían frecuentemente este medicamento (1). Peter y Horton en 1951, observaron el mismo fenómeno al estudiar 52 pacientes que fueron tratados con ese medicamento y que al suspenderlo mejoraron su sintomatología (2,3).

Se han utilizado diferentes términos para nombrar este tipo de cefalea; el primero que se utilizó fue “cefalea inducida por fármacos” en el año de 1988 (4). Este término fue abolido, ya que algunos medicamentos con una sola dosis, podían producir esta sintomatología (como los nitratos) (5). Posteriormente se modificó e instauró el nombre de “cefalea por uso excesivo de medicamentos”, adaptado por la International Headache Society (IHS) en el 2004 (6), definiéndola como una cefalea que se presenta 15 o más días al mes y que se asocia al consumo excesivo y crónico de medicamentos, especialmente analgésicos. La clasificación inicial (1988) fue basada en la experiencia con analgésicos y ergotamina, dado que los triptanes no hacían parte del manejo en el tratamiento de migraña (7).

La CUEM se produce como consecuencia de la interacción entre el agente terapéutico usado excesivamente y la susceptibilidad del paciente (8,9). Actualmente se ha convertido en un problema de salud en el mundo, pues es una entidad frecuente, subdiagnosticada, de difícil manejo, que genera altos costos (10,11).

En el presente artículo, se revisan los diferentes conceptos publicados en la literatura médica, se discute la epidemiología, la posible patogénesis, presentación clínica y los conceptos actuales sobre el tratamiento y pronóstico de esta entidad.

EPIDEMIOLOGÍA

El uso excesivo de medicamentos está establecido en el mundo como una causa importante de cefalea crónica (12). La cefalea crónica diaria es un entidad frecuente, con una prevalencia mundial de 4%; en

los adultos y el 1.2% de los niños (13,14). Un estudio realizado en 1.533 pacientes mayores de 65 años en China concluyó que la prevalencia de cefalea crónica era de 3.9%, siendo la cefalea tensional el subtipo más común (15). La CUEM se presenta en el 1% de la población general; principalmente en mujeres (16). Su prevalencia se ha incrementado en los últimos años en Norteamérica, Europa y Asia (15).

En Colombia se estima una prevalencia cercana al 8% en adultos. Trabajos realizados por Rueda y colaboradores, muestran una prevalencia de CUEM del 25.2% en pacientes con cefalea episódica y de hasta el 54.9% en pacientes con cefalea crónica diaria (17). Esto permite tener una idea del impacto general de esta condición, los costos y la afección sobre la calidad de vida en estas personas.

Se cree que algunos factores culturales se relacionan con un aumento de la prevalencia de CUEM (5). En Estados Unidos una encuesta en médicos generales, sugiere que la CUEM es la tercera causa de cefalea en ese país (18). En Canadá se estima que el 90% de los pacientes con diagnóstico de migraña toman compulsivamente medicamentos; presentándose cefalea de rebote en el 1.5% de ellos es debido al uso excesivo de analgésicos o ergotamina (19). En Latinoamérica se realizó un cuestionario en 2637 pacientes con cefalea, donde se encontró que el 7 % de ellos, consumían medicamentos todos los días (20).

Diener y Dahlof (21) realizaron un meta-análisis con 29 estudios incluyendo 2612 pacientes con diagnóstico de CUEM. Los pacientes con migraña representaron el mayor subgrupo con el 65%, seguido por la cefalea tipo tensión con el 27% y mixtas u otro tipo de cefaleas con el 8%. El diagnóstico de CUEM fue más frecuente en mujeres en una razón de 3.5:1.

Los analgésicos simples, los triptanes, la ergotamina, los opioides y la combinación de éstos, son los medicamentos más implicados en la CUEM. Imai y colaboradores (22) realizaron un estudio en 47 pacientes, donde el 80.9% utilizaron más de un medicamento, 8.5% analgésicos simples y 2.1% ergotamina. Zeeberg y colaboradores (23) realizaron un estudio de cohorte en 216 pacientes; 42% combinaron diferentes analgésicos, 29% consumieron analgésicos simples, 20% triptanes, 6% opioides y 4% ergotamina. Se ha observado que el exceso de triptanes, a pocas dosis, causa CUEM en corto tiempo,

diferente al efecto de la ergotamina y los analgésicos simples, pues éstos requieren mayor tiempo y mayores dosis para producir esta sintomatología (24,25).

FISIOPATOLOGÍA

Los mecanismos que conducen a la CUEM se desconocen, pero se han descrito algunas teorías (26).

Genética: Si se compara con patologías como la artritis en las cuales usualmente hay consumo crónico de analgésicos, se observa que no hay modificación del riesgo para presentar cefalea (27). Por lo que insinúa una variable genética, que es necesario estudiar.

Receptores y enzimas. No hay duda que la exposición crónica a una sustancia induce cambios en la expresión, sensibilización y umbral de activación de los receptores. Esto depende del tipo de receptor, duración y concentración de la sustancia (28). Las sustancias como los triptanes específicamente el sumatriptan y zolmitriptan causan un descenso en la regulación de los receptores 5-HT_{1B/D} de la serotonina, estableciendo un estado de hiperalgesia debido a un cambio en las vías inhibitorias del dolor (29).

Sensibilización trigémino-vascular. La sensibilización es la respuesta reforzada a un estímulo producido por la estimulación repetitiva de este. La sensibilización central en cefalea es una hipótesis que se describe como la activación repetitiva del nervio trigémino por una sustancia (medicamento), produciendo cambios en las neuronas del núcleo caudal; ocasionando de esta manera una disminución en el umbral de activación y la expansión del campo receptor (8,30).

Factores de riesgo. La comorbilidad psiquiátrica es un importante factor en la progresión de cefalea episódica a crónica; a menudo estos pacientes previenen el dolor, tomando el medicamento antes de la fase de aura o de cefalea (5,31). Los factores como depresión, ansiedad, dependencia y trastorno del pánico se han asociado a CUEM. Otros factores como el bajo estrato socioeconómico y el bajo nivel educativo, también se han relacionados con la presentación de CUEM (32-35).

Filippis y colaboradores (36) realizaron un estudio en donde describieron la prevalencia de trastornos del ánimo, ansiedad y discapacidad en 300

pacientes con diagnóstico de CUEM. Utilizando la escala Hamilton-D, reportaron que el 88.5% de los pacientes presentaron trastornos de somatización y 84% de ansiedad. Utilizando instrumentos como el Clinician Rated Anxiety Scale (SCRAS) describieron que el 91.5% de los pacientes presentaban irritabilidad, 72.5% cansancio y 58.5% algún grado de vértigo. La evaluación con la escala Disability Scale (DISS) permitió determinar que el 98% de los pacientes, tenían algún grado de repercusión en el estudio y trabajo; 97% en su vida social y 96% en su vida familiar. En el estudio destacaron, que el 21% de los pacientes consideraban o habían considerado el suicidio.

Radat y colaboradores (32) realizaron un estudio transversal, en 80 pacientes (41 con migraña sin CUEM y 41 con migraña y CUEM) y describieron que los pacientes con migraña que tenían uso excesivo de medicamentos, tenían un mayor riesgo de desarrollar trastornos del ánimo, ansiedad y depresión, comparados con el grupo que padecía migraña sin CUEM.

La dependencia física es una de las condiciones asociadas a CUEM. Los opioides son uno de los medicamentos utilizados para el manejo agudo de cefalea y son predictores de síntomas de tolerancia, dependencia y cefalea de rebote (37). En un estudio transversal y multicéntrico realizado en 247 pacientes con diagnóstico de CUEM, se describió que dos tercios de los pacientes (66.8%), fueron considerados dependientes al manejo agudo de acuerdo a los criterios del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, cuarta edición (DSM IV), siendo los opioides el medicamento más asociado (35).

CLÍNICA

Los pacientes con CUEM tienen una presentación clínica compleja dada por la presencia de cefalea crónica, factores psicosociales y falta de conocimiento sobre su enfermedad (habitualmente creen que los medicamentos van a mejorar su sintomatología) (5).

Característicamente el inicio de la enfermedad se da como una cefalea primaria, especialmente migraña episódica o cefalea tipo tensión, las cuales con el uso excesivo de medicamentos, a través del tiempo se incrementan en frecuencia e intensidad,

generando un patrón diario o casi diario de difícil manejo (38,39).

La cefalea de rebote al suspender los analgésicos se acompaña de síntomas vegetativos como náuseas, vómito, hipotensión, taquicardia, trastornos del sueño, inquietud y ansiedad, y pueden durar entre 2-10 días (con un promedio de 3 a 5) (5).

La IHS en el 2005 realizó una revisión de los criterios descritos por primera vez en 1988 para cefalea por uso excesivo de medicamentos (Tabla 1) (40). En la práctica clínica la cefalea por uso excesivo de medicamentos, se clasifica en diversos subtipos (Tabla 2) (41).

TRATAMIENTO

Actualmente no existe un consenso sobre las estrategias o protocolos de tratamiento para los pacientes con CUEM (42). Es claro que son pacientes de difícil control, debido a la poca efectividad de los medicamentos profilácticos y a la “cefalea de rebote” asociada a la suspensión del medicamento (5, 43, 44).

Los principales objetivos para el tratamiento de CUEM, son reducir la frecuencia de la cefalea, reducir el uso de medicamentos y mejorar la respuesta aguda a el manejo profiláctico (45). Los protocolos incluyen 3 etapas:

TABLA 1. CEFALEA POR USO EXCESIVO DE MEDICAMENTOS (CRITERIOS DIAGNÓSTICOS ICHD-III ¹)	
A	Cefalea presente en 15 o más días al mes.
B	Uso regular de uno o más medicamentos en el tratamiento agudo o sintomático de la cefalea por un periodo mínimo de 3 meses. a Triptanes, ergotamina, opioides o analgésicos combinados mínimo por 10 días al mes. b. Analgésicos simples mínimo por 15 días al mes.
C	La cefalea se desarrolla o intensifica durante el uso de la medicación.
D	La cefalea resuelve o revierte a su patrón original en el transcurso de 2 meses debido a la suspensión del medicamento.

TABLA 2. SUBTIPOS DE CUEM.

Subtipos
1. Cefalea por uso excesivo de ergotamina
2. Cefalea por uso excesivo de triptanes
3. Cefalea por uso excesivo de analgésicos.
4. Cefalea uso excesivo de opioides.
5. Cefalea por uso excesivo de combinación de analgésicos.
6. Cefalea por uso excesivo atribuido a la combinación aguda de medicamentos.
7. Cefalea por uso excesivo de otra medicación.
8. Probable cefalea por uso excesivo MOH.

Retirar el medicamento abruptamente o gradualmente. Iniciar tratamiento profiláctico. Iniciar tratamiento para síntomas de abstinencia y de cefalea (por la suspensión del medicamento) (45).

Existen diferentes guías de manejo para CUEM, que aunque no están estandarizadas a nivel mundial, tienen cierta similitud entre ellas. El Grupo de Cefalea de la Sociedad Española de Neurología (46), describe unas medidas generales y unas medidas farmacológicas como tratamiento integral de estos pacientes. Entre las medidas generales hay que tener en cuenta la comunicación entre el médico y el paciente, la exclusión de otros diagnósticos como es el caso de una cefalea secundaria, la identificación de comorbilidades médicas o psiquiátricas y el subtipo de CUEM.

La suspensión del medicamento es el objetivo más importante que debe cumplirse y hay 3 formas para suspenderlo:

Hospitalario. La terapia de hospitalización debe realizarse en pacientes, con consumo de barbitúricos, con altos grados de depresión (más de 20 puntos en la escala de Hamilton), con poca voluntad para la suspensión del medicamento o los que han recaído antiguamente después del tratamiento instaurado (5).

Ambulatorio. Es una alternativa viable para pacientes con altos niveles de motivación, que toman una sola clase de medicamento o analgésico, que no

consumen barbitúricos u opioides y que no tienen comorbilidades psiquiátricas como depresión o ansiedad (5).

Hospitalización día. Es una de las alternativas más novedosas. Los pacientes tienen la oportunidad de recibir tratamiento hospitalario por 6 horas (mientras finaliza la terapia de infusión) y luego pueden dirigirse a sus casas a pasar la otra parte del día y la noche (5). En este caso se le suministra una serie de instrucciones claras a cada paciente, debido a que pueden presentar cefalea de rebote en su estancia domiciliaria. Por eso es importante resaltarles que no pueden consumir medicamentos en forma aguda para manejar el dolor (47).

Después de la suspensión del medicamento, debe realizarse un manejo agudo, por la abstinencia en ciertos pacientes. En general se utilizan infusión de líquidos y un antiemético en pacientes con vómito. La cefalea de rebote se maneja con antiinflamatorios no esteroideos (naproxeno 500mg/ cada 12 horas) (5). Cuando hay uso prologando de opioides están indicados la metadona y el fenobarbital por 5 días para evitar síntomas de abstinencia (48).

En algunos casos puede usarse infusión de dihidroergotamina, principalmente en los pacientes que tiene características migrañosas y que nunca hayan consumido ergotamina (49). En las guías alemanas de manejo (50), se recomienda en la fase aguda utilizar prednisona 100 mg/oral durante los primeros 5 días, acompañada de medicamentos de rescate sólo si es necesario; usualmente aspirina 500 a 1000mg IV al día. En Taiwán realizaron un estudio en 1861 pacientes con cefalea crónica, de los cuales el 48% tenían diagnóstico de CUEM; el tratamiento instaurado fue con proclorperazina IV, pues es el medicamento de elección para el manejo de abstinencia, ya que ha demostrado ser seguro y efectivo en esa población (51).

En un estudio realizado por Krymchantowski y Barbo (52) se medicó con prednisona a 400 pacientes en la fase aguda; iniciando el esquema de manejo con 60 mg/día/por 2 días, continuando 40mg día/por 2 días y finalizando con 20mg día/por 2días más. La sintomatología fue evaluada utilizando un diario de cefalea que valoraba la intensidad y duración de cada episodio. El estudio concluyó que el 85% de

los pacientes tenían reducción de la frecuencia de la cefalea, experimentando al menos dos días a la semana sin dolor, principalmente desde el tercer y cuarto días de tratamiento con prednisona.

Después del manejo agudo en la suspensión del medicamento, es necesario instaurar manejo profiláctico y seguimiento para evitar las recaídas (37).

Zeemberg y colaboradores (53) refieren que los pacientes que inician manejo profiláctico después de la suspensión de medicamentos actúan positivamente, disminuyendo los síntomas de cefalea.

Los medicamentos profilácticos se utilizan según las características clínicas y del paciente. Las guías de manejo de neurología del Hospital Universitario de Salamanca (España) sugieren el uso de amitriptilina 20 a 50mg/noche en pacientes con cefalea tensional. En pacientes con migraña, recomiendan el uso de beta-bloqueador combinado con amitriptilina nocturna. Otros medicamentos profilácticos como el ácido valproico y el topiramanto, pueden utilizarse, recomendado la utilización de este último por la poca necesidad de seguimiento con pruebas sanguíneas (42). Cuando ninguna de estas terapias funciona se sugiere la aplicación de toxina botulínica tipo A (100 UI de Botox®) (46).

PRONÓSTICO

El éxito en el tratamiento de CUEM se define como la ausencia de cefalea o, la mejoría en más del 50% de la sintomatología en relación a los días de presentación. La recaída en estos pacientes depende de 2 factores: el tipo de cefalea primaria y el medicamento usado. En un estudio prospectivo con 98 pacientes, se observó una tasa de recaídas de 38% en el año de seguimiento. La tasa de recaídas en pacientes con cefalea tensional fue mayor, que en pacientes con migraña (73% Vs 22%). Los triptanes presentaron menores tasas de recaídas, respecto a la ergotamina y los analgésicos combinados (19% vs 20% vs 58%) (54). Un estudio retrospectivo describió que el 48.5% de los pacientes tuvieron recaídas a 4 años de seguimiento. Las variables demográficas estudiadas como sexo, edad y las características de la cefalea no se asociaron con las tasas de recaídas (55).

CONCLUSIONES

La CUEM es un problema en crecimiento en el mundo, se asocia a discapacidad severa y su manejo depende de los hallazgos clínicos. La mejor estrategia de tratamiento es la prevención del uso excesivo de medicamentos en pacientes con cefalea primaria, específicamente migraña. Este objetivo se puede alcanzar logrando una efectiva comunicación entre médico y paciente y una adecuada educación en los riesgos que predisponen al evento. Una vez instaurada la enfermedad es necesaria la suspensión del medicamento, esto reduce la frecuencia e intensidad de la cefalea, pero incrementa el riesgo de recaídas; por eso es necesario el manejo integral, tratando las comorbilidades psiquiátricas y utilizando los medicamentos profilácticos.

REFERENCIAS

1. BOES CJ, CAPOBIANCO DJ. Chronic migraine and medication-overuse headache through the ages. *Cephalalgia*. 2005; 25: 378-90.
2. PETERS GA, HORTON BT. Headache: with special reference to excessive use of ergotamine preparations and withdrawal effects. *Proceed Staff Meet Mayo Clin*. 1951; 26:153-161.
3. HORTON BT, PETERS GA. Clinical manifestations of excessive use of ergotamine preparations and management of withdrawal effect: report of 52 cases. *Headache*. 1963; 3: 214-26.
4. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia*. 1988; 8 (S7): 1-96.
5. DIENER HC, LIMMROTH V. Medication overuse headache: a worldwide problem. *Lancet Neurol*. 2004; 3:475-83.
6. OLESEN J, BOUSSER M-G, DIENER H, ET AL. The international classification of headache disorders, 2nd edn. *Cephalalgia*. 2004; 24 (suppl 1): 1-160.
7. KATSARABA Z, DIENER HC, LIMMROTH V. Medication overuse headache: a focus on analgesics, ergot alkaloids and triptans. *Drug safety* 2001; 24: 921-27.
8. CUPINI LM, CALABRESI P. Medication-overuse headache: pathophysiological insights. *J Headache Pain* 2005; 6:199-202.
9. GRAZZI L, ANDRASIK F. Medication-overuse headache: Description, treatment, and relapse prevent. *Curr Pain. Headache Rep* 10:71-77.
10. SAPER JR, HAMEL RL, LAKE AE III. Medication overuse headache (MOH) is a biobehavioural disorder. *Cephalalgia* 2005; 25:545-546.
11. LAMPL C, BUZATH A, YAZDI K ET AL. Ergot and triptan overuse in Austria – an evaluation of clinical data and cost. *Cephalalgia* 2002; 22:807-811.
12. PASCUAL J, COLAS R, CASTILLO J. Epidemiology of chronic daily headache. *Curr Pain Headache Rep* 2001;5:529-536.
13. SCHER AI, STEWART WF, RICCI JA, LIPTON RB. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain* 2003; 106:81-89.
14. SCHER AI, MIDGETTE LA, LIPTON RB. Risk Factors for Headache Chronification. *Headache* 2008; 48:16-25.
15. WANG SJ, FUH JL, LU SR, ET AL. Chronic daily headache in Chinese elderly: Prevalence, risk factors, and biannual follow-up. *Neurology* 2000; 54: 314-319.
16. CASTILLO J, MUNOZ P, GUITERA V, ET AL. Epidemiology of chronic daily headache in the general population. *Headache* 1999; 39:190-196.
17. RUEDA-SÁNCHEZ M, DÍAZ-MARTÍNEZ LA. Prevalence and associated factors for episodic and chronic daily headache in the Colombian population. *Cephalalgia* 2008; 28:216-225.
18. RAPOPORT A, STANG P, GUTTERMAN DL, ET AL. Analgesic rebound headache in clinical practice: data from a physician survey. *Headache* 1996; 36: 14-9.
19. ROBINSON RG. Pain relief for headaches. *Can Fam Physician* 1993; 39: 867-72.
20. MORILLO LE, ALARCON F, ARANAGA N ET AL. Clinical characteristics and patterns of medication use of migraineurs in Latin America from 12 cities in 6 countries. *Headache* 2005;45:118-126.
21. DIENER HC, DAHLÖF CGH. Headache associated with chronic use of substances. Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, editors. *The headaches*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 1999: 871-8.
22. IMAI N, KITAMURA E, KONISHI T ET AL. Clinical features of probable medication-overuse headache: a retrospective study in Japan. *Cephalalgia* 2007; 27: 1020-1023.
23. ZEEBERG P, OLESEN J, JENSEN R. Probable medication-overuse headache: the effect of a 2-month drug-free period. *Neurology* 2006; 66:1894-1898.
24. LIMMROTH V, KATSARAVA Z, FRITSCHKE G, PRZYWARA S, DIENER HC. Features of medication overuse headache following overuse of different acute headache drugs. *Neurology* 2002; 59:1011-14.
25. KATSARAVA Z, MUEBIG M, FRITSCHKE G, DIENER HC, LIMMROTH V. Clinical features of withdrawal headache following overuse of triptans in comparison to other anti-headache drugs. *Neurology* 2001; 57:1694-1698.

26. **DOWSON A, DODICK D, LIMMROTH V.** Medication overuse headache in patients with primary headache disorders. Epidemiology, management and pathogenesis. *Drugs* 2005; 19: 483-497.
27. **LANCE F, PARKES C, WILKINSON M.** Does analgesic abuse cause headache de novo? *Headache* 1988; 38: 61-62.
28. **DOBSON CF, TOHYAMA Y, DIKSIC M, HAMEL E.** Effects of acute or chronic administration of antimigraine drugs sumatriptan and zolmitriptan on serotonin synthesis in the rat brain. *Cephalalgia* 2004; 24: 2-11.
29. **REUTER U, SALOMONE S, ICKENSTEIN G, WAEBER C.** Effects of chronic sumatriptan and zolmitriptan treatment on 5-HT receptor expression and function in rats. *Cephalalgia* 2004; 24: 398-407.
30. **JI RR, WOOLF CJ.** Neuronal plasticity and signal transduction in nociceptive neurons: implications for the initiation and maintenance of pathological pain. *Neurobiol Dis* 2001; 8:1-10.
31. **LAKE III AE, RAINS JC, PENZIEN DB, LIPCHIK G.** Headache and psychiatric comorbidity: historical context, clinical implications and research relevance. *Headache* 2005; 45:493-506.
32. **RADAT F, CREAC'H C, SWENDSEN JD ET AL.** Psychiatric comorbidity in the evolution from migraine to medication overuse headache. *Cephalalgia* 2005; 25:519-522.
33. **ATASOY HT, UNAL AE, ATASOY N ET AL.** Low Income and Education Levels May Cause medication overuse and chronicity in Migraine Patients. *Headache* 2005; 45:25-31.
34. Baskin S, Lipchik G, Smitherman T. Mood and Anxiety Disorders in Chronic Headache. *Headache* 2006; 46 (Suppl3):76-87.
35. **RADAT F, CREAC'H C, GUEGAN-MASSARDIER E ET AL.** Behavioral dependence in patients with medication overuse headache: A cross-sectional study in consulting patients using the DSM-IV criteria. *Headache* 2008; 48:1026-1036.
36. **FILIPPIS S, SALVATORI E, COLOPRISCO G ET AL.** Headache and mood disorders. *J Headache Pain* 2005; 6:250-253.
37. **LAKE III A.** Medication Overuse Headache: Biobehavioral Issues and Solutions. *Headache* 2006; 46 (Suppl3):S88-S97.
38. **SILBERSTEIN SD, LIPTON RB.** Chronic daily headache. *Curr Opin Neurol* 2000; 13: 277-83.
39. **DIENER H-C, Tfelt-HANSEN P.** Headache associated with chronic use of substances. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, editors. The headaches. New York: Raven Press 1993; 721-7.
40. **OLESEN J, BOUSSER MG, DIENER HC ET AL.** New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. *Cephalalgia* 2006; 26:742-746.
41. **SILBERSTEIN SD, OLESEN J, BOUSSER MG ET AL.** The International Classification of Headache Disorders, 2nd Edition (ICHD-II) revision of criteria for 8.2 Medication-overuse headache. *Cephalalgia* 2005; 25: 460-465.
42. **FREITAG F, LAKE AL III, LIPTON R ET AL.** Inpatient treatment of headache: an evidence-based assessment. *Headache* 2004; 44:342-360.
43. **GRAZZI L, ANDRASIK F, USAI S ET AL.** Inpatient vs. day-hospital withdrawal treatment for chronic migraine with medication overuse and disability assessment: results at one-year follow-up. *Neurol Sci* (2008) 29:S161-S163.
44. **SMITH T, STONEMAN J.** Medication overuse headache from antimigraine therapy clinical features, pathogenesis and management. *Drugs* 2004; 64(22): 2503-2514.
45. How clinicians can detect, prevent and treat medication overuse headache. *Cephalalgia* 2008; 28:1209-1217.
46. **PASCUAL J, MATEOS V, GRACIA M.** Medication overuse headache in Spain. *Cephalalgia* 2008; 28:1234-1236.
47. **GRAZZI L, ANDRASIK F, USAI S ET AL.** Treatment of chronic migraine with medication overuse: is drug withdrawal crucial?. *Neurol Sci* 2009; 30 (S 1):S85-S88.
48. **JENSEN R, BENDTSEN L.** Medication overuse headache in Scandinavia. *Cephalalgia* 2008; 28:1237-1239.
49. **RASKIN NH.** Repetitive intravenous dihydroergotamine as therapy for intractable migraine. *Neurology* 1986; 36:995-997.
50. **KATSARAVA Z, DIENER HC.** Medication overuse headache in Germany. *Cephalalgia* 2008; 28:1221-1222.
51. **WANG SJ, FUH JL.** Medication overuse headache in Taiwan. *Cephalalgia* 2008; 28:1240-1242.
52. **KRYMCHANTOWSKI AV, BARBOSA JS.** Prednisone as initial treatment of analgesic-induced daily headache. *Cephalalgia* 2000; 20:107-113.
53. **ZEEBERG P, OLESEN J, JENSEN R.** Discontinuation of medication overuse in headache patients: recovery of therapeutic responsiveness. *Cephalalgia* 2006; 26:1192-8.
54. **KATSARAVA Z, LIMMROTH V, FINKE M, ET AL.** Rate and predictors for relapse in medication overuse headache: a one year prospective study. *Neurology* 2003; 60: 1682-3.
55. **FRITSCH G, EBERLA, KATSARAVA Z, ET AL.** Drug-induced headache: long-term follow-up of withdrawal therapy and persistence of drug misuse. *Eur Neurol* 2001; 45: 229-35.