



FACULTAD DE MEDICINA

CEFALEA PERSISTENTE RELACIONADA CON COVID-19: ASPECTOS CLÍNICOS.



Universidad de Valladolid

TRABAJO DE FIN DE GRADO CURSO 2020-2021

Autora: Magdalena Méndez Román.

Tutores: Ángel Luis Guerrero Peral – Profesor asociado (UVa).
David García Azorín – Investigador postdoctoral.

Servicio: Unidad de cefaleas, Servicio de Neurología Hospital Clínico
Universitario de Valladolid.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres y mi hermana, por haber confiado en mi cada segundo y haberme apoyado en cada decisión, por haber sido los pilares fundamentales durante toda esta etapa en la que tanto los he necesitado y que sin ellos no hubiese podido conseguir.

A mis tutores, en especial a Ángel, por haberme ayudado y guiado en el final de una de las etapas más importantes. Y por supuesto a Álvaro Sierra, enfermero de la Unidad de Cefaleas del HCUV por toda su ayuda y empeño para poder acabar lo mejor posible este trabajo.

A Héctor, por haber tenido siempre la confianza suficiente en mi y haber sido uno de los apoyos más importantes en estos últimos años de carrera, por haberme siempre alentado a ser mejor de lo que podía ser.

Y, por supuesto, a todos mis compañeros que me llevo de esta maravillosa carrera, con los que he compartido miles de momentos y se han convertido en mi familia durante estos años, contribuyendo cada uno a la profesional que seré el día de mañana.

ÍNDICE

RESUMEN.....	3
INTRODUCCIÓN.	3
METODOLOGÍA.	3
RESULTADOS.....	3
CONCLUSIÓN.	3
PALABRAS CLAVE.....	3
INTRODUCCIÓN.....	4
GENERALIDADES SOBRE COVID-19	4
FASES INFECCIÓN POR COVID-19	5
SINTOMATOLOGÍA COVID-19	5
GENERALIDADES ACERCA DE LA CEFALEA.....	6
CEFALEA SECUNDARIA A INFECCIÓN POR COVID-19.....	7
PREVALENCIA Y DURACIÓN	7
FENOTIPO DE LA CEFALEA POR COVID-19.....	8
HIPÓTESIS	9
OBJETIVO	9
MATERIAL Y MÉTODOS.....	9
DISEÑO DEL ESTUDIO.....	10
PARTICIPANTES.....	10
VARIABLES	11
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	12
ASPECTOS ÉTICOS	12
RESULTADOS.....	12
DISCUSIÓN.....	16
CONCLUSIÓN.....	18
BIBLIOGRAFÍA.....	19

RESUMEN

INTRODUCCIÓN. La cefalea es uno de los síntomas más frecuentes en pacientes con COVID-19. Aparece generalmente al inicio de la enfermedad, siendo persistente en un 10-20% de los pacientes. Nuestro objetivo es describir las características clínicas y la respuesta al tratamiento de la cefalea persistente relacionada con COVID-19.

METODOLOGÍA. Estudio observacional. De entre 2 cohortes estudiadas en el inicio de la pandemia por la Unidad de Cefaleas del Servicio de Neurología del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (una de pacientes hospitalizados y otra de pacientes ambulatorios) y de los pacientes derivados a dicha Unidad, se han seleccionado aquellos pacientes en los que la cefalea persistía tras al menos 1 año de haber padecido la COVID-19. Se recogieron variables clínicas y demográficas, así como la respuesta a los diferentes fármacos preventivos utilizados.

RESULTADOS. Se han incluido 37 pacientes, el 75,6% mujeres. Edad de $53,9 \pm 10$ años. El porcentaje de pacientes con persistencia de la cefalea de la cohorte hospitalaria fue muy superior al de la cohorte ambulatoria (29,7 vs 1,4%). En el 86,5% de los casos el fenotipo de la cefalea era tensional. En 12 casos se observó una mejoría espontánea con el tiempo. El fármaco más utilizado como tratamiento preventivo fue la amitriptilina con respuesta generalmente buena. Sin embargo, en este momento, 3 casos deben considerarse resistentes al tratamiento.

CONCLUSIÓN. La cefalea persistente a la COVID-19 existe y no es excepcional, sobre todo en pacientes con formas más graves de la enfermedad. Si bien es frecuente que los pacientes mejoren espontáneamente con el paso del tiempo, hay formas más severas, sobre todo aquellas con fenotipo migrañoso. Aunque la amitriptilina puede ser un tratamiento eficaz, en un porcentaje de pacientes con cefalea persistente asociada a COVID-19. Sin embargo, está por determinar el tratamiento más adecuado en las formas persistentes de la cefalea asociada a COVID-19.

PALABRAS CLAVE. Cefalea persistente, COVID-19, fenotipo, tratamiento.

INTRODUCCIÓN

GENERALIDADES SOBRE COVID-19

El SARS-CoV-2 también conocido como COVID-19, es considerado como un β -coronavirus, un virus de ARN de la subfamilia del Coronaviridae, monocatenario cuya envoltura está cubierta por la glicoproteína S, proteína de envoltura (E) y de membrana (M).

La subunidad 1 de la proteína S, contenedora del dominio de unión al receptor que se une al dominio de ECA-2, es la encargada de la unión y fusión entre el virus y la membrana del huésped y, además, entre las células infectadas y las no infectadas que estén subyacentes ^{1 2}.

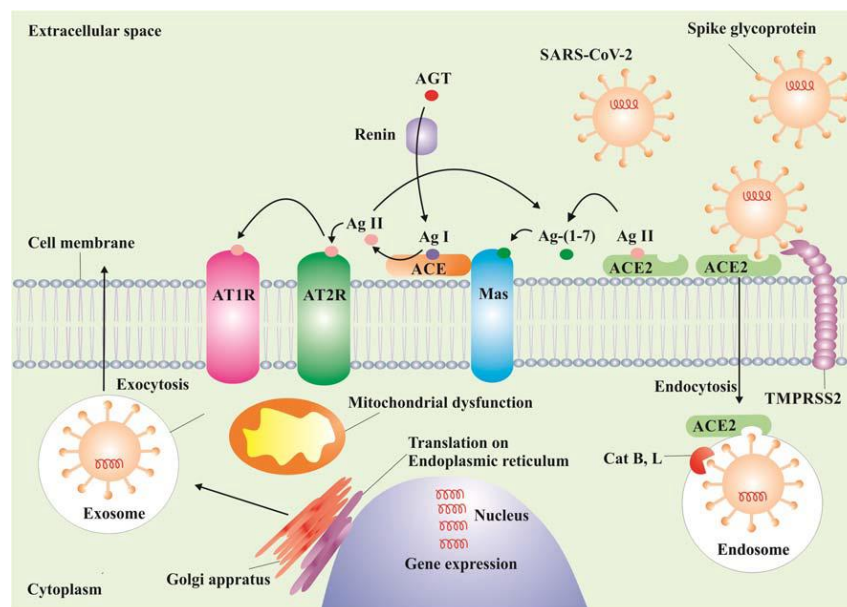


Imagen 1: fuente tomada de Divani AA et al ³ (artículo en abierto).

La Covid-19 es una enfermedad de origen respiratorio provocada por el coronavirus SARS-CoV-2, descrita como una enfermedad altamente transmisible que causa principalmente fiebre, tos y dificultad respiratoria. Por lo general, esta enfermedad suele causar un cuadro clínico de leve a moderado, aunque puede aparecer como un cuadro grave pudiendo acabar con la vida del paciente ⁴. Además, durante el transcurso clínico de la pandemia se han ido agregando otros síntomas asociados a esta enfermedad como la cefalea, dolor abdominal, diarrea, anosmia o ageusia ⁵.

FASES INFECCIÓN POR COVID-19

Se ha propuesto el uso de un sistema de clasificación de las fases de la infección por el SARS-CoV-2 en tres etapas, reconociéndose de esa manera 3 grados de gravedad creciente ⁶:

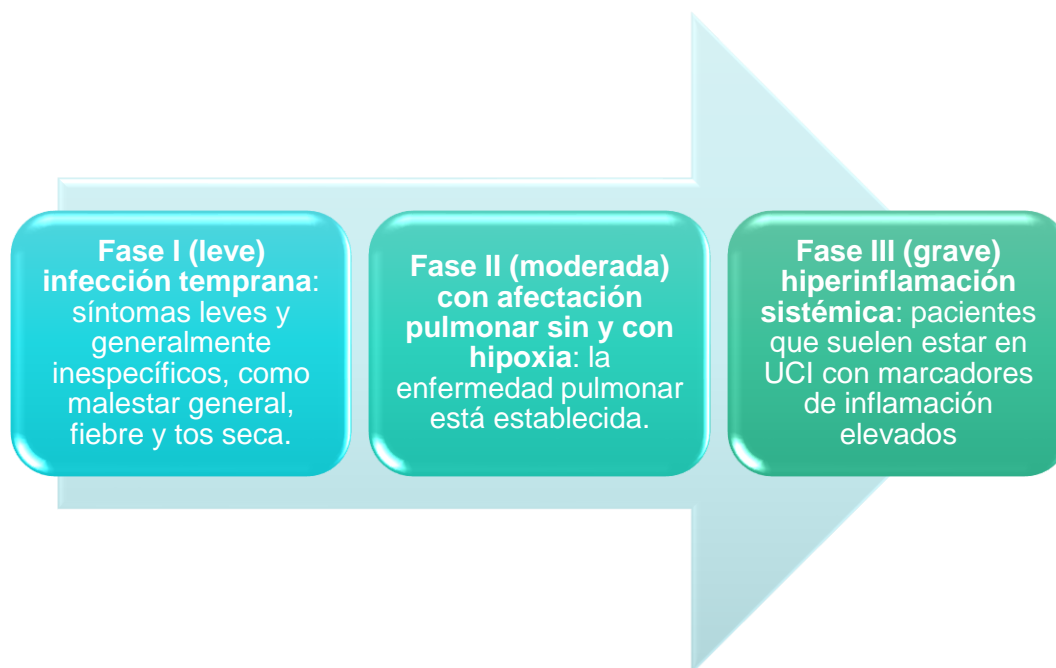


Imagen 2: Tomada de Siddiqi HK et al ⁶ (artículo en abierto).

SINTOMATOLOGÍA COVID-19

Gracias a diferentes trabajos, se ha visto que la COVID-19 puede dar lugar a síntomas en el sistema nervioso, tanto central (SNC) como periférico (SNP) ⁷. Más de 1/3 de los pacientes con COVID-19 presentan síntomas neurológicos durante el curso de la enfermedad, pudiendo incluso, en algunos pacientes, ser la única manifestación clínica o la manifestación inicial del COVID-19. Algunos de estos síntomas son más característicos de las formas leves de COVID-19 mientras que otros lo son de las formas más graves ⁸.

Signos y síntomas asociados al SNC	<ul style="list-style-type: none"> - Cefalea (más común). - Alteración conciencia. - Accidente cerebro vascular agudo. - Epilepsia. - Ataxia. - Encefalomiелitis aguda diseminada. - Encefalitis viral.
Signos y síntomas asociados al SNP	<ul style="list-style-type: none"> - Anosmia y ageusia (más frecuentes). - Mialgias. - Artralgias - Síndrome de Guillain Barré.

Tabla 1: Tabla obtenida de Yavarpour-Bali H. et al ⁷ (artículo en abierto).

Uno de los síntomas más frecuentes y posiblemente más característicos de la enfermedad por COVID-19 es la cefalea, en la que nos vamos a centrar en este trabajo ⁹.

GENERALIDADES ACERCA DE LA CEFALEA

La cefalea es un problema de salud extraordinariamente frecuente, de forma que alrededor de $\frac{3}{4}$ de los adultos comprendidos entre los 18 y 64 años han padecido algún episodio de dolor de cabeza en el último año ¹⁰. Se clasifica en cefaleas secundarias (cefalea como síntoma de otras enfermedades) y cefalea primaria (enfermedad en sí misma, no relacionada con otras). La *International Classification of Headache Disorders* (ICHD) clasifica y define los diferentes tipos de cefalea.

Cefaleas primarias

- Migraña.
- Cefalea tensional.
- Cefaleas por trigémino.
- Otras cefaleas primarias.

Cefales secundarias

- Cefalea por trauma o lesión de cabeza o cuello.
- Cefalea por trastorno vascular craneal o cervical.
- Cefalea por patología nerviosa.
- Cefalea relacionada con tóxicos o por abstinencia.
- Cefalea por infección
- Cefalea atribuida a un trastorno homeostático.
- Cefalea o dolor facial por trastorno en estructuras de cara o cervicales.
- Cefalea por trastorno psiquiátrico.

Tabla 2: fuente tomada de la ICDH ¹⁰ (documento en abierto).

La cefalea asociada a infección por COVID-19 podría ser englobada dentro del grupo de cefaleas secundarias atribuida a una infección. Estas cefaleas se asocian estrechamente con patología infecciosa, por lo general activa. La cefalea se resuelve en un periodo no superior a 3 meses tras la erradicación de la infección. En los casos en los que la infección y por tanto, el dolor de cabeza, no ceden, superándose los 3 meses de tiempo, pasarían a considerarse una manifestación crónica de la enfermedad ¹⁰.

CEFALEA SECUNDARIA A INFECCIÓN POR COVID-19 PREVALENCIA Y DURACIÓN

Varios estudios, incluyendo aportaciones de nuestro grupo, han buscado evaluar la prevalencia, duración y fenotipo de la cefalea relacionada con COVID-19.

Por ejemplo, en un estudio realizado en Albacete de 841 pacientes hospitalizados por COVID-19, el 57,4% desarrolló al menos un síntoma neurológico. Los más comunes entre ellos, fueron mialgias y dolor de cabeza en 119/841 (14,1%) de los pacientes del estudio. La cefalea apareció generalmente temprano en la evolución de la enfermedad (tiempo medio desde el inicio 3,8 días) y hasta un 70,6% de los pacientes se encontraban en el estadio I de COVID-19 ¹¹.

En un estudio realizado en nuestro centro con 576 pacientes, en 137 pacientes se describió la cefalea como uno de sus síntomas. Este síntoma fue precoz, de forma que estuvo presente dentro de las 24h de síntomas en el 38,5%, en el 62,5% en las primeras 48 horas y en el 74% en las primeras 72 horas ¹². El tiempo medio entre el inicio de los síntomas y la cefalea fue de 8,8 días mientras que en el 26% de los pacientes la cefalea fue el primer síntoma del COVID-19. En 91/104 (87,5%) pacientes, el dolor de cabeza estaba presente en el momento de la visita al servicio de urgencia ¹³. Otra observación de este trabajo fue que, en el momento de la entrevista, el resto de síntomas de COVID-19 se habían resuelto en un 80% de pacientes, la cefalea se mantenía en un 45,2% ¹⁴. Se ha visto que entre un 20-30% de los pacientes con una cefalea persistente por COVID-19 siguen con cefalea a las 6 semanas a partir del inicio de síntomas, y aproximadamente un 10-20% persiste con la cefalea al cabo de 9 meses ¹⁵.

Hay menos datos en cuanto a la evolución de la cefalea relacionada con la COVID-19. Se ha visto empeoramiento en paralelo con el empeoramiento de la COVID-

19 en un 39,6% de casos y una resolución en paralelo a la resolución del resto de síntomas de COVID-19 en un 54,7% de casos ¹⁴.

FENOTIPO DE LA CEFALEA POR COVID-19

De acuerdo con las características de la cefalea que presentan los pacientes que presentan los pacientes con una cefalea asociada COVID-19, podríamos intentar clasificarla en varios fenotipos:

- Fenotipo tensional que se relaciona con las características clínicas típicas de este dolor de cabeza (opresivo, holocraneal, de intensidad ligera o moderada, sin síntomas vegetativos ni sensibilidad a estímulos asociados) y que parece asociarse a una enfermedad COVID-19 más leve.
- Fenotipo migrañoso que parece asociar características de este dolor de cabeza (pulsátil, hemicraneal, con síntomas vegetativos y sensibilidad a estímulos, de intensidad moderada o grave) con biomarcadores hematológicos e inflamatorios de COVID-19, pudiendo por tanto corresponder a una forma más grave.
- Fenotipo con diferentes características a los anteriores, asociando signos de alarma (cefalea más grave de su vida, despertar al paciente del sueño, aumento con la tos o las maniobras de Valsalva) que podría ser específico en la enfermedad por COVID-19, con factores relacionados como la anosmia, y asociándose a menor gravedad y tasa de mortalidad ¹⁶.

En la serie de nuestro centro de pacientes hospitalizados con cefalea asociada a COVID-19, los criterios de la Clasificación Internacional de los Trastornos del Dolor de Cabeza (ICDH-3) para el dolor de cabeza atribuido a una infección viral sistémica fueron cumplidos por el 94% de los pacientes; Los criterios fenotípicos para la migraña se cumplieron en el 25% de los pacientes y los criterios de cefalea tensional en el 54% de los pacientes.

Con respecto a las características del dolor, la topografía más frecuente fue la cefalea frontal en 83% de los pacientes, periocular en el 41,5% y temporal en 32,1%. Característicamente el dolor fue opresivo en el 75,5% de los pacientes, pulsátil en el 21,7% y punzante en el 14,2%, con una intensidad media de 7,1 en la escala EVA ¹⁴.

Así pues, la mayor intensidad y/o discapacidad causada por la cefalea por COVID-19 se han asociado con el sexo femenino, fiebre, recuento anormal de plaquetas

y leucocitosis, además de la presencia de características migrañosas (agravamiento por la actividad física, dolor pulsátil, foto y fonofobia simultáneas).

Comparando con otro estudio de nuestro centro, los datos topográficos de la cefalea son similares. La característica más frecuente del dolor de cabeza fue opresivo en el 75,4% de los pacientes, y la topografía más frecuente fue la frontal, con un 83% de los pacientes.¹⁶

En cuanto a los antecedentes, y en esta misma serie el 57,7% de los pacientes describieron haber presentado cefalea con anterioridad, siendo las más frecuentes la migraña en 17/104 (16,3%) de los casos y la cefalea tensional en 30/104 (28,8%). Hasta 39/104 (37,5%) de los pacientes, describieron antecedentes familiares de cefalea¹³.

HIPÓTESIS

En este momento de la evolución de la pandemia COVID-19 pueden plantearse 2 preguntas de investigación:

1. ¿Podría existir, en el emergente síndrome COVID persistente, una cefalea como parte de su sintomatología?
2. ¿Cuáles serían la prevalencia y características fenotípicas de esta cefalea COVID persistente?

OBJETIVO

Pretendemos describir las características clínicas de la cefalea persistente relacionada con la enfermedad por COVID-19 y su respuesta a tratamientos preventivos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se recogen las características de todas las cefaleas persistentes relacionadas con la enfermedad COVID-19 atendidas en la unidad de cefaleas del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Se describen las características de la cefalea de estos pacientes, así como los diferentes tratamientos llevados a cabo y la respuesta obtenida con ellos.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional, longitudinal con diseño de cohorte prospectiva. Se siguen las guías STROBE para estudios longitudinales ¹⁷.

La población de referencia, la componen pacientes del área de salud Valladolid-Este (aproximadamente 270.000 personas).

La población a estudio estará compuesta por:

- Pacientes incluidos en la cohorte de pacientes hospitalizados como consecuencia de una enfermedad COVID-19 en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid entre el 8 de marzo y el 11 de abril de 2020. En todos ellos se recogió si habían presentado cefalea: en aquellos con cefalea se les administró un cuestionario por un profesional entrenado para evaluar las características de esta su cefalea ^{14 13}. A esta cohorte de 106 pacientes se les ha seguido para conocer si seguían presentando cefalea a los 3, 6, 9 y 12 meses.
- Pacientes incluidos en la cohorte de pacientes con diagnóstico de enfermedad COVID-19 y que no requirieron ingreso hospitalario en el Área de Valladolid Este, entre el 8 de marzo y el 11 de abril de 2021. Fueron entrevistados por un profesional entrenado para evaluar las características de su cefalea (Resultados presentados en el Migraine Trust de 2020 y pendientes de publicación). A esta cohorte de 408 pacientes se les ha seguido para conocer si seguían presentando cefalea a los 3, 6, 9 y 12 meses.
- Pacientes no pertenecientes a estas cohortes y atendidos en la Unidad de cefalea hasta mayo de 2021 como consecuencia de una cefalea relacionada con la COVID-19 de al menos 1 año de evolución.

PARTICIPANTES

Los pacientes incluidos en el estudio cumplieron los siguientes criterios:

Criterios de inclusión:

- Diagnóstico de COVID-19 confirmado mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o mediante serología IgM en pacientes con síntomas compatibles.
- Cefalea de nueva aparición durante el curso de la enfermedad.
- Edad superior a 18 años.
- Persistencia de cefalea durante al menos 12 meses (confirmada antes del análisis de datos).
- Firma del consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con situación médica inestable.
- Pacientes con alteración cognitiva previa a la infección por COVID-19.
- Pacientes con dificultades en la comunicación o alteración del lenguaje.
- Pacientes que declinasen participar en el estudio.
- Antecedentes de enfermedades neurológicas o neuroquirúrgicas distintas del COVID-19.

VARIABLES

En el estudio se analizaron las siguientes variables:

Variables	Edad y sexo
	Fecha de inicio de la enfermedad COVID-19
	Antecedentes de cefalea primaria
	Fenotipo de la cefalea: - Tensional. - Migrañoso. - Mixto
	Evolución de la cefalea: - Número de días de cefalea al mes en el momento del análisis de datos.
	Tratamiento preventivo recibido y respuesta

Tabla 3: Variables incluidas en nuestro estudio.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cuantitativas continuas se describen como media y desviación estándar. Las variables cualitativas, se describen mediante frecuencias absolutas con su intervalo de confianza al 95% (IC 95%).

Para el análisis de datos se ha creado una base de datos anonimizada en el programa informático Statistical Package for Social Sciences (SPSS®, versión 25.0, IBM Corp. Armonk, N.Y.).

ASPECTOS ÉTICOS

El estudio se ha desarrollado en concordancia con la normativa vigente en materia de protección de datos de carácter personal. En todo momento se ha velado por el anonimato de los participantes, tratándose la información obtenida de manera confidencial conforme a la Ley Orgánica de Protección de Datos 3/2018.

Se ha solicitado Consentimiento de todos los pacientes seleccionados, que han recibido previamente a su firma información de la naturaleza del estudio, sus objetivos y otros aspectos relevantes.

Este estudio ha recibido la aprobación por parte del Comité Ético de Investigación Clínica de Valladolid-Este (PI 20-1738, y PI 21-2295 específico para este Trabajo Fin de Grado).

RESULTADOS

Finalmente analizamos 37 pacientes con cefalea persistente relacionada con COVID-19. 28 de ellos (75,6%) eran mujeres.

La edad media fue de $53,9 \pm 10$ (32-75) años.

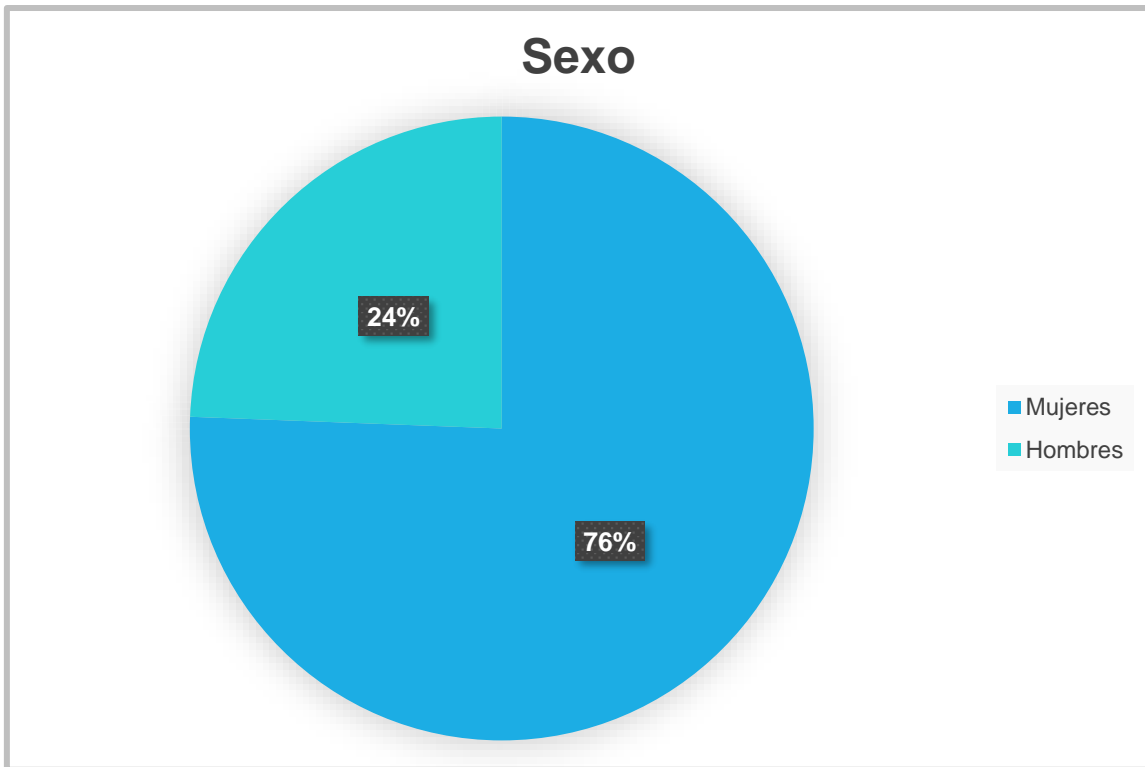


Gráfico 1: Gráfico de sectores en el que se representa el sexo de los pacientes del estudio.

Entre los 37 pacientes incluidos:

- 22 procedían del seguimiento de la base hospitalaria (29,7% de los 106 pacientes).
- 6 procedían de la base ambulatoria (1,4% de los 408 pacientes).
- 9 habían sido directamente atendidos en la Unidad de Cefaleas como consecuencia de una cefalea COVID-19 de más de 12 meses de evolución.

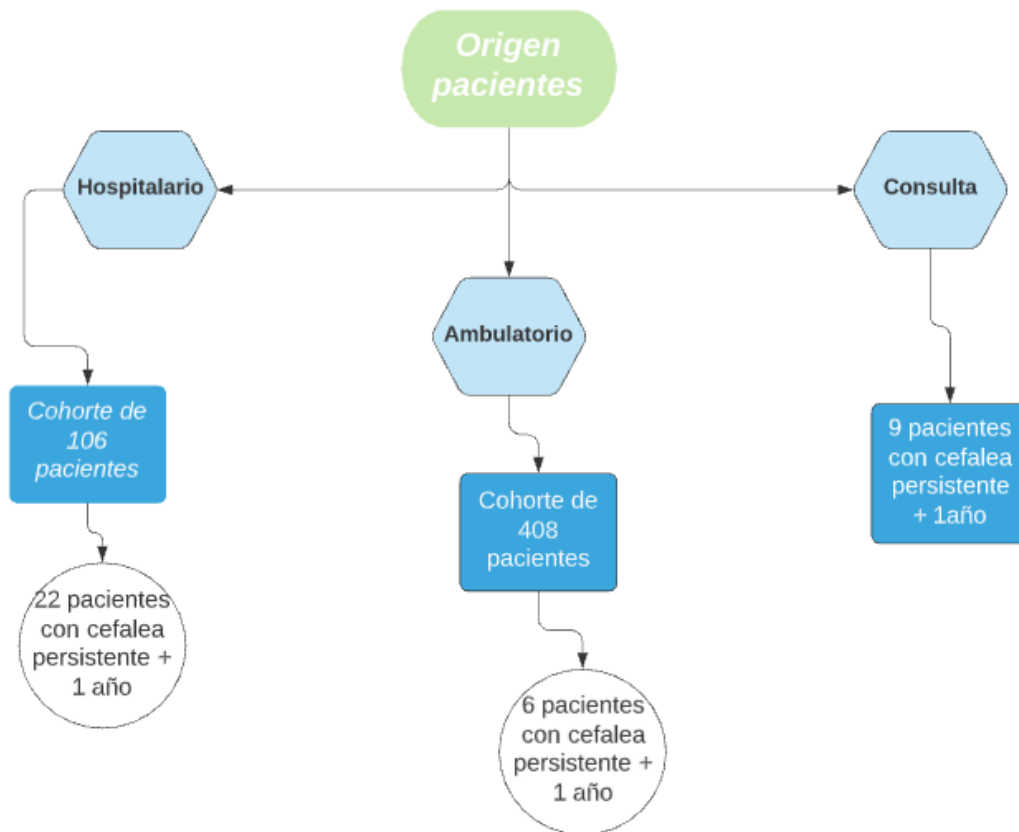


Gráfico 2: origen de los pacientes del estudio de cefalea persistente en COVID-19.

8 pacientes (21,6%) tenían antecedente de cefalea primaria, siendo esta en 6 casos (16,2%) una migraña, y en un caso respectivamente una cefalea tensional y una cefalea numular.

En cuanto al tipo de la cefalea, en 4 (10,8%) era migrañoso, en 1 (2,7%) mixto y en 32 (86,5%) tensional. El fenotipo del dolor no tenía que ver con la cefalea primaria previa que presentaba el paciente, de forma que el paciente distinguía claramente ambos dolores. De hecho, en los 6 pacientes con antecedente de migraña, el fenotipo de la cefalea COVID-19 era tensional.

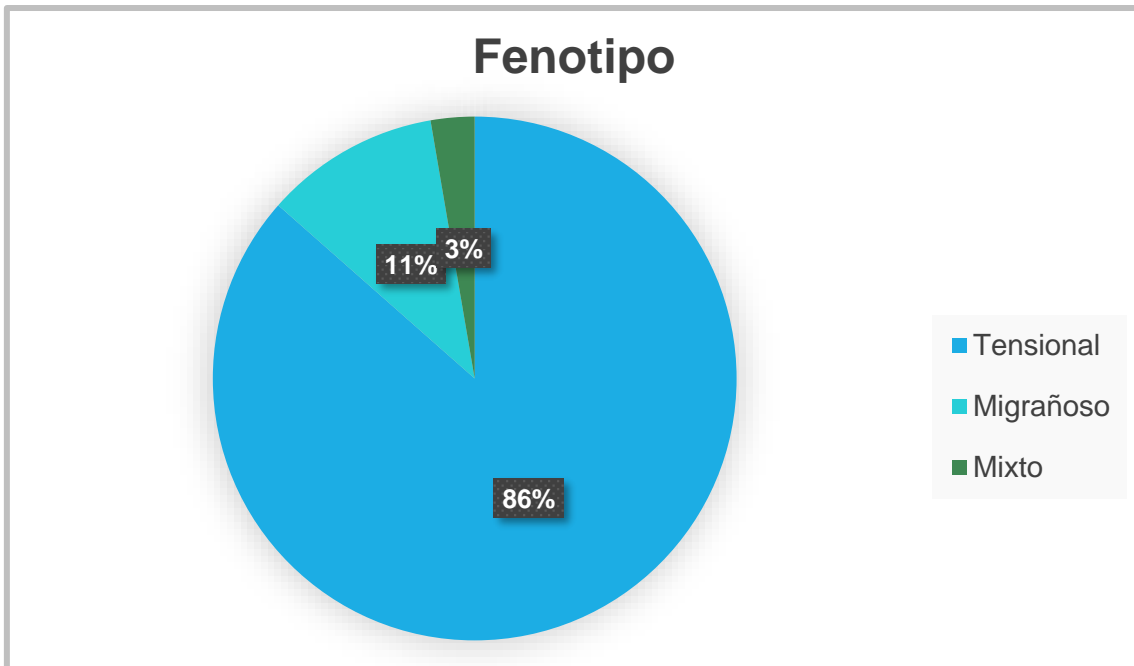


Gráfico 3: gráfico de sectores en el que se representa el porcentaje de fenotipado en los pacientes del estudio.

En su inicio, todos los pacientes presentaban cefalea diaria o casi diaria al inicio del cuadro. En el momento del análisis 12/37 (32,43%) de los pacientes seguían teniendo 30 días de dolor al mes, 1/37 (2,7%) 28 días de dolor, 3/37 (8,1%) 20 días, 1/37 (2,7%) 16 días, 1/37 (2,7%) 12 días, 7/37 (18,91%) 10 días de dolor al mes y 13/37 (35,1%) entre 1 y 8 días de dolor de cabeza al mes. La media de días de cefalea del grupo fue de 16,3 días al mes (DE: 11).

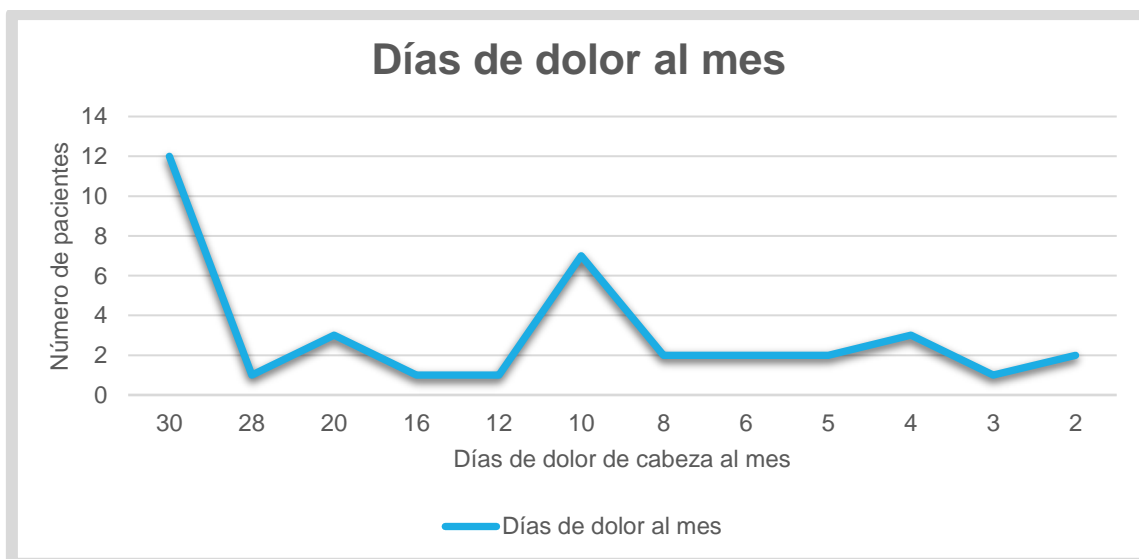


Gráfico 4: gráfico que recoge los días de dolor de cabeza al mes que presentan nuestros pacientes en el momento del estudio.

De entre los 20 pacientes con mejoría de al menos un 50% del número de días de cefalea, en 12 esa mejoría se alcanzó de forma espontánea, en 7 tras el tratamiento con amitriptilina (25mg/día) y en 1 con toxina botulínica (protocolo PREEMPT estándar para la migraña) tras falta de respuesta a amitriptilina.

Entre los 17 pacientes que en el momento del análisis presentaban al menos la mitad de los días de cefalea, en 6, debido a su escapa repercusión en la calidad de vida de los pacientes, no se inició tratamiento preventivo, en 2 de ellos quedamos en el momento del análisis pendiente del resultado de amitriptilina en un caso y bloqueo anestésico de nervios pericraneales (ambos nervios occipitales) en 1 caso, en 6 no ha habido respuesta a amitriptilina y en 2 ausencia de respuesta a bloqueo anestésico de nervios pericraneales.

En los 3 casos más refractarios a tratamiento preventivo se ha iniciado el uso de toxina botulínica con mejoría parcial en 2 casos y ausencia de respuesta en el tercero.

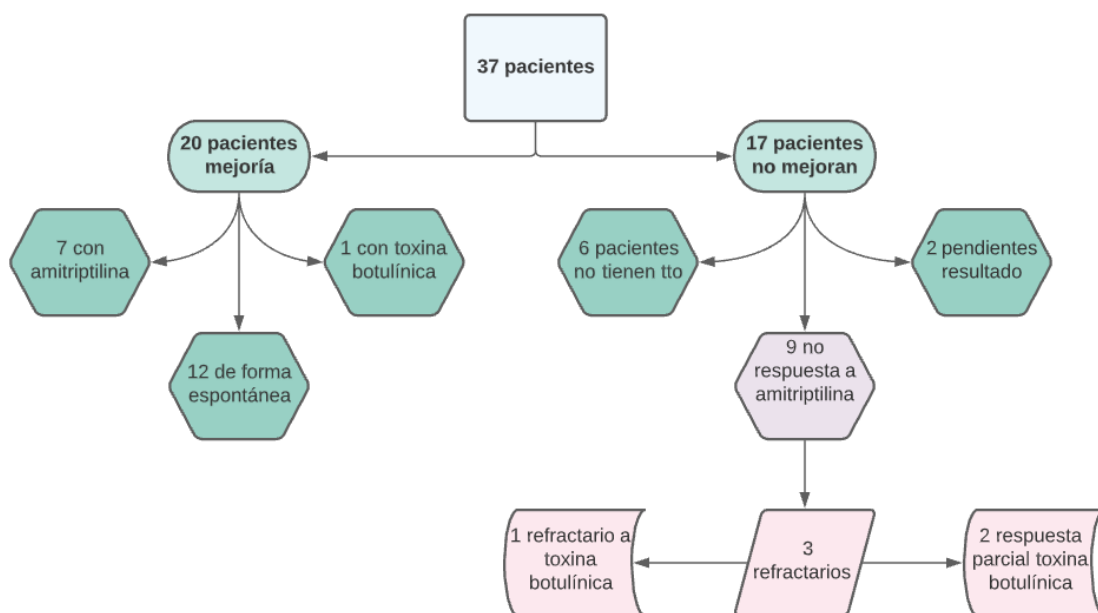


Gráfico 5: diagrama de flujo que refleja los pacientes que han tenido tratamiento.

DISCUSIÓN

En este trabajo hemos visto que la cefalea persistente relacionada con COVID-19 no es excepcional, y puede mejorar de forma espontánea a lo largo del tiempo. En los casos en los que es necesario el tratamiento preventivo, la amitriptilina suele

conseguir una mejoría del cuadro clínico, si bien hay pacientes resistentes al tratamiento oral en los que puede ser necesario un nuevo escalón terapéutico.

Actualmente la entidad emergente conocida como COVID-persistente, si bien no catalogada aun oficialmente, está caracterizada por:

- Sintomatología persistente más allá de las 4-12 semanas post infección por el SARS-CoV-2.
- Diagnóstico confirmado por PDIA en la fase aguda de la COVID-19.
- Presentación independientemente de la gravedad de la fase aguda de la COVID-19.
- La no existencia del periodo de curación de la fase aguda.
- Distribución en todas las edades, inclusive en edad pediátrica, con un predominio de la edad mediana.
- Presencia en ambos sexos, con predominio en las mujeres.
- Frecuente fluctuación de los síntomas y/o curso clínico en forma de brotes.
- Que no se puedan explicar los síntomas por una enfermedad subyacente ¹⁵.

Este cuadro, aunque puede afectar a cualquier grupo etario, es más frecuente en pacientes con edades comprendidas entre los 36 y 50 años, siendo predominantemente mujeres y mayoritariamente sin comorbilidades asociadas ¹⁵. En nuestro estudio observamos que la edad media de nuestros pacientes es de 54 años, con un claro predominio de mujeres.

En relación a la cefalea como síntoma en la enfermedad por COVID-19, aproximadamente un 14% de los pacientes la padecen ⁹, llegando a ser persistente hasta los 9 meses entre un 10-20% ¹⁵. Según nuestro trabajo y de otros autores ¹⁸, podríamos afirmar que la cefalea puede incluirse dentro de la sintomatología de la enfermedad por COVID-19, existiendo la cefalea persistente con una prevalencia en nuestro estudio del 20,7% en los pacientes de la cohorte de ingresados y del 1,4% en la cohorte de pacientes ambulatorios.

En un estudio de 172 pacientes con cefalea persistente por COVID-19, se incluyó a 64/172 (37,2%) hombres y a 108/172 (62,8%) mujeres ¹⁹, pudiendo verse una clara predominancia de las mujeres, al igual que en nuestro estudio.

Nuestros estudios coinciden con otros en cuanto al fenotipo tensional como el más presente en la cefalea COVID-19 persistente ²⁰. Y este fenotipo, ni en nuestra serie ni en otras anteriores en la literatura, no se corresponde a la cefalea primaria que los pacientes pudieran padecer con anterioridad ^{13 21 22}.

Estamos ante una entidad nueva y aún no tenemos información a propósito de cuál va a ser el mejor tratamiento para ayudar a estos pacientes, y en ausencia de mejor información fisiopatológica, parece razonable utilizar fármacos en función del fenotipo del dolor de cabeza; de ahí el uso de amitriptilina con eficacia variable en estos casos con cefalea que asemeja a la tensional. En cuanto a la toxina botulínica, su capacidad de bloquear la nocicepción periférica mediada por el CGRP que podría estar relacionada con la aparición de la cefalea COVID-19 persistente, justifica en nuestra opinión su uso en pacientes refractarios a tratamientos preventivos orales. Su verdadera eficacia deberá establecerse en observación de series más amplias de pacientes.

CONCLUSIÓN

- La cefalea persistente asociada a COVID-19 no es excepcional, sobre todo en pacientes con formas más graves de la enfermedad.
- El fenotipo de la cefalea persistente asociada a COVID-19 se asemeja sobre todo a la cefalea tensional.
- Si bien es frecuente que los pacientes mejoren espontáneamente con el paso del tiempo, hay formas más severas, sobre todo aquellas con fenotipo migrañoso.
- La amitriptilina puede ser un tratamiento eficaz en un porcentaje de pacientes con cefalea persistente asociada a COVID-19. Sin embargo, está por determinar el tratamiento más adecuado en las formas resistentes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cevik M, Kuppalli K, Kindrachuk J, et al. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *BMJ*; 371. Epub ahead of print 23 October 2020. DOI: 10.1136/bmj.m3862.
2. Umakanthan S, Sahu P, Ranade AV, et al. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Postgrad Med J* 2020; 96: 753–758.
3. Divani AA, Andalib S, Biller J, et al. Central Nervous System Manifestations Associated with COVID-19. *Curr Neurol Neurosci Rep*; 20. Epub ahead of print 2020. DOI: 10.1007/s11910-020-01079-7.
4. Hu B, Guo H, Zhou P, et al. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol* 2020; 1–14.
5. Bolay H, Gül A, Baykan B. COVID-19 is a Real Headache! *Headache J Head Face Pain* 2020; 60: 1415–1421.
6. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant* 2020; 39: 405–407.
7. Yavarpour-Bali H, Ghasemi-Kasman M. Update on neurological manifestations of COVID-19. *Life Sci* 2020; 257: 118063.
8. Niazkar HR, Zibaee B, Nasimi A, et al. The neurological manifestations of COVID-19: a review article. *Neurol Sci* 2020; 1–5.
9. Bobker SM, Robbins MS. COVID-19 and Headache: A Primer for Trainees. *Headache* 2020; 60: 1806–1811.
10. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018; 38: 1–211.
11. Romero-Sánchez CM, Díaz-Maroto I, Fernández-Díaz E, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOVID registry. *Neurology* 2020; 95: e1060–e1070.

12. Trigo J, Garcia-Azorin D, Planchuelo-Gómez Á, et al. Factors associated with the presence of headache in hospitalized COVID-19 patients and impact on prognosis: A retrospective cohort study. *J Headache Pain*; 21. Epub ahead of print 29 July 2020. DOI: 10.1186/s10194-020-01165-8.
13. García-Azorín D, Trigo J, Talavera B, et al. Frequency and Type of Red Flags in Patients With Covid-19 and Headache: A Series of 104 Hospitalized Patients. *Headache* 2020; 60: 1664–1672.
14. Trigo López J, García-Azorín D, Planchuelo-Gómez Á, et al. Phenotypic characterization of acute headache attributed to SARS-CoV-2: An ICHD-3 validation study on 106 hospitalized patients. *Cephalalgia* 2020; 40: 1432–1442.
15. SEN A. Guía Clínica para la Atención al paciente COVID persistente / Long COVID, <https://www.sen.es/noticias-y-actividades/noticias-sen/2906-guia-clinica-para-la-atencion-al-paciente-covid-persistente-long-covid> (accessed 18 May 2021).
16. Planchuelo-Gómez Á, Trigo J, de Luis-García R, et al. Deep Phenotyping of Headache in Hospitalized COVID-19 Patients via Principal Component Analysis. *Front Neurol*; 11. Epub ahead of print 2020. DOI: 10.3389/fneur.2020.583870.
17. Vandembroucke JP, Elm E von, Altman DG, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): Explanation and Elaboration. *PLOS Med* 2007; 4: e297.
18. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020; 77: 683.
19. Magdy R, Hussein M, Ragaie C, et al. Characteristics of headache attributed to COVID-19 infection and predictors of its frequency and intensity: A cross sectional study. *Cephalalgia Int J Headache* 2020; 40: 1422–1431.
20. Cefalea tensional: causas, síntomas y tratamiento. *Redacción Médica*, <https://www.redaccionmedica.com/recursos-salud/diccionario-enfermedades/cefalea-tensional> (accessed 22 May 2021).
21. Coppola A, Tonini MC, Baratelli E, et al. Headache in a group of SARS-COVID-19 patients: an observational prospectical study. *Neurol Sci* 2020; 1–2.

22. Gonzalez-Martinez A, Fanjul V, Ramos C, et al. Headache during SARS-CoV-2 infection as an early symptom associated with a more benign course of disease: a case-control study. *Eur J Neurol*. Epub ahead of print 8 January 2021. DOI: 10.1111/ene.14718.