



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

TRABAJO DE FIN DE GRADO:

**TRATAMIENTO DE LA CEFALEA
PERSISTENTE RELACIONADA CON EL
COVID 19**

AUTOR:

CLAUDIA GARCIA RUIZ

TUTORES:

DAVID GARCIA AZORÍN

ANGEL LUIS GUERRERO PERAL

UNIDAD DE CEFALEAS

SERVICIO DE NEUROLOGÍA- HOSPITAL CLINICO DE VALLADOLID

INDICE

1.- Resumen

2.- Introducción

2.1- Cefalea en el COVID-19: frecuencia y características

2.2- Cefalea persistente tras COVID-19: frecuencia, diferentes fenotipos, historia natural

2.3- Tratamientos sintomáticos y preventivos que se han llevado a cabo en estos pacientes y sus resultados

3.- Hipótesis

4.- Objetivos

5.- Metodología

5.1.- Diseño del estudio

5.2.- Criterios de elegibilidad

5.3.- Muestreo y periodo de estudio

5.4.- Intervención

5.5.- Variables

5.6.- Análisis estadísticos

5.7.- Aspectos éticos

6.- Resultados

7.- Discusión

8.- Conclusiones

9.- Bibliografía

10.- Anexos

1.- RESUMEN

Introducción y objetivos

La cefalea es un síntoma frecuente durante la fase aguda de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) y tras su resolución. Suele tener un fenotipo clínico mixto entre la cefalea tipo tensión y la migraña, con una localización holocraneal, de predominio frontal, cualidad opresiva, intensidad grave y presencia frecuente de síntomas acompañantes. El empleo de tratamientos sintomáticos y preventivos es generalmente necesario, si bien la evidencia disponible sobre su efectividad es muy limitada. Pretendemos describir la frecuencia de uso de tratamiento sintomático y preventivo en esta cefalea y la respuesta clínica en condiciones de práctica clínica habitual.

Material y métodos

Estudio observacional con diseño de serie de casos con análisis retrospectivo de la información. La población de estudio fueron los primeros 100 casos consecutivos de pacientes con infección por COVID-19 confirmada que fueron atendidos en la Unidad de Cefaleas del Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Se evaluó la proporción de pacientes que había precisado tratamiento sintomático o preventivo, así como la tasa de respuesta parcial (30%), convencional (50%) y óptima (75%) a cada tratamiento sintomático y preventivo.

Resultados:

Se incluyeron 100 pacientes, 84 (84%) mujer, con edad mediana de 47,99 (DE 12,42) años. Los pacientes tenían antecedentes de cefalea en 56 (56%) casos, siendo migraña en 34 (34%) casos. El fenotipo clínico de la cefalea más frecuentemente reportado fue holocraneal (63%), frontal (48%), opresivo (75%), de intensidad mediana de 70/100, con empeoramiento con la actividad física (46%), fotofobia (58%) y fonofobia (47%). El tratamiento sintomático fue requerido por 93 pacientes, siendo los fármacos más frecuentemente empleados el paracetamol (63%) y los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) (70%), siendo la tasa de respuesta 50% del 21/56 (37,5%) al paracetamol y 23/70 (32,86%) a AINEs. El tratamiento preventivo fue prescrito en 76 pacientes, siendo los más frecuentemente empleados la amitriptilina (66%) y los bloqueos anestésicos (18%), observándose una respuesta del 50% en 27/64 (42,19%) y 6/16 (37,5%) de los pacientes, respectivamente.

Conclusiones

El tratamiento sintomático y preventivo fue frecuentemente requerido por los pacientes con cefalea persistente post-COVID19. Los tratamientos sintomáticos más frecuentemente empleados fueron paracetamol y antiinflamatorios, pese a que la proporción de pacientes que presentó respuesta a ellos fue de menos de un 50%. El 76% de los pacientes precisó de tratamiento preventivo, siendo los tratamientos más frecuentemente empleados amitriptilina y bloqueos anestésicos, que también fueron aquellos en los que la proporción de pacientes respondedores fue superior.

2.- INTRODUCCIÓN:

La cefalea es una manifestación frecuente en la infección por coronavirus respiratorio agudo grave tipo 2 (SARS-CoV-2), causante de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19).^[1] La cefalea asociada a la COVID-19 está contemplada en la Clasificación Internacional de las Cefaleas (CIC) dentro del epígrafe “cefalea atribuida a infección sistémica viral aguda”, a su vez incluido dentro de las cefaleas secundarias (Anexos 1 y 2).

La cefalea es uno de los síntomas neurológicos más frecuentemente descritos durante la fase aguda de la COVID-19^[2, 3, 4, 5]. Su prevalencia durante la fase aguda de la infección oscila entre 13% y 74,6%^[1, 3, 6, 7]. Se ha observado que es más frecuente en pacientes jóvenes^[1, 6, 8], con antecedentes de cefalea previa^[6, 9], especialmente con antecedentes de migraña^[7], y entre aquellos con anosmia concomitante.^[6, 8] La asociación entre fiebre y cefalea en la infección de COVID-19 se ha descrito en algunos casos^[9, 12] pero dicha asociación no es constante^[1, 6, 7].

El fenotipo de la cefalea relacionada con la COVID-19 más comúnmente reportado es de localización bilateral (80%), predominantemente frontal (71%), carácter opresivo (75%) e intensidad entre moderada y grave^[4]. El dolor puede asociarse a fotofobia (14% - 49%)^[3, 4, 7, 8, 10], fonofobia (5-41%)^[3, 4, 7, 8, 11], náuseas y/o vómitos (14-43%)^[3, 4, 6, 8, 11, 12]. En un 54% de los casos, la cefalea tiene un fenotipo clínico que cumple criterios clínicos de la CIC de cefalea tipo tensión y en 25% de migraña^[13].

En cuanto a su patocronia, la cefalea es un síntoma generalmente precoz en la infección por SARS-CoV-2^[4, 14]. Se instaura entre las 24 y 72 horas^[3, 4], y dura como media 7 días^[4], persistiendo después de 2 meses en un 16% de los pacientes.^[4] De los pacientes que presentan cefalea en la fase aguda de la COVID-19 la mediana de incapacidad que produce es un 50% (RIQ 20-80%) y la consideran el síntoma más molesto un 15,9%.^[4]

La fisiopatología de la cefalea durante la fase aguda parece estar asociada a la liberación de citoquinas, la presencia de fiebre y la respuesta del sistema inmunitario ^[15]. Se hipotetiza que podría producirse una sensibilización periférica meníngea y una activación del sistema trigémino-vascular. ^[16]

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la condición post-COVID como las manifestaciones que aquellos supervivientes de la infección por SARS-CoV-2 presentan tras tres meses de la infección, con una duración de al menos dos meses y que no son explicables por un diagnóstico alternativo ^[17]. La cefalea es uno de los síntomas más frecuentemente reportados por los pacientes post-COVID. ^[2, 14, 16, 18] La presencia de cefalea 6 meses después del inicio de la COVID-19 oscila entre el 8 y el 15%. ^[2]

El fenotipo de la cefalea post-COVID es similar al observado durante la fase aguda de la infección ^[18], con topografía predominantemente bilateral, de localización frontal o periorcular, e intensidad de moderada a grave. Sin embargo, en algunos pacientes la localización predominante es la temporal u occipital, y el carácter es pulsátil hasta en 1/3 de los pacientes. ^[6, 19]

En los pacientes con cefalea relacionada con la infección por COVID-19 suele ser necesaria la instauración de tratamiento, tanto sintomático como preventivo ^[3,4]. Dado que no existen tratamientos específicos, su manejo se hace en base a la cefalea primaria a cuyo fenotipo se asemeja, que en la mayoría de los casos se corresponde con la cefalea tipo tensión o la migraña.

No hay estudios específicamente diseñados con el objetivo de determinar las mejores opciones terapéuticas en cada caso. Se ha descrito que el tratamiento sintomático se prescribe en un 94.5% de los pacientes, siendo el más frecuentemente utilizado el paracetamol, en un 92.5%. ^[4] Cuando el fenotipo de la cefalea se asemeja a la migraña se han empleado antiinflamatorios, como naproxeno; o triptanes, como sumatriptán ^[20] y almotriptán. ^[18, 21] En algunos casos, los corticoesteroides, bien orales o por vía intravenosa podrían considerarse una opción. ^[22]

En cuanto al tratamiento preventivo, en el momento actual, en la literatura no hay artículos que describan la efectividad del tratamiento de la cefalea post-COVID. Algunos trabajos de opinión sugieren el empleo de amitriptilina o fármacos antimigrañosos, si bien la evidencia disponible en la actualidad es limitada. ^[23]

3.- HIPÓTESIS:

Dada la similitud entre el fenotipo clínico de la cefalea post-COVID y la cefalea tipo tensión o la migraña, los pacientes con cefalea persistente post-COVID podrían responder a los tratamientos sintomáticos y preventivos empleados en dichas cefaleas.

4.- OBJETIVOS:

1. Describir la respuesta clínica y tolerancia a los tratamientos empleados en la cefalea post-COVID.
2. Evaluar los tratamientos sintomáticos y preventivos más frecuentemente empleados en condiciones de práctica clínica habitual en pacientes con cefalea post-COVID.

5.- METODOLOGÍA:

5.1.- Diseño del estudio. Se ha realizado un estudio observacional unicéntrico con diseño de serie de casos, con análisis retrospectivo de la información. La población de estudio fueron pacientes con infección por COVID-19 confirmada y presencia de cefalea como síntoma de la infección. La muestra fue compuesta por casos consecutivos de pacientes atendidos en la Unidad de Cefaleas del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, hospital académico de tercer nivel con un área de referencia de unos 270.000 habitantes.

El estudio fue diseñado de acuerdo con las guías STROBE para estudios observacionales ^[24]

5.2.- Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión

Los pacientes fueron incluidos si:

- Tenían diagnóstico confirmado de COVID-19, ya fuera mediante reacción en cadena a tiempo real de la transcriptasa inversa (RT-PCR) tomado de una muestra del tracto respiratorio y/o por la presencia de anticuerpos anti-SARS-CoV-2.
- Presentaban cefalea como síntoma de la infección por COVID-19.
- Habían sido remitidos a la Unidad de Cefaleas para ser evaluados por cefalea.

Criterios de exclusión

Los pacientes se excluyeron si:

- Presentaban historia previa de deterioro cognitivo o demencia que dificultase la evaluación del resultado de los tratamientos o las características de la cefalea.
- Presentaban alteraciones del habla o del lenguaje que dificultase la descripción de la cefalea o de la respuesta al tratamiento.
- Fallecieron durante el curso del COVID-19 o a posteriori.

5.3.- Muestreo y periodo de estudio.

El reclutamiento siguió un método de muestreo de conveniencia no probabilístico. Se evaluaron todos los casos consecutivos de pacientes con cefalea e infección por COVID-19. La Unidad de Cefaleas del Hospital Clínico Universitario de Valladolid recibe pacientes directamente referidos desde atención primaria, atención especializada o desde consultas de neurología general y sigue un registro en el que todo paciente evaluado es clasificado de acuerdo con la CIC.

El periodo de estudio incluyó aquellos pacientes infectados entre el 1 de marzo de 2020 y el 31 de enero de 2022. La información, obtenida mediante revisión de historias clínicas llevada a cabo por la autora de este trabajo, fue extraída entre los meses de enero de 2022 y abril de 2022, incluyendo información clínica hasta abril de 2022, con un mínimo de 3 meses de seguimiento en todos los pacientes.

5.4.- Intervención

Para evaluar la efectividad clínica y la tolerancia, se emplearon los siguientes parámetros, adaptados de las Guías Oficiales de la Sociedad Internacional de Cefaleas. [25, 26]

El objetivo primario fue la tasa de respuesta al 50%, también conocida como respuesta estándar, de los diferentes tratamientos preventivos empleados, evaluada entre las semanas 8-12 de tratamiento, respecto del mes previo al inicio de dicho tratamiento.

Como objetivos secundarios se emplearon:

Tratamiento sintomático: Evaluar las tasas de respuesta al 30%, 50% y 75%, en la intensidad del dolor medido en la escala visual analógica tras el uso de tratamiento sintomático, en relación con su intensidad del dolor basal. Dichas tasas se definen como la proporción de pacientes que logra una reducción del 30%, 50% o 75% en la intensidad media del dolor, respecto de su dolor antes de la utilización de dicho tratamiento.

Tratamiento preventivo: 1) Tasas de respuesta del 30% (parcial), y 75% (óptima) de los tratamientos preventivos, evaluadas entre las semanas 8-12 de tratamiento, respecto del mes previo al inicio del tratamiento. Se definió como tasa de respuesta la proporción de pacientes que presento una reducción en el número de días de cefalea al mes, entre las semanas 8-12 de tratamiento, de al menos un 30%, 50% o 75%, respecto de la situación basal, tras el empleo del fármaco preventivo.

2) Cambio de la intensidad media de dolor tras la instauración del tratamiento preventivo entre las semanas 8 y 12 del tratamiento respecto al mes previo al inicio del tratamiento.

Ambos tratamientos: Frecuencia y tipo de efectos adversos.

5.5.- Variables.

Se completó una base de datos mediante un cuestionario estandarizado, que fue adaptado de estudios previos ^[1, 3, 15, 27, 28].

Variables demográficas: Edad y sexo. Antecedentes familiares de cefalea.

Variables clínicas:

- 1) Comorbilidades: Trastornos afectivos, ansiedad, insomnio, otros dolores crónicos.
- 2) Antecedentes personales de cefalea: Migraña, cefalea tensional o cualquier otro tipo de cefalea.
- 3) Características de la infección COVID-19: Presencia de fiebre, anosmia y neumonía.
- 4) Estado de vacunación frente al COVID-19.
- 5) Tiempo transcurrido desde la infección del COVID-19 hasta la consulta en la Unidad de cefaleas.
- 6) Características de la cefalea relacionada con COVID-19:
 - a. Localización: hemicraneal, holocraneal, ambos o no caracterizada.
 - b. Topografía: frontal, temporal, parietal, occipital, ocular, facial, cervical.
 - c. Carácter del dolor: opresivo, pulsátil, punzante, eléctrico, urente, tirante.
 - d. Intensidad basal: medida generalmente mediante escala verbal analógica (EVA) entre 0 (sin dolor) y 10 (peor dolor posible).
 - e. Síntomas acompañantes de la cefalea: náuseas, vómitos, fotofobia, fonofobia, osmofobia, síntomas trigémino-autonómicos, traqueteo.
 - f. Frecuencia de la cefalea: Número de días de cefalea al mes, número de días de cefalea intensa, número de días de medicación sintomática, número de días de uso de triptanes.

- 7) Tratamientos sintomáticos y preventivos utilizados. En cuanto a los tratamientos preventivos dosis máxima, duración del tratamiento, aparición de efectos adversos y dosis a la que aparecieron.

5.6.- Análisis estadístico

Presentamos variables categóricas como frecuencias y porcentajes y variables continuas como medias y desviaciones estándar (DE) o medianas y rangos intercuartílicos (RIQ) si la distribución no era normal se determinó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov y la homogeneidad de la varianza mediante la prueba de Levene. No se realizó cálculo del tamaño muestral y se planeó describir los resultados en los primeros 100 casos consecutivos evaluados.

5.7.- Aspectos éticos

El estudio se desarrolló en concordancia con los principios de la Declaración de Helsinki y la normativa vigente en materia de protección de datos de carácter personal. En todo momento se veló por el anonimato de los participantes, tratándose la información obtenida de manera confidencial conforme a la Ley Orgánica de Protección de Datos 3/2018. Con anterioridad a la realización del estudio, este fue presentado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Médica (CEIm). Código PI 21-2499 TFG.

6.- RESULTADOS:

Durante el periodo de estudio se revisó un total de 112 pacientes y 100 pacientes cumplieron los criterios de elegibilidad.

Los 12 pacientes que no cumplieron criterios de elegibilidad fue porque no cumplieron criterios de inclusión ya que presentaban cefalea post-vacunación COVID-19.

Aspectos demográficos y antecedentes familiares de cefalea:

Los pacientes fueron mujeres en 84 (84%) casos, con edad media de 47,99 (DE: 12,42) años.

Los pacientes presentaban antecedentes familiares de cefalea en 25 (25%) casos.

Variables clínicas

La frecuencia de comorbilidades fue ansiedad (42%), insomnio (37%), depresión (26%) y otros dolores concomitantes (26%). Se describió la presencia de antecedentes

personales de cefalea en 56 (56%), siendo migraña en 34% casos, cefalea tipo tensión en 12% y otras cefaleas en 15%.

Durante la fase aguda de la infección, 63 (63%) pacientes presentó fiebre y 56 (56%) anosmia. En 27 (27%) pacientes se diagnosticó neumonía.

En cuanto al estado de vacunación frente al COVID-19, ocho (8%) habían sido vacunados con anterioridad a la infección COVID-19, habiendo recibido una dosis cuatro pacientes, dos dosis tres pacientes y tres dosis el paciente restante.

Variables cronológicas

Desde que tuvieron el COVID-19 hasta que fueron evaluados en la Unidad de Cefaleas transcurrió de media 7,16 (DE: 4,05) meses.

Fenotipo de la cefalea

La localización, topografía, cualidad, intensidad basal y síntomas acompañantes aparecen recogidos en la tabla 1.

En la muestra, el fenotipo de la cefalea más frecuente fue de localización holocraneal (63%) y topografía frontal (48%) (figura 1). La cualidad del dolor más frecuente fue opresiva (75%) (figura 2), con una mediana de 30 [RIQ: 25-30] días de cefalea al mes de forma basal. El dolor con la actividad física (46%) y los síntomas acompañantes más frecuentes fueron fotofobia (58%) y fonofobia (47%).

Características de la cefalea post- COVID Todos los pacientes (N=100)

LOCALIZACION	
<i>Holocraneal, n (%)</i>	63 (63%)
<i>Hemicraneal, n (%)</i>	15 (15%)
<i>Ambas, n (%)</i>	18 (18%)
<i>No caracterizado, n (%)</i>	4 (4%)
TOPOGRAFIA	
<i>Frontal, n (%)</i>	48 (48%)
<i>Occipital, n (%)</i>	36 (36%)
<i>Temporal, n (%)</i>	27 (27%)
<i>Ocular, n (%)</i>	21 (21%)
<i>Parietal, n (%)</i>	15 (15%)
<i>Vertex, n (%)</i>	9 (9%)
<i>Cervical, n (%)</i>	5 (5%)
<i>Facial, n (%)</i>	4 (4%)
CUALIDAD DEL DOLOR	
<i>Opresivo, n (%)</i>	75 (75%)
<i>Pulsátil, n (%)</i>	27 (27%)

<i>Punzante, n (%)</i>	27 (27%)
<i>Desconocido, n (%)</i>	9 (9%)
<i>Quemante, n (%)</i>	6 (6%)
<i>Eléctrico, n (%)</i>	4 (4%)
<i>Tirante, n (%)</i>	1 (1%)
INTENSIDAD (VAS)	
<i>Mediana (Q1-Q3)</i>	7 (RIQ: 7-8,5)
SINTOMAS ACOMPAÑANTES	
<i>Fotofobia, n (%)</i>	58 (58%)
<i>Fonofobia, n (%)</i>	47 (47%)
<i>Osmofobia, n (%)</i>	10 (10%)
<i>Síntomas trigeminoautonómicos, n (%)</i>	7 (7%)
<i>Náuseas, n (%)</i>	36 (36%)
<i>Vómitos, n (%)</i>	7 (7%)
<i>Empeoramiento con la actividad física, n (%)</i>	46 (46%)
<i>Otros, N (%)</i>	12 (12%)

Tabla 1. Variables relativas a la cefalea.

Tratamiento sintomático:

En 93 (93%) de los pacientes se empleó tratamiento sintomático. En la figura 1 se muestra el número de tratamientos sintomáticos empleados.

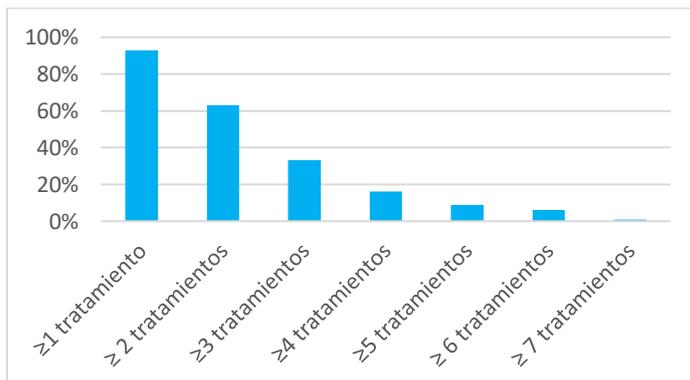


Figura 1. Número de tratamientos sintomáticos utilizados.

El fármaco empleado con más frecuencia fue el paracetamol en 64 (64%) pacientes, seguido del ibuprofeno en 44 (44%) y del metamizol en 26 (26%).

En la figura 2 podemos ver la frecuencia con la que se usó cada uno de los tratamientos sintomáticos en la población de muestra. En la figura 3 se muestra el porcentaje de respuesta a cada uno de ellos.

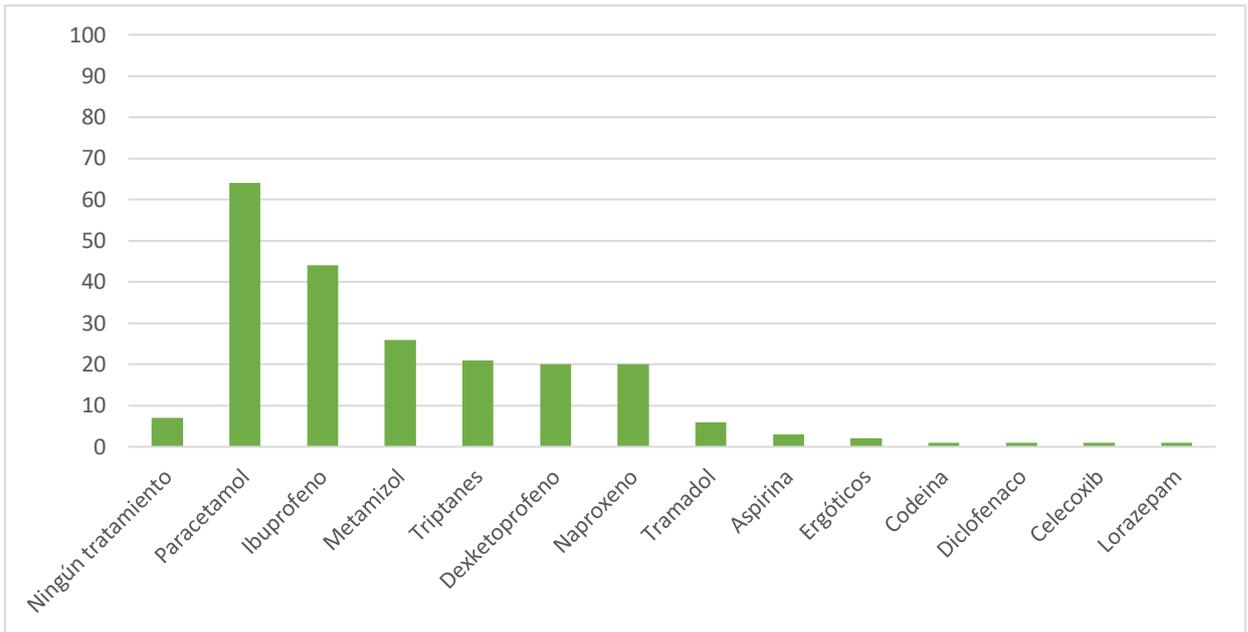


Figura 2. Frecuencia de uso de los tratamientos sintomáticos.

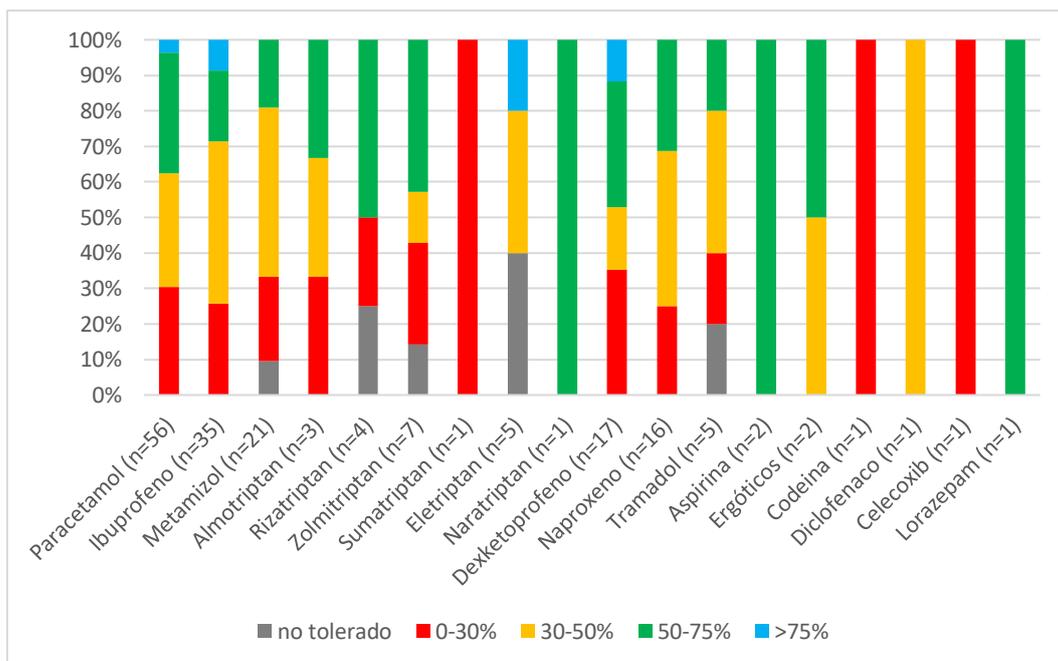


Figura 3. Respuesta a los tratamientos sintomáticos.

Tratamiento preventivo:

Recibieron tratamiento preventivo 76 (76%) pacientes. El fármaco preventivo más frecuentemente empleado fue la amitriptilina, en 66 (66%) casos, seguido de los bloqueos anestésicos en 18 (18%) y la toxina botulínica en 11 (11%) casos. La frecuencia de pacientes que recibió cada tratamiento se muestra en la figura 4.

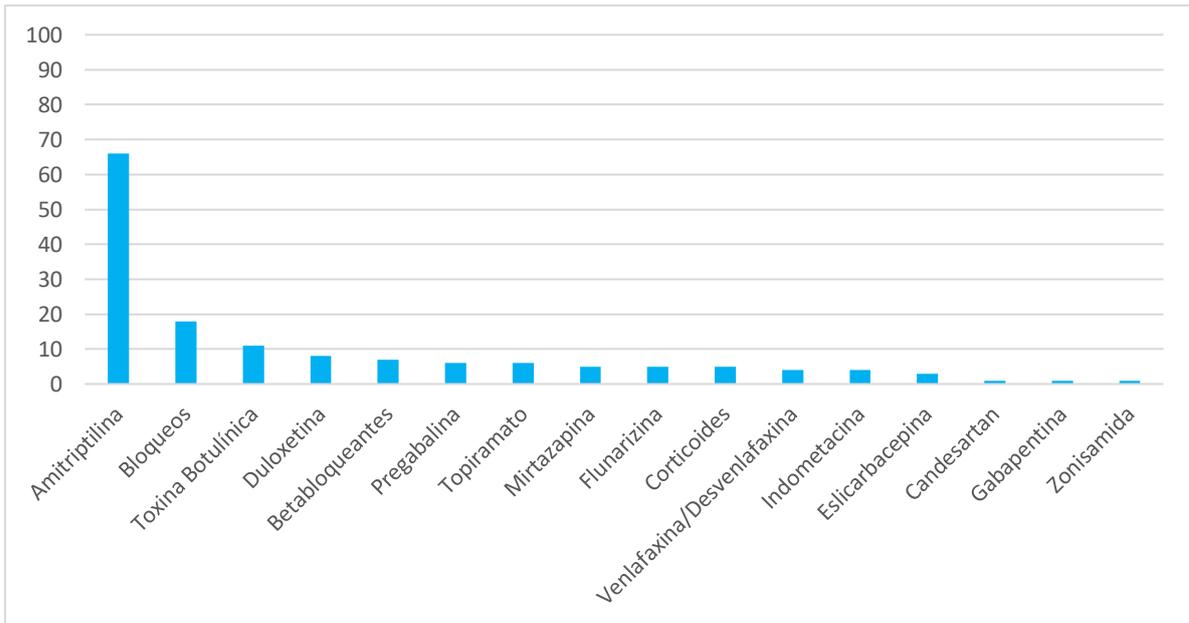


Figura 4. Frecuencia de uso de los diferentes tratamientos preventivos.

La respuesta a los diferentes tratamientos preventivos, presentada en cuanto a la tasa de respuesta 30, 50% o 75% se muestra en la figura 5.

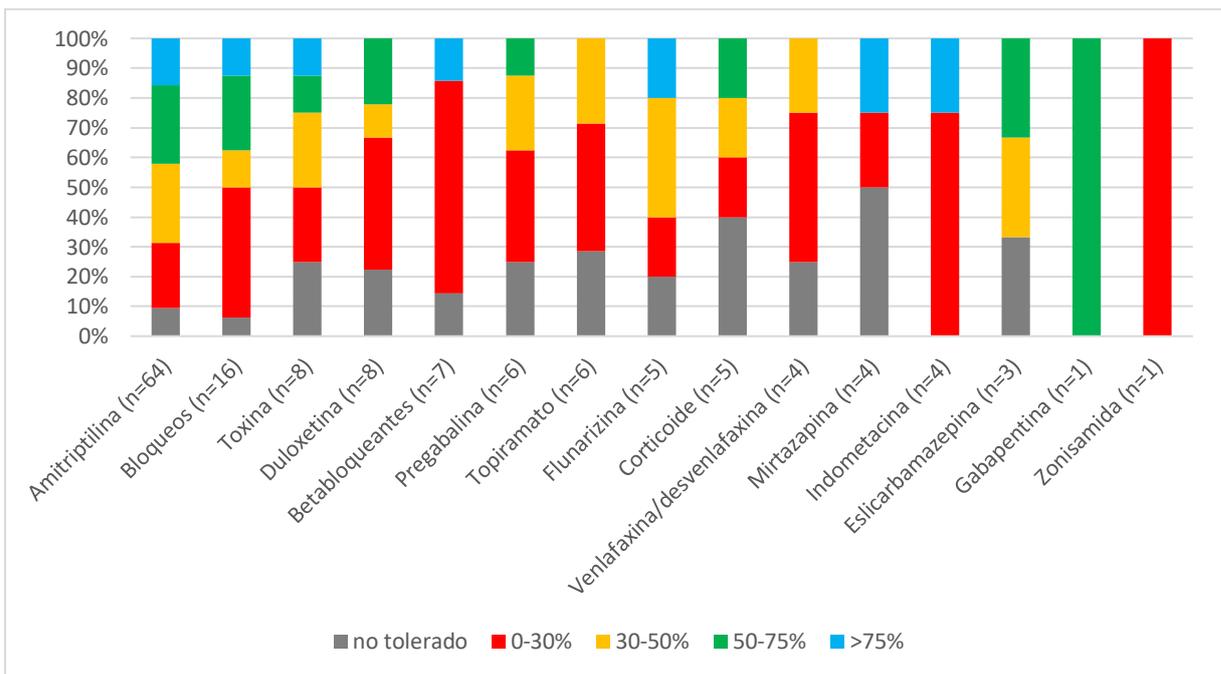


Figura 5. Respuesta a los tratamientos preventivos.

En el caso de la amitriptilina, 49 pacientes mantienen la amitriptilina 3 meses o más. 1 paciente dejó la amitriptilina por efectos adversos. La dejó por náuseas, mareo, somnolencia y sequedad de boca.

En el mes anterior al uso de la amitriptilina la mediana del número de días de cefalea por mes fue 15 [RIQ: 6-30]. La intensidad basal previa de la cefalea era de mediana 7 [RIQ: 7-8,5]. La duración media del tratamiento fue de 5,32 [DE: 4,25] meses. A los 3

meses de tratamiento, el número de días con cefalea al mes fue una mediana de 15 [RIQ: 4-28,75] días y una intensidad máxima de mediana 5 [RIQ: 4-7].

En cuanto a los efectos adversos en los pacientes que recibieron tratamiento con amitriptilina, 14/66 (21,21%) pacientes presentaron somnolencia, 6/66 (9,09%) malestar gastrointestinal, 3/66 (4,55%) sequedad de boca, 3/66 (4,55%) aumento de peso, 3/66 (4,55%) mareo y náuseas 1/66 (1,52%).

7.- DISCUSION

En el presente estudio se describe la necesidad de tratamiento sintomático y preventivo y la respuesta a estos en una serie de 100 casos consecutivos de pacientes con cefalea post-COVID que fueron atendidos en la Unidad de Cefaleas del Hospital Clínico de Valladolid.

Los principales hallazgos fueron que el 93% de los pacientes había precisado tratamiento sintomático, una frecuencia similar a la reportado en otras series ^[3, 4]. Hubo una cierta disparidad de tratamientos empleados, siendo los más frecuentes paracetamol y antiinflamatorios, también acorde a otros estudios ^[4, 9, 19]. Fue muy notable que no hubo tratamiento sintomático empleado en por al menos cinco pacientes que resultase efectivo en al menos el 50% de los pacientes que lo emplearon. En algunas series se ha descrito respuesta a indometacina en 36/37 (97,3%) de los pacientes ^[29], mientras que en nuestro estudio 3/4 (75%) pacientes no respondieron a ella. En el caso de los triptanes, de manera global, 8/16 (50%) respondieron a ellos, por lo que, en pacientes carentes de contraindicación, podría considerarse la realización de un ensayo terapéutico ^[8]. Algunos autores han descrito buena respuesta al tratamiento con corticoides, con respuesta en 2/2 (100%) de los pacientes ^[22], lo cual no se reprodujo en los cinco casos tratados con corticoides de nuestra muestra.

En cuanto al tratamiento preventivo, este fue requerido por un 76% de los pacientes. Esto debe interpretarse con cautela, ya que no indica que el 76% de los pacientes con cefalea asociada a la infección por SARS-CoV-2 requiera de tratamiento preventivo. En estudios observacionales prospectivos se ha observado que en el 84% de los pacientes la cefalea se resuelve de forma espontánea en unos dos meses tras su inicio, no obstante, en caso de que persista tras dicho periodo, es esperable una cronificación de la misma, reduciéndose la probabilidad de mejoría espontánea ^[19]. Esto es reseñable, ya que una importante limitación de nuestro estudio es la ausencia de un grupo control que reciba tratamiento con placebo, no obstante, la historia natural de la enfermedad

sugiere que, tras los dos meses, sería improbable una mejoría espontánea en ausencia de tratamiento.

En nuestra muestra, el tratamiento más frecuentemente empleado fue, con diferencia, la amitriptilina, en un 66%. Esto podría deberse a que la amitriptilina es un fármaco especialmente atractivo, puesto que es el tratamiento de primera elección en la cefalea tipo tensión y una de las tres opciones principales en el tratamiento preventivo de la migraña ^[30], por lo que la semejanza del fenotipo de la cefalea post-COVID y estas, podría justificar su empleo ^[27]. En nuestro estudio se observó una respuesta de al menos un 50% en el 42% de los pacientes.

El siguiente tratamiento preventivo más frecuentemente utilizado fueron los bloqueos anestésicos, en los que se observó una respuesta de al menos un 50% en el 37% de los pacientes, algo inferior a la reportada en otros estudios en los que se reportó mejoría en un 85% ^[31]. El grupo terapéutico en el que la respuesta fue menos frecuente fueron los betabloqueantes, en los que 5/7 (71%) pacientes no respondieron.

En cuanto al fenotipo de la cefalea en los pacientes tratados, esta fue similar a la cefalea descrita durante la fase aguda, con predominio holocraneal y frontal, carácter opresivo, e intensidad grave. Con frecuencia se describió la presencia de síntomas acompañantes como fotofobia, fonofobia, náuseas e inestabilidad con el movimiento. Dicha elevada frecuencia de síntomas típicos de migraña podría justificar más todavía el uso de triptanes en pacientes que los presenten.

En nuestra muestra, la frecuencia de antecedentes personales de cefalea fue superior a otras series (56%), especialmente de migraña (34%). En España, la prevalencia de migraña se estima en torno al 17,2% de las mujeres ^[32]. Se ha descrito que los antecedentes de migraña ^[7] u otra cefalea primaria ^[6, 9] podrían ser factores de riesgo de cefalea persistente post-COVID. En dichos pacientes, el tratamiento preventivo con fármacos típicos migraña estaría, si cabe, aún más justificado.

Otro aspecto muy relevante fue la elevada frecuencia de comorbilidades, especialmente ansiedad (42%) e insomnio (37%). La propia definición de la OMS describe que es común que los pacientes presenten múltiples síntomas, que pueden fluctuar en el tiempo ^[32]. Es importante la valoración global del paciente, ya que la presencia de trastornos afectivos, de sueño, otros dolores o comorbilidades, puede influir en la elección del tratamiento. La amitriptilina es un fármaco cuyo beneficio no sólo se limita a la cefalea, sino que tiene cierto efecto hipnótico ^[34], antidepresivo ^[35] y se emplea en algunos síndromes dolorosos crónicos ^[34, 36].

El presente estudio tiene importantes limitaciones. En primer lugar, existe la posibilidad de sesgo de detección, basado en la recogida de información a partir de historias clínicas. Hubo datos relevantes, que no siempre estuvieron disponibles, por lo que la frecuencia de algunas manifestaciones podría estar infraestimada.

Otra de las limitaciones de este estudio es el tamaño de la muestra en algunos tratamientos. Muchos fármacos fueron empleados por un bajo número de pacientes, lo que dificultaría extraer conclusiones sólidas y fiables acerca de su efectividad. Para ello, serán necesarios estudios adicionales, idealmente multicéntricos y prospectivos, que amplíen la evidencia acerca de los tratamientos más efectivos.

También se debe considerar que la mejoría asociada a los medicamentos puede estar enmascarada por el curso natural de la cefalea relacionada con la COVID-19, con resolución espontánea. No obstante, como se comentó, la mayoría de los pacientes en los que la cefalea persistía a los dos meses adoptaban un patrón crónico ^[19].

No se tuvo en consideración, por no ser siempre determinado, qué cepa de SARS-CoV-2 era la responsable de la infección. En la primera ola, la mayoría de los casos probablemente fuesen de *alpha*, pero en sucesivas olas, las variantes *delta* u *omicron* podrían haber sido predominantes y sus manifestaciones clínicas y respuesta a tratamiento podría diferir.

Otro posible sesgo de este estudio fue que nuestra muestra estaba formada principalmente por personas que no habían sido vacunadas, ya que sólo el 8% había recibido alguna dosis. Esto debe tenerse en consideración, puesto que la vacunación podría modificar la expresividad clínica de la infección y la probabilidad de tener manifestaciones posteriores.

Al tratarse de un estudio unicéntrico, nuestros resultados podrían no ser extrapolables a otras poblaciones, por lo que futuros estudios deberían contemplar un diseño multicéntrico e idealmente multinacional. A partir de lo observado en este estudio se podrían realizar futuros estudios con tamaños muestrales mejor calculados, en base a lo observado en el presente trabajo. También se puede realizar un seguimiento de los pacientes a más largo plazo, recogiendo detalladamente y de manera prospectiva la intensidad y frecuencia mensual de la cefalea después de cada tratamiento, para poder evaluar la respuesta de manera más fidedigna.

8.- CONCLUSIONES

La mayoría de los pacientes que fueron evaluados en la Unidad de Cefaleas por cefalea post-COVID precisaron tratamiento sintomático y preventivo. Los tratamientos sintomáticos más frecuentemente empleados fueron paracetamol y antiinflamatorios,

pese a que la proporción de pacientes que describió respuesta a ellos fue de menos de un 50%. Los triptanes fueron los fármacos sintomáticos en los que se describió una tasa de respuesta mayor, de en torno al 50%.

En el caso del tratamiento preventivo, el 76% de los pacientes precisó del mismo. Los tratamientos más frecuentemente empleados fueron la amitriptilina y los bloqueos anestésicos, que también fueron aquellos en los que la proporción de pacientes respondedores fue superior.

En nuestra muestra, la cefalea reportada por los pacientes fue similar a la descrita durante la fase aguda de la infección en la mayoría de los casos, siendo holocraneal, frontal, opresiva, intensa y frecuentemente acompañada de otros síntomas.

9.- BIBLIOGRAFIA:

1.- Gonzalez-Martinez A, Fanjul V, Ramos C, Serrano Ballesteros J, Bustamante M, Villa Martí A, 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*. 2021;28(10):3426–36.

2.- Fernández-de-Las-Peñas C, Navarro-Santana M, Gómez-Mayordomo V, Cuadrado ML, García-Azorín D, Arendt-Nielsen L, et al. Headache as an acute and post-COVID-19 symptom in COVID-19 survivors: A meta-analysis of the current literature. *Eur J Neurol* [Internet]. 2021 [citado el 8 de mayo de 2022];28(11):3820–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/ene.15040>

3.- López JT, García-Azorín D, Planchuelo-Gómez Á, García-Iglesias C, Dueñas-Gutiérrez C, Guerrero ÁL. Phenotypic characterization of acute headache attributed to SARS-CoV-2: An ICHD-3 validation study on 106 hospitalized patients. *Cephalalgia*. 2020;40(13):1432–42.
Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0333102420965146>

4.- García-Azorín D, Sierra Á, Trigo J, Alberdi A, Blanco M, Calcerrada I, et al. Frequency and phenotype of headache in COVID-19: a study of 2194 patients. *Sci Rep* [Internet]. 2021 [citado el 8 de mayo de 2022];11(1):14674. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34282206/>

5.- Moro E, Priori A, Beghi E, Helbok R, Campiglio L, Bassetti CL et al. The international European Academy of Neurology survey on neurological symptoms in patients with COVID-19 infection. *Eur J Neurol* 2020; 27: 1727-1737.

6.- Caronna E, Ballvé A, Llauradó A, Gallardo VJ, María Arton D, Lallana S, et al.

Headache: A striking prodromal and persistent symptom, predictive of COVID-19 clinical evolution. *Cephalalgia Int J Headache*. 2020;40(13):1410-21.

7.- Membrilla JA, de Lorenzo Í, Sastre M, Díaz de Terán J. Headache as a cardinal symptom of Coronavirus disease 2019: A cross-sectional study. *Headache [Internet]*. 2020 [citado 19 de mayo de 2022];60(10):2176-91. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/head.13967>

8.- Rocha-Filho PAS, Magalhães JE. Headache associated with COVID-19: Frequency, characteristics and association with anosmia and ageusia. *Cephalalgia [Internet]*. 2020;40(13):1443-51. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/0333102420966770>

9.- Hussein M, Fathy W, Eid RA, Abdel-Hamid HM, Yehia A, Sheemy MS, et al. Relative frequency and risk factors of COVID-19 related headache in a sample of Egyptian population: A hospital-based study. *Pain Med [Internet]*. 2021 [citado 19 de mayo de 2022];22(9):2092-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33544857/>

10.- Trigo J, García-Azorín D, Sierra-Mencía Á, Tamayo-Velasco Á, Martínez-Paz P, Tamayo E, et al. Cytokine and interleukin profile in patients with headache and COVID-19: A pilot, CASE-control, study on 104 patients. *J Headache Pain*. 2021;22(1):51.

11.- Porta-Etessam J, Matías-Guiu JA, González-García N, Gómez Iglesias P, Santos-Bueso E, Arriola-Villalobos P, et al. Spectrum of headaches associated with SARS-CoV-2 infection: Study of healthcare professionals. *Headache [Internet]*. 2020 [citado 19 de mayo de 2022];60(8):1697-704. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32666513/>

12.- Sampaio Rocha-Filho PA, Albuquerque PM, Carvalho LCLS, Dandara Pereira Gama M, Magalhães JE. Headache, anosmia, ageusia and other neurological symptoms in COVID-19: a cross-sectional study. *J Headache Pain [Internet]*. 2022 [citado 19 de mayo de 2022];23(1):2. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34979899/>

13.- Membrilla JA, Caronna E, Trigo-López J, González-Martínez A, Layos-Romero A, Pozo-Rosich P, et al. Persistent headache after COVID-19: Pathophysiology, clinic and treatment. *Neurology Perspectives [Internet]*. 2021 [citado 22 de mayo de 2022];1:S31-6. Disponible en: <https://www.elsevier.es/en-revista-neurology-perspectives-17-articulo-persistent-headache-after-covid-19-pathophysiology-S2667049621000685>

14.- Dearing L, Müller F, Sellner J. Headache with SARS-CoV-2 infection: A matter of concern. *Eur J Neurol [Internet]*. 2021;(ene.15084).

Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/ene.15084>

15.- Trigo J, García-Azorín D, Planchuelo-Gómez Á, Martínez-Pías E, Talavera B, Hernández-Pérez I, 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* [Internet]. 29 de julio de 2020 [citado 17 de agosto de 2020];21(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7388434/>

16.- Al-Hashel JY, Abokalawa F, Alenzi M, Alroughani R, Ahmed SF. Coronavirus disease-19 and headache; impact on pre-existing and characteristics of de novo: a cross-sectional study. *J Headache Pain*. 2021;22(1):97.

17.- Clinical Services, Systems. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021 [Internet]. *Who.int*. World Health Organization; 2021 [citado 22 de mayo de 2022].

Disponible en: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1

18.- Caronna E, Alpuente A, Torres-Ferrus M, Pozo-Rosich P. Toward a better understanding of persistent headache after mild COVID-19: Three migraine-like yet distinct scenarios. *Headache*. 2021;61(8):1277–80.

19.- Garcia-Azorin D, Layos-Romero A, Porta-Etessam J, Membrilla JA, Caronna E, Gonzalez-Martinez A, et al. Post-COVID-19 persistent headache: A multicentric 9-months follow-up study of 905 patients. *Cephalalgia* [Internet]. 2022 [citado 19 de mayo de 2022];3331024211068074.

Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35166156/>

20.- Sampaio Rocha-Filho PA, Voss L. Persistent headache and persistent anosmia associated with COVID-19. *Headache* [Internet]. 2020;60(8):1797–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/head.13941>

21.- Caronna E, Pozo-Rosich P. Headache as a Symptom of COVID-19: Narrative Review of 1-Year Research. *Current Pain and Headache Reports*. 2021;25(11):73.

22.- Dono F, Consoli S, Evangelista G, D'Apolito M, Russo M, Carrarini C, et al. New daily persistent headache after SARS-CoV-2 infection: a report of two cases. *Neurol Sci* [Internet]. 2021 [citado 19 de mayo de 2022];42(10):3965-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34264414/>

23.- Membrilla JA, Caronna E, Trigo-López J, González-Martínez A, Layos-Romero A, Pozo-Rosich P, et al. Persistent headache after COVID-19: Pathophysiology, clinic and

treatment. *Neurology Perspectives* [Internet]. 2021 [citado 22 de mayo de 2022];1:S31-6. Disponible en: <https://www.elsevier.es/en-revista-neurology-perspectives-17-articulo-persistent-headache-after-covid-19-pathophysiology-S2667049621000685>

24.- Vandembroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *Int J Surg* [Internet]. 2014 [citado 19 de mayo de 2022];12(12):1500-24. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25046751/>

25.- Diener HC, Tassorelli C, Dodick DW, Silberstein SD, Lipton RB, Ashina M, Becker WJ, Ferrari MD, Goadsby PJ, Pozo-Rosich P, Wang SJ, Mandrekar J; International Headache Society Clinical Trials Standing Committee. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of acute treatment of migraine attacks in adults: Fourth edition. *Cephalalgia*. 2019 May;39(6):687-710. doi: 10.1177/0333102419828967.

26.- Diener HC, Tassorelli C, Dodick DW, Silberstein SD, Lipton RB, Ashina M, Becker WJ, Ferrari MD, Goadsby PJ, Pozo-Rosich P, Wang SJ, Houle TT, Hoek TCVD, Martinelli D, Terwindt GM; International Headache Society Clinical Trials Committee. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of migraine attacks in episodic migraine in adults. *Cephalalgia*. 2020 Sep;40(10):1026-1044. doi: 10.1177/0333102420941839.

27.- Gonzalez-Martinez A, L Guerrero A, Gago-Veiga A B, García-Azorín D. Evaluation of Amitriptyline as a potential treatment for COVID-19 persistent headache. *International Headache Society- European Headache Federation*. 2020

28.- D V, Sharma A, Kumar A, Flora SJS. Neurological manifestations in COVID-19 patients: A meta-analysis. *ACS Chem Neurosci*. 2021;12(15):2776–97.

29.- Krymchantowski AV, Silva-Néto RP, Jevoux C, Krymchantowski AG. Indomethacin for refractory COVID or post-COVID headache: a retrospective study. *Acta Neurol Belg* [Internet]. 2022 [citado 19 de mayo de 2022];122(2):465-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34546559/>

30.- Sen.es. [citado 22 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.sen.es/pdf/2020/ManualCefaleas2020.pdf>

31.- Karadaş Ö, Öztürk B, Sonkaya AR, Taşdelen B, Özge A, Bolay H. Latent class cluster analysis identified hidden headache phenotypes in COVID-19: impact of pulmonary infiltration and IL-6. *Neurol Sci* [Internet]. 2021 [citado 19 de mayo de 2022];42(5):1665-73. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/global-literature-on->

[novel-coronavirus-2019-ncov/resource/pt/covidwho-1070860](https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-post-covid-19-condition)

32.- 2022 Viguera Editores S L. Epidemiología de la migraña en España y Latinoamérica: Neurología.com [Internet]. Neurologia.com. [citado 23 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.neurologia.com/articulo/2019266>

33.- Enfermedad por coronavirus (COVID-19): afección posterior a la COVID-19 [Internet]. Who.int. [citado 23 de mayo de 2022]. Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-post-covid-19-condition](https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-post-covid-19-condition)

34.- Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, Atzeni F, Häuser W, Fluß E, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. Ann Rheum Dis [Internet]. 2017 [citado 23 de mayo de 2022];76(2):318-28. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27377815/>

35.- Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. Lancet [Internet]. 2018 [citado 23 de mayo de 2022];391(10128):1357-66. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)32802-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(17)32802-7)

36.- Bryson HM, Wilde MI. Amitriptyline: A review of its pharmacological properties and therapeutic use in chronic pain states. Drugs Aging [Internet]. 1996;8(6):459-76. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2165/00002512-199608060-00008>

10.- ANEXOS:

9. Headache attributed to infection

9.1 Headache attributed to intracranial infection

- 9.1.1 Headache attributed to bacterial meningitis or meningoencephalitis
 - 9.1.1.1 Acute headache attributed to bacterial meningitis or meningoencephalitis
 - 9.1.1.2 Chronic headache attributed to bacterial meningitis or meningoencephalitis
 - 9.1.1.3 Persistent headache attributed to past bacterial meningitis or meningoencephalitis
- 9.1.2 Headache attributed to viral meningitis or encephalitis
 - 9.1.2.1 Headache attributed to viral meningitis
 - 9.1.2.2 Headache attributed to viral encephalitis
- 9.1.3 Headache attributed to intracranial fungal or other parasitic infection
 - 9.1.3.1 Acute headache attributed to intracranial fungal or other parasitic infection
 - 9.1.3.2 Chronic headache attributed to intracranial fungal or other parasitic infection
- 9.1.4 Headache attributed to localized brain infection

9.2 Headache attributed to systemic infection

- 9.2.1 Headache attributed to systemic bacterial infection
 - 9.2.1.1 Acute headache attributed to systemic bacterial infection
 - 9.2.1.2 Chronic headache attributed to systemic bacterial infection
- 9.2.2 Headache attributed to systemic viral infection
 - 9.2.2.1 Acute headache attributed to systemic viral infection
 - 9.2.2.2 Chronic headache attributed to systemic viral infection
- 9.2.3 Headache attributed to other systemic infection
 - 9.2.3.1 Acute headache attributed to other systemic infection
 - 9.2.3.2 Chronic headache attributed to other systemic infection

Anexo 1. ICHD-3 sección 9: Cefalea atribuida a infección

9.2.2 Cefalea atribuida a infección vírica sistémica

Descripción

Cefalea ocasionada por y que se manifiesta en asociación con otros síntomas y signos clínicos de infección vírica sistémica, en ausencia de meningitis o meningoencefalitis.

Criterios diagnósticos

- A. Cefalea de cualquier duración que cumple el criterio C.
- B. Las dos características siguientes:
 - 1. Se ha diagnosticado infección vírica sistémica.
 - 2. No se ha demostrado afectación meníngea ni encefálica.
- C. La causalidad queda demostrada mediante al menos dos de los siguientes:
 - 1. La cefalea desarrolla en relación temporal con el inicio de la infección vírica sistémica.
 - 2. La cefalea ha empeorado de manera significativa simultáneamente con el agravamiento de la infección vírica sistémica.
 - 3. La cefalea ha mejorado de manera significativa simultáneamente con la mejora o remisión de la infección vírica sistémica.
 - 4. La cefalea presenta una o ambas de las características siguientes:
 - a) Dolor difuso;
 - b) Intensidad moderada o severa.
- D. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la ICHD-III

9.2.2.1 Cefalea aguda atribuida a infección vírica sistémica

Criterios diagnósticos

- A. Cefalea que cumple los criterios de la 9.2.2 Cefalea atribuida a infección vírica sistémica y el criterio C.
- B. La infección vírica sistémica continúa activa o acaba de resolverse.
- C. Presencia de cefalea durante menos de 3 meses.

Anexo 2. Criterios diagnósticos de cefalea atribuida a infección vírica sistémica aguda

