Universidad Rey Juan Carlos

TESIS DOCTORAL

Variables Asociadas a la Calidad del Sueño en Pacientes con Cefalea Tensional Crónica

Autor

Mª ELENA BENITO GONZÁLEZ

Directores

Dr. D. César Fernández de las Peñas

Dr. D. Ricardo Ortega Santiago

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

2019

AGRADECIMIENTOS

Sin duda el mayor responsable de que esta tesis haya visto la luz, es mi director, César Fernández de las Peñas, él sabía que yo podría embarcarme con éxito en esta aventura, antes incluso de que yo misma lo supiera. A partir de ahí su apoyo, presencia, esfuerzo y saber hacer han estado conmigo cada día, guiándome en este camino, siendo para mí un mentor, no sólo en lo profesional, sino también en lo vital. Nadie podría imaginar, hasta trabajar con él codo con codo, que su talento es sólo superado por su calidad humana, su sentido del compañerismo y el valor de la familia.

A su vez, quisiera manifestar mi agradecimiento por la disposición y apoyo del Dr. Lars Arendt-Nielsen y del Laboratorio para el Estudio Experimental del Dolor [Sensory Motor Interaction (SMI)] de la Universidad de Aalborg (Dinamarca), determinantes para la ejecución de esta tesis doctoral.

Gracias al Departamento de Fisioterapia, Terapia Ocupacional, Rehabilitación y Medicina Física de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Rey Juan Carlos, a los departamentos de Neurología del Hospital Universitario Fundación Alcorcón, del Hospital Universitario Gregorio Marañón, del Hospital Rey Juan Carlos, del Hospital Clínico Universitario de Valladolid y del Hospital Nuestra Señora de Sonsoles, emplazamientos donde se han llevado a cabo los estudios presentados en esta tesis, y al Departamento de Biomecánica, Medicina y Rehabilitación del Aparato Locomotor de la facultad de medicina de Ribeirão Preto por su colaboración. Gracias a todos los neurólogos encargados del diagnóstico y reclutamiento de los suejtos, y a los pacientes, principales protagonistas de este trabajo.

Gracias a Silvia por todo el tiempo que sé que has dedicado al análisis de muestras. Gracias María por el increíble trabajo que has hecho con la recogida y recopilación de los datos de los pacientes; gracias por ayudarme en todo momento y ponerme al día con cuanto he necesitado. Gracias José Luis, porque contigo mi relación con la estadística ha empezado a tener sentido. Gracias Ricardo, mi otro director de tesis, porque cuando me he bloqueado, hablarlo contigo siempre me ha hecho ver las cosas con sencillez, simplificando y con otra perspectiva. Y gracias a todos los compañeros del departamento, porque cada día con vuestro ejemplo y, sobre todo, con la confianza depositada en mí, me habéis hecho creer que era capaz de afrontar este reto. Gracias Vicen, por tu apoyo incondicional, por ser la luz de mi vida cuando en ocasiones sólo veo oscuridad, por ver el final del camino siempre antes que yo y recordarme que puedo hacer todo lo que me proponga si realmente es mi sueño, por ser mi pareja, mi amigo, mi ejemplo a seguir. Gracias a mis padres, por haberme dado todo lo que necesitaba para poder avanzar en la vida, por haberme enseñado el valor del esfuerzo y el trabajo duro.

Muchísimas gracias a todos.

"A hundred times a day I remind myself that my inner and outer life depend on the labors of other men, living and dead, and that I must exert myself in order to give in the measure as I have received and am still receiving"

Albert Einstein

RESUMEN

Introducción. La relación entre el sueño y el dolor de cabeza se conoce desde hace más de un siglo. Los dolores de cabeza y los problemas de sueño son dos de los motivos más frecuentes de consulta en la práctica clínica. La cefalea tensional en su forma más severa, la cefalea tensional crónica, afecta al 2-3% de la población y puede ser muy discapacitante. Las alteraciones del sueño pueden desencadenar ataques en casos de cefalea tensional episódica y complicar y exacerbar el dolor de cabeza. En el caso de la cefalea tensional crónica se ha visto que la mayoría de los pacientes que la padecen también sufren de insomnio y se postula que alteraciones del sueño pueden contribuir de manera importante a la progresión de la forma episódica a la crónica. Además, otras condiciones psiquiátricas como la ansiedad y la depresión se presentan de manera concomitante en los pacientes y contribuyen a complicar aún más el diagnóstico y el tratamiento. Las respuestas de hiperalgesia desencadenadas por ansiedad, depresión y alteraciones del sueño, a su vez serían responsables de procesos de sensibilización a nivel del sistema nervioso central, en caso de mantenerse de manera prolongada en el tiempo, facilitando también el paso de la cefalea tensional de su forma episódica a su forma crónica. La interacción de todas estas condiciones estaría contribuyendo, por tanto, al establecimiento y mantenimiento de la sensibilización central. Por todo ello una mejor comprensión de las asociaciones potenciales entre depresión, ansiedad, dolor de cabeza y calidad del sueño en sujetos con cefalea tensional crónica podría ayudar a los profesionales a establecer mejores enfoques terapéuticos.

Objetivo. Dado que no hay estudios que hayan investigado las variables relacionadas con la calidad del sueño en pacientes con cefalea tensional crónica longitudinalmente, el propósito de este estudio fue investigar las variables asociadas a la calidad del sueño en

una cohorte de pacientes con cefalea tensional crónica, en el inicio (diseño transversal) y al año de seguimiento (diseño longitudinal).

Métodos. Ciento ochenta (n=180) sujetos con cefalea tensional crónica participaron en la parte transversal del estudio y 135 en la parte longitudinal (al año). Se confeccionó un diario de 4 semanas para recoger las características clínicas de los dolores de cabeza, tanto al inicio como el seguimiento al año. La calidad del sueño también fue evaluada al inicio y al año mediante el cuestionario de Pittsburgh (en inglés PSQI - Pittsburgh Sleep Quality Index). También se recopilaron, sólo en el inicio, medidas relativas a ansiedad y depresión (en inglés HADS - Hospital Anxiety and Depression Scale), discapacidad percibida ocasionada por la cefalea (en inglés HDI - Headache Disability Inventory), calidad de vida (SF-36-Short Form-36 questionnaire) y umbrales de dolor a la presión (UDPs) en zonas trigeminales, extratrigeminales y periféricas. Se llevaron a cabo dos análisis de regresión jerárquica para determinar las asociaciones entre las variables y la calidad del sueño al inicio y al año de seguimiento.

Resultados. Al inicio se observaron correlaciones positivas entre la calidad del sueño, la intensidad, frecuencia, la duración de los dolores de cabeza, discapacidad percibida a nivel físico y emocional y la depresión. Los análisis de regresión jerárquica mostraron que la depresión y la discapacidad percibida asociada a la cefalea en su dimensión emocional explicaban el 27,5% de la varianza en la calidad del sueño al inicio (r^2: 0,262; F=23,72; P<0,001). Al año, la calidad del sueño se asoció de forma significativa con la discapacidad percibida del dolor de cabeza, depresión, UDPs en zonas distantes, y las dimensiones de vitalidad y salud mental recogidas en el cuestionario SF-36.

Los análisis de regresión revelaron que la vitalidad, UDPs en el segundo metarcapiano y en el cuello contribuían a explicar en un 30,0% la varianza en la calidad del sueño al año de seguimiento (r^2: 0,269; F=9.71; P<0,001).

Conclusiones. Parece que la calidad del sueño exhibe una interacción compleja en los individuos con cefalea tensional crónica, ya que la depresión y la discapacidad percibida a nivel emocional se asocian a la calidad del sueño al inicio, mientras que la vitalidad y los UDP se asocian a la calidad del sueño al año de seguimiento.

Palabras clave. Cefalea tensional, calidad del sueño, depresión, discapacidad percibida, dolor a la presión (tensión type headache, sleep quality, depression, burden, pressure pain).

ÍNDICE

GLOSARIO **13**

ÍNDICE DE TABLAS **15**

ÍNDICE DE FIGURAS **17**

INTRODUCCIÓN **19**

1. Cefalea Tensional **21**

1.1. Concepto y clasificación de la cefalea tensional 21

1.2. Prevalencia e incidencia de la cefalea tensional 24

1.3. Gasto socio-económico y discapacidad por la cefalea tensional 27

1.4. Alteración procesamiento nociceptivo: bases neurofisiológicas 29

1.4.1 Sensibilización de nociceptores musculares periféricos 29

1.4.2. Sensibilización de neuronas de segundo orden y núcleo trigémino-cervical 31

1.4.3. Cambios plásticos estructurales en el encéfalo 34

1.5. Alteración del procesamiento nociceptivo en cefalea tensional 35

1.6. Modelos de dolor para la cefalea tensional 37

1.6.1. Integración de impulsos aferentes nociceptivos 37

1.6.2. Sensibilización central en cefalea tensional crónica 37

1.6.3. Estructuras responsables de la liberación de sustancias algógenas 40

1.6.4. Puntos gatillo miofasciales y sensibilización: modelo actual de dolor 41

2. Bases Conceptuales del Sueño **43**

2.1. Definición, funciones del sueño 44

2.2. Arquitectura del sueño 45

2.3. Sustrato anatómico del sueño 51

2.3.1. Sustrato anatómico del sueño REM 52

2.3.2. Sustrato anatómico del sueño NREM 52

2.3.3. Glándula pineal: melatonina y ritmos circadianos 53
2.4. Neurotransmisores implicados en la regulación del sueño 53
2.4.1. Neurotransmisores excitadores 55
2.4.2. Neurotransmisores inhibidores 59
2.4.3. Neurotransmisores moduladores 61
2.5. Modelo de transición sueño-vigilia 64
2.6. Cefaleas y alteración del sueño: posibles formas de asociación 67
2.6.1. Datos epidemiológicos 70
2.6.2. Paradigmas de relación cefaleas-alteración del sueño 70
2.6.3. Modelos de relación bidireccional cefalea-alteraciones del sueño 73
3. Depresión y Ansiedad en las Cefaleas 82
3.1. Datos epidemiológicos 86
3.2. Modelos de relación cefalea-alteraciones del sueño-depresión 89
3.2.1. Neuroanatomía de la depresión 89
3.2.2. Principales neurotransmisores implicados en la depresión 92
3.3. Modelos de relación cefalea-alteraciones del sueño-ansiedad 94
3.3.1. Neuroanatomía de la ansiedad 96
3.3.2. Neuroquímica de la ansiedad 99
JUSTIFICACIÓN 103
HIPÓTESIS Y OBJETIVO 107
MÉTODOS 111
1. Participantes 113
1.1. Diseño del estudio 113
1.2. Criterios de Inclusión 113
1.3. Criterios de Exclusión 114

2. Procedimientos Éticos 114

3. Procedimiento de Actuación 115

4. Herramientas de Valoración 116

4.1. Calidad del Sueño (Pittsburgh Sleep Quality Index) 116

4.2. Diario de Cefaleas 117

4.3. Discapacidad Percibida (Headache Disability Inventory) 118

4.4. Ansiedad-Depresión (Hospital Anxiety and Depression Scale) 119

4.5. Calidad de Vida (Cuestionario SF-36) 120

4.6. Umbrales de Dolor a la Presión (Algometría) 121

4.6.1. Músculo temporal 122

4.6.2. Segundo metacarpiano 123

4.6.3. Tibial anterior 124

4.6.4. Articulación interapofisaria C5-C6 124

5. Análisis Estadístico 125

RESULTADOS 127

1. Características de la Muestra 129

2. Datos al inicio: Diseño Transversal 129

3. Datos al seguimiento: Diseño Longitudinal 134

DISCUSIÓN 139

1. Hallazgos del Estudio 141

1.1. Características del dolor de cabeza y calidad del sueño 141

1.2. Factores emocionales y calidad del sueño 143

1.3. Umbrales de dolor a la presión y calidad de sueño 144

2. Implicaciones Clínicas 146

3. Fortalezas y Limitaciones del Estudio 155

4. Futuras Líneas de Investigación 159

CONCLUSIONES 161

BIBLIOGRAFÍA 165

ANEXOS 221

Anexo 1. Consentimiento Informado 223

Anexo 2. Cuaderno de Recogida de Datos 226

Anexo 3. Cuestionario de Calidad del Sueño 231

Anexo 4. Cuestionario de Discapacidad (HDI) 234

Anexo 5. Cuestionario de Ansiedad y Depresión (HADS) 237

Anexo 6. Cuestionario de Calidad de Vida SF-36 240

GLOSARIO

Ach	Acetilcolina
ATP	Adenosín Trifosfato
CRH	Corticotrophin Releasing Hormone (hormona liberadora de corticotropina)
ECG	Electrocardiografía/Electrocardiograma
EEG	Electroencefalografía/Electroencefalograma
EMG	Electromiografía/Electromiograma
GABA	Acido Gamma Aminobutírico
GBD	Global Burden Disease
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HADS-A	Hospital Anxiety and Depression Scale (Ansiedad)
HADS-D	Hospital Anxiety and Depression Scale (Depresión)
HDI	Headache Disability Inventory
HDI-E	Headache Disability Inventory (Emocional)
HDI-P	Headache Disability Inventory (Físico)
ICHD	International Classification of Headache Disorders
ICSD	International Classification of Sleep Disorders
IHS	International Headache Society
MOR	Movimientos Oculares Rápidos
N3	Sueño ondas lentas (estadio III+estadio IV)
NMOR	No Movimientos Oculares Rápidos
NO	Óxido Nítrico
NPP	Núcleo Pedúnculo Pontino
NPRS	Escala Numérica de Dolor

NREM	Non Rapid Eye Movements (No movimientos oculares rápidos)
NRPO	Núcleo Reticularis Pontis Oralis
NSQ	Núcleo Supraquiasmático
PGM	Punto Gatillo Miofascial
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index
RAS	Reticular Activating System (Sistema Reticular Activador)
REM	Rapid Eye Movements (movimientos oculares rápidos)
SF-36	Short Form-36 Questionnaire
SGPA	Sustancia Gris Periacueductal
SNC	Sistema Nervioso Central
TCA	Tricyclic Antidepressants (Antidepresivos tricíclicos)
TPLD	Tegmento Pontino Laterodorsal
UDP	Umbral de Dolor a la Presión

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación y criterios diagnósticos de la cefalea tensional..... 23

Tabla 2. Reseña histórica de los estudios sobre fisiología del sueño 44

Tabla 3. Neurotransmisores del sueño..... 54

Tabla 4. Dolores de cabeza y sus trastornos de sueño asociados 73

Tabla 5. Hipótesis de diferentes respuestas del sistema nervioso al incremento del estrés 84

Tabla 6. Neurotransmisores implicados en la ansiedad..... 100

Tabla 7. Datos demográficos y clínicos de la muestra al inicio 130

Tabla 8. Variables demográficas y coeficientes de correlación para aquellas variables asociadas a la calidad del sueño al inicio del estudio (n=180)..... 131

Tabla 9. Análisis de regresión logística para las variables predictoras de la calidad de sueño al inicio (r^2= 27.5%)..... 133

Tabla 10. Variables demográficas y coeficientes de correlación para aquellas variables asociadas a la calidad del sueño al año (n=135)..... 135

Tabla 11. Análisis de regresión logística para las variables predictoras de la calidad de sueño al año (r^2= 30.0%) 137

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Alteración del procesamiento nociceptivo en la cefalea tensional 39

Figura 2. Modelo de dolor para la cefalea tensional 41

Figura 3. Arquitectura del sueño 49

Figura 4. Estructuras anatómicas relacionadas con el sueño..... 52

Figura 5. Modelo de Widmaier 66

Figura 6. Constructo de las disfunciones del sueño 68

Figura 7. Estructuras clave implicadas en sueño y cefaleas. 81

Figura 8. Modelo biopsicosocical asociado a las cefaleas primarias 83

Figura 9. Interacción norepinefrina, serotonina, dopamina..... 93

Figura 10. Algómetro digital (Somedic AB® Farsta) 121

Figura 11. Medición con algómetro sobre músculo temporal..... 123

Figura 12. Medición con algómetro sobre el segundo metacarpiano..... 123

Figura 13. Medición con algómetro sobre tibial anterior..... 124

Figura 14. Medición con algómetro sobre C5-C6..... 124

Figura 15. Contribución de cada variable al modelo al inicio del estudio 132

Figura 16. Contribución de cada variable al inicio al modelo a los 12 meses 136

Figura 17. Diario de cefaleas (monitorización diaria en relación a los factores precipitantes) 148

Figura 18. Algoritmo de manejo del dolor de cabeza relacionado con el sueño..... 149

Introducción

1. Cefalea Tensional

El dolor de cabeza es uno de los tipos de dolor más frecuentes, y constituye uno de los trastornos neurológicos más prevalentes (GBD, 2015). En conjunto, las cefaleas se pueden clasificar en primarias o secundarias (IHS, 2013; IHS, 2018). En las llamadas cefaleas secundarias, el dolor de cabeza es síntoma de una enfermedad o lesión subyacente, que en ocasiones puede ser grave o incluso letal. En las cefaleas primarias, la etiología y patogenia son en gran parte desconocidas, y el problema se centra en el propio dolor (Jensen & Rasmussen, 2004). Dentro de las cefaleas primarias, las dos con mayor impacto epidemiológico son la migraña y la cefalea tensional, sobre todo esta última.

1.1. Concepto y clasificación de la cefalea tensional

La tercera edición de la "Clasificación Internacional de las Cefaleas" en su versión beta (ICHD-3 beta), elaborada por la International Headache Society (IHS, 2013), incluye la cefalea tensional entre las llamadas cefaleas primarias. Esta clasificación ha sido recientemente confirmada y mejorada por la ICHD-3 en su versión definitiva de 2018 (IHS, 2018). El bloque de las cefaleas primarias está integrado por un conjunto de cefaleas que no se atribuyen a lesión estructural u otra enfermedad, y que se distinguen entre sí por su expresión clínica. Para la cefalea tensional, los criterios diagnósticos establecidos requieren la repetición o la persistencia de dolores de cabeza con, al menos, dos de las siguientes características: a) localización bilateral; b) calidad opresiva o de tirantez (no pulsátil); c) intensidad ligera o moderada, y d) ausencia de agravamiento con actividad física. Por otro lado, durante los episodios de dolor deben faltar algunos síntomas habituales de la migraña, como náuseas o vómitos. En cambio, sí puede haber fotofobia

o fonofobia, aunque no ambos síntomas de forma simultánea. Esto se permite sobre todo en la forma crónica de la cefalea tensional (IHS, 2013; IHS, 2018).

Durante décadas se ha considerado que los factores musculares podrían tener importancia en la cefalea tensional. De hecho, la primera edición de la "Clasificación Internacional de las Cefaleas" (IHS, 1988) ya separó a los pacientes con o sin trastornos de los músculos peri-craneales. Se sugería que la palpación manual, la algometría de presión o la electromiografía (EMG) podrían servir para diferenciar ambos tipos, pero sólo la palpación manual se ha mostrado útil en la clasificación de los pacientes. De este modo, la tercera edición de la "Clasificación Internacional de las Cefaleas" mantiene únicamente la palpación manual como medio de clasificación, distinguiendo así entre cefalea tensional con hipersensibilidad peri-craneal y sin hipersensibilidad peri-craneal (IHS, 2013; IHS, 2018). La sensibilidad peri-craneal se distingue mediante la palpación manual con movimientos giratorios y una presión firme (preferentemente con ayuda de un palpómetro) con los dedos índice y el corazón sobre los músculos frontal, temporal, masetero, pterigoideo, esternocleidomastoideo, esplenio y trapecio. La sensibilidad de cada punto se mide en una escala de 0 a 3, según la respuesta dolorosa manifestada por el paciente (Langemark & Olesen, 1987).

Otro criterio de clasificación de la cefalea tensional se basa en el patrón temporal. La primera edición de la "Clasificación Internacional de las Cefaleas" (IHS, 1988) introdujo la distinción entre una forma episódica y una crónica. La ICHD-3 beta (IHS, 2013) lo ha mantenido y la ICHD-3 ratificado (IHS, 2018), pero dentro de la forma episódica se ha optado por diferenciar dos subtipos, episódica infrecuente (< 1 día por mes) y episódica frecuente (≥ 1 día por mes pero < 15 días por mes, durante al menos 3 meses). La cefalea tensional episódica infrecuente apenas tiene impacto en la persona y apenas genera consultas en los servicios sanitarios. Sin embargo, los pacientes afectados

por cefalea tensional episódica frecuente sí sufren discapacidad y requieren tratamiento. La cefalea tensional crónica (≥ 15 días por mes de promedio, durante al menos 3 meses) siempre se asocia a discapacidad y tiene repercusiones socioeconómicas importantes. La clasificación y criterios diagnósticos de la cefalea tensional se muestran a continuación en la **tabla 1**.

*Cefalea tensional episódica (infrecuente y frecuente) **

A. Al menos deben registrarse 10 episodios durante <1 día por mes (episódica infrecuente) o durante ≥1 día pero <15 días por mes (episódica frecuente) que cumplan los criterios B-D
B. Cefalea con duración de 30 minutos a 7 días.
C. Al menos dos de las siguientes cuatro características:
    1. Localización bilateral.
    2. Calidad opresiva o tensiva (no pulsátil).
    3. Intensidad leve o moderada.
    4. No empeora con la actividad física habitual, como andar o subir escaleras.
D. Ambas características siguientes:
    1. Sin náuseas ni vómitos.
    2. Puede asociar fotofobia o fonofobia (no ambas).
E. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la ICHD-3.

Cefalea tensional crónica

A. Cefalea que se presenta de media ≥15 días al mes durante más de 3 meses (≥180 días por año) y cumplen los criterios B-D.
B. Duración de minutos a días, o sin remisión.
C. Al menos dos de las siguientes cuatro características:
    1. Localización bilateral.
    2. Calidad opresiva o tensiva (no pulsátil).
    3. De intensidad leve o moderada.
    4. No empeora con la actividad física habitual, como andar o subir escaleras.
D. Ambas de las siguientes:
    1. Solamente una de fotofobia, fonofobia o náuseas leves.
    2. Ni náuseas moderadas o intensas ni vómitos.
E. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la ICHD-3.

Tabla 1. Clasificación y criterios diagnósticos de la cefalea tensional
(3ª Edición de la Clasificación Internacional de las Cefaleas (ICHD-3), 2018)
* Cada uno de estos tipos de cefalea tensional se puede subdividir en formas asociadas o no asociadas a hipersensibilidad peri-craneal.

La cefalea tensional crónica aparece como resultado de la evolución natural de una cefalea tensional episódica mantenida en el tiempo, cuando los episodios de dolor se hacen más frecuentes o, incluso, diarios. Los mecanismos patogénicos de la cefalea tensional no son bien conocidos. Se ha propuesto que los factores periféricos tendrían un papel predominante en la cefalea episódica, mientras que mecanismos nociceptivos del sistema nervioso central (sensibilización central) asumirían mayor relevancia en la cefalea tensional crónica. Asimismo, estudios observacionales sugieren que alteraciones del sueño constituyen un factor de riesgo no sólo en la aparición de un nuevo episodio de cefalea tensional sino en la progresión de la cefalea tensional episódica a la crónica (Jeanetta et al., 2015) (ver apartados posteriores).

1.2. Prevalencia e incidencia de la cefalea tensional

Como ya se ha comentado, dentro de las cefaleas primarias las dos con mayor impacto epidemiológico son la migraña y la cefalea tensional, sobre todo esta última. La Organización Mundial de la Salud (OMS) incluye estos dos tipos de cefalea entre los diez problemas de salud más discapacitantes para ambos sexos (Stovner et al., 2007).

La cefalea tensional y la migraña son las cefaleas primarias más frecuentes, afectando a un 80% de la población general (Schramm et al., 2013). La cefalea tensional es la cefalea primaria más prevalente a nivel mundial (Stovner et al., 2007) y su forma crónica es uno de los tipos de cefalea más descuidados en su tratamiento (Bendtsen & Jensen, 2006).

La prevalencia de la cefalea tensional es muy heterogénea: sus porcentajes varían de un 20,7% a un 63% (Rasmussen et al., 1991; Gobel et al., 1994; Katsarava et al., 2009; Vukovic et al., 2010) y en su forma crónica entre un 0,5% a un 4,8% (Lavados et al., 1998; Schwartz et al., 1998; Lu et al., 2001; Lyngberg et al., 2005a; Russell et al., 2005; Russell

et al., 2006; Queiroz et al., 2009; Robbins et al., 2010; Ayzenberg et al., 2012; Ertas et al., 2012; Yoon et al., 2012; Yu et al., 2012; Ferrante et al., 2013). La variación de estos porcentajes es debido a la diferencia de edad, los cuestionarios empleados para la recogida de datos, los rasgos raciales, el diseño del estudio y entorno de los pacientes.

Existen múltiples estudios de prevalencia de la cefalea tensional realizados sobre diferentes poblaciones. La prevalencia anual de cefalea tensional en estudios realizados en Europa y América varía entre un 2,9% y un 4,7% (Mitsikostas et al., 1996; Scher et al., 1998; Castillo et al., 1999; Pascual et al., 2001; Lanteri-Minet et al., 2003). Otro estudio determinó una prevalencia del 47% para el dolor de cabeza en general, 10% para migraña, 38% para la cefalea tensional y 3% para la cefalea crónica recurrente (Stovner et al., 2007). No obstante, la prevalencia a lo largo de la vida fue un poco más alta, aproximadamente un 66% para cualquier tipo de cefalea, 14% para la migraña, 46% para cefalea tensional y 3,4% para la cefalea crónica recurrente (Stovner et al., 2007). A su vez, en población rusa, Ayzenberg et al. (2012) observaron relación entre el bajo nivel socioeconómico, género femenino, obesidad y una edad mayor de cuarenta años con la cefalea. La prevalencia de migraña a un año se estableció en un 20,8%, y la de la cefalea tensional en un 30,8%. En Turquía, la prevalencia de migraña fue de un 12,4%, y la de la cefalea tensional de un 9,5% (Ertas et al., 2012). Yoon et al. (2012) establecieron una prevalencia de cefaleas en la población alemana, de frecuencia menor a quince días por mes en el 55% de los sujetos, siendo un 12,5% migraña episódica y un 11,9% al conjunto de migraña episódica y cefalea tensional episódica. En referencia a la prevalencia encontrada en los sujetos con una frecuencia mayor a los quince días por mes, la observaron en un 2,6% de los sujetos, de los cuales un 1,1% correspondía a migraña crónica, 0,5% a cefalea tensional crónica y 10% a cefalea crónica recurrente. En referencia a la población china, Yu et al. (2012) establecieron la prevalencia anual en un

23,8%, siendo el porcentaje de migraña del 9,3%, el de cefalea tensional del 10,8% y el de cefalea crónica recurrente del 10%. La prevalencia en la población general en Italia es de un 19,4% de cefalea tensional, constituyendo un 9% cefalea tensional infrecuente, 9,8% cefalea tensional frecuente y 0,6% cefalea tensional crónica (Ferrante et al., 2013). Seyed Saadat et al. (2014) observaron que, dentro de la población iraní, la prevalencia de las cefaleas crónicas recurrentes se estimaba en un 68% en las mujeres, y encontraron a su vez diferencias en relación a la edad, educación, estado civil e índice de masa corporal.

Las mujeres sufren una afectación ligeramente mayor en la cefalea tensional (ratio 5:4 mujer/hombre) (Schramm et al., 2013). En las cefaleas tensionales crónicas, también la prevalencia procedente de varios estudios, indica una afectación mayor en las mujeres (Lavados et al., 1998; Schwartz et al., 1998; Russell et al., 2005; Russell et al., 2006). Este tipo de cefalea es poco común en edades comprendidas entre los 12 y 14 años; su prevalencia aumenta hasta los 39 años, descendiendo en ambos sexos tras esta edad (Russell et al., 2006). A su vez, es una de las cefaleas crónicas diarias más comunes, de acuerdo con estudios clínicos y poblacionales (Wang et al., 2000; Lu et al., 2001; Dong et al., 2012; Seyed Saadat et al., 2014).

Los datos de incidencia de la cefalea tensional, son más difíciles de determinar y los resultados de los estudios son algo inciertos. Un estudio epidemiológico danés encontró incidencia anual de cefalea tensional episódica frecuente de 14,2 por 1000 habitantes, con una ratio mujer/varón de 3:1 (Lyngberg et al., 2005b). En un estudio prospectivo alemán, la incidencia de cefalea tensional crónica fue del 14% (Katsarava et al., 2004). En este estudio, la frecuencia de los días de ataque y el uso de medicamentos fueron los principales factores de riesgo para la cronificación.

1.3. Gasto socio-económico y discapacidad por la cefalea tensional

Stovner et al. (2007) concluyeron que tanto la cefalea tensional como la migraña generan grandes niveles de discapacidad y repercusiones socioeconómicas. Rasmussen (1999) encontró que el 60% de los sujetos con cefalea tensional presentan importantes limitaciones funcionales y laborales. Además, se ha podido comprobar que la calidad de vida está afectada en los pacientes con cefalea (Melitiche et al., 2001; Van Suijlekom et al., 2003).

Existen múltiples estudios que han indagado los costes económicos que conlleva padecer cefalea (Hu et al., 1999; Linde & Dahlof, 2004; Hamelsky et al., 2005; Lucas et al., 2005). Aunque el estudio de Lucas et al. (2005) encontró que el gasto derivado de la cefalea tensional fue mayor que el de la migraña, son pocos los estudios que han investigado los costes ocasionados de forma aislada por la cefalea tensional. Dos estudios daneses han mostrado que el número de días de trabajo perdidos por la cefalea tensional es tres veces superior a los días de trabajo que se pierden por la migraña (Rasmussen et al., 1992a; Lyngberg et al., 2005b). A su vez, se ha encontrado que los costes indirectos de la cefalea en general son muy superiores a los provocados por la migraña sola, indicando que los costes de las cefaleas no migrañosas (como la cefalea tensional) pueden superar a los de la migraña (Berg & Stovner, 2005). Sin embargo, se necesitan más estudios para determinar los gastos reales que la cefalea tensional genera en la sociedad.

Debido a los dolores de cabeza más frecuentes, síntomas asociados y condiciones comórbidas, los pacientes con cefalea crónica diaria, suelen utilizar los servicios de atención médica con más frecuencia que los pacientes con cefalea episódica (Buse et al., 2010; Blumenfeld et al., 2011).

El uso más frecuente de los servicios de salud por estos pacientes, supone una mayor carga económica para el propio individuo y también para la sociedad (Lanteri-Minet,

2014). Estos sistemas de atención sanitaria se ven afectados en distinta medida dependiendo del país, debido al uso de la atención médica que requieren los pacientes con dolor de cabeza. El impacto puede reflejarse a nivel de distintas entidades según si el acceso es a médicos y/u hospitales del sistema, seguros médicos o personales (Lipton et al., 2003; Sanderson et al., 2013). A la hora de hablar de carga económica, hay que tener en cuenta que el coste relacionado con el dolor de cabeza está compuesto por el uso de los recursos sanitarios (costes directos) y la pérdida de productividad (costes indirectos) (Lanteri-Minet, 2014).

El coste anual total estimado en China ocasionado por aquellas cefaleas primarias, incluyendo la migraña, la cefalea tensional y la cefalea crónica diaria, fue de 672,7 mil millones de yuanes chinos (98,106 mil millones de dólares), representando el 2,24% del producto interior bruto del país (PIB) (Yu et al., 2012). Sólo en el Reino Unido, el coste del dolor de cabeza se estima en alrededor de 10 mil millones de dólares por año. En este país, se pierden 25 millones de días de trabajo o días de escuela cada año debido a las cefaleas. Esos días laborales perdidos se atribuyen a unos 8 millones de pacientes con migraña, que es más que el número de personas con otras enfermedades relevantes, como diabetes o asma (Luna, 2016).

Se cree que el coste de la cefalea es de unos 44.000 millones de dólares (40.000 millones de euros) en Europa y, por supuesto, no es sólo un problema europeo (Di Luca et al., 2011); de hecho, el coste indirecto de los días de trabajo perdidos por dolor de cabeza se estima en más de 20 mil millones de dólares en los EE.UU., con lo que el coste total de la cefalea, sumando los costes directos, superaría los 31 mil millones de dólares (Hawkins et al., 2008).

1.4. Alteración procesamiento nociceptivo: bases neurofisiológicas

1.4.1 Sensibilización de nociceptores musculares periféricos

Mendell y Wall (1965) determinaron que para que se establezca un proceso de sensibilización del sistema nervioso central (SNC) es necesaria la presencia de un input nociceptivo periférico duradero. Los receptores sensoriales del dolor (nociceptores) son terminaciones periféricas de fibras aferentes primarias de pequeño diámetro Aδ y C denominadas terminaciones nerviosas libres. La característica esencial de un nociceptor es su capacidad para distinguir entre estímulo inocuo y estímulo nocivo. Esto se debe al hecho de que los nociceptores se activan con estímulos de una determinada intensidad, mientras que no responden o responden irregularmente a estímulos de intensidad baja (Besson, 1987). El umbral de estimulación de los nociceptores no es constante, sino que depende del tejido donde se sitúe el nociceptor. Este mecanismo de información aferente nociceptiva toma especial relevancia en sujetos con dolor músculo-esquelético, ya que los impulsos nociceptivos procedentes del tejido miofascial son más efectivos en inducir cambios plásticos prolongados en el comportamiento de las neuronas del asta dorsal medular, que impulsos aferentes originados en nociceptores cutáneos (Wall, 1984).

Las neuronas del asta dorsal que reciben impulsos aferentes periféricos pueden clasificarse como neuronas mecano-sensibles de alto umbral (que requieren un estímulo aferente nociceptivo para su activación) o neuronas mecano-sensibles de bajo umbral (activadas por estímulos aferentes inocuos) (Mense, 1993a). En diversos estudios se ha demostrado que la persistencia de impulsos aferentes nociceptivos periféricos es capaz de sensibilizar y excitar las neuronas del asta dorsal medular, haciendo que las neuronas mecano-sensibles de bajo umbral sean capaces de mediar respuestas de dolor (Woolf, 1983; Hoheisel et al., 1990; Mense, 1993a; McMahon et al., 1993).

La estimulación de los nociceptores se produce por la liberación de mediadores químicos, tales como bradiquinina, serotonina, histamina y/o prostaglandinas, como respuesta a un amplio espectro de estímulos periféricos nocivos de origen mecánico, térmico y/o químico (Mense, 1993b). Por otra parte, distintos estudios han determinado que la liberación combinada de bradiquinina y serotonina induce una mayor excitación e irritación de las terminaciones nerviosas libres periféricas que la liberación aislada de cada una de ellas (Babenko et al., 1999; Mørk et al., 2003a). Parece, por tanto, que el dolor muscular podría originarse ante un estímulo nocivo que indujese cambios en el entorno bioquímico y liberación de distintas sustancias endógenas algógenas. A su vez, este estímulo podría causar la liberación de neuropéptidos como la neuroquinina A, la sustancia P o el péptido relacionado con el gen de la calcitonina desde las distintas terminaciones nerviosas libres de las fibras nerviosas aferentes sensitivas (O'Brien et al., 1989; Mense et al., 2001). La liberación de estas sustancias algógenas produciría la disminución del pH y una sensibilización (excitación) de los nociceptores periféricos que, secundariamente, produciría una descarga neuronal espontánea y una disminución de los umbrales necesarios para la transmisión de dolor. De este modo, determinados estímulos que anteriormente no generaban dolor (estímulos de baja intensidad o incluso estímulos inocuos) comenzarían a ser percibidos como dolorosos por un sujeto, dando lugar a un proceso de sensibilización periférica que, desde el punto de vista clínico, se correspondería con un incremento de la sensibilidad a la palpación del tejido miofascial periférico (Svensson, 2001).

Diversos estudios han puesto de manifiesto esa sensibilización de los nociceptores musculares periféricos tanto en la cefalea tensional crónica (Bendtsen, 2000) como en la forma episódica (Mørk et al., 2003b; Christensen et al., 2005). Coincidiendo con lo señalado por Svensson (2001) el principal hallazgo clínico de los pacientes con cefalea

tensional es un incremento de la sensibilidad a la palpación de los tejidos musculares (Langemark & Olesen, 1987; Jensen et al., 1993; Jensen & Olesen, 1996; Lipchick et al., 1997; Metsahonkala et al., 2006). Este incremento de la sensibilidad parece estar uniformemente distribuido a lo largo de las estructuras cráneo-cervicales, donde tanto tendones como músculos han mostrado sensibilidad excesiva a la palpación (Langemark & Olesen, 1987; Jensen et al., 1993).

1.4.2. Sensibilización de neuronas de segundo orden y núcleo trigémino-cervical

La sensibilización central puede definirse como un estado de hiperexcitabilidad del SNC, particularmente de las neuronas del asta posterior medular (de segundo orden). Durante este proceso de sensibilización, las neuronas de segundo orden del asta dorsal se hacen hiperexcitables en respuesta a estímulos aferentes originados en los tejidos profundos (Hu et al., 1995). Este mecanismo es particularmente importante en pacientes con dolor crónico en relación con la prolongación en el tiempo de los estímulos nocivos facilitando la expansión de campos receptivos y dando lugar, secundariamente, a la aparición de dolor referido gracias a la sensibilización de niveles medulares adyacentes. En este estado de sensibilización, la activación de las fibras Aδ y C provoca un estado de hiperalgesia, es decir, percepción dolorosa exagerada ante un estímulo ligeramente doloroso. A su vez, si el fenómeno de excitabilidad se prolonga en el tiempo, se provoca una sensibilización de las fibras Aβ, las cuales en condiciones normales se encuentran inactivas. La activación de fibras Aβ aumenta la transmisión de impulsos nociceptivos hacia el SNC (Woolf & Thompson, 1991). En esta situación, las fibras Aβ serían las encargadas de responder ante estímulos inocuos dando lugar al fenómeno de alodinia (presencia de dolor ante estímulos no dolorosos) (Woolf & Doubell, 1994).

En este estado de sensibilización del SNC, la inhibición que las fibras Aβ ejercen normalmente sobre la información vehiculizada por las fibras Aδ y C se vería afectada, dando lugar a una amplificación de la señal nociceptiva en el asta posterior medular favoreciendo, de este modo, la creación de nuevas terminaciones neurales y cambios plásticos en el asta dorsal (Coderre et al., 1993).

Así, la señal nociceptiva aferente que recibirían las estructuras supraespinales se vería incrementada en intensidad. Si la señal se mantuviera en el tiempo, las estructuras suprasegmentarias también entrarían en este estado de hiperexcitabilidad (Lamour et al., 1983). Por lo tanto, una disminución en los mecanismos inhibitorios del dolor, o una facilitación de los mecanismos inductores del dolor en el asta dorsal medular producirán el fenómeno de hiperalgesia segmentaria y extrasegmentaria, es decir, una hiperalgesia generalizada (Wall & Devor, 1981).

El estudio de los mecanismos nociceptivos basado en la valoración de la mecano-sensibilidad del tejido muscular, articular y neural puede realizarse mediante estímulos mecánicos manuales o mediante el uso de un algómetro con el fin de obtener diferentes umbrales, entre los que se encuentra el umbral de dolor a la presión (UDP) - (Visscher et al., 2004). El UDP ha sido usado extensamente en la investigación de la sensibilidad al dolor mecánico en distintos síndromes dolorosos como el latigazo cervical (Sterling et al., 2003), fibromialgia (Desmeules et al., 2003), patología crónica acumulativa por microtraumatismo repetitivo (Greening et al., 1998), dolor lumbar crónico (O'Neill et al., 2001), o artrosis de rodilla (Bajaj et al., 2001). Todos estos estudios han mostrado UDPs significativamente más bajos en áreas locales y extrasegmentarias no dolorosas sugiriendo que la hiperalgesia global objetivada por UDPs refleja una hiperexcitabilidad de las neuronas nociceptivas de segundo orden del asta posterior medular o incluso niveles más altos en el SNC en los diferentes síndromes dolorosos citados anteriormente.

En relación con el núcleo trigémino-cervical (convergencia de las aferencias cervicales altas C1-C2-C3 y el nervio trigémino) en diversos estudios en animales (Hu et al., 1995; Sessle, 2000) no sólo se observó una convergencia de aferencias cervicales y craneales en neuronas nociceptivas del núcleo trigémino-cervical, sino que además se objetivó un estado de sensibilización central del núcleo trigémino-cervical en relación con inputs periféricos procedentes de la musculatura cervical y mandibular. En otro estudio, Svensson et al. (2005) comprobaron que el dolor experimental evocado por inyección de glutamato en el músculo masetero provocaba dolor en la región cervical. Paralelamente, en el mismo estudio, Svensson et al. (2005) objetivaron la presencia de dolor referido en la región occipital y temporal pero no en la región maseterina de forma secundaria al estímulo nociceptivo inducido desde los músculos espinales de la región cervical. Bartsch y Goadsby (2003) objetivaron que las neuronas de segundo orden localizadas en el núcleo trigémino-cervical reciben impulsos nociceptivos aferentes desde las estructuras orofaciales, así como impulsos nociceptivos periféricos desde la musculatura cervical, la duramadre craneal y otras estructuras. Además, en este estudio, los autores demuestran cómo la estimulación de las fibras aferentes del nervio trigémino provoca una sensibilización de las fibras nerviosas aferentes de la región cervical alta (Bartsch & Goadsby, 2003). Estos estudios sugieren un proceso de sensibilización del núcleo trigémino-cervical en respuesta a los estímulos aferentes originados en aquellos tejidos profundos periféricos de forma similar al proceso descrito de sensibilización de las neuronas de segundo orden en el asta dorsal medular.

1.4.3. Cambios plásticos estructurales en el encéfalo

Para Woolf y Salter (2000), la sensibilización periférica prolongada en el tiempo podría inducir cambios plásticos en distintas estructuras corticales relacionadas con el procesamiento nociceptivo. En este sentido las técnicas de neuroimagen han permitido objetivar cambios estructurales en la sustancia gris de las áreas implicadas en el dolor y la atención en pacientes con dolor crónico incluyendo fibromialgia (Hunter et al., 2003; Burgmer et al., 2009; McCabe et al., 2009; Wood et al., 2009), síndrome doloroso regional complejo (McCabe et al., 2009) y cefalea tensional crónica (Schmidt-Wilcke et al., 2005). Este último estudio encontró una disminución de la sustancia gris en distintas partes del encéfalo en la cefalea tensional crónica. Estos cambios estructurales fueron más prominentes en la región anterior de la sustancia gris periacueductal (SGPA), la parte anterior y posterior de la ínsula, la parte posterior del lóbulo temporal, la corteza frontoorbitaria y parahipocampo (Schmidt-Wilcke et al., 2005). Además, la disminución en la sustancia gris cerebral mostró una correlación con la cronicidad de los síntomas, de tal forma que aquellos pacientes con mayor número de años con cefalea presentaban mayor atrofia. Los autores señalaron que cambios corticales estructurales encontrados afectaban sobre todo a las regiones relacionadas con el procesamiento nociceptivo, en particular la SGPA (Schmidt-Wilcke et al., 2005). Este hallazgo podría explicar la existencia de una disfunción en los propios mecanismos endógenos inhibitorios descendentes en los pacientes con cefalea tensional crónica (Pielsticker et al., 2005). Recientemente, Wang et al. (2014) encontraron en pacientes con cefalea tensional una disminución de la homogeneidad regional encefálica a nivel del núcleo caudado, el precúneo, el putamen y la circunvolución anterior. Esto demuestra una disminución de la sustancia gris en regiones del cerebro asociadas al procesamiento del dolor.

Se ha relacionado el dolor crónico con cambios en el volumen encefálico, como corroboran May (2008), Kregel et al. (2015), y de Kruijf et al. (2016). De hecho, varios estudios de neuroimagen han demostrado una reducción aparente en la densidad o el volumen de la materia gris de estos pacientes (Obermann et al., 2013; Wilcox et al., 2015; Fritz et al., 2016; Krause et al., 2016).

De forma interesante, estos cambios plásticos encontrados en pacientes con dolor crónico han sido también identificados en pacientes con dolor miofascial. Xie et al. (2016) identificaron que los sujetos con síndrome de dolor miofascial crónico tienen áreas de la sustancia gris que pueden estar dañadas. En los pacientes con dolor crónico, debido a los puntos gatillo miofasciales (PGM) la sustancia gris presentaba alteraciones microestructurales, que se distribuían principalmente en el sistema límbico y en las áreas cerebrales asociadas al procesamiento del dolor.

Se ha propuesto que todos los cambios estructurales que aparecen en el encéfalo podrían ser consecuencia más que causa del proceso de sensibilización central, y que éste sería iniciado por mecanismos nociceptivos periféricos (May, 2008).

1.5. Alteración del procesamiento nociceptivo en cefalea tensional

Diversos estudios han puesto de manifiesto una sensibilización de los nociceptores musculares periféricos tanto en la cefalea tensional crónica (Bendtsen, 2000) como en la forma episódica (Mørk et al., 2003b; Christensen et al., 2005). El principal hallazgo clínico de los pacientes con cefalea tensional es un incremento de la sensibilidad a la palpación de los tejidos musculares (Langemark & Olesen, 1987; Jensen et al., 1993; Jensen & Olesen, 1996; Lipchik et al., 1997; Metsahonkala et al., 2006).

Este incremento de la sensibilidad parece estar uniformemente distribuido a lo largo de las estructuras cráneo-cervicales, donde tanto tendones como músculos han mostrado una sensibilidad excesiva (Langemark & Olesen, 1987; Jensen et al., 1993). Esta activación de nuevos receptores podría resultar en una alteración cualitativa en la función estímulo-respuesta en pacientes con cefalea tensional (Bendtsen et al., 1996). Además, se ha encontrado que la alteración de esta función estímulo-respuesta se correlaciona con la frecuencia de la cefalea en pacientes con cefalea tensional crónica (Buchgreitz et al., 2006).

Ashina et al. (2006) demostraron la presencia de una hiperalgesia generalizada en pacientes con cefalea tensional crónica. El dolor inducido por la estimulación aislada o repetitiva por encima del umbral de percepción de dolor estaba exacerbado en este tipo de pacientes, tanto en el tejido cutáneo como en el tejido muscular, y tanto en regiones cefálicas como en regiones extra-cefálicas (Ashina et al., 2006). Este hallazgo es similar al que se ha encontrado en otros síndromes dolorosos, como el síndrome fibromiálgico (Arendt-Nielsen & Graven-Nielsen, 2003), el síndrome de latigazo cervical (Scott et al., 2005) o artrosis dolorosa de rodilla (Bajaj et al., 2001). Palacios-Ceña et al. (2017a) han encontrado recientemente que pacientes con cefalea tensional episódica frecuente también muestran una sensibilidad mecánica generalizada en igual magnitud que los pacientes con cefalea tensional crónica.

Los UDP se han encontrado normales en sujetos con cefalea tensional episódica, antes de diferenciar ésta en infrecuente y frecuente (Göbel et al., 1992; Bovim, 1992; Jensen et al., 1993; Jensen, 1996); sin embargo, estudios posteriores han encontrado que los UDP están disminuidos en los pacientes con cefalea tensional episódica (Schmidt-Hansen et al., 2007; Mørk et al., 2003b; Palacios-Ceña et al., 2017a), así como en los pacientes con cefalea tensional crónica, en los que se ha demostrado un aumento de la

sumación temporal al dolor a la presión (Cathcart et al., 2010a) y una tendencia al aumento en la sumación temporal a los estímulos eléctricos dolorosos (Ashina et al., 2006) en comparación con sujetos control. De hecho, una revisión sistemática reciente confirma que tanto la cefalea tensional como la migraña presentan una disminución de los UDP en la región craneal, sobre todo en el músculo temporal (Andersen et al, 2015).

1.6. Modelos de dolor para la cefalea tensional

1.6.1. Integración de impulsos aferentes nociceptivos

Olesen (1991) sugirió que las cefaleas podrían resultar de la suma de impulsos aferentes nociceptivos originados en el tejido intra y extracraneal, cuya información converge en el núcleo trigémino-cervical. En este "modelo de integración", Olesen (1991) propuso que impulsos vasculares, musculares o supra-espinales son relevantes para la migraña o la cefalea tensional. Según este autor, en la migraña con aura existiría mayor influencia de los impulsos vasculares y supra-espinales frente a los musculares; en la migraña sin aura, los impulsos musculares y supra-espinales podrían ser más relevantes que los vasculares; y, finalmente, en la cefalea tensional serían los impulsos musculares la clave (Olesen, 1991).

1.6.2. Sensibilización central en cefalea tensional crónica

Bendtsen (2000) estableció que el incremento de la sensibilidad a la palpación y el estado de hiperalgesia a la presión que manifiestan los pacientes con cefalea tensional crónica es debido a una hiperexcitación del sistema nervioso central. Este autor sugirió que la base patogénica de la cefalea tensional podría ser un proceso de sensibilización del SNC debido a aquellos impulsos aferentes nociceptivos prolongados procedentes de estructuras periféricas, que según Bendtsen corresponderían a *tender points* (es decir, puntos hipersensibles o dolorosos a la palpación sin dolor referido).

En este modelo de dolor, la presencia de impulsos aferentes nociceptivos periféricos sería el mecanismo clave para la conversión de la cefalea tensional episódica en la forma crónica (Bendtsen, 2000; Bendtsen & Schoenen, 2006).

Este modelo de dolor representa la síntesis de múltiples estudios provenientes de las ciencias básicas y clínicas hasta el año 2000. En sujetos sin dolor, el procesamiento nociceptivo se encuentra regulado por múltiples vías y conexiones nerviosas, las cuales se van a ir adaptando a cada situación. Este procesamiento permite la detección de los eventos nocivos con objeto de inducir una respuesta apropiada a cada caso. El estímulo nociceptivo aferente originado en la periferia generalmente es contrarrestado por los mecanismos intrínsecos moduladores del dolor, de forma que no tiene una repercusión excesiva a nivel neurofisiológico (Bendtsen, 2000). Sin embargo, en algunos sujetos predispuestos, dichos estímulos nociceptivos podrían inducir respuestas de dolor más o menos prolongadas y más o menos intensas. Concretamente, en sujetos con cefalea tensional crónica, determinados impulsos originados en el músculo y mantenidos en el tiempo podrían sensibilizar las neuronas de segundo orden del asta dorsal, y también a las del núcleo trigémino-cervical (Bendtsen, 2000; **Figura 1**).

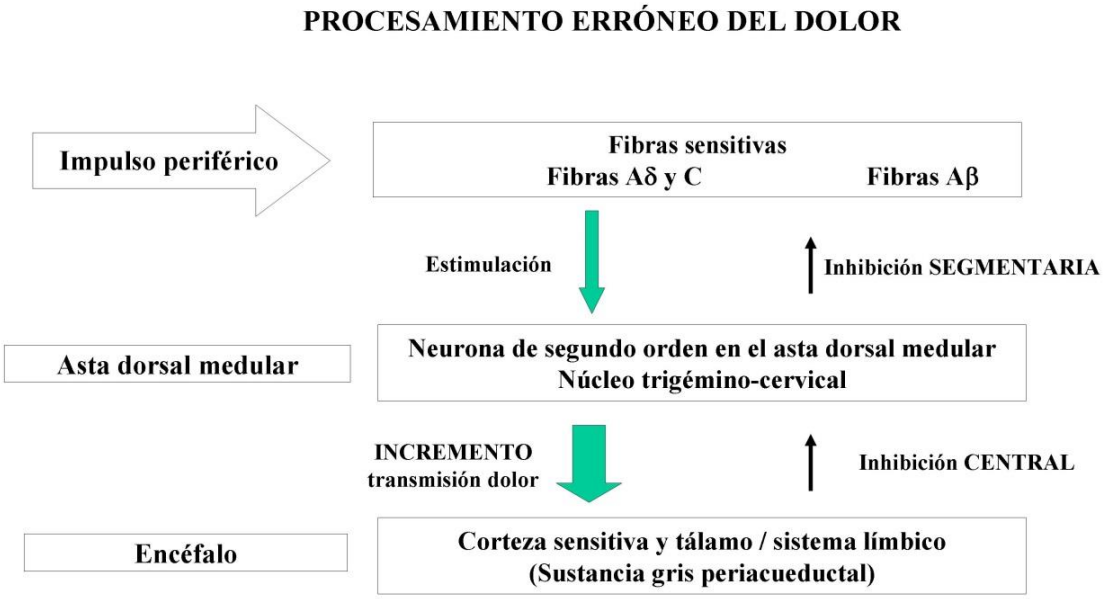


Figura 1. Alteración del procesamiento nociceptivo en la cefalea tensional. Modificado de Bendtsen (2000)

Este modelo de dolor y la hipótesis de sensibilización del asta dorsal y del núcleo trigémino-cervical explican el incremento de la sensibilidad mecánica a la palpación de los tejidos peri-craneales, el incremento de la actividad muscular, el incremento en la mecano-sensibilidad y la ausencia de signos patológicos evidentes en los sujetos con cefalea tensional crónica. No obstante, este modelo no ahonda en los mecanismos que pueden iniciar este proceso de sensibilización central, es decir, no profundiza en la estructura responsable de la liberación de sustancias algógenas en la periferia (Bendtsen, 2000; Bendtsen & Schoenen, 2006).

1.6.3. Estructuras responsables de la liberación de sustancias algógenas

Asumiendo que el origen de la sensibilización central en la cefalea tensional está en la periferia, sería interesante identificar qué estructura o mecanismo periférico puede poner en marcha el proceso. Según el modelo de dolor sugerido por Bendtsen (2000), la liberación de sustancias algógenas tendría lugar en los puntos hipersensibles o *tender points*. Sin embargo, Ashina et al. (2003) no encontraron que los *tender points* de los pacientes con cefalea tensional fueran lugares de liberación de sustancias algógenas como el glutamato, bradiquinina o prostaglandina E2. De hecho, un estudio posterior longitudinal demostró que los *tender points* y el desarrollo de la sensibilidad dolorosa local es consecuencia, y no causa de la cefalea tensional (Buchgreitz et al., 2008).

Por el contrario, dos estudios realizados por Shah et al. (2005; 2008) demostraron que los PGM sí son lugares de liberación de sustancias algógenas en la periferia. Un PGM es un nódulo doloroso dentro de una banda tensa de un músculo esquelético, cuya estimulación manual desencadena dolor referido. El PGM se puede considerar activo cuando su exploración reproduce los síntomas del paciente (en este caso cefalea de tipo tensional), y latente cuando su exploración provoca un dolor que no reproduce ningún síntoma del paciente. Mediante estudios de microdiálisis, Shah et al. (2008) detectaron niveles más altos de sustancias algógenas (bradiquinina, péptido relacionado con el gen de la calcitonina, sustancia P, factor de necrosis tumoral-α, interleukina-1β, serotonina y norepinefrina) y niveles más bajos de pH en los PGM activos del músculo trapecio superior comparados con PGM latentes o con puntos homólogos de sujetos sin PGM. Las sustancias liberadas por los PGM activos son aquellas capaces de sensibilizar las distintas fibras nociceptivas del músculo (Mense, 2003; McCleskey & Gold, 2002).

1.6.4. Puntos gatillo miofasciales y sensibilización: modelo actual de dolor

Este modelo de dolor fue creado basándose en la evidencia clínica y científica sobre la cefalea tensional (Fernández de las Peñas et al., 2007a). De nuevo, ha combinado los mecanismos de sensibilización periférica (producida por los PGM) y de sensibilización central. De acuerdo con este modelo, la nocicepción periférica podría proceder de los PGM activos localizados en aquellos músculos inervados por los segmentos cervicales superiores C1-C3 (fascículo superior del músculo trapecio, músculos suboccipitales, músculo esternocleidomastoideo) y por el nervio trigémino (músculo temporal, músculo masetero). Si esta nocicepción se prolongara en el tiempo, representaría un bombardeo aferente continuo al núcleo trigemino-cervical, situación que sensibilizaría al SNC. Conforme con este modelo, el dolor referido evocado por los PGM sería una de las principales causas (pero no la única en ningún caso) del dolor de cabeza experimentado por los pacientes con cefalea tensional (Fernández de las Peñas et al., 2007a, **Figura 2**).

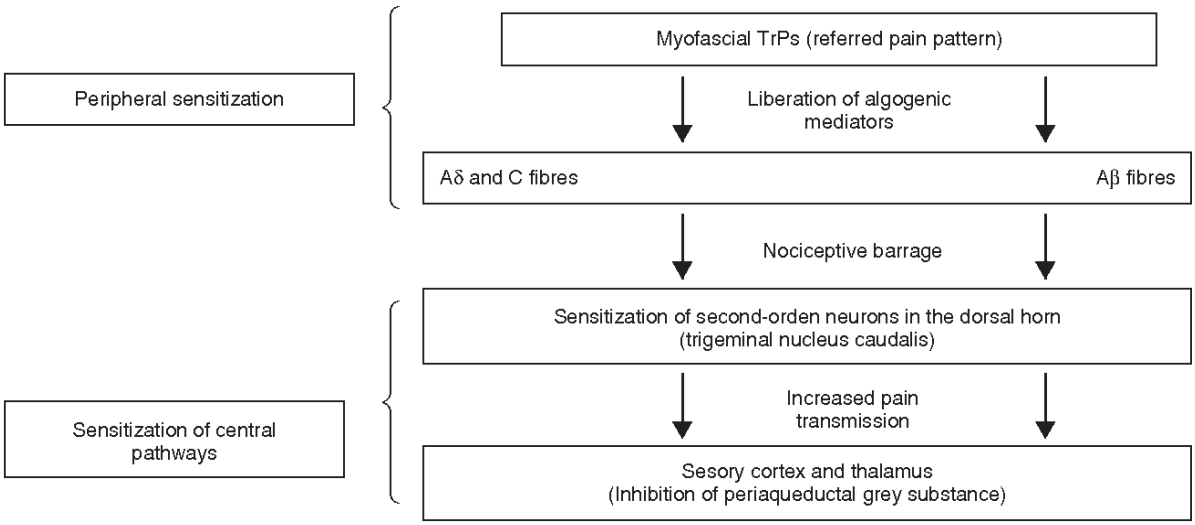


Figura 2. Modelo de dolor para la cefalea tensional (Fernández de las Peñas et al., 2007a)

Pero además existen otros factores, de manera que la activación o perpetuación de los PGM podría estar relacionada con alteraciones de los patrones de control motor, con cambios morfológicos en la musculatura, presencia de disfunciones articulares (Bogduk, 2001), o incluso con estados de ansiedad o depresión (Peñacoba-Puente et al., 2008). Para la confirmación de este modelo y su verificación Palacios-Ceña et al. (2018) realizaron un estudio en pacientes con cefalea tensional episódica y crónica, en el que concluyeron que a mayor número de puntos gatillo activos o latentes, menores eran los UDP generalizados y mayor el nivel de sensibilización, por tanto, el número de PGM en la musculatura de la cabeza y cuello/hombros estaba asociado con la hipersensibilidad generalizada a la presión, con independencia de la frecuencia de la cefalea (Palacios-Ceña et al., 2018).

Dentro de este modelo actualizado del dolor, también encontramos el tema de la presente tesis doctoral, las alteraciones de la calidad del sueño y sus variables asociadas. En la literatura podemos encontrar evidencia científica que correlaciona la deprivación del sueño (peor calidad del mismo) y la presencia del proceso de sensibilización central (ver apartados posteriores de esta tesis), por lo que estos factores podrían también jugar un papel perpetuador dentro de este modelo actual de la cefalea tensional crónica (Fernández de la Peñas et al., 2018a).

2. Bases Conceptuales del Sueño

Una de las primeras teorías del sueño proponía que las áreas excitadoras del tronco encefálico, el sistema reticular activador, se fatigaba a lo largo del día de vigilia y por ello se inactivaba; esto se conocía como *teoría pasiva del sueño* (Bremer, 1935). Un experimento cambió este punto de vista explicando el sueño como un proceso inhibidor activo. Se descubrió que la sección del tronco encefálico por la región protuberancial media crea un cerebro cuya corteza nunca duerme (Moruzzi & Magoun, 1949). En otras palabras, existe un centro del sueño debajo del nivel protuberancial medio que inhibe otras partes del cerebro. Son relativamente recientes los estudios que gozan de cierto rigor científico. En concreto se podría decir que la investigación moderna sobre el sueño no comienza hasta 1953 cuando es descrito el fenómeno de movimientos oculares rápidos (REM en lengua inglesa) por los investigadores Aserinski y Kleitman y la división del sueño en sueño REM y sueño no REM (Aserinski & Kleitman, 1953). Pappenheimer et al. (1975) lograron aislar del líquido cefalorraquídeo de cabras privadas de sueño una sustancia posiblemente inductora del sueño. A partir de entonces se empezó a considerar la posibilidad de que el inicio del sueño estuviese controlado por la acumulación de un "factor de sueño" que actuaría como modulador neuronal. Como veremos más adelante, hoy se sabe que todo el proceso del sueño está regulado por unas sustancias que se comportan como neurotransmisores y neuromoduladores en las áreas que controlan las diferentes fases del sueño (Velayos et al., 2007). La **Tabla 2** presenta brevemente cómo se fueron sucediendo los descubrimientos que han llevado hasta el día de hoy a las teorías actuales sobre el sueño.

Año	Autores	Contribución
1939	Bremmer	Teoría pasiva del sueño
1942	Morison & Dempsey	Respuestas conductuales y corticales por estimulación del tronco cerebral
1949	Magoun & Moruzzi	Lesión y estimulación de la formación reticular
1953	Kleitman & Azerinski	Descripción de las fases MOR/NMOR y vigilia
1962	Berger & Oswald	Descripción de la atonía MOR
1967	Jouvet	Rol de los núcleos del rafe en la modulación de la vigilia y el sueño
1975	Hobson	Descripción de los sistemas de neurotransmisión moduladores de las fases MOR /NMOR y la vigilia
1975	Pappenheimer	Factor S del LCR de cabras como inductor del sueño
1978	Dement	Estudios de privación de sueño
1998	Lecea/Sakurai	Hipocretinas/orexinas

MOR. Movimientos oculares rápidos. **NMOR.** No movimientos oculares rápidos.

LCR. Líquido cefalorraquídeo

Tabla 2. Reseña histórica de los estudios sobre fisiología del sueño

2.1. Definición, funciones del sueño

El sueño se define como un estado normal, recurrente y reversible de disminución de la percepción y de la capacidad de respuesta al medio ambiente (Carrillo-Mora et al., 2013). A diferencia de lo que se cree comúnmente, el sueño es un estado dinámico donde grupos de neuronas siguen activas desempeñando un papel diferente al de la vigilia y es,

además, necesario para la salud en general del organismo por sus múltiples funciones (Vasalli & Dijk, 2009; Diekelmanm & Born, 2010):

1) Restablecimiento o conservación de la energía.
2) Eliminación de radicales libres acumulados durante el día.
3) Regulación y restauración de la actividad eléctrica cortical (sincronización e integración entre ambos hemisferios cerebrales).
4) Regulación térmica.
5) Regulación metabólica y endocrina.
6) Homeostasis sináptica.
7) Activación inmunológica.
8) Consolidación de la memoria (Sejnowski et al., 2000).

En el sueño se precisa de un ambiente y una postura adecuados, que son variables en las distintas especies. En contraposición al coma, el estado de sueño es reversible en respuesta a estímulos adecuados y genera cambios electroencefalográficos que lo distinguen del estado de vigilia (Guyton & Hall, 2006). La disminución en la motricidad de la musculatura esquelética y los cambios en el umbral de reactividad a estímulos son otras dos características de este estado.

2.2. Arquitectura del sueño

El sueño comprende casi un tercio de la vida de una persona y las alteraciones del sueño a menudo reflejan alteraciones en la fisiología del cuerpo y mente. Para el estudio de los cambios funcionales que se dan durante el sueño se atiende a unas variables que se denominan indicadores del sueño:

- Electroencefalograma (EEG)
- Electroculograma (EOG): para ver los movimientos oculares.

- Electromiograma mentoniano (EMG): para ver el descenso del tono muscular.

El registro de los tres indicadores constituye la *polisomnografía* (Moizeszowicz, 1998).

Aunque para un estudio más completo, con objeto de buscar alteraciones concretas del sueño, se incluyen: flujo aéreo buco-nasal, esfuerzo espiratorio, electrocardiograma (ECG) para detectar arritmias, electromiografía en extremidades, sensor de posición, micrófono, oximetría digital (saturación de oxígeno asociado o no a apneas) y vídeo digital (para correlacionar los movimientos con los cambios en el trazado) (Segarra-Isern et al., 2010).

Una noche de sueño normal de unas 8 horas, para un adulto consta de 4 a 6 ciclos secuenciales, cada uno con aproximadamente 90-120 minutos de duración, en el curso de los cuales hay un periodo de sueño "NonRapid Eye Movement" (NREM o NMOR en español) relativamente más largo, seguido de un período más corto de sueño "Rapid Eye Movement" (REM o MOR en español) (Guyton & Hall, 2006). Un adulto joven pasa aproximadamente entre 70-100 minutos en el sueño NREM para después entrar en el sueño REM, el cual puede durar entre 5-30 minutos, y este ciclo se repite cada hora y media a lo largo de la noche, resultando, por tanto, en aquellos 4-6 ciclos señalados anteriormente. La herramienta que ha sido de vital importancia para el estudio de la fisiología del sueño es el EEG. El EEG es la representación gráfica y digital de las oscilaciones que muestra la actividad eléctrica del cerebro, al ser registrada mediante electrodos colocados en el cuero cabelludo en distintas regiones de la cabeza.

La fase NREM se divide de manera arbitraria en cuatro estadios de profundidad creciente, que se definen por la intensidad del estímulo necesario para provocar el despertar. En el adulto joven, aproximadamente el 75% del sueño se compone de sueño NREM. La nomenclatura acerca de las fases del sueño fue modificada en 2007 por la Academia Americana de Medicina del Sueño (AASM, 2007):

Etapa I (vigilia; 5% del total de NREM), ahora denominada N1: de somnolencia o adormecimiento o inicio del sueño ligero, en ella es muy fácil despertarse, la actividad muscular disminuye paulatinamente y pueden observarse breves sacudidas musculares súbitas que a veces coinciden con una sensación de caída (mioclonías hípnicas); en el EEG se observa actividad de frecuencias mezcladas pero de bajo voltaje, desaparece el ritmo alfa predominante, surgen algunas ondas agudas (ondas agudas del vértex) con un ritmo theta de 4-7Hz. No hay movimientos oculares, o si los hay son lentos (Cambier et al., 2000).

Etapa II (somnolencia, ahora denominada N2; 50% del sueño NREM): en el EEG se caracteriza porque aparecen patrones específicos de actividad cerebral llamados *husos de sueño* de 12-14Hz (marcador electrofisiológico de la interrupción en el tálamo de la transmisión sensorial desde el exterior a la corteza) y *complejos K* (bifásicos de alto voltaje y baja frecuencia ocasionales, fenómenos de los que es responsable el núcleo reticular del tálamo); en el plano físico, la temperatura, la frecuencia cardiaca y la frecuencia respiratoria comienzan a disminuir paulatinamente; sigue existiendo tono muscular y no hay movimientos oculares rápidos (movimientos lentos, habitualmente horizontales y desconjuntados) (Cambier et al., 2000).

Etapa III (sueño de ondas lentas): donde todavía se observan ondas lentas theta con mayor frecuencia (más del 50%) que deltas (menores a 4Hz), pero estas últimas ya ocupan al menos el 20% del tiempo registrado.

Etapa IV (sueño de ondas lentas; en conjunto la etapa III y IV constituyen la fase N3; juntas contribuyen al 45% del sueño NREM): ondas delta de amplitud elevada que ya suponen más del 50% del tiempo registrado. La fase N3 es la fase de sueño NREM más profunda con actividad muy lenta en el EEG. (Chokroverty et al., 2010). Sigue sin haber movimientos oculares y el tono muscular, aunque disminuido, continúa presente.

El 25% del sueño restante corresponde a la fase REM (etapa V; ahora llamada fase R). En el sueño REM la actividad EEG recuerda al estado de vigilia con ondas rápidas de bajo voltaje (de ahí la denominación *sueño paradójico*); es debida a una activación cortical por parte de estructuras encefálicas profundas, como es la formación reticular activadora. Fue descubierta por Kleitman, Aserinsky y Dement en los años cincuenta del siglo pasado. Hay una desincronización del EEG (en el sentido de rompimiento de la actividad neural altamente sincronizada de la fase anterior), que se asemeja a una posible situación de alerta.

En esta fase se observan movimientos oculares rápidos, dependientes de la actividad de estructuras profundas como la formación reticular pontina (Aserinsky & Kleitman, 1953). Hay atonía (desaparición del tono muscular) mediada por estructuras como la formación reticular bulbar o locus coeruleus. El músculo diafragma sigue manteniendo el tono y contrayéndose, permitiendo la respiración del sujeto. Los esfínteres vesical y anal también mantienen su tono; la frecuencia cardiaca y la respiratoria se vuelven irregulares e incluso pueden incrementarse, existen erecciones espontáneas en el pene y clítoris. Durante el sueño REM se producen la mayoría de las ensoñaciones, y la mayoría de los pacientes que despiertan durante esta fase suelen recordar vívidamente el contenido de los sueños (Chockroverty et al., 2010).

En la **Figura 3** se presenta de manera esquematizada la arquitectura del sueño con los tipos de ondas cerebrales predominantes en cada fase según la propuesta de Chávez et al. (2017).

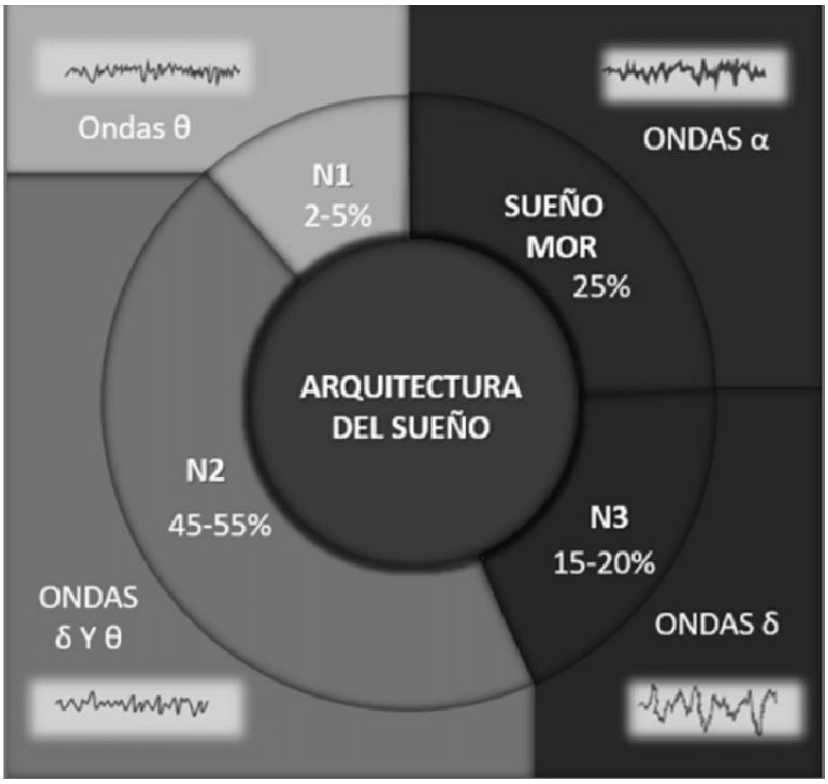


Figura 3. Arquitectura del sueño (Chávez et al., 2017)

Los estadios III y IV (N3) predominan al comienzo de la noche, mientras que el sueño REM (R) es predominante al acercarse la mañana, con una latencia inicial de unos 80 minutos. Esta arquitectura cambia con la edad. El porcentaje de sueño REM disminuye durante la primera década de edad, y entonces se mantiene constante a lo largo de la vida, mientras que el porcentaje de sueño de ondas lentas (N3) comienza a disminuir en la adolescencia y sigue disminuyendo hasta dejar de aparecer en personas mayores de 60 años (Dodick et al., 2003). Con la edad, y de forma paralela a la pérdida de neuronas del núcleo supraquiasmático (NSQ), se modifican los patrones de sueño: disminuye marcadamente el sueño de ondas lentas, aumentan los despertares nocturnos y las siestas diurnas, y se instaura un patrón de fase de sueño avanzada (Caminero-Rodríguez & Pareja, 2008).

El sueño en ancianos se caracteriza también por la aparición de movimientos periódicos de las piernas durante el sueño y se hacen más comunes las alteraciones del sueño relacionadas con problemas respiratorios (Dodick et al., 2003). Estudios actuales parecen señalar que esta arquitectura del sueño también se encuentra modificada en los pacientes con cefalea tensional crónica.

Los datos polisomnográficos revelan que los pacientes con cefalea tensional tienen mayor duración de sueño de ondas lentas (N3) que los sujetos sanos, lo que contrasta con su sensación subjetiva de mala calidad de sueño y cansancio diurno. La hipótesis que se plantea es una mayor necesidad de sueño por parte de estos pacientes debido a sus mayores niveles de ansiedad y activación autonómica (Engstrøm et al., 2014). Verma et al. (2016) hicieron esta misma observación concretamente en pacientes con cefalea tensional crónica que exhibían un mejor sueño de ondas lentas pero con mayor sensación de somnolencia diurna, en comparación con otro grupo con migraña crónica (Verma et al., 2016).

El estudio polisomnográfico de pacientes con depresión también refleja anomalías como el acortamiento del tiempo total del sueño por despertar precoz con incapacidad para reanudar el sueño. En depresiones leves-moderadas con un componente importante de ansiedad asociado, aparecerá casi siempre insomnio de conciliación. Si se realiza una polisomnografía se demuestra un aumento de la latencia del sueño, disminución de su eficiencia, acortamiento de la latencia del sueño REM, incremento en la densidad de los movimientos oculares rápidos, disminución de sueño lento e incremento del número de alertamientos y despertares (Spielman et al., 1996; Caminero-Rodríguez & Pareja, 2008).

En el caso de presencia de trastornos de ansiedad se observa dificultad para el inicio y/o el mantenimiento del sueño. En comparación con la depresión, el polisomnograma de

sujetos con ansiedad muestra una latencia del sueño REM conservada, pero la baja eficiencia del sueño es similar en ambos trastornos (Caminero-Rodríguez & Pareja, 2008).

2.3. Sustrato anatómico del sueño

De forma muy general, mencionaremos que desde el punto de vista funcional se conceptualiza que en la regulación global del sueño participan 3 subsistemas anatómico-funcionales:

1) Un sistema homeostático que regula la duración, la cantidad y la profundidad del sueño; en este sistema se ha involucrado especialmente el área preóptica del hipotálamo.
2) Un sistema responsable de la alternancia cíclica entre el sueño REM y NREM que ocurre en cada episodio de sueño, en el que se involucra primordialmente al tallo cerebral rostral.
3) Un sistema circadiano que regula el momento en el que ocurre el sueño y el estado de alerta, del cual es responsable el hipotálamo anterior. Así mismo, se ha demostrado que paralelamente a la participación de distintas estructuras cerebrales, también diferentes neurotransmisores participan en las fases del sueño y la vigilia (Rosenwasser, 2009).

La **Figura 4** ofrece una visión general de las estructuras cerebrales implicadas en los mecanismos del sueño según Carrillo-Mora et al. (2013).

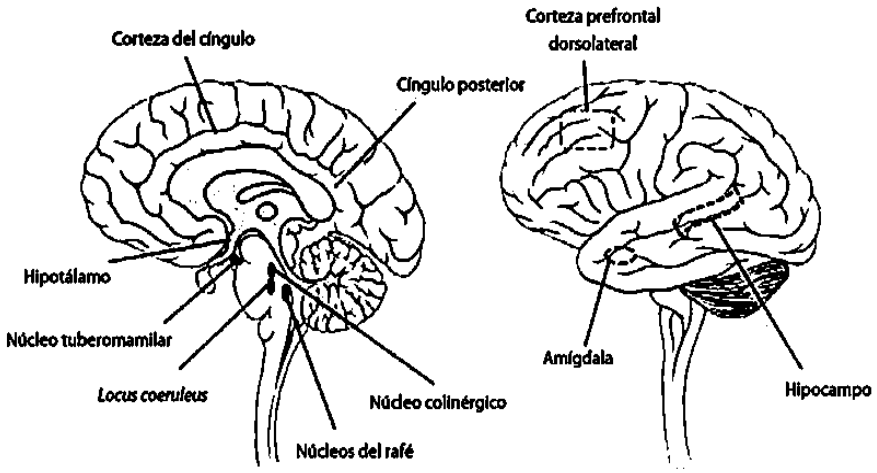


Figura 4. Estructuras anatómicas relacionadas con el sueño (Carrillo-Mora et al., 2013)

2.3.1. Sustrato anatómico del sueño REM

La base anatómica del sueño REM tiene sus células de encendido o "interruptores" (ON) en el núcleo denominado reticularis pontis oralis (NRPO) lateral, un núcleo que se sitúa ventral al locus coeruleus en el tegmentum del puente (calota protuberancial). Las células de "apagado" (OFF) se han encontrado en el locus coeruleus (noradrenérgico) y en el núcleo dorsal del rafe (serotoninérgico). Estas células descargan regularmente durante la vigilia, lentamente durante el sueño NREM y no descargan en absoluto en el sueño REM (Barman, 2013).

2.3.2. Sustrato anatómico del sueño NREM

El sueño NREM se caracteriza por una reducción general en el flujo sanguíneo cerebral, en la utilización de glucosa y en la actividad neuronal. El sueño NREM está controlado por una red difusa de grupos celulares en el tronco cerebral, diencéfalo y prosencéfalo, como por ejemplo el cerebro anterior, más que por un generador único. Las áreas primarias involucradas en el sueño NREM son el núcleo medular del tracto solitario, el núcleo reticular del tálamo, el hipotálamo anterior y el cerebro anterior basal (Barman, 2013).

2.3.3. Glándula pineal: melatonina y ritmos circadianos

La melatonina endógena es el marcador biólogico más importante de los ciclos circadianos (Brzezinski, 1997). La liberación de melatonina mediante la glándula pineal también desempeña un papel en los mecanismos del sueño. La glándula pineal surge del techo del tercer ventrículo en el diencéfalo y está encapsulada por las meninges. El estroma pineal contiene glía y pinealocitos con características que sugieren que tienen función secretora; al igual que otras glándulas endocrinas, tiene capilares fenestrados altamente permeables. En lactantes la pineal es grande, empieza a involucionar antes de la pubertad y aparecen pequeñas concreciones de fosfato y carbonato de calcio (arena pineal), radiopacas y visibles en radiografías del cráneo en adultos. La melatonina es sintetizada por pinealocitos y secretada hacia la sangre y el líquido cefalorraquídeo.

El NSQ del hipotálamo recibe estímulos desde la retina, por medio del tracto retinohipotalámico y durante las horas de oscuridad, las conexiones eferentes del NSQ hacia neuronas preganglionares simpáticas en la médula espinal que se proyectan hacia el ganglio cervical superior lo estimulan. A su vez, neuronas posganglionares se proyectan desde este ganglio hacia la glándula pineal que secreta finalmente la melatonina (Díaz-Negrillo, 2013).

La actividad cíclica del NSQ establece un ritmo circadiano para la liberación de melatonina. Este ritmo es sincronizado con ciclos de luz/oscuridad por las neuronas de la retina: la síntesis de melatonina y su secreción están aumentadas durante el período oscuro del día, y se mantienen a una cifra baja durante las horas diurnas (Moore, 2007).

2.4. Neurotransmisores implicados en la regulación del sueño

El proceso del sueño está regulado por unas sustancias, en su mayor parte de naturaleza peptídica que se comportan como neurotransmisores y neuromoduladores en

las áreas que controlan las diferentes fases del sueño. Las estructuras anatómicas que intervienen en la regulación del ciclo vigilia-sueño forman una red neuronal compleja que se halla interconectada entre sí. Según su interacción con los receptores celulares, estos neurotransmisores tendrán una función excitadora, inhibidora o moduladora. Entre neurotransmisores excitadores encontramos la dopamina, la noradrenalina, la histamina, glutamato y las orexinas. Los neurotransmisores inhibidores por excelencia son el ácido gamma amino butírico (GABA), la glicina y la adenosina. Los neurotransmisores de función moduladora más importantes son la acetilcolina, la serotonina y la melatonina (Díaz-Negrillo, 2013). En la **Tabla 3** Carrillo-Mora et al. (2013) relacionan los distintos neurotransmisores mencionados con la actividad de los núcleos según la fase del sueño.

Núcleo cerebral responsable	**Neurotransmisor involucrado**	**Estado de actividad en neuronas cerebrales relevantes**
Alerta		
Núcleo colinérgico en la unión de puente y cerebro medio	Acetilcolina	Activado
Locus coeruleus	Norepinefrina	Activado
Núcleo del rafe	Serotonina	Activado
Núcleo tuberomamilar	Orexina	Activado
Sueño NMOR		
Núcleo colinérgico en la unión de puente y cerebro medio	Acetilcolina	Disminuido
Locus coeruleus	Norepinefrina	Disminuido
Núcleo del rafe	Serotonina	Disminuido
Sueño MOR activo		
Núcleo colinérgico en la unión de puente y cerebro medio	Acetilcolina	Activo (ondas PGO)
Núcleo del rafe	Serotonina	Inactivado
Sueño MOR inactivo		
Locus coeruleus	Norepinefrina	Activado

PGO. Ondas ponto-geniculo-occipitales; **MOR**. Movimientos oculares rápidos
NMOR. No movimientos oculares rápidos
Tabla 3. Neurotransmisores del sueño (Carrillo-Mora et al., 2013)

2.4.1. Neurotransmisores excitadores

Dopamina: Carlsson y Hillarp pusieron de manifiesto su importante papel como neurotransmisor en el año 1952. Bioquímicamente la dopamina se encuadra en el grupo de las catecolaminasas, junto con la noradrenalina y la adrenalina, neurotransmisores de los que es precursora. Se han descrito hasta cinco tipos de receptores dopaminérgicos agrupados en dos familias, D_1 y D_2, todos ellos pertenecientes a la superfamilia de los receptores asociados a proteínas G. Áreas como el cuerpo estriado, núcleo accumbens, sustancia negra, sistema límbico, tálamo o corteza son las que presentan más densidad de receptores dopaminérgicos (Díaz-Negrillo, 2013). Numerosos estudios sugieren la participación de la dopamina en los ritmos circadianos, concretamente en el ciclo sueño vigilia. Durante el período de vigilia existe un aumento de los niveles de dopamina en ciertas áreas corticales, lo que confiere un efecto "alertizante", ayudando a mantener el estado de vigilia y facilitando la actividad motora durante la misma.

También se ha visto que tiene ciertas influencias sobre el sueño REM, aunque no están tan claras; sustancias relacionadas estructuralmente con la dopamina (apomorfina) producen una disminución del sueño REM asociada a una disminución del tiempo total de sueño. Por otro lado, antagonistas de los receptores dopaminérgicos (clorpromazina) producen a bajas dosis un aumento y facilitación del sueño REM. Esto plantea la duda de si la dopamina tiene un papel fundamental en la producción del sueño REM o por el contrario actúa como moduladora de otros neurotransmisores (Monti & Monti, 2007; Díaz-Negrillo, 2013).

Por tanto, se puede considerar la dopamina como un neurotransmisor alertizante, dado que las sustancias que aumentan los niveles de dopamina propician un estado de activación y vigilia, mientras que las que producen un bloqueo de la dopamina (fenotiacidas, pimocida) tienden a aumentar el tiempo de sueño.

Noradrenalina (o norepinefrina): bioquímicamente se puede encuadrar como una catecolamina y una fenetilamina, teniendo origen similar a la dopamina; de hecho, su síntesis se realiza a partir de la dopamina mediante la acción de la enzima dopamina β-hidroxilasa. En el sistema nervioso central la actividad noradrenérgica está mediada por dos tipos de receptores: los alfa adrenérgicos y los beta adrenérgicos. Los receptores alfa a su vez se dividen en dos tipos: alfa$_1$ y alfa$_2$. Son los alfa$_2$ los que parecen intervenir en los mecanismos de regulación del sueño y vigilia (Rosenwasser et al., 1995).

La estructura anatómica noradrenérgica más importante es el locus coeruleus desde el cual se proyectan diferentes vías que llegan hasta el sistema límbico, corteza cerebral o médula espinal, entre otras. Las neuronas noradrenérgicas cuyos somas se localizan en el locus coeruleus, presentan una gran actividad durante la vigilia, pero se encuentran silentes durante el sueño REM. Las lesiones en el locus coeruleus producen hipersomnia, aumentando tanto la duración de la fase N3 como del sueño REM (Díaz-Negrillo, 2013).

En general, las sustancias que aumentan la disponibilidad de la noradrenalina en el espacio sináptico suprimen el sueño REM; no obstante, existen excepciones como la clonidina, fármaco que disminuye la liberación de noradrenalina y a su vez disminuye el sueño REM (Rosenwasser, 2009).

Histamina: las neuronas que sintetizan histamina se encuentran sobre todo en la parte posterior del hipotálamo, en el núcleo tuberomamilar. De ahí proyectan neuronas hacia áreas corticales. Tiene cuatro tipos de receptores específicos: H_1, H_2, H_3 y H_4. La histamina interactúa con opiáceos, acetilcolina, o GABA. Los agonistas y antagonistas de la histamina modulan la secreción de la dopamina y a la inversa, los agonistas y antagonistas de la dopamina modulan la secreción de histamina por medio de receptores de dopamina localizados en el hipotálamo y en el estriado (Schneider, 2017).

La histamina aumenta la excitabilidad de las neuronas del sistema nervioso central. A nivel hipotalámico, la función reguladora del ciclo vigilia-sueño la lleva a cabo mediante receptores H_1, de ahí el conocido efecto sedante de los antihistamínicos clásicos (Roehrs et al., 1984). Igualmente, la inhibición de la síntesis de histamina genera una incapacidad para mantener el estado de vigilia. Por otro lado, el receptor H_3, actúa como un autorreceptor con efecto negativo, inhibiendo la liberación de histamina y la de otros neurotransmisores (acetilcolina, dopamina, serotonina y noradrenalina). Los antagonistas del receptor H_3 aumentan la vigilia.

Confirmando lo anterior, se ha visto que las células histaminérgicas se activan rápidamente al despertar, mientras que durante periodos de relajación o cansancio lo hacen más lentamente y cesan por completo su actividad en las fases de sueño REM y NREM. Está envuelta en procesos de degeneración neuronal y neurotoxicidad.

Glutamato: es el neurotransmisor excitador más importante de la corteza cerebral. Numerosas evidencias indican que el glutamato podría estar implicado como neurotransmisor en la generación de vigilia mediante la activación del Sistema Reticular Activador Ascendente. Además, por su relación con el NSQ tiene especial protagonismo en la regulación del ritmo circadiano vigilia-sueño. El glutamato y otros neurotransmisores, como el aspartato, estimulan así este núcleo en presencia de luz, presentando su concentración en el NSQ de manera circadiana. Además, antagonistas de los receptores N-Metil-D-aspartato (NMDA), uno de sus tipos de receptores, suprimen el efecto del glutamato sobre el NSQ (Aguirre-Navarrete, 2007; Díaz Negrillo, 2013).

Hipocretinas/orexinas: el sistema orexinérgico o hipocretinérgico fue descrito en 1998 simultánealmente por dos grupos de investigación; uno de ellos, dirigido por Luis de Lecea, estaba estudiando ARN mensajeros específicos del hipotálamo, cuando descubrieron la molécula de la preprohipocretina, así como sus dos péptidos derivados,

la hipocretina 1 y 2 (Lecea et al., 1998). El otro grupo dirigido por Takeshi Sakurai, denominó a las moléculas orexina A y B (Sakurai et al., 1998). Al tratarse de la misma sustancia, hoy se usan indistintamente ambos términos. Anatómicamente, estos grupos neuronales orexinérgicos están localizados sobre todo en las regiones lateral, posterior y perifornicial del hipotálamo, región central de la amígdala y bulbo olfatorio. Son parte fundamental en la regulación del ciclo sueño-vigilia, en la homeostasis energética y el control neuroendocrino (Díaz Negrillo, 2013). Estos dos péptidos provienen de un precursor común llamado preprohipocretina. Se han descrito dos receptores hipocretinérgicos, ambos acoplados a las proteínas G: el receptor para hipocretina 1 (Hcrt-1R), que es abundante en la formación hipocampal, el núcleo ventral del hipotálamo, el rafe dorsal y el locus coeruleus, y el receptor de hipocretina 2 (Hcrt-2R) que se encuentra en mayor medida en la corteza cerebral, subtálamo, núcleo accumbens, núcleos de la región pretectal posterior y núcleos paraventriculares (Zhang et al., 2005).

La relación de estas sustancias con el sueño se establece por su presencia en los núcleos cerebrales asociados con el mantenimiento de la vigilia (locus coeruleus, núcleo región tuberomamilar, rafe dorsal). De hecho, se ha visto que su alteración guarda una estrecha relación con patologías del sueño como la narcolepsia, cataplexia, parálisis de sueño y alucinaciones hipnagógicas. De hecho, la sintomatología narcoléptica mejora al administrar hipocretinas (aumenta la vigilia, suprime el sueño REM y a altas dosis el sueño NREM) (Valencia et al., 2010). Se han visto niveles disminuidos de hipocretina 1 en el líquido cefalorraquídeo, así como reducción funcional en el número de neuronas hipocretinérgicas del área hipotalámica lateral en humanos. Su papel es neuromodulador, aumentando la liberación del neurotransmisor inhibitorio GABA, así como la liberación del neurotransmisor excitatorio glutamato a nivel del núcleo arcuato (Ohno et al., 2008; Terao et al., 2008).

2.4.2. Neurotransmisores inhibidores

Ácido gamma amino-butírico (GABA): es el neurotransmisor inhibidor más importante en el SNC y el más abundante. Su función más importante es modular los sistemas excitadores. La síntesis de GABA se realiza a partir del ácido glutámico mediante la enzima ácido glutámica. El GABA puede ser a su vez degradado para reconvertirse en glutamato, reacción mediada por la enzima GABA transaminasa. De sus tres tipos de receptores $GABA_A$, $GABA_B$ y $GABA_C$, los más importantes en la modulación del sueño son los $GABA_A$, que son sensibles a las benzodiacepinas y los barbitúricos, fármacos inductores del sueño (Franco-Pérez et al., 2012).

Desde el punto de vista anatómico, el GABA se encuentra prácticamente en todo el SNC, con las estructuras GABAérgicas más importantes en el cerebelo, ganglios basales, corteza cerebral y el hipocampo.

En relación con el ciclo sueño-vigilia, las neuronas GABAérgicas del núcleo reticular del tálamo producen la inhibición del Sistema Reticular Activador Ascendente, que proyecta a tálamo y corteza. Esta inhibición propicia la aparición del sueño lento. Además, el GABA es el principal neurotransmisor de las neuronas del NSQ, por lo que interviene en la sincronización del reloj circadiano. A nivel de dicho núcleo, se ha observado que el GABA podría tener un efecto dual actuando como neurotransmisor inhibidor durante la noche y como neurotransmisor excitador durante el día. A su vez, otras funciones tienen que ver con la regulación de procesos relacionados con el estado consciente, la ansiedad, la termorregulación, el control motor, la respuesta hormonal, el aprendizaje y el control de la ingesta (Díaz-Negrillo, 2013; Schneider, 2017).

Adenosina: como neurotransmisor inhibitorio participa en los procesos que facilitan el sueño. Existen abundantes receptores de adenosina en la región ventrolateral preóptica del hipotálamo anterior. Dichos receptores, al activarse desencadenan un

fenómeno de inhibición mediado por el GABA en los centros que mantienen la vigilia (Moriarty et al., 2004; Schwierin et al., 2010). Con técnicas de microdiálisis se ha demostrado que la adenosina se acumula en el cerebro durante las horas de vigilia para luego liberarse propiciando el sueño. En humanos se ha visto que presenta variaciones circadianas. Y no sólo presenta variaciones a lo largo del día, sino también con la edad. Este dato puede estar relacionado con los cambios de sueño acontecidos durante el envejecimiento (en ratas de edad avanzada los niveles de adenosina son mayores que en ratas jóvenes).

Antagonistas de receptores de la adenosina, como la cafeína, la teofilina, y en general las xantinas, son usados como estimulantes del sistema nervioso central para prolongar el estado de vigilia (Díaz-Negrillo, 2013).

Glicina: aminoácido no esencial que se comporta como neurotransmisor inhibidor del SNC. En el ámbito del sueño este neurotransmisor se relaciona con la atonía muscular de la fase REM. La vía anatómica se conformaría con los axones de los núcleos tegmentales dorsolateral y pedúnculo-pontino, que por el haz tegmento-reticular desciende hacia el bulbo para hacer sinapsis liberando glutamato en el núcleo magnocelular y acetilcolina en el núcleo paramediano. Desde estos núcleos, el estímulo continúa por el tracto retículo-espinal lateral, hasta las células del asta anterior de la médula, las cuales son inhibidas por la liberación de glicina, produciéndose así una hiperpolarización e inhibición postsináptica que da como resultado la atonía muscular encontrada durante el sueño REM (Dávila, 2011). Estas vías deberían tenerse en cuenta en caso de trastornos del sueño relacionados con la motricidad como la parálisis del sueño o el trastorno de la conducta durante el sueño REM (Díaz-Negrillo, 2013).

2.4.3. Neurotransmisores moduladores

Acetilcolina: la acetilcolina (Ach) es de los neurotransmisores más abudantes e importantes del sistema nervioso, tanto central como periférico. Se trata de un éster sintetizado a partir de colina y acetil coenzima A por medio de la enzima colina aceltiltransferasa. En el sistema nervioso existen dos tipos de receptores de acetilcolina: nicotínicos (asociados a canales iónicos, activados por la nicotina y bloqueados por sustancias como el curare) y muscarínicos (acoplados a proteínas G de membrana, activados por muscarina y bloqueados por atropina). A su vez, se han descrito hasta 5 subtipos de receptores muscarínicos (M_1-M_5).

Estudios recientes demuestran que los receptores muscarínicos M_2, inducen el sueño REM (Lullman et al., 2008). La Ach desempeña un importante papel en el control de los estados de alerta y se encuentra relacionada con la transición de sueño a vigilia, con el mantenimiento del sueño REM, con el estado de alerta a nivel talámico, así como con el control de la actividad motora del estriado. Experimentos en gatos muestran que la liberación cortical de Ach es mayor durante la vigilia y el sueño REM que durante el sueño lento. En ratas, la administración sistémica de fisostigmina (inhibidor de la acetilcolinestarasa, enzima degradadora de Ach) produce vigilia mantenida. En humanos, la administración de fisostigmina durante el sueño NREM propicia el paso a sueño REM, y la administración durante el sueño REM provoca el despertar. Lo anterior permite afirmar que el sistema colinérgico facilita la vigilia o el sueño REM, según el nivel de actividad del sistema nervioso central. La Ach puede actuar de forma indirecta a través de la disminución de la liberación de catecolaminas, tales como la noradrenalina (Franco-Pérez et al., 2012).

Es importante señalar también que en el SNC la Ach además está involucrada en procesos emocionales y de consolidación de la memoria en áreas corticales y límbicas.

La alteración del sistema colinérgico está implicada en alteraciones psicoafectivas, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer o Parkinson (García-Colunga & López-Valdés, 2003).

Serotonina: también denominada 5-hidroxitriptamina o 5-HT. Los núcleos del rafe son las principales estructuras anatómicas productoras de serotonina, íntimamente relacionadas con la formación reticular. En el ser humano, es sintetizada a partir del aminoácido triptófano teniendo las enzimas triptófano-hidroxilasa y 5-hidroxitriptófano-decarboxilasa como mediadoras. Existen 7 tipos diferentes de receptores para serotonina ($5\text{-}HT_1$-$5\text{-}HT_7$).

Desde las neuronas del núcleo dorsal del rafe y otros núcleos del rafe distribuidos a lo largo de la línea media del tronco cerebral, todos estos axones proyectan hacia regiones del cerebro que influyen en el comportamiento vigilia-sueño como son el área preóptica, cerebro basal, hipotálamo y tálamo. Las primeras investigaciones sugirieron que la serotonina podría ayudar a producir sueño NREM y posiblemente sueño REM, pero trabajos más recientes indican que la serotonina generalmente promueve la vigilia y suprime el sueño REM. Las tasas de descarga de las neuronas del núcleo dorsal del rafe y los niveles extracelulares de serotonina son máximos durante la vigilia, mucho más bajos durante el sueño NREM y presentan sus niveles más bajos durante el sueño REM, con un patrón muy similar al de los sistemas de norepinefrina (NE) e histamina (HA) (España & Scammel, 2011). De hecho, el origen de los cambios en la actividad serotoninérgica en los núcleos del rafe a lo largo del ciclo sueño-vigilia aún no está claramente definido; sin embargo, se ha propuesto que dicha actividad está regulada por mecanismos GABAérgicos que involucaran a los receptores $5\text{-}HT_{2C}$ y por la acción de neuropéptidos tales como las orexinas mediante mecanismos excitatorios directos e inhibitorios indirectos (Liu et al., 2002).

El hecho de que agonistas de los receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_2, o 5-HT_3, aumenten la vigilia apoya este papel de la serotonina como promotor de los estados de vigilia. Los mismos efectos se producen con los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina como la fluoxetina y citalopram que incrementan la vigilia y disminuyen el sueño REM tanto en el ser humano como en roedores. Además, los fármacos que bloquean los receptores 5-HT_2 como el ritanserin o la agomelatina, al promover el sueño NREM podrían ser una alternativa de tratamiento para el insomnio (España & Scammel, 2011).

La serotonina aparte de su participación en el ciclo vigilia-sueño participa en la regulación de otros aspectos comportamentales como son el estado de ánimo, ansiedad, agresividad y apetito (Díaz-Negrillo, 2013).

Melatonina: hormona endógena producida por los pinealocitos de la glándula pineal, que también se sintetiza en otras áreas fuera de la glándula pineal como retina, intestino o glándulas lacrimales. En estas áreas posee más bien una función paracrina, ya que la pinealectomía elimina prácticamente toda la concentración de melatonina circulante. Fue descubierta en 1958 por Lerner et al. mientras trataban a pacientes con vitíligo y observaron que estos se quedaban dormidos (Lerner et al., 1958). Describieron su estructura química como N-acetyl-5-metoxi-triptamina. Su síntesis se produce a partir del triptófano y la serotonina. Es secretada solamente durante las horas de oscuridad del ciclo día-noche. No se almacena, sino que se libera una vez sintetizada y está relacionada con el proceso de inducción del sueño y la sincronización interna del ciclo circadiano de los mamíferos. Su producción está inhibida por la luz, especialmente la luz brillante y se halla influenciada por factores como la edad (mayor abundancia en niños), la estación del año (en invierno la secreción de melatonina se retrasa y en verano se adelanta), el ciclo menstrual, el estrés o el ejercicio, el tiempo diario de exposición al sol, algunos fármacos

como las benzodiacepinas o β-bloqueantes y algunas patologías (producción disminuida en cirrosis hepática) (Montilla & Túnez, 2007; Díaz-Negrillo, 2013). En humanos los dos tipos de receptores para melatonina son el ML_1 y el ML_2. Los ML_1 son de alta afinidad acoplados a proteína G, mientras los ML_2 son de baja afinidad y carecen de una distribución cerebral específica. En la mayor parte de los mamíferos, los receptores de alta afinidad se encuentran en el NSQ, la estructura que como ya se ha comentado actúa como reloj biológico. A este nivel, probablemente estos receptores regulan el ritmo sueño-vigilia de la melatonina (Dubocovich, 2007).

Óxido nítrico: se ha implicado al óxido nítrico (NO) en la modulación de los ciclos del sueño por su función como mensajero intercelular que puede mejorar la vasodilatación capilar y facilitar la liberación de otros neurotransmisores como la Ach. Es producido por las neuronas colinérgicas mesopontinas, y podría ayudar a mantener la fase REM del sueño mediada colinérgicamente en la protuberancia y el tálamo. Los niveles de NO se encuentran elevados cuando la actividad de las neuronas colinérgicas mesopontinas se incrementa y el NO modula la liberación de Ach en el cerebro anterior basal. Los efectos vasculares del NO podrían interactuar con los cambios producidos en la excitabilidad colinérgica y la activación ascendente colinérgica, que a su vez serían responsables de los cambios en el flujo sanguíneo regional que se pueden observar durante el sueño REM mediante estudios de neuroimagen (Pace-Schott & Hobson, 2002).

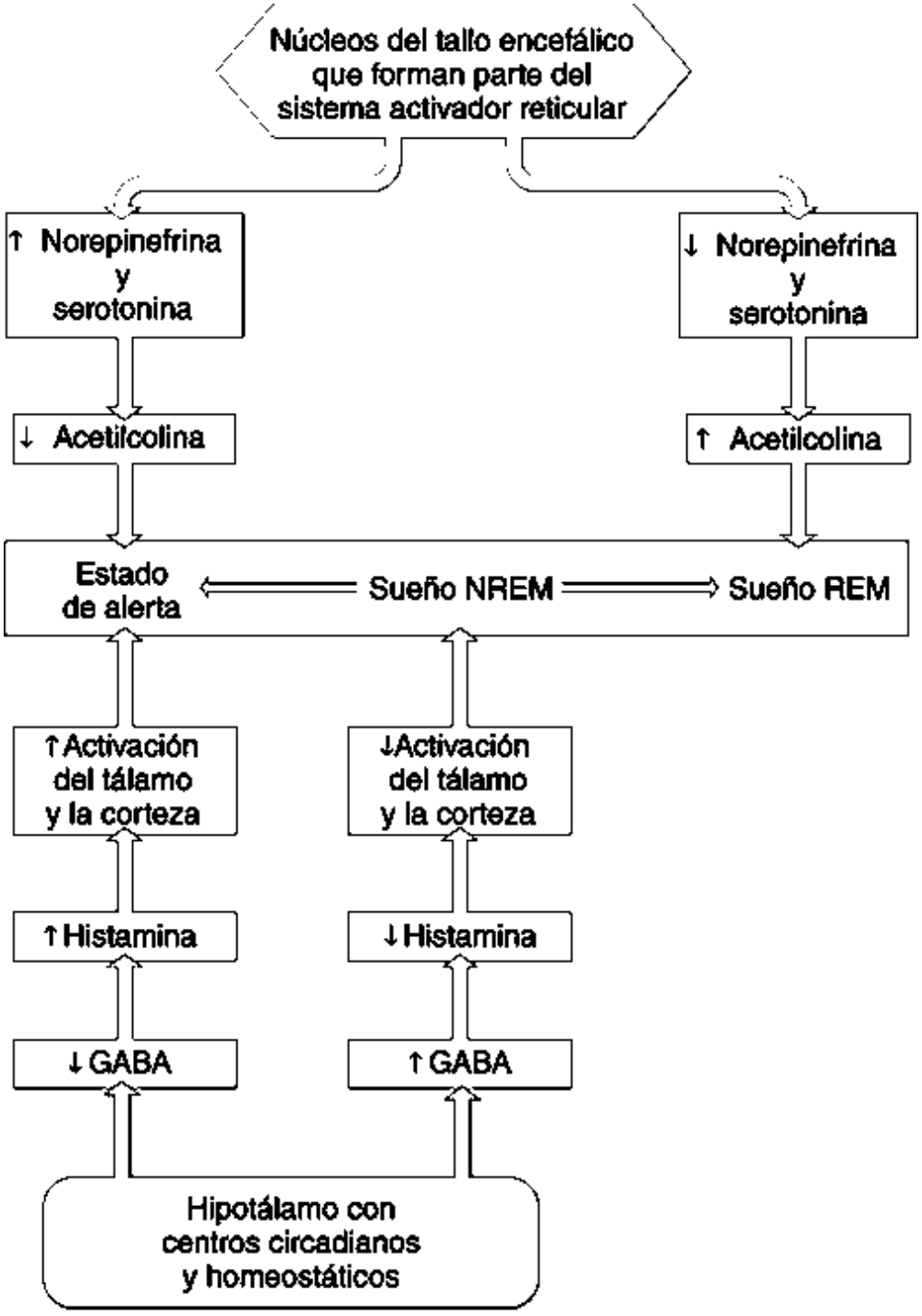
2.5. Modelo de transición sueño-vigilia

Las transiciones entre sueño y vigilia manifiestan un ritmo circadiano que consta de un promedio de 8 h de sueño y 16 h de vigilia. Como ya se ha señalado, núcleos tanto en el tronco encefálico como en el hipotálamo son cruciales para las transiciones entre ambos estados. El Sistema Reticular Activador (en inglés RAS) del tronco encefálico está

compuesto de varios grupos de neuronas que liberan norepinefrina, serotonina o acetilcolina. En el caso de las neuronas del prosencéfalo involucradas en el control de los ciclos de sueño-vigilia, las neuronas preópticas en el hipotálamo liberan GABA y las neuronas hipotalámicas posteriores liberan histamina. Una teoría respecto a la base para las transiciones desde el sueño hacia la vigilia comprende actividad recíproca alternante de diferentes grupos de neuronas del RAS.

En este modelo (Widmaier et al., 2008), esquematizado en la **Figura 5,** la vigilia y el sueño REM se encuentran en extremos opuestos. Cuando la actividad de neuronas que contienen norepinefrina y que contienen serotonina (locus coeruleus y núcleos del rafe) es dominante, hay actividad reducida de aquellas neuronas que contienen Ach en la formación reticular pontina. Este patrón de actividad contribuye a la aparición del estado de conciencia. El inverso de este patrón lleva al sueño REM. Cuando hay un equilibrio más uniforme de la actividad de neuronas aminérgicas y colinérgicas ocurre el sueño NREM. Además, una liberación aumentada de GABA y reducida de histamina, aumenta la probabilidad de NREM por medio de desactivación del tálamo y la corteza. La vigilia ocurre cuando la liberación de GABA es reducida y la liberación de histamina es aumentada.

Podríamos, por tanto, resumir la fisiología del sueño como una transición de la vigilia al sueño NREM mediada por la disminución de la actividad de la mayoría de las neuronas del neuroeje. Bajo la influencia de señales homeostáticas y circadianas procedentes del hipotálamo, cesaría la acción estimuladora hacia la corteza procedente de los núcleos intralaminares talámicos, es decir, cesa la actividad en las proyecciones difusas talamocorticales. El sueño resulta finalmente de la inhibición de las células hipotalámicas histaminérgicas, de la activación del hipotálamo anterior (que produce sueño) y la disminución de la actividad talamocortical (Caminero-Rodríguez & Pareja, 2008).



REM. Rapid Eyes Movement; **NREM**. Non Rapid Eyes Movement

Figura 5. Modelo de Widmaier (adaptado de Widmaier et al., 2008)

2.6. Cefaleas y alteración del sueño: posibles formas de asociación

En el 2014, la Academia Americana de Medicina del Sueño (en inglés AASM) publicó la tercera edición de la Clasificación Internacional de los Desórdenes del Sueño (ICSD-3). En dicha clasificación se dividen los trastornos del sueño en 6 categorías principales:

1) Insomnio.
2) Desórdenes relacionados con la respiración.
3) Desórdenes centrales o hipersomnolencia.
4) Desórdenes del ritmo circadiano vigilia-sueño.
5) Parasomnias.
6) Desórdenes de movimiento relacionados con el sueño.

Entre sus novedades, la ICSD-3 incluía en su apéndice A, una serie de condiciones médicas y neurobiológicas relacionadas con el sueño, con el reconocimiento de una categoría denominada "dolores de cabeza relacionados con el sueño" (Sateia, 2014).

Generalmente en la etiología de los desórdenes del sueño encontramos la posible combinación de factores biológicos, psicológicos y sociales cuya fisiopatología final no es comprendida del todo. Mollayeva et al. (2016) intentaron reflejar esa complejidad e interrelaciones adaptando un modelo anterior de Fayer y Hand (1997) como se observa en la **Figura 6**. No sólo contempla la relación entre el dolor y las alteraciones del sueño, sino que incluye otros factores psicológicos, ambientales o relativos al estilo de vida que estarían afectando a la calidad del sueño. Esta visión integral está en la misma línea del modelo biopsicosocial de Engel de los años 70 (ver apartado 3 de esta tesis).

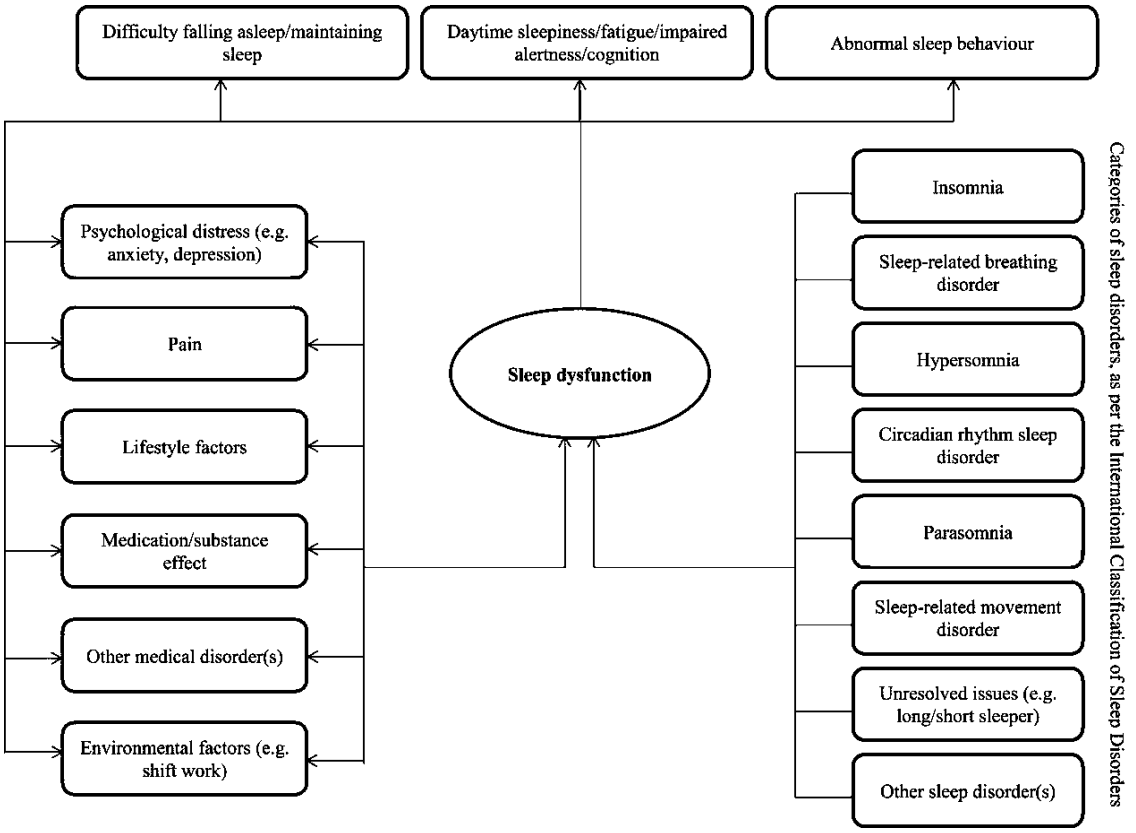


Figura 6. Constructo de las disfunciones del sueño (Mollayeva et al., 2016)

En la generalidad conocida como alteraciones del sueño, ya la ICSD en 1990 contempla como perturbación la mala calidad de sueño (Thorpy, 2012). La mala calidad de sueño tiene varios componentes (interrupciones en el sueño, despertares tempranos, dificultad para quedarse dormido) que explicarían la falta de consistencia en los estudios que han evalúado su papel en las cefaleas (Fernández-de-las-Peñas et al., 2018a). Para el paciente, la calidad del sueño se autodefine sobre la base de varias características como el tiempo total de sueño, la latencia del sueño, el tiempo total que permanece despierto, fragmentación del sueño, eficiencia del sueño, o presencia de fenómenos que alteran el sueño (Krystal & Edinger, 2008). Un individuo describe la calidad de su sueño basada en aspectos diversos que incluyen el cansancio al despertar y a lo largo del día, el sentirse descansado al despertar (sueño reparador) y el número de despertares que experimentaron durante la noche (Fernández-de-las-Peñas et al., 2018a).

En esa línea, aunque Caspersen et al. (2013) encontraron peor calidad de sueño autopercibida en los pacientes con cefalea tensional, sin embargo, también observaron que las horas de sueño por noche no diferían significativamente entre los pacientes con dolor de cabeza y los controles.

Estudios transversales muestran que distintos parámetros del sueño a menudo se relacionan con un aumento en la prevalencia de las cefaleas: una noche de sueño insuficiente (Blau, 1990), dificultad para quedarse dormido, despertarse varias veces cada noche, sueño no reparador (Maizels & Burchette, 2004; Boardman et al., 2005; Kelman & Rains 2005); o menos horas de sueño por noche (Hale et al., 1987; Spierings & Van Hoof, 1997). Además, en pacientes con cefalea crónica, el insomnio parece ser el desorden del sueño más común (Fernández de las Peñas et al., 2018a). Kelman y Rains encontraron que aproximadamente la mitad de los individuos con migraña reportaban al menos síntomas ocasionales de insomnio, 38% afirmaron dormir menos de 6 horas cada noche, y el 50% afirmaban que las alteraciones del sueño desencadenaban sus migrañas (Kelman & Rains, 2005). De hecho, la asociación entre periodos de sueño más cortos y la aparición de cefaleas es bastante clara. Por ejemplo, sujetos que duermen poco (≤6 horas de sueño por noche) sufren de dolores de cabeza más intensos que el resto de individuos que duermen más de 6 horas y una mayor tendencia a despertarse con dolor de cabeza (Kelman & Rains, 2005). Peor calidad del sueño se ha asociado con mayor intensidad de dolor de cabeza en pacientes con cefalea tensional (Kikuchi et al., 2011).

Además de los estudios transversales enumerados, otros estudios retrospectivos y prospectivos señalan que los problemas de sueño podrían desencadenar dolores de cabeza. En los estudios restrospectivos se encontró que la falta de sueño se consideraba causa del dolor de cabeza con más frecuencia que el sueño excesivo (Blau, 1990; Paiva et al., 1992; Inamorato et al., 1993; Spierings et al., 2001).

2.6.1. Datos epidemiológicos

Fernández de las Peñas et al. (2018a) señalaron que, en pacientes con cefalea crónica, el insomnio parece ser el desorden del sueño más común. Uhlig et al. (2014) observaron que la prevalencia de insomnio era 1.8 veces mayor en sujetos con cefalea tensional comparada con aquellos que no tenían dolor de cabeza. En otro estudio se encontró que el insomnio era incluso más común en individuos con cefalea tensional que en aquellos con migraña (Engstrøm et al., 2014).

Es importante destacar que los problemas de sueño aumentan en relación con la frecuencia de las cefaleas. Entre un 68-84% de los individuos con cefalea crónica sufren de insomnio prácticamente a diario. De hecho, el insomnio se considera un factor de riesgo en el aumento de la frecuencia de las cefaleas, particularmente en el caso de la cefalea tensional y la migraña. (Tran & Spierings, 2013). La peor calidad de sueño se ha asociado a mayor intensidad del dolor en los pacientes con cefalea tensional (Kikuchi et al., 2011).

Por lo explicado, se entiende que la falta de sueño, o una mala calidad de sueño, constituya un factor de riesgo para la progresión de la cefalea de su forma episódica a la crónica (Rains et al., 2015).

2.6.2. Paradigmas de relación cefaleas-alteración del sueño

La relación entre la cefalea y el sueño ha sido ampliamente estudiada y demostrada por datos epidemiológicos; sin embargo, la asociación entre las cefaleas y alteraciones del sueño es compleja y bidireccional, aunque su relación podría definirse de manera más precisa estableciendo 3 paradigmas (Dodick et al., 2003; Caminero-Rodríguez & Pareja, 2008):

1) La cefalea es el resultado de perturbaciones del sueño (o del proceso de base que está alterando el sueño):
    a. Apnea obstructiva del sueño o hipoxia nocturna o hipercapnia.
    b. Síndrome de piernas inquietas o movimiento periódico de piernas durante el sueño.
    c. Síndrome de dolor crónico o fibromialgia.
    d. Ansiedad o depresión.

Trastornos del sueño, bien primarios (como el síndrome de apnea obstructiva del sueño, síndrome de piernas inquietas, insomnio psicofisiológico y otros) o secundarios (síndromes de dolor crónico, depresión y/o ansiedad, abuso de analgésicos), pueden producir cefaleas de características inespecíficas que se presentan por la noche o cuando el sujeto se despierta (Rains & Poceta 2005; Paiva et al., 1997; Evans et al., 2006). Patrones alterados del sueño provocan cefaleas recurrentes, tanto en adultos como en niños y en ausencia de enfermedad psiquiátrica subyacente o abuso de analgésicos, se hace necesaria la realización de un polisomnograma (Caminero-Rodríguez & Pareja, 2008).

2) La cefalea es la causa de una alteración del sueño nocturno:
    a. Cefalea tensional crónica (más de 15 días de dolor de cabeza al mes durante más de 3 meses).
    b. Migraña crónica con o sin abuso de analgésicos o depresión o ansiedad.

Las cefaleas que con más frecuencia se asocian con posible relación de causalidad a un trastorno del sueño son la cefalea tensional crónica y la migraña crónica con/sin abuso de analgésicos o depresión o ansiedad (Paiva et al., 1997; Rains & Poceta, 2005).

El mecanismo sería similar al de los sujetos con dolor musculoesquelético crónico, fibromialgia y depresión, e incluye una disminución en el tiempo total del sueño, en el sueño de ondas lentas, presencia de despertares frecuentes, movimientos nocturnos incrementados y disminución final de la eficiencia del sueño (Caminero-Rodríguez & Pareja, 2008).

3) La cefalea y el sueño están relacionados intrínsecamente a nivel anatómico y fisiológico.
    a. Migraña.
    b. Cefalea en racimos.
    c. Hemicrania paroxística crónica.
    d. Cefalea hípnica.

De estas cefaleas primarias algunas pueden ocurrir durante el sueño diurno o nocturno además de en la vigilia (migraña, cefalea en racimos, hemicránea paroxística crónica); sin embargo, la cefalea hípnica ocurre exclusivamente durante el sueño, por lo que se la usa como paradigma para apoyar la existencia de un sustrato anatómico y fisiológico común a ambos fenómenos. Estas cefaleas primarias con frecuencia ocurren durante estadios específicos del sueño: la migraña parece ocurrir en asociación con el sueño REM y en asociación con cantidades excesivas de sueño III, IV (NREM) y sueño REM. Los ataques de cefalea en racimos y hemicrania paroxística crónica predominan durante el sueño y con frecuencia ocurren durante el REM, particularmente en presencia de un síndrome de apnea obstructiva del sueño (Evans et al., 2006; Lovati et al, 2010).

En la **Tabla 4** se presentan de manera esquemática los pares de asociaciones más frecuentes que se dan entre un tipo determinado de dolor de cabeza y la alteración del sueño correspondiente (O´Hare & Cowan, 2017).

Tipo de dolor de cabeza	Trastorno del sueño asociado
Migraña	Insomnio
	Parasomnias (terrores nocturnos, sonambulismo, bruxismo nocturno, síndrome de piernas inquietas)
Cefalea en racimos	Síndrome de apnea obstructiva del sueño
Cefalea hípnica	Asociada con alteraciones del sueño por definición
Cefalea tensional	Insomnio
Cefalea crónica diaria	Insomnio
	Síndrome de apnea obstructiva, ronquidos

Tabla 4. Dolores de cabeza y sus trastornos de sueño asociados (O´Hare & Cowan, 2017)

2.6.3. Modelos de relación bidireccional cefalea-alteraciones del sueño

A día de hoy, no se ha desarrollado un modelo que explique la relación entre el sueño y el dolor de la cabeza. Las distintas hipótesis se entremezclan con diversos puntos de entrecruzamiento anatómico, fisiológico y neuroquímico de las vías neurales comunes que controlan el sueño y el dolor. Distintos autores y distintas investigaciones han revisado cada uno de los mecanismos que podrían subyacer a esta relación.

1) Un mecanismo que explicaría la reciprocidad de ambos procesos podría ser que las alteraciones del sueño disminuyen los umbrales de dolor, de manera que la

cefalea puede aparecer con mayor facilidad en los individuos que experimentan perturbaciones del sueño (Dodick et al., 2003; Rains & Poceta, 2006).

2) Otro factor a tener en cuenta es que por la atonía muscular que se produce durante el sueño las vías aéreas se hacen más colapsables, lo cual es más notorio en pacientes con síndrome de apnea del sueño. El detrimento de la capacidad respiratoria durante el sueño REM induciría hipoxia e hipercapnia con la consecuente vasodilatación cerebral. Todo esto podría ser causa también de la aparición de dolor de cabeza.
3) Relacionado con la vasodilatación se encuentra también el óxido nítrico (NO). El NO circulante aumenta hacia el final del ciclo del sueño y puede verse aún más incrementado por factores como el estrés y el envejecimiento, que reducen la continuidad en el sueño. La fragmentación del sueño dependiente de la liberación de NO se halla mediada por el cortisol. La vasodilatación provocada por el NO podría constituir un mecanismo relevante que pueda prolongar la cefalea e incluso contribuir al paso de una cefalea de carácter episódico a una crónica en asociación con las perturbaciones de sueño. Además, el cerebro de los pacientes que padecen migraña parece ser hipersensible al NO (Lovati et al., 2010).

Por otro lado, fluctuaciones en los neurotransmisores, especialmente melatonina y serotonina se han hipotetizado como importantes en esa relación entre las cefaleas y alteraciones del sueño, aunque los mecanismos de acción exactos no se conocen todavía (Silberstein, 1994; Brun et al., 1995; Leone et al., 1996; Labbe et al., 1997; Zurak, 1997; Peres et al., 2001; Dodick et al., 2003; Lovati et al., 2010).

4) Hay evidencia de que la melatonina, además de tener su papel en la regulación biológica de los ciclos circadianos, el sueño, el estado de ánimo y el proceso de envejecimiento, también está implicada en varios tipos de cefaleas, incluyendo

migraña y cefalea tensional crónica y cefalea en racimos. Se han documentado niveles anormales de melatonina en sujetos con migraña (Brun et al., 1995), cefalea tensional crónica y cefalea en racimos, así como disminución anormal de los picos de melatonina durante los periodos activos (Bruera et al., 2008).

La implicación de la melatonina en la fisiopatología del dolor de cabeza podría relacionarse con sus efectos antiinflamatorios (neutralización de radicales libres y reducción de citoquinas proinflamatorias), aumento de la actividad de la óxido-nítrico-sintasa, inhibición de la liberación de dopamina, estabilización de la membrana, potenciación de la analgesia mediada por GABA y opiáceos, protección de la neurotoxicidad del glutamato, regulación neurovascular y modulación serotoninérgica (Peres, 2005). De todos los anteriores, los mecanismos más aceptados por los cuales la melatonina puede exhibir papel analgésico se centran en 3 pilares:

a) Potenciación de la acción inhibitoria GABAérgica. Así, una posible disminución de melatonina reduciría el umbral de activación de los circuitos de dolor, los que suelen normalmente estar inhibidos por el GABA (Leone et al., 1996).
b) Modulación de la entrada de calcio en las células, por lo que una reducción de melatonina alteraría la vasorreactividad de los vasos sanguíneos cerebrales; además de la existencia directa de sus receptores en arterias cerebrales y de la modulación que ejerce la melatonina en los receptores serotoninérgicos 5-HT_2 en las arterias cerebrales. Apoyando esta teoría se puede señalar el uso de medicamentos que se basan en el antagonismo de su receptor, para prevenir la migraña y la cefalea en racimos (Caminero-Rodríguez & Pareja, 2008).
c) La melatonina inhibe la síntesis de prostaglandina E_2 que promueve inflamación estéril perivascular (neurogénica) y activa las aferencias nociceptivas trigémino-vasculares (Caminero-Rodríguez & Pareja, 2008).

La melatonina se usa con frecuencia para tratar dolores de cabeza. Algunos estudios sugieren que ciertos pacientes, especialmente aquellos con cefaleas en racimo, tienen una secreción disminuída de melatonina y un retraso en la secreción de la misma, por lo que la melatonina podría ser eficaz en la profilaxis de la cefalea en racimos (Leone et al., 1996). La melatonina también ha demostrado eficacia en la prevención de algún caso de cefalea hípnica (Dodick, 2000).

Una evidencia indirecta del papel de la melatonina en la patogenia de algunas cefaleas primarias procede de la efectividad del litio en estas cefaleas; el litio aumenta la absorción del triptófano y promueve su transformación en serotonina, siendo ambos precursores de la melatonina. De hecho, el efecto terapéutico del litio vendría mediado por un aumento en la concentración de melatonina (Caminero-Rodríguez & Pareja, 2008). Por todo ello, si la melatonina se sintetiza de la serotonina, también podríamos relacionar esta teoría con la que plantea la retirada de serotonina de la fase REM como posible origen de los dolores de cabeza (ver el punto 6 de este mismo apartado).

5) La adenosina también es objeto de estudio a este respecto. En el cerebro basal ya hemos visto que la acumulación de adenosina produce sueño ("sleep drive" por acúmulo de adenosina), mediante inhibición de las neuronas activas durante la vigilia (Lovati, 2010). La relación con el dolor de cabeza se encuentra en que hay cuatro receptores primarios de adenosina en el cerebro, y básicamente son moduladores del dolor, de manera que algunos inhiben el dolor mientras que otros tienen un efecto activador. Esta teoría estaría apoyada por el hecho de que en el tratamiento de algunos dolores de cabeza en los pacientes se utiliza cafeína, que es un inhibidor de la adenosina; y en las fases de retirada de la cafeína, se produce un aumento en los dolores de cabeza que de nuevo estaría asociado con el aumento relativo de los niveles de adenosina. El dipiridamol usado en la prevención del

infarto agudo de miocardio (Aggrenox®) es un inhibidor de la recaptación de adenosina y su mayor efecto secundario es el dolor de cabeza en el 40% de los pacientes (Williams, 2010).

6) En cuanto a la serotonina sabemos que durante el sueño REM el aporte de serotonina desaparece; el núcleo dorsal del rafe (secreta serotonina) se mantiene inactivo durante el sueño REM; existe la posibilidad de que la retirada de serotonina que ocurre en esa fase del sueño sea desencadenante de la migraña y tal vez otras cefaleas primarias (no se sabe si la cefalea en racimo entre ellas). La disminución de los niveles plasmáticos de serotonina ocasionaría una reducción en la inhibición del núcleo bulbo rostral ventromedial hacia el núcleo trigeminal (Caminero-Rodríguez & Pareja, 2008). Utilizamos agentes serotoninérgicos para tratar las cefaleas (Williams, 2010). Además, la serotonina y noradrenalina son principales contribuyentes a los controles antinociceptivos descendentes (Millan, 2002).
7) También la implicación de las citoquinas presenta creciente evidencia. Los procesos de regulación circadiana se hallan bajo la posible influencia del sistema inmune (Coogan & Wise, 2008). Esto se hace visible en la ritmicidad circadiana de la liberación de citoquinas y en la expresión del receptor de citoquinas en el SNC (Opp, 2005). El sistema inmunoinflamatorio forma parte de la modulación de los mecanismos que originan la migraña, posiblemente por intermediación de citoquinas que se encuentran ampliamente expresadas en diversas células del SNC, incluyendo neuronas consideradas mediadoras del dolor en la inflamación neurovascular (Bruno et al., 2007). En cefaleas en racimos se ha identificado una activación del sistema inmune con un aumento de IL-1β durante la fase ictal (Marteletti et al., 1993).

8) Otras investigaciones sugieren que las hipocretinas/orexinas están involucradas en la modulación de la actividad dolorosa, incluyendo el núcleo caudal del trigémino. También hay evidencia de la relación de la cefalea en racimo con polimorfismos del gen receptor 2 de hipocretinas/orexinas. Las orexinas están reducidas en las personas que padecen migrañas y hay hipótesis que sitúan a las neuronas orexinérgicas del hipotálamo como generadores posibles de migrañas y cefaleas en racimo. Las orexinas mantienen el estado de vigilia e incrementan la vigilancia en respuesta a condiciones como la hipoglucemia, que también puede desencadenar ataques de migraña (Lovati et al., 2010).

Adicionalmente, y de forma paralela, si nos centramos en el nivel anatómico encontramos las estructuras involucradas en ambos procesos de sueño y nocicepción: el núcleo dorsal del rafe (serotoninérgico), el locus coeruleus (noradrenérgico) y el NSQ son los ejemplos más significativos. Como ya se ha señalado, los sistemas neuronales que controlan el ciclo vigilia-sueño están contenidos en la formación reticular del tronco del encéfalo (locus coeruleus, núcleo pedúnculo-pontino (NPP) y tegmento pontino laterodorsal (TPLD) y núcleos del rafe), además de en el hipotálamo y cerebro basal, con núcleos de relevo en el tálamo y con la corteza como órgano diana (Caminero-Rodríguez & Pareja, 2008). El hipotálamo posterior y todos estos núcleos del tronco encefálico permanecen muy activos en la vigilia. Pero también el hipotálamo posterior, así como núcleos catecolaminérgicos, serotoninérgicos y sustancia gris periacueductal (SGPA), forman parte de un circuito neural involucrado en el control antinociceptivo. Por tanto, la relación entre los sistemas que intervienen en el control del dolor y en los mecanismos fisiológicos del sueño, se materializa en todas estas estructuras anatómicas.

9) Mediante neuroimagen funcional se ha documentado la activación del núcleo dorsal del rafe durante los ataques de migraña, lo que sugiere la implicación de este núcleo en este tipo de cefalea (Weiller et al., 1995).

10) De manera más detallada, en el hipotálamo anterior encontramos el núcleo preóptico, que promueve sueño y el NSQ cuyas neuronas generan ritmos de modo intrínseco y los sincronizan con eventos medioambientales externos, usando la melatonina como principal agente. El NSQ tiene conexiones recíprocas con la SGPA y con los núcleos del rafe, estableciéndose, por tanto, en este punto, otra unión funcional con el sistema de control antinociceptivo. En este sentido se han encontrado terminales serotoninérgicas procedentes del núcleo dorsal del rafe que se distribuyen formando un plexo denso en el NSQ (Caminero-Rodríguez & Pareja, 2008). Alteraciones en el NSQ contribuyen a una alteración en la transmisión serotoninérgica, que a su vez predispone al desarrollo de una cefalea en racimos (Miller et al., 1996). Entre las principales eferencias del NSQ cabe destacar las que existen hacia el núcleo paraventricular del hipotálamo (con un efecto amplificador de las eferencias del NSQ) y que contribuyen al control del dolor, enviando proyecciones descendentes directas hacia la médula espinal, a través del funículo dorsolateral.

Con la edad, la pérdida de células del NSQ con la consecuente disminución de la melatonina nocturna, produce trastornos en el control del ciclo vigilia-sueño, en la organización intrínseca de otros ritmos circadianos y en el control antinociceptivo, pudiendo encontrar cefaleas nocturnas en personas biológicamente predispuestas, con aparición del dolor casi siempre a la misma hora en los casos de cefaleas hípnicas.

La implicación de este núcleo con su pérdida de células explicaría que se trate de un fenómeno dependiente de la edad (Brzezinski, 1997).

11) El hipotálamo posterior también presenta ese entrecruzamiento y reciprocidad entre vías que controlan el ciclo vigilia-sueño y el dolor, contribuyendo al mantenimiento de la vigilia y formando parte de una red central involucrada en funciones homeostáticas y de control del dolor. Recibe y envía proyecciones a grupos neuronales del SNC (corteza cingulada anterior, núcleos preóptico y lateral del hipotálamo, SGPA, núcleos serotoninérgicos, colinérgicos e histaminérgicos) y también proyecta al tálamo, subtálamo, cerebro basal, otros núcleos del tronco encefálico y núcleo caudal del trigémino (Caminero-Rodríguez & Pareja, 2008).
12) El hipotálamo lateral también participa de esta dualidad por la presencia de las neuronas orexinérgicas (ya se ha señalado la implicación de estas sustancias en el mantenimiento de la vigilia y su participación en la modulación del dolor).

La **Figura 7** ofrece una representación esquemática y sencilla de las estructuras anatómicas principales implicadas en cada uno de los procesos, mostrando además de manera conjunta las zonas de solapamiento o zonas compartidas por el sueño y el dolor de cabeza (O´Hare & Cowan, 2017).

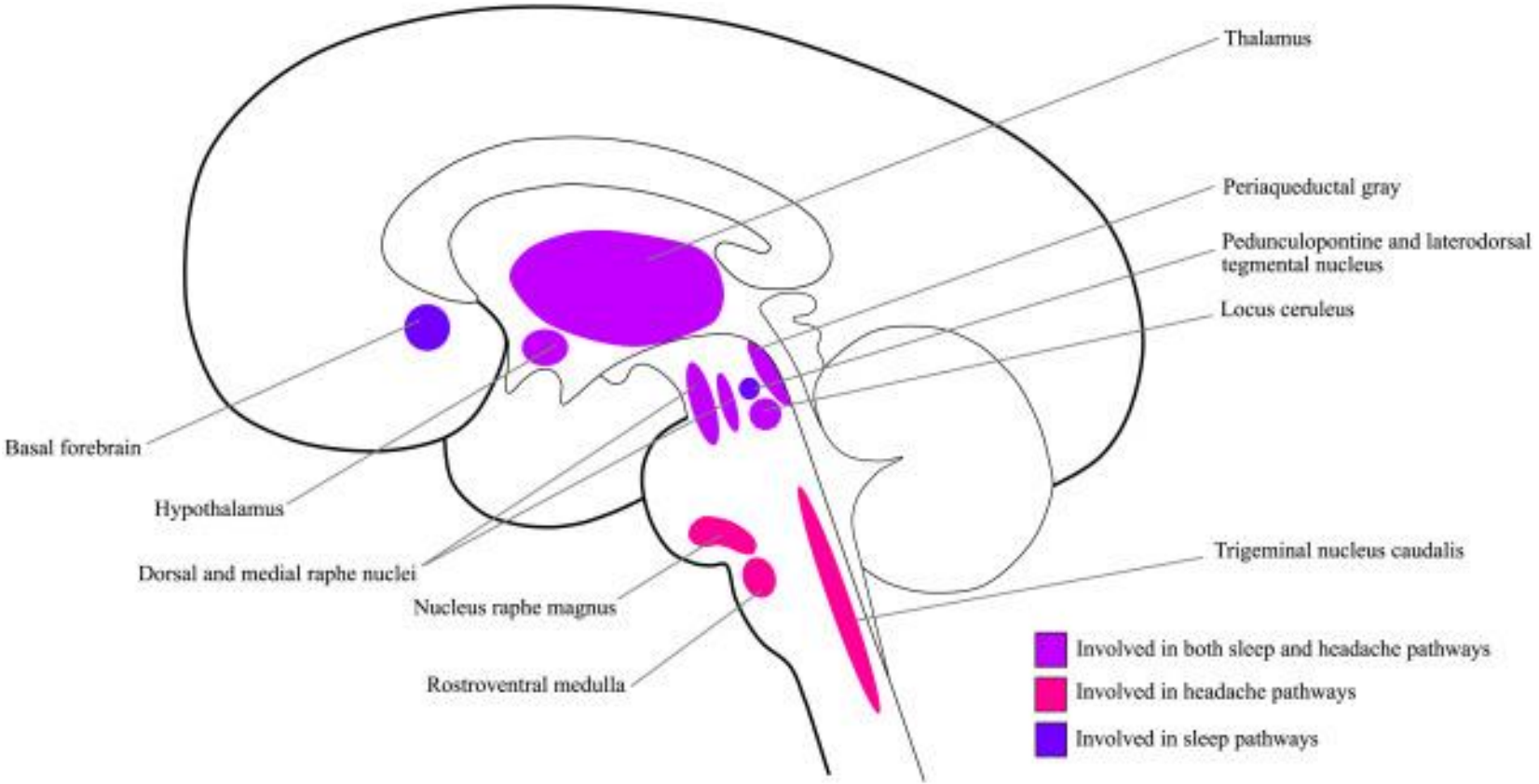


Figura 7. Estructuras clave implicadas en sueño y cefaleas (O´Hare & Cowan, 2017).

3. Depresión y Ansiedad en las Cefaleas

Los factores psicológicos, tales como el estrés, la ansiedad y la depresión, también juegan un papel relevante en la patogénesis de las cefaleas. Aunque cuando tratamos el tema de las cefaleas primarias, consideramos el dolor de cabeza como una entidad en sí misma, para un correcto abordaje en cierto modo se debe tratar como un síntoma, dentro de un enfoque biopsicosocial (Pedrera et al., 2015). Ya en la década de los setenta, Engel postuló la necesidad de un modelo médico holístico para el tratamiento de las diferentes patologías, dando lugar al modelo biopsicosocial de la enfermedad, en el que se tienen en cuenta no sólo los factos fisiológicos, sino también aquellos factores psicológicos, sociales y ambientales (Engel 1977, 1980). La **Figura 8** presenta una adaptación del modelo a las cefaleas primarias (Laguna & Magán, 2015).

A su vez, la comorbilidad psiquiátrica es más acentuada en pacientes con cefalea crónica que en otras patologías de dolor crónico (Battistutta et al., 2009). Cuando se considera el nexo entre los procesos psicológicos y las cefaleas y/o alteraciones del sueño, el estrés se sitúa al frente como el factor que más influye en ambos casos. El estrés mental, junto con las alteraciones emocionales, son los factores desencadenantes y agravantes más comunes en los pacientes con cefalea tensional (Rasmussen, 1993; Spierings et al., 2001; Cathcart et al., 2010a). Existe una asociación positiva entre la cefalea y el estrés (Clark et al., 1995).

Los factores estresantes psicosociales son otro factor contribuyente a las cefaleas tensionales crónicas, pese a que el mecanismo no está esclarecido aún. Según Wang et al. (2013), el estrés y las alteraciones del sueño son los precipitantes más comunes de la cefalea, y cuando ambos se combinan además presentan un efecto sumativo (Houle et al., 2012). El estrés es el desencadenante más común descrito por los pacientes con cefalea tensional (Cathcart et al., 2010b).

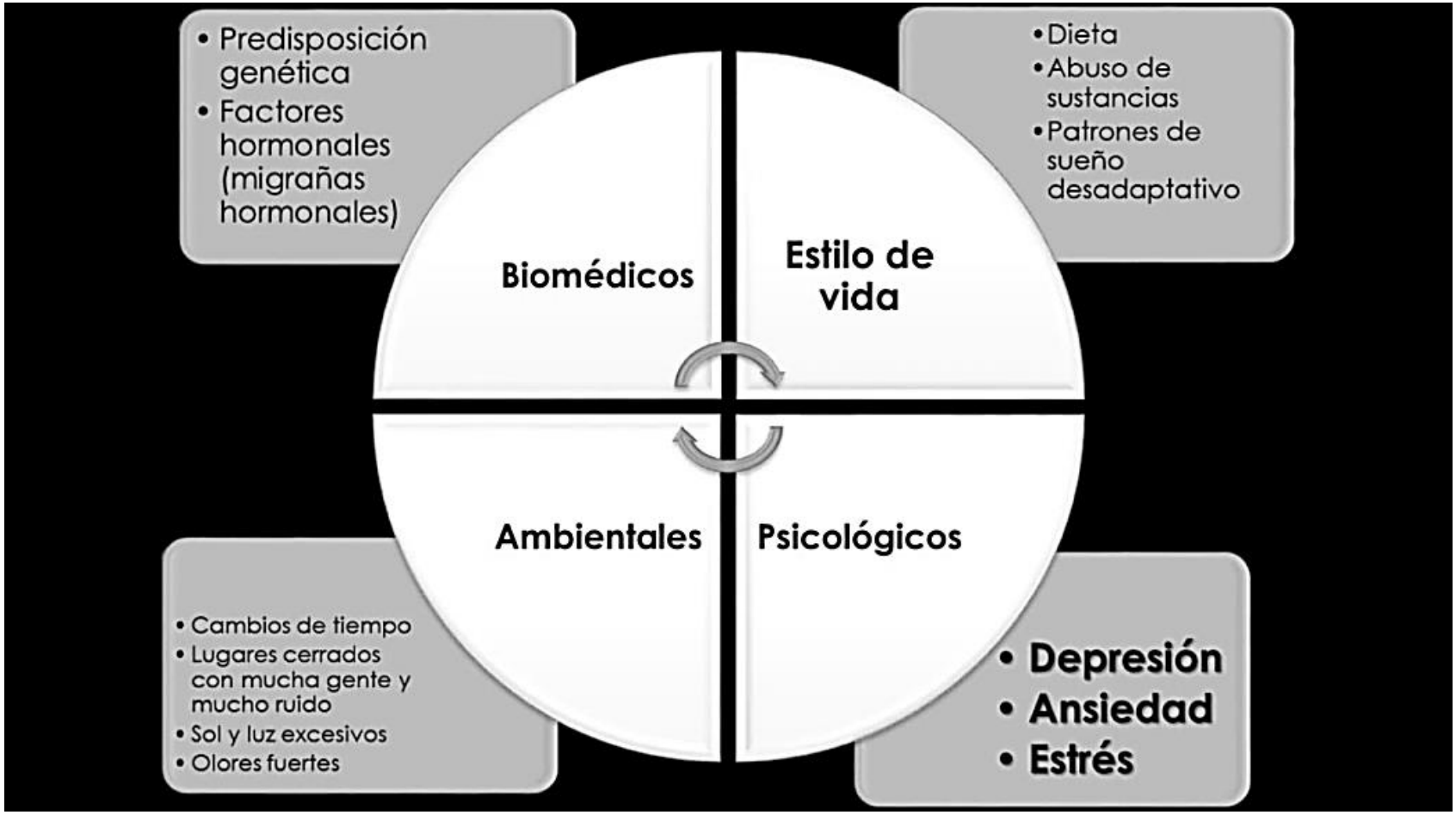


Figura 8. Modelo biopsicosocical asociado a las cefaleas primarias (Laguna & Magan, 2015)

De hecho, el estrés psicológico puede iniciar y expandir el dolor a través de la activación de mensajeros secundarios involucrados en el dolor (Chen, 2009). La hipótesis más aceptada para la integración del estrés y el dolor en la cefalea es la alteración del procesamiento del dolor (de Tommaso & Fernández de las Peñas, 2016). Pero además, es posible que el estrés pueda ser un moderador o mediador entre el sueño y el dolor de cabeza, por lo que debería ser tenido en consideración. Por ejemplo, el estrés podría ser un moderador si la gente con mayores niveles de estrés es más propensa a mostrar relación entre alteraciones del sueño y dolores de cabeza que las personas que reportan menores niveles de estrés. Engstrøm et al. (2014) plantearon una hipótesis sobre el funcionamiento de las respuestas del sistema nervioso autónomo ante el incremento del estrés que se refleja en la **Tabla 5**.

Sistema de activación susceptible (↑ estrés → ↓excitabilidad)	**Sistema de activación robusto (↑ estrés → excitabilidad conservada)**
Respuesta al estrés con hipoexcitabilidad: -Necesidad de sueño aumentada. -Incremento en la susceptibilidad a la deprivación de sueño y a los UDP disminuidos. -Aumento de la susceptibilidad al inicio diurno de las cefaleas. -Riesgo incrementado de hipotensión.	Respuesta del sistema preservada ante el estrés: -Necesidad normal de sueño. -Riesgo aumentado de alteraciones de sueño. -UDPs normales. -Riesgo aumentado de inicio de dolor de cabeza durante la noche. -Riesgo de hipertensión. (¿¿Podría explicar asociación entre la hipertensión y dolor reducido??)

UDP: Umbrales de Dolor a la Presión

Tabla 5. Hipótesis de diferentes respuestas del sistema nervioso al incremento del estrés (Engstrøm et al., 2013)

La relación entre el estrés y la cefalea también podría establecerse en el sentido de que alteraciones o anormalidades de parámetros del sueño pudiesen provocar estrés, que a su vez provocaría el dolor de cabeza. Existen estudios que demuestran que tanto la falta de sueño como el estrés son factores agravantes y precipitantes de cefaleas, aunque en mayor medida en pacientes con migraña, sobre aquellos diagnosticados de cefalea tensional (Spierings et al., 2001). La relación entre el estrés y las cefaleas es complicada de esclarecer y más cuando a su vez se asocian otras condiciones como la ansiedad y la depresión. La investigación demuestra que las cefaleas en sí mismas son uno de los principales factores que podrían llevar a una depresión y la ansiedad (Blanchard, 1992; Goadsby & Edvinsson, 1994).

De modo similar, otros investigadores han planteado la hipótesis de que el dolor de cabeza tendría un impacto en el funcionamiento de los individuos y sería este aspecto el que llevaría al desarrollo de sentimientos como indefensión, depresión y deterioro del estado de ánimo, que a su vez conducirían a un aumento en la sensibilidad dolorosa, aumentando la probabilidad de aparición de futuras cefaleas (Janke et al., 2004).

Son varios factores (físicos, neurofisiológicos, emocionales) los que pueden influir en la excitabilidad del SNC. Entre ellos, la ansiedad y la depresión pueden desarrollar un rol relevante en todo el proceso de sensibilización y desencadenar dolor a través de respuestas hiperalgésicas (Cathcart et al., 2010c; de Tommaso et al., 2014). De hecho, la depresión está asociada con una disminución de los UDP (Chiu et al., 2005) y se ha sugerido que la depresión de manera predominante, contribuye al dolor crónico a través de mecanismos de las vías supraespinales y la modulación emocional del dolor (Terry et al., 2013).

También existen estudios que establecen que la asociación de depresión y alteraciones del sueño contribuye a desencadenar respuestas hiperalgésicas en el sistema nervioso central aumentando la excitabilidad de la descarga nociceptiva (de Tommaso et al., 2014). Un ejemplo de esta hiperexcitabilidad, la alodinia, es un signo clínico de sensibilización central que se relaciona con la calidad del sueño en sujetos con migraña (Lovati et al., 2010). Los pacientes con cefalea tensional que presentan alteraciones del sueño también muestran esa disminución de los UDP (Engstrøm et al., 2014).

3.1. Datos epidemiológicos

Los pacientes con cefalea tensional crónica exhiben síntomas de ansiedad, depresión y trastornos del estado del ánimo (Holroyd et al., 2000; Rollnik et al., 2001). De hecho, un 67% de los pacientes con cefalea tensional crónica muestran episodios de carácter depresivo, ansiedad (20%) y de forma menos frecuente ataques de pánico (5%) y trastornos obsesivos compulsivos (1%) (Beghi et al., 2010). Estudios más recientes, como el de Song et al. (2016) señalan que los individuos con cefalea tensional crónica son especialmente propensos a experimentar ansiedad (21,4%, OR 4.0). También del 2016 es el estudio de Zenbenholzer et al. (2016) que refleja datos de depresión con una prevalencia de hasta el 64% en los pacientes con cefaleas crónicas. A su vez, la presencia de depresión y ansiedad está relacionada con una peor calidad de vida en estos pacientes (Zebenholzer et al., 2016).

El diagnóstico de dolor de cabeza (en referencia a la migraña y la cefalea tensional) y el género femenino, son predictores significativos de depresión en el 74,7% de los casos (McMurtray et al., 2013). La ansiedad ejerce un efecto mediador entre la frecuencia de la cefalea y la calidad de vida; en cambio, para estos mismos parámetros, la depresión ejerce un efecto modulador entre ambos (Peñacoba-Puente et al., 2008).

A su vez, tanto la ansiedad como la depresión pueden agravar la sensibilización central existente y causarían mayor frecuencia de cefalea tensional (Yücel et., al 2002). Individuos con ansiedad muestran mayores experiencias dolorosas y sesgo atencional más fuerte hacia estas experiencias que individuos sin ansiedad (Berry & Drummond 2014).

Varios estudios han encontrado una alta probabilidad de desarrollo de desórdenes psicológicos en pacientes que padecen cefalea (Merikangas et al., 1994; Breslau & Andreski, 1995; Juang et al., 2000; Lake et al., 2005; Hamelsky & Lipton, 2006; Jette et al., 2008). De hecho, se ha demostrado la relación entre estos desórdenes, en concreto ansiedad y depresión, y la migraña (Lipton et al., 2000; Breslau et al., 2003; Galego et al., 2004; Sevillano-García et al., 2007; Cardona-Castrillón et al., 2007; Antonaci et al., 2011). El trabajo de Vos et al. (2010) confirma que la ansiedad y la depresión están presentes en estos pacientes, observando una relación entre ellos de 2,5 puntos más que la depresión. A su vez, en adultos sin migraña, encontraron que la ansiedad es 3 veces más común que la depresión (14,3% de ansiedad frente a 5,6% de depresión). Coincide que la ansiedad tiene una asociación alta en referencia al sexo, en este caso el femenino (como la depresión, pero en menor medida), y a su vez también coincide con que la ratio de afectación de la migraña es 2:1, e incluso en ocasiones, 3:1 mujer/hombre (Schramm et al., 2013). Se puede afirmar que la ansiedad y la migraña son patologías que de manera frecuente coexisten (Zwart et al., 2003; Lanteri-Minet et al., 2005; Hamelsky & Lipton, 2006). A su vez, otros estudios señalan una relación bidireccional entre la migraña y la depresión, en la que una condición aumenta el riesgo de padecer la otra (Hamelsky & Lipton 2006; Domingues et al., 2008). El riesgo de padecer una depresión es más alto en pacientes con migraña que sin ella (Ashina et al., 2010).

El aumento de la frecuencia (Oh et al., 2014) y la cronificación de la migraña en relación a la presencia en estos pacientes de ansiedad y depresión (Bigal, 2009; Ashina et

al., 2010) presentan riesgos altamente significativos. En adolescentes con migraña, tras un periodo de 4 años de evolución, el aumento de la frecuencia de la migraña está asociada con altos valores en ansiedad y depresión (Blaauw et al., 2015).

Un estado de depresión y ansiedad podría estar relacionado con otros parámetros de sensibilización central como la extensión del área de dolor. Dada la escasez de estudios que han indagado esta hipótesis, Palacios-Ceña et al. (2017b) y Fernández de las Peñas et al. (2018b) investigaron este aspecto en pacientes con cefalea tensional crónica y con migraña, respectivamente. Concluyeron en el primer caso que la extensión del área de dolor percibido durante los ataques de dolor de cabeza por los pacientes con cefalea tensional crónica se encuentra asociada a mayor discapacidad y mayor carga emocional y física, pero no a la hipersensibilidad mecánica generalizada, depresión y ansiedad (Palacios-Ceña et al., 2017b). En el segundo caso la conclusión fue que la extensión del área de dolor percibido durante los ataques migrañosos por los pacientes con migraña episódica no se encontraba asociada a mayor discapacidad, carga emocional y física, hipersensibilidad mecánica generalizada, depresión y ansiedad (Fernández de las Peñas et al., 2018b).

Por todo lo señalado anteriormente, parece claro que sujetos con cefalea tensional exhiben alto porcentaje de ansiedad, depresión, estrés y alteraciones emocionales, pero ningún estudio ha sido capaz de demostrar de manera definitiva la causalidad de esta relación (de Tommaso & Fernández de Las Peñas, 2016). De hecho, como demuestran los estudios mencionados, existe una bidireccionalidad entre ambos cuadros.

3.2. Modelos de relación cefalea-alteraciones del sueño-depresión

Todos estos hallazgos conducen a la hipótesis de que la etiología que subyace a la depresión, al sueño y a las cefaleas, presenta mecanismos cerebrales comunes a estos tres procesos (Rains et al., 2015): alteraciones hipotalámicas y una desregulación de la serotonina y la melatonina (Dodick et al., 2003).

No podemos pasar por alto los factores genéticos. La evidencia señala que existe una interacción genético-ambiental, que explicaría por qué experiencias estresantes llevan a la depresión a algunas personas, pero no a otras; la respuesta de un individuo a los estímulos ambientales es moderada por la organización genética del mismo. Caspi et al. (2003) encontraron que un polimorfismo funcional en la región promotora del gen transportador de la serotonina (5-HTT) modulaba la influencia de los eventos estresantes cotidianos en la depresión.

Pero, además de ese componente genético existe lo que podríamos llamar una neuroanatomía y una neuroquímica de la depresión que tiene puntos en común con las cefaleas y las alteraciones del sueño.

3.2.1. Neuroanatomía de la depresión

Se ha propuesto un modelo neuroanatómico que comprende la corteza prefrontal, el complejo amígdala-hipocampo, tálamo, ganglios basales y las abundantes conexiones entre esas estructuras. Los 2 circuitos principales serían los siguientes:

a) Circuito límbico-talámico-cortical: incluye la amígdala, núcleos dorsomediales del tálamo y la corteza prefrontal tanto la medial como la ventrolateral.
b) Circuito límbico-estriado-pálido-talámico-cortical (Guadarrama et al., 2006).

De acuerdo con este modelo las alteraciones del talante podrían ser el resultado de la disfunción o anomalía en diferentes partes de estos circuitos (Shiah & Yatham., 1998).

Dichas anomalías podrían suponer el inicio del trastorno en sí mismo o conferir cierta vulnerabilidad biológica que, en combinación con otros factores ambientales, tendría como consecuencia final dicho desorden.

Los estudios en neuroimagen funcional ofrecen información para el desarrollo de un modelo neuroanatómico hipotético de regulación del talante y de la fisiopatología de los trastornos del talante (Beauregard et al., 1998). El hallazgo en neuroimagen funcional más consistente ha sido la disfunción de la corteza prefrontal, como lo sugiere la disminución en el flujo sanguíneo y en el metabolismo de la glucosa de esta área. Las áreas dorsolaterales de la corteza prefrontal y el área dorsal cingulada anterior están relacionadas con el lenguaje, la atención, la función visuoespacial y la memoria, todas funciones que presentan algún déficit en la depresión. También se han sugerido anormalidades en los ganglios basales, el lóbulo temporal y estructuras límbicas relacionadas. La pérdida del volumen en el hipocampo es el cambio más característico, lo que podría explicar el déficit cognitivo asociado a la depresión, así como la pérdida de células gliales en el sistema límbico (Magariños et al., 1997; Sheline et al., 1999; MacQueen et al., 2003).

El hipotálamo estaría implicado en los síntomas neurovegetativos como el sueño, el apetito, la energía y la líbido. La depresión unipolar parece estar caracterizada por disfunción primaria en la corteza prefrontal y los ganglios basales, mientras que la depresión bipolar podría estar asociada con disfunción en el lóbulo temporal, además de las áreas mencionadas anteriormente (Soares & Mann, 1997).

Soares y Mann (1997) realizaron una revisión reportando los siguientes hallazgos:

a) Anormalidades generales del cerebro: la mayoría de los estudios en pacientes con depresión no encontraron anormalidades en el flujo sanguíneo cerebral global bajo condiciones de reposo. Aunque parece existir una reducción global en el flujo sanguíneo en ancianos deprimidos, esto podría ser el resultado de enfermedad vascular subyacente e irreversible (Shiah & Yatham, 1998).

b) Simetría cerebral: cambios asimétricos podrían estar presentes en los desórdenes del talante (Guadarrama et al., 2006). Estudios regionales del metabolismo cerebral de la glucosa encontraron incremento en el metaoblismo en el lado derecho, y no coincidieron con hallazgos de disminución del flujo sanguíneo del lado derecho que sugieren algunos estudios (Shiah & Yatham. 1998). En la literatura relativa a la neuroimagen funcional hay evidencia conflictiva acerca de los cambios en la lateralidad del hemisferio cerebral en pacientes con depresión. Algunos estudios demostraron disminución en las mediciones del metabolismo o flujo sanguíneo en el hemisferio izquierdo mientras otros lo hicieron en el derecho.

c) Anormalidades cerebrales regionales: cambios localizados independientemente de las alteraciones globales comentadas arriba, serían indicadores potenciales de regiones cerebrales involucradas más directamente en la patogénesis de los trastornos del talante. Los estudios se han centrado en estructuras corticales (lóbulo temporal, estructuras límbicas como hipocampo, amígdala y uncus, lóbulo parietal y lóbulo occipital) y estructuras subcorticales (ganglios basales, tálamo, cerebelo, y otras regiones cerebrales como la circunvolución del cíngulo).

3.2.2. Principales neurotransmisores implicados en la depresión

Existe evidencia de que niveles anormales de serotonina (5-HT), norepinefrina y dopamina, podrían ser importantes en la fisiopatología de la depresión.

Serotonina: ya se ha detallado la acción de la serotonina en el ciclo sueño-vigilia y en la apreciación del dolor. Además, su acción es también importante en el apetito, la actividad sexual, secreciones endocrinas, funciones cardiacas y en el talante y conducta, que es el tema que nos ocupa. Recordaremos que la mayoría de la serotonina cerebral se genera en los núcleos del rafe, principalmente en el noveno núcleo del rafe, que se halla encordado entre la línea media del puente y el bulbo raquídeo en el tallo cerebral (Blows, 2000).

Noradrenalina: es producida en el locus coeruleus de la formación reticular (siendo el aminoácido tirosina el precursor indispensable). Las neuronas del locus coeruleus envían sus axones principalmente a estructuras límbicas (amígdala, formación hipocámpica y corteza prefrontal). Recordaremos la actividad tónica como marcapaso de las neuronas del locus coeruleus: su actividad aumenta significamente en la vigilia y también en episodios de estrés, en los cuales su actividad neuronal alcanza niveles de intensidad máxima y de este modo contribuye a alertar al organismo lo necesario para sobrevivir. Ante estrés crónico, las reservas de noradrenalina en el locus coeruleus tienden a depletarse, lo que conduce a un estado de depresión reactiva, es el caso de individuos que padecen depresión secundaria a estrés crónico (Pavcovich et al., 1990; Blows, 2000). La carencia de este neurotransmisor o su desequilibrio con la serotonina podrían ser la causa de psicosis depresiva. Los medicamentos antidepresivos específicos estarían dirigidos a mejorar la actividad de la noradrenalina en la sinapsis.

Dopamina: también se deriva del aminoácido tirosina y la síntesis se produce por la misma vía que la noradrenalina (Blows, 2000). Esta catecolamina generada por las neuronas pigmentadas en la pars compacta del locus niger y en neuronas de la parte ventral del tegmento mesencefálico, funciona a través de 3 vías:

a) Vía nigroestriada: entre la substantia nigra y el cuerpo estriado.
b) Vía mesolímbico-cortical: del área tegmental ventral del mesencéfalo al núcleo accumbens del sistema límbico y a la corteza prefrontal.
c) Vía tuberohipofisaria: de neuronas del túber de la hipófisis a la adenohipófisis (aunque esta última vía sólo participa en la síntesis de prolactina).

La dopamina es un neurotransmisor fundamentalmente inhibitorio. En las vías mesocortical y mesolímbica participa en el mantenimiento del estado de alerta. Mientras que la serotonina y la noradrenalina tienen fuerte influencia en patrones de conducta y función mental, la dopamina está más involucrada en la función motriz. Su interacción es fundamental para entender la fisiopatología de la depresión (Blows, 2000). La **Figura 9** presenta de manera visual el solapamiento entre las funciones de serotonina, dopamina y norepinefrina.

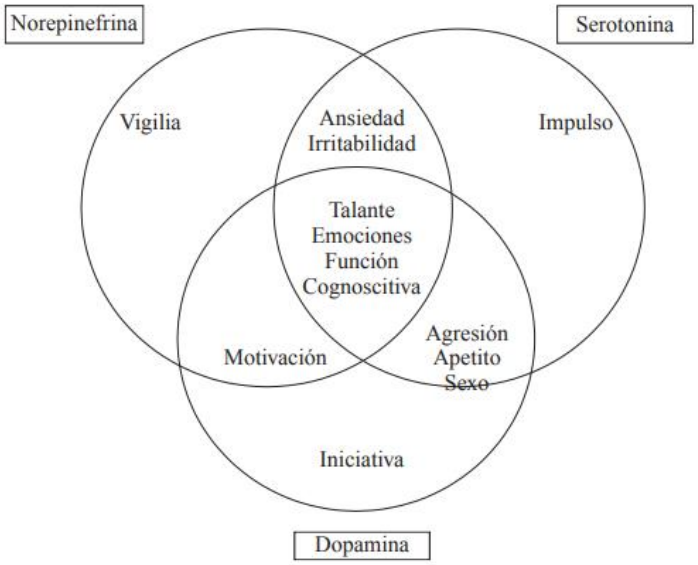


Figura 9. Interacción norepinefrina, serotonina, dopamina

La interacción tan importante de estos tres neurotransmisores llevó ya hace más de 60 años al desarrollo de la llamada “hipótesis de las monoaminas en la depresión”, que se ha utilizado para explicar los beneficios de los antidepresivos tricíclicos y de los inhibidores de la monoamino-oxidasa. En su forma original la hipótesis proponía que la depresión era causada por un déficit funcional de las monoaminas noradrenalina y serotonina en sitios claves del cerebro, mientras que la manía era causada por el exceso funcional de éstas. Los agentes antidepresivos explicaban su efecto por la facilitación de la neurotransmisión monoaminérgica por medio del incremento de los niveles de monoaminas en las terminales sinápticas (Harvey et al., 2003).

Además, hay que recordar que estos tres neurotransmisores son fundamentales en la regulación del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal. En el estrés crónico se produce una hiperactivación de este eje con las consecuentes alteraciones endocrinas: los niveles elevados de cortisol de manera permanente a consecuencia de esta respuesta de estrés sostenida, provocan un aumento sustancial en la recaptación de serotonina, lo que reduce sus niveles en la hendidura sináptica. Además de la modulación de las reacciones de estrés, los glucocorticoides en exceso podrían ser responsables de la atrofia del hipocampo señalada anteriormente (Engelmann et al., 2004).

3.3. Modelos de relación cefalea-alteraciones del sueño-ansiedad

Aunque la ansiedad se entiende biológicamente como una respuesta adaptativa de un sistema de alarma que prepara a un organismo frente a un peligro potencial, una respuesta no acorde en intensidad o duración con respecto al estímulo desencadenante se convierte en condición patológica (Craske et al., 2009).

Todos los individuos sienten ansiedad en respuesta a acontecimientos específicos, pero aquellos que sufren desórdenes de ansiedad presentan sentimientos excesivos desajustados con la realidad que interfieren en sus relaciones y actividades profesionales, sociales y de ocio (Watson, 2005). Además de los sentimientos de ansiedad elevada, incomodidad y tensión, el conjunto de desórdenes de ansiedad presenta otros síntomas que incluyen sudoración, temblores, sensación de ahogo, náuseas, molestias abdominales, mareos, pinchazos, sensación de pérdida de control y/o sensación de muerte inminente (Kaur & Singh, 2017).

Igual que se señaló la importancia del componente genético al tratar la parte relativa a la depresión, cabe señalar la misma influencia en el caso de la ansiedad. La sensibilidad de todo este sistema para responder a las situaciones potencialmente dañinas estaría igualmente determinada por la genética del sujeto y por las numerosas influencias ambientales que han actuado sobre él desde su nacimiento, lo cual explicaría que no todos los individuos sean igualmente sensibles a los estímulos que provocan ansiedad. De hecho, clásicamente al hablar de ansiedad se distingue el "estado ansiedad" y el "rasgo ansiedad". El "estado ansiedad" es algo que experimenta un sujeto en un momento concreto y se incrementa por la presencia de estímulos ansiogénicos. Sin embargo, el "rasgo ansiedad" no varía de un momento a otro y es una característica duradera que define al individuo (Clement et al., 2002).

Para entender las bases biológicas de la ansiedad, aparte del uso de cuestionarios especialmente diseñados, podemos además cuantificar los cambios sufridos en algunas manifestaciones mediadas por el sistema nervioso autónomo como la presión arterial, frecuencia cardiaca o respiratoria o incluso la conductancia eléctrica de la piel, que refleja su grado de humedad (y por consiguiente la sudoración que ha experimentado el sujeto) (Pérez de la Mora, 2003).

Pero sin duda, la mayor ayuda para entender el sustrato anatómico y neuroquímico que subyace a la generación de ansiedad la proporcionan las técnicas de neuroimagen moderna (resonancia magnética funcional o la tomografía por emisión de positrones). Gracias a ellas se pueden identificar aquellas regiones del cerebro que se encuentran involucradas en diversas condiciones experimentales que provocan ansiedad (Phelps et al., 2001).

3.3.1. Neuroanatomía de la ansiedad

Los estudios realizados han mostrado que, como ocurre en otras manifestaciones complejas del SNC, no existe una región cerebral única encargada de la integración de la ansiedad. Son numerosos centros nerviosos los que participan en su producción y modulación, la mayoría pertenecientes al sistema límbico; destacan diversas porciones de la corteza cerebral, el septo lateral y la amígdala, el hipocampo, algunas porciones del hipotálamo, la sustancia gris periacueductal y finalmente el núcleo dorsal del rafe y el locus coeruleus.

Sin olvidar que, por su carácter adaptativo al medio ambiente, se requiere un eficiente acopio de información tanto de lo que rodea al sujeto como de su medio interno (órganos de los sentidos y receptores diversos informan al cerebro del estado de dichos órganos y sistemas). La información fluye a través de vías nerviosas específicas a regiones especializadas de la corteza cerebral, directamente o después de haber pasado por el tálamo. De ahí, la información ya procesada y codificada se envía finalmente a las regiones cerebrales encargadas de integrar la ansiedad (Gray, 1982).

Siendo esta emoción tan compleja, es posible que las distintas zonas implicadas se dediquen a modular cada una algún rasgo específico de la misma, ya que la respuesta observada ante las diferentes manipulaciones experimentales no es la misma para todas las regiones.

Por ejemplo, la estimulación eléctrica del locus coeruleus o de la sustancia gris periacueductal produce, en animales de experimentación conductas que simulan signos de ansiedad, incluso verdaderas crisis de pánico. Por otro lado, la destrucción de la amígdala produce una disminución de la ansiedad, llegando a producir el síndrome de Kluver-Bucy (ausencia de desconfianza ante todo tipo de objetos, desaparición de respuestas emocionales motoras o vocales típicamente asociadas a estímulos que producirían miedo o enojo, incluso pérdida del sentido de la jerarquía). Así, estudios en monos con destrucción de las dos amígdalas, el hipocampo y algunas áreas corticales vecinas confirman estos hallazgos (García et al., 1999; Davis & Whalen, 2001).

En humanos, la resonancia magnética funcional y la tomografía por emisión de positrones muestran la activación de la amígdala y diversas porciones de la corteza límbica cuando los sujetos bajo estudio son sometidos a distintas situaciones que les provocan ansiedad, como la exposición a estímulos fóbicos, la administración de ácido láctico en individuos sensibles a esta sustancia, o la presentación de caras de individuos que reflejan miedo o enojo (Pérez de la Mora, 2003).

Ya en 1982 Gray planteó un modelo biológico que consideraba gran cantidad de información al que denominó sistema de inhibición conductual (Gray, 1982). En este sistema, la respuesta de ansiedad generalizada se presentaría en sujetos con un sistema de inhibición conductual muy sensible, que tomaría los eventos fisiológicos cotidianos como eventos potencialmente dañinos. Las fobias ocurrirían como respuestas innatas de miedo en sujetos con un sistema de inhibición conductual muy reactivo. Según Gray, el sistema de inhibición conductual correspondería anatómica y funcionalmente a dos estructuras límbicas muy relacionadas, el séptum y el hipocampo, es decir, el sistema septo-hipocampal.

Este sistema recibe información de la situación del organismo, vía circunvolución parahipocámpica, e información sobre los desenlaces previstos a través de una porción de la corteza temporal denominada polar. La información sería comparada dentro del hipocampo y transmitida por distintas vías a las regiones nerviosas encargadas de instrumentar la inhibición conductual. El sistema noradrenérgico y el serotoninérgico con base en el locus coeruleus y el rafe dorsal respectivamente, regularían, de acuerdo con Gray, la sensibilidad del sistema septo-hipocampal y modularían en consecuencia el grado de inhibición conductual que se generaría ante un estímulo ansiogénico concreto. Dado que este modelo omite la participación de estructuras anatómicas tan importantes como la amígdala y la sustancia gris periacueductal, autores posteriores han incorporado a este modelo de Gray la participación de otras regiones, considerando que la amígdala y el núcleo basolateral (y posiblemente el lateral) que reciben información del sistema septo-hipocampal y de varias porciones de la corteza cerebral, ejercerían un papel de procesamiento de esta información, produciendo una respuesta como resultado de una memoria emocional. Una interfase que conecta al núcleo basolateral con el núcleo central de la amígdala desencadenaría una respuesta autonómica, que ordenaría a los distintos núcleos del tronco cerebral y del hipotálamo respuestas adaptativas de tipo respiratorio o cardiovascular coherentes con las necesidades que la situación impone al organismo. Finalmente, a través de las conexiones del núcleo basolateral con la corteza cerebral se establecería una conversación tendente a evaluar la posibilidad de un desenlace adverso y posiblemente a producir la sensación psíquica de ansiedad (Le Doux, 2000; Davis, 2001).

El sistema es complejo, por tanto, con varios subsistemas en serie, cada uno con responsabilidades específicas y la capacidad de suplir, aunque sea parcialmente en caso de necesidad la función de alguno de ellos.

3.3.2. Neuroquímica de la ansiedad

Como sucedia en la depresión, no parece existir un único sistema de neurotransmisión encargado de generar o modular la ansiedad, sino que existe toda una química de la ansiedad, participando no sólo neurotransmisores sino un buen número de moléculas que modulan su trabajo a nivel de las sinapsis en las que se liberan y que originan verdaderos sistemas de neurotransmisión química. Es decir, que la ansiedad y su modulación son el resultado de la actividad conjunta de las neuronas presentes en todos los sitios que participan, y que, a través de su disparo codificado y la liberación de sus neurotransmisores, permiten al sujeto prepararse a responder adaptativamente a las amenazas de su entorno.

Existen neurotransmisores con acciones ansiolíticas y otros tantos con acciones ansiogénicas (**Tabla 6**). Es posible que, de manera básica, la ansiedad se module por la intermediación del sistema GABAérgico, que disminuiría globalmente la ansiedad, y el sistema glutamatérgico, que utiliza el ácido glutámico como neurotransmisor y tiene acciones ansiogénicas. Apoyan esta teoría no sólo que la manipulación experimental de estos sistemas sea congruente con el papel ansiolítico y ansiogénico planteado, sino también el hecho de que éstos son con diferencia los sistemas de neurotransmisión más abundantes y difundidos en el cerebro (Meldrum, 2000; Lydiard, 2003).

El resto de neurotransmisores ejercería sus acciones ansiolíticas o ansiogénicas modulando la actividad de cada uno de los sistemas primarios mencionados, en las regiones del cerebro implicadas en la ansiedad, ya que las terminales de las neuronas que los liberan, así como sus posibles receptores, tienen una distribución más limitada y específica en el cerebro (Pérez de la Mora et al., 2003).

Neurotransmisor	Acción sobre la ansiedad
GABA	Ansiolítica
Ácido glutámico	Ansiogénica
Colecistoquinina	Ansiogénica
Noradrenalina	Ansiogénica
Serotonina	Ansiogénica
Encefalina	Ansiolítica
Dopamina	Ansiolítica
Acetilcolina	Ansiolítica

Tabla 6. Neurotransmisores implicados en la ansiedad (Pérez de la Mora et al., 2003)

Una manera de estudiar los mecanismos moleculares que modulan la ansiedad es observar la acción de ciertos fármacos. Buena parte de las sustancias que se usan para combatir la ansiedad tienen como blanco al receptor de GABA tipo A. Sustancias como el alcohol, barbitúricos, benzodiacepinas y otros tales como gabapentina, pregabalina, valproato, vigabatrina o tiagabina (estos últimos más conocidos como antiepilépticos) se unen a sitios específicos del receptor y así facilitan la acción inhibitoria del GABA (Nemeroff, 2003; Nutt et al., 2006; Kaur & Singh, 2017). No menos importantes que el GABAérgico son los sistemas noradrenérgicos y serotoninérgicos, pues otras sustancias con notables propiedades ansiolíticas ejercen también su mecanismo de acción sobre estos sistemas (buspirona-Neurosine®, fluoxetina-Prozac®) atenuando la actividad ansiogénica de las neuronas serotoninérgicas al disminuir directa o indirectamente la liberación de 5-HT. También antidepresivos tricíclicos como la imipramina-Tofranil®, bloquean la recaptación de noradrenalina y aumentan temporalmente su concentración. Este aumento, como ocurre con el aumento de serotonina inducido por la fluoxetina, es seguido de la disminución en la actividad ansiogénica de las neuronas noradrenérgicas. Tanto la imipramina como la fluoxetina tienen poderosas acciones tanto ansiolíticas como

antidepresivas, lo cual subraya la estrecha relación que existe entre estas dos entidades clínicas (Sandford et al., 2000; Luna et al., 2001).

Por otro lado, la existencia de receptores específicos para las benzodiacepinas (sustancias que en el organismo no existen de manera natural), sugiere que dentro del organismo podrían existir moléculas endógenas que, sin ser neurotransmisores, modularían a modo de una benzodiacepina endógena la actividad del sistema GABAérgico o de algún otro sistema de neurotransmisión relevante para la ansiedad.

Las benzodiacepinas aumentan la afinidad con la que el GABA se une a un tipo particular de receptores, el llamado GABA-A (que también presenta sitios específicos de unión para los barbitúricos y el alcohol). Algunas hormonas como la progesterona (y la alopregnalonona que se deriva de ella) se comportan como las benzodiacepinas, pues poseen efectos ansiolíticos (Picazo & Fernández-Guasti, 1993; Gutiérrez-García et al., 2000) y se unen, como ellas, al mismo tipo de recetor GABAérgico, facilitando también la unión del GABA al receptor. Otras sustancias, como estrógenos, desoxicorticosterona y dihidrocorticosterona podrían tener efectos parecidos. Esta asociación podría explicar la placidez que se observa en la mujer durante el embarazo y la fase de fertilidad del ciclo menstrual (niveles altos de progesterona), o por el contrario el aumento de la ansiedad que acompaña a la depresión post-parto y al síndrome premenstrual (niveles bajos de progesterona) (Pérez de la Mora, 2003).

Como consideraciones finales, señalar que los individuos sujetos continuamente a situaciones estresantes que aumentan su nivel de ansiedad, presentan tono aumentado en el sistema nervioso autónomo, el cual podría predisponerlos a desarrollar afecciones psicosomáticas como problemas cardiovasculares, alteraciones del tono muscular (que a su vez se relacionarían con la aparición de PGM) e hipersensibilidad (Gray, 1982; Pérez de la Mora, 2003).

Justificación

Justificación del Estudio

La cefalea tensional es un trastorno del dolor frecuente con una prevalencia global del 42% en la población (Ferrante et al., 2013) y un importante impacto socio-económico (Steiner et al., 2015). En el Global Burden of Disease Study, la cefalea tensional se ha situado como el segundo desorden en prevalencia a nivel mundial (Vos et al., 2016). Los costes generales de la cefalea tensional en Europa en 2010 fueron de 13.800 millones de euros, estando mayoritariamente asociados a las formas crónicas (Raggi & Leonardi, 2015).

El modelo más aceptado en esta cefalea propone un procesamiento nociceptivo anormal que incluye mecanismos de sensibilización periférica y centrales (de Tommaso & Férnandez-de-las-Peñas, 2016). La presencia de sensibilización central normalmente es atribuida al bombardeo de estímulos o aferencias nociceptivas, de larga duración y prolongadas en el tiempo, que llegan al SNC y al núcleo caudal trigémino-cervical. Este proceso es particularmente importante en el caso de los pacientes con cefalea tensional crónica (de Tommaso & Fernández-de-las-Peñas, 2016). Es importante considerar que no sólo los ataques de cefalea, sino también diversos factores físicos, fisiológicos o emocionales pueden influir en la excitabilidad del SNC que se observa en los pacientes con cefalea tensional crónica y podría contribuir al desarrollo y/o mantenimiento de los síntomas. Entre estos factores potenciales, la depresión, la ansiedad y las alteraciones del sueño juegan un papel relevante en el proceso de sensibilización central ya que son capaces de provocar respuestas hiperalgésicas (de Tommaso et al., 2014). De hecho, la investigación sugiere que una de las principales manifestaciones de los mecanismos de sensibilización central en los pacientes con cefalea tensional crónica es la presencia de hipersensibilidad generalizada a la presión (Tommaso & Fernández de las Peñas, 2016).

Parece que el estrés y las alteraciones del sueño son los factores más comunes que precipitan una cefalea (Wang et al., 2013), y cuando se combinan, exhiben un efecto sumativo (Houle et al., 2012). Además, los pacientes con cefalea presentan ansiedad y depresión concomitante (Beghi et al., 2010) y alteraciones del sueño (Uhlig et al., 2014) siendo estos desórdenes más comunes en aquellos que presentan la forma crónica (Zwart et al., 2003; Sancisi et al., 2010). De hecho, la presencia de depresión y ansiedad se ha relacionado con una peor calidad de vida en sujetos con cefalea crónica (Zebenholzer et al., 2016). Además, es conocida la asociación de ansiedad y depresión con las alteraciones del sueño (Spiegelhalder et al., 2013) y se ha sugerido que la carga combinada de estrés emocional y síntomas relacionados con el sueño puede ser un factor etiológico de cefaleas (Engstrøm et al., 2014).

Dado que todos estos factores pueden interactuar mediante una estimulación sobre el SNC en pacientes con cefalea tensional crónica y, por tanto, contribuir al mantenimiento de la sensibilización central, un mejor entendimiento de las asociaciones entre depresión, ansiedad, cefalea y alteraciones del sueño en los pacientes con cefalea tensional crónica, podría ayudar a establecer mejores programas terapéuticos. Ya que la sensibilización central, los trastornos emocionales, incluyendo ansiedad y depresión, y las alteraciones del sueño están más asociadas a la frecuencia de los episodios de cefalea (Zwart et al., 2003; Sancisi et al., 2010), en el presente estudio nos centramos sólo en la forma crónica de la cefalea tensional. Además, no hemos encontrado en la literatura estudios que hayan investigado las variables asociadas a la calidad del sueño en sujetos con cefalea tensional crónica con un diseño longitudinal.

Hipótesis y Objetivo

Hipótesis del Estudio

1. La sensibilidad a la presión de manera generalizada se encuentra relacionada con la calidad del sueño en los pacientes con cefalea tensional crónica.
2. La depresión y la ansiedad como factores emocionales se asocian a la calidad del sueño en los pacientes con cefalea tensional crónica.
3. La discapacidad asociada a la cefalea se asocia a la calidad del sueño en los pacientes con cefalea tensional crónica.
4. Las variables clínicas del dolor (intensidad, frecuencia y duración de la cefalea) se asocian a la calidad del sueño en los pacientes con cefalea tensional crónica.
5. Las variables asociadas a la calidad del sueño en un primer momento (estudio transversal) son distintas de aquellas asociadas al año (estudio longitudinal).

Objetivo del Estudio

Examinar las interrelaciones entre las variables clínicas, fisiológicas y psicológicas asociadas a la calidad del sueño en los pacientes con cefalea tensional crónica al inicio (diseño transversal) y al año de seguimiento (diseño longitudinal).

Métodos

1. Participantes

1.1. Diseño del estudio

El presente análisis forma parte de un estudio mundial sobre cefaleas (Palacios-Ceña et al., 2017a, 2017b, 2017c; Fuensalida et al., 2017). Este estudio constituye el primer análisis de los datos recogidos durante un año de seguimiento, por ello tiene una parte de diseño transversal y otra longitudinal.

1.2. Criterios de Inclusión

Se incluyeron sujetos con cefalea tensional reclutados de manera consecutiva (muestreo no probabilístico de casos consecutivos) entre Enero de 2015 y Junio de 2016 procedentes de hospitales de tres países europeos: España (Hospital Universitario de Valladolid, Hospital Nuestra Señora de Sonsoles de Ávila, Centro de Especialidades Peñaprieta (adscrito al Hospital Universitario Gregorio Marañón), Hospital Universitario Fundación Alcorcón de Madrid), Dinamarca (Hospital vinculado a la Universidad de Aalborg), e Italia (centros vinculados a la Universita Degli Studi Di Urbino Carlo).

El diagnóstico se llevó a cabo según los criterios establecidos en la tercera edición de la Clasificación Internacional de las Cefaleas "International Classification of Headache Disorders" (ICHD3 beta, 2013) por neurólogos expertos en cefaleas (ICHD-3, 2013). Para ser incluidos los pacientes debían describir los síntomas característicos de la cefalea tensional según los criterios de la ICHD-3: 1) localización bilateral; 2) calidad opresiva; 3) intensidad moderada (≤6.5/10 en la Numerical Pain Rating Scale NPRS); 4) no agravación del dolor durante la actividad física; 5) no más de un síntoma de los siguientes: fotofobia, fonofobia, náuseas moderadas.

1.3. Criterios de Exclusión

- Cefalea de carácter episódico.
- Otros dolores de cabeza primarios o secundarios.
- Cefalea por abuso de analgésicos (ICHD-3).
- Antecedentes de trauma en cabeza o cuello (p.ej. síndrome de latigazo cervical).
- Hernias cervicales u osteoartritis cervical.
- Cualquier enfermedad sistémica (artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico).
- Diagnóstico previo de fibromialgia.
- Haber recibido bloqueos anestésicos en los 6 meses previos.
- Haber recibido tratamiento con terapia física en los 6 meses previos.
- Embarazo.
- Tratamiento con anticoagulantes.
- Diagnóstico de patología médica que pueda influir en la cefalea (hipotiroidismo).
- Consumo elevado de bebidas estimulantes (café, té, coca-cola) con un consumo total de cafeína por encima de 400 mg.

2. Procedimientos Éticos

Los procedimientos empleados para la realización de este estudio han seguido los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos de la Declaración de Helsinki adoptada en la 18ª Asamblea de la Asociación Médica Mundial (AMM) (Helsinki, Finlandia, Junio 1964), modificada en la 52ª Asamblea General (Edimburgo, Escocia, Octubre 2000), con nota de clarificación del párrafo 29 (Asamblea General de la AMM, Washington, USA 2002), nota de clarificación del párrafo 30 (Asamblea General de la AMM, Tokio 2004) y última versión revisada en la 64ª Asamblea General de la AMM realizada en Fortaleza (Brasil) en octubre de 2013 (AMM, 2013).

El Comité Ético de Investigación local de cada país, aprobó el estudio (Universidad Rey Juan Carlos URJC 23/2014, Hospital Universitario Fundación Alcorcón HUFA 14/104, Aalborg University N20140063, Universita Degli Studi Di Urbino Carlo CESU5/2015).

Todos los participantes fueron informados de los objetivos, el protocolo de estudio y riesgos del mismo y aceptaron voluntariamente participar dando su consentimiento por escrito **(Anexo 1)**.

3. Procedimiento de Actuación

Después de ser remitido por el neurólogo, el paciente acudía a la primera sesión de valoración. En la entrevista inicial se les explicaba a los participantes en qué consistía el estudio, cuáles eran los objetivos y la planificación de la recogida de datos. Además, se les solicitaba su consentimiento a través de la firma del documento correspondiente. La sesión se estructuraba en tres partes:

a) Recogida de datos de la historia clínica y mapas de localización del dolor**.**
b) Exploración física (umbrales de dolor a la presión) **(Anexo 2).**
c) Cuestionarios autoadministrados: se le iban entregando al paciente los diferentes cuestionarios (siguiente apartado) que completaba de manera independiente, con la presencia del evaluador por si surgían dudas en alguno de los ítems **(Anexo 3)**.

4. Herramientas de Valoración

4.1. Calidad del Sueño (Pittsburgh Sleep Quality Index)

El principal resultado (variable dependiente) del estudio, la calidad del sueño, fue evaluado con el Cuestionario de Calidad del Sueño Pittsburgh (inglés PSQI, Pittsburgh Sleep Quality Index), uno de los cuestionarios utilizados con mayor frecuencia (Cole et al., 2007) (**Anexo 3**). Fue desarrollado por Buysse et al. (1989) en la Universidad de Pittsburgh en el año 1988. El PSQI ha mostrado un coeficiente de homogeneidad interna elevado (α Cronbach: 0,83) y coeficientes de correlación entre moderados y altos (0,46-0,85) con una alta fiabilidad en la reproductibilidad de los datos (Carpenter & Andrykowsky, 1998), de manera que las puntuaciones de los ítems, los componentes y el valor global se mantienen estables a lo largo del tiempo. En el trabajo de Royuela y Macías también se encontró una alta consistencia interna (α de Cronbach de 0,81). (Royuela et al., 1994). En el trabajo de Buysse, los datos de validez predictiva arrojaron que usando un punto de corte de 5 (≥5 define a los "malos dormidores"), la sensibilidad fue 89,6% y la especificidad 86,5% (Buysse et al., 1989).

Este cuestionario evalúa la calidad del sueño a lo largo de un periodo de 1 mes, incluyendo 19 ítems autoadministrados y otras 5 preguntas que deben ser contestadas por el compañero de habitación si el paciente duerme acompañado. Las 19 preguntas se agrupan en 7 componentes/categorías de respuestas (calidad de sueño subjetiva, latencia del sueño, duración del sueño, eficiencia del sueño, alteraciones del sueño, medicación y disfunciones diurnas). Así el paciente registra datos como la hora habitual para irse a domir, la hora de levantarse, número real de horas que ha dormido o el número de minutos que tarda el individuo en quedarse dormido. Todas las preguntas se responden en una escala tipo Likert (0-3).

La suma de todas las puntuaciones se transforma en una calificación global (0-21 puntos) donde una mayor puntuación indica una peor calidad del sueño (Buysse et al., 1989). En este estudio utilizamos los criterios de Cole de manera que una puntuación total superior a 8.0 puntos se considera indicador de una mala calidad del sueño (Cole et al., 2007). Aunque Buysse inicialmente establecía un criterio más estricto proponiendo como corte un puntaje ≥5 para definir a "malos dormidores".

El cuestionario puede orientar al clínico sobre los componentes del sueño más deteriorados. Permite la monitorización de la historia natural del trastorno del sueño que presentan los pacientes, la influencia de la alteración del sueño sobre el curso de otros procesos concomitantes, p.ej. psiquiátricos, y la respuesta a los tratamientos específicos, entre otros. En el presente estudio la calidad del sueño fue evaluada en el inicio y en el seguimiento a un año.

4.2. Diario de Cefaleas

En este apartado se incluyen elementos de la historia clínica, como la historia familiar de cefaleas, características del dolor de cabeza, patrón temporal, medicación, localización, factores precipitantes o tipo de dolor. El paciente además confeccionaba un diario de cefaleas durante un mes, de manera autoadministrada para registrar las características clínicas del dolor de cabeza y corroborar el diagnóstico (Philip et al., 2007; Jensen et al., 2011). En este diario, los pacientes registraban el número de días con dolor de cabeza (días por semana), la intensidad del dolor en una escala númerica de dolor de 11 puntos (NPRS Numerical Pain Rating Scale; 0=ausencia de dolor, 10=máximo dolor imaginable), y la duración de cada episodio de cefalea (horas por día) (**Anexo 2**).

4.3. Discapacidad Percibida (Headache Disability Inventory)

Este cuestionario (**Anexo 4**) fue desarrollado por Jacobson et al. (1994) en el Hospital Henry Ford (Detroit, EEUU) como un intento de cuantificar el impacto del dolor de cabeza en la vida diaria de los pacientes. Inicialmente se creó una versión alpha (alpha-HDI) que tenía 40 ítems, extraídos empíricamente de los datos que aportaban las historias de pacientes con dolor de cabeza. De la versión alpha derivó la versión beta que se condensó en 25 ítems agrupados a su vez en una dimensión emocional y una funcional. La consistencia interna y la fiabilidad es alta, al igual que la validez de constructo. La fiabilidad test-retest es aceptable para la puntuación total y para las puntuaciones parciales de las subescalas funcional y emocional. El cuestionario de discapacidad (inglés HDI, Headache Disability Inventory) constituye una herramienta útil para valorar el impacto del dolor de cabeza y de su tratamiento en la vida diaria de los pacientes (Jacobson et al., 1994).

En este estudio utilizamos la versión beta del HDI para valorar la discapacidad originada por la cefalea utilizando sus 25 ítems que indagan sobre el impacto percibido del dolor de cabeza con sus dos subescalas de desempeño emocional y actividades de la vida diaria (Jacobson et al., 1995). Cada ítem tiene 3 respuestas posibles: sí (4 puntos), a veces (2 puntos), no (0 puntos). 13 ítems evalúan la carga emocional (HDI-E con una puntuación máxima de 52 puntos) y los 12 ítems restantes evalúan la discapacidad a nivel físico (HDI-P, máxima puntuación 48 puntos). Una mayor puntuación sugiere mayor discapacidad percibida ocasionada por el dolor de cabeza. El HDI fue evaluado solamente en el inicio.

4.4. Ansiedad-Depresión (Hospital Anxiety and Depression Scale)

La escala (**Anexo 5**) de ansiedad y depresión (inglés HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale) fue desarrollada originalmente por Zigmond y Snaith en 1983 y es frecuentemente utilizada por los médicos para determinar los niveles de ansiedad y depresión que experimentan los pacientes (Zigmond & Snaith, 1983).

Bjelland et al. (2002) realizaron una revisión sistemática estableciendo un α de Cronbach para la HADS-A entre 0.68 y 0.93 (media 0.83) y para la HADS-D de entre 0.67 y 0.90 (media 0.82). Revisaron 747 artículos y en la mayoría de los estudios encontraron un óptimo equilibrio entre sensibilidad y especificidad del cuestionario (cuando el diagnóstico se definía por una puntuación ≥8 en ambas, HADS-A y HADS-D) con valores de aproximadamente 0,80 para ambas dimensiones. Concluyeron que el HADS es una herramienta útil en la evaluación de la severidad de los síntomas y diagnóstico de desórdenes de ansiedad y depresión tanto en pacientes diagnosticados de problemas somáticos y/o psiquiátricos como en la población general (Bjelland et al., 2002). Además, hay estudios previos que ya afirmaban esa buena validez y fiabilidad concretamente en los pacientes con dolor de cabeza (Juang et al., 1999).

Este cuestionario autoaplicado consta concretamente de 14 ítems, que se dividen en cada una de sus escalas: 7 ítems (los impares) para la ansiedad (HADS-A) y los otros 7 ítems (pares) para depresión (HADS-D). Los ítems de la subescala de ansiedad están seleccionados a partir del análisis y revisión de la escala de ansiedad de Hamilton, evitando la inclusión de síntomas físicos que puedan ser confundidos por parte del paciente con la sintomatología propia de su enfermedad. La intensidad o frecuencia del síntoma se evalúa en una escala de Likert de 4 puntos (0-3) con diferentes respuestas, dando una puntuación máxima de 21 puntos para cada subescala (Herrmann-Lingen et al., 2011). El HADS en este estudio se evaluó solamente en el inicio.

4.5. Calidad de Vida (Cuestionario SF-36)

El Cuestionario SF-36 (**Anexo 6**) es uno de los instrumentos de Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVRS) más utilizados y evaluados. Surgió como parte del Medical Outcomes Study (MOS), un estudio de varios años y localizaciones que trataba de explicar variaciones en los resultados de los pacientes. De esos datos la Research and Development Corporation desarrolló una encuesta de salud con 36 ítems, que recogía medidas sobre la calidad de vida de forma genérica, coherente y autoadministrada (Ware & Sherbourne, 1992). La versión validada al español ha sido objeto de revisión arrojando buenos datos de fiabilidad (en el 96% de los casos las escalas superaron el estándar propuesto de fiabilidad de 0,7 en α de Cronbach). Las estimaciones agrupadas obtenidas por metaanálisis fueron superiores a 0,7 en todos los casos. El SF-36 mostró buena discriminación entre grupos de gravedad, correlación moderada con indicadores clínicos y alta con otros instrumentos de medición de calidad de vida relacionada con la salud, convirtiéndolo en un instrumento muy adecuado para su uso en investigación y práctica clínica (Vilagut et al., 2005).

El SF-36 evalúa 8 dimensiones: función física, rol físico, dolor corporal, vitalidad, salud general, función social, rol emocional y salud mental. Después de sumar y evaluar cada ítem según escalas de Likert, cada dimensión es categorizada desde un valor de 0 (menor calidad de vida) hasta un valor de 100 (mayor calidad de vida) según estándares internacionales (McHorney et al., 1993).

El SF-36 en el presente estudio se evaluó sólo en el inicio.

4.6. Umbrales de Dolor a la Presión (Algometría)

La aplicación de un estímulo mecánico de presión sobre los tejidos estimula las fibras nociceptivas periféricas lentas (fibras C). Para ello se calcula el umbral de dolor a la presión, es decir, la mínima cantidad de presión necesaria para que un sujeto perciba la presión como dolor. La aplicación del estímulo mecánico se realiza con un algómetro digital (Somedic AB®, Farsta, Suecia). El algómetro consiste en una sonda circular de 1 cm^2 con el extremo acolchado y conectado a un transductor de presión (**Figura 10**).

Figura 10. Algómetro digital (Somedic AB® Farsta)

La unidad de medida es en Kilo-Pascales (kPa). La presión aplicada a los sujetos se establece en 30 kPa por segundo (opción B3). Los participantes fueron instruidos para accionar el "interruptor" cuando la sensación de presión cambiase a una sensación de dolor (Fischer, 1990; Vanderween et al., 1996). Se realizaron 3 mediciones del umbral de dolor a la presión en cada punto dejando un periodo de 30 segundos entre cada una para evitar la sumación temporal (Nie et al., 2005; Palacios-Ceña et al., 2017a).

El algómetro se colocó perpendicularmente al punto marcado siendo estabilizado entre el dedo índice y corazón del evaluador. La fiabilidad de este procedimiento ha sido considerada alta (Chesterton et al., 2007; Walton et al., 2011). Chesterton et al. (2007) han encontrado una fiabilidad intraexaminador con un coeficiente de correlación intraclase de 0.91 (95% IC 0.82-0.97) para la medición del umbral de dolor a la presión.

Se calculó el umbral de dolor a la presión (mínima cantidad de presión necesaria para que una persona perciba dolor) de manera bilateral en un punto trigeminal, el músculo temporal, por ser uno de los principales responsables de la cefalea (Fernández de las Peñas et al., 2007b, 2007c); un punto extratrigeminal (articulación zigapofisaria C5-C6) y dos puntos extrasegmentarios alejados de los síntomas (segundo metacarpiano y tibial anterior) para determinar la existencia de hipersensibilidad generalizada a la presión (Palacios-Ceña et al., 2017a).

Las evaluaciones se llevaron a cabo cuando los pacientes no presentaban dolor preferentemente, y si no era posible por la elevada frecuencia de las cefaleas, siempre respetando que la intensidad del dolor fuera ≤ 3 en la NPRS. Los participantes debían evitar el uso de analgésicos o relajantes musculares en las 24 horas previas al examen.

Los umbrales de dolor a la presión se calcularon sólo al inicio.

4.6.1. Músculo temporal

Posición del paciente: decúbito supino, con la columna cervical en posición neutra (el fisioterapeuta estabiliza contralateralmente la cabeza del paciente mientras realiza la medición).

Localización del punto: en el centro del vientre muscular.

Colocación del algómetro: de forma perpendicular al punto (**Figura 11**).

Figura 11. Medición con algómetro sobre músculo temporal

4.6.2. Segundo metacarpiano

Posición del paciente: decúbito supino con el miembro superior en extensión.

Localización del punto: el punto de medición se encuentra craneal al nudillo en el segundo espacio intermetacarpiano, entre el segundo y tercer metacarpiano (**Figura 12**).

Figura 12. Medición con algómetro sobre el segundo metacarpiano

4.6.3. Tibial anterior

Posición del paciente: decúbito supino con el miembro inferior en extensión.

Localización del punto: a tres traveses de dedo desde la tuberosidad anterior de la tibia en dirección caudal (**Figura 13**).

Figura 13. Medición con algómetro sobre tibial anterior

4.6.4. Articulación interapofisaria C5-C6

Posición del paciente: decúbito prono con la columna cervical en posición neutra.

Localización del punto: sobre el pilar articular de C5-C6 (**Figura 14**).

Figura 14. Medición con algómetro sobre C5-C6

5. Análisis Estadístico

Se introdujeron los datos en el paquete estadístico SPSS para realizar el análisis de las variables. Para describir la muestra se realizó un análisis descriptivo mediante las medias, desviación estándar, intervalo de confianza y porcentajes de todas las variables.

El test de Kolgomorov-Smirnov mostró que todos los datos tenían una distribución normal. En primer lugar, se calcularon los coeficientes de correlación de Pearson para determinar la relación entre la calidad del sueño (variable dependiente) y las variables restantes (independientes) tanto al inicio como al año de seguimiento. Este análisis estadístico correlacional fue utilizado para comprobar la posible multicolinearidad y la varianza compartida entre los resultados.

En segundo lugar, en aquellas variables que mostraban correlación significativa con la calidad del sueño, se llevaron a cabo dos análisis jerárquicos regresivos por separado, para determinar aquellas variables que contribuían de manera significativa a la varianza de la calidad del sueño al inicio y al año. Para examinar las proporciones de varianza explicada en la calidad del sueño por las variables independientes, se realizaron dos análisis jerárquicos regresivos, registrándose los cambios en la R^2 tras cada paso del modelo regresivo para determinar la asociación de cada variable adicional. Para la selección de las variables que serían incluidas en el análisis de regresión jerárquica por contribuír significativamente a la calidad del sueño (al inicio o al año), se consideraron valores significativos aquellos cuya $P<0,05$.

Resultados

1. Características de la Muestra

Se examinaron un total de 200 individuos con dolor de cabeza buscando seleccionar aquellos que cumplieran los criterios de inclusión. Finalmente 180 pacientes con cefalea tensional crónica cumplieron todos los criterios de eligibilidad y aceptaron participar en el estudio firmando el consentimiento informado al inicio del estudio. Se excluyeron 20 pacientes por las razones siguientes: migraña concomitante (n=13), cefalea tensional de carácter episódico (n=2), antecedentes de latigazo cervical (n=2), fibromialgia (n=2), cefalea por abuso de analgésicos (n=1). A su vez, 135 sujetos (75%) de los incluidos al inicio fueron evaluados también a los 12 meses de seguimiento y, por tanto, incluidos en el análisis longitudinal (73% mujeres, edad media: 45±14 años). La **Tabla 7** resume los datos demográficos de la muestra en el inicio del estudio.

2. Datos al inicio: Diseño Transversal

La **Tabla 8** muestra los coeficientes de correlación de Pearson para aquellas variables significativamente asociadas con la calidad de sueño al inicio del estudio. Se observaron correlaciones significativas positivas entre la calidad del sueño (PSQI) y la intensidad de la cefalea ($r = 0,194$; $P = 0,02$), frecuencia de la cefalea ($r = 0,241$; $P < 0,001$), duración de la cefalea ($r= 0,165$; $P =0,04$), HDI-E ($r = 0,374$; $P < 0,001$), HDI-P ($r = 0,259$; $P =0,002$) y HADS-D ($r =0,502$; $P <0,001$). Cuanto mayor era la intensidad, frecuencia, duración de la cefalea, mayor la carga física y la carga emocional percibida y mayor el nivel de depresión, peor era la calidad del sueño.

	Media	95% IC
Datos clínicos		
Sexo (mujer/hombre)	126 (70%) / 54 (30%)	
Edad (años)	48	45-51
Años con cefalea	8.6	6.4-10.8
Intensidad de la cefalea	6.4	6.0-6.8
Frecuencia de la cefalea	17.7	16.1-19.2
Duración de la cefalea	7.4	6.6-8.2
Datos psicológicos		
HDI-E (0-52)	19.8	17.4-22.2
HDI-P (0-48)	23.4	21.2-25.6
HADS-D (0-21)	8.7	8.0-9.5
HADS-A (0-21)	11.6	10.8-12.4
Cuestionario Pittsburgh (0-21)	8.4	7.6-9.2
Calidad de vida relacionada con la salud (cuestionario SF-36, 0-100)		
Función física	72.6	66.9-78.3
Rol físico	45.1	36.7-53.5
Dolor corporal	47.4	42.3-52.5
Salud general	49.2	44.7-53.7
Vitalidad	46.5	41.5-51.5
Función social	63.2	57.7-68.7
Rol emocional	59.3	50.8-67.8
Salud mental	51.0	46.5-55.5
Umbrales de dolor a la presión (UDP, kPa)		
UDP músculo temporal	188	173-203
UDP C5-C6	186	171-201
UDP segundo metacarpiano	264	245-283
UDP tibial anterior	402	369-435

HDI. Headache Disability Inventory (E: Emocional; P: físico); **HADS**. Hospital Anxiety and Depression Scale (D: Depresión; A: Ansiedad); **UDP**. Umbral de Dolor a la Presión

Tabla 7. Datos demográficos y clínicos de la muestra al inicio

	Media	95%IC	1	2	3	4	5	6
1. Cuestionario Pittsburgh (0-21)	8.4	7.6 - 9.2						
2. Intensidad cefalea (0-10)	6.4	6.0 - 6.8	.194*					
3. Frecuencia cefalea (días/mes)	17.7	16.1 - 19.2	.241**	.146*				
4. Duración cefalea (horas/ataque)	7.4	6.6 - 8.2	.165*	n.s	.249**			
5. HDI-E (0-52)	19.8	17.4 - 22.2	.374**	.222**	.387**	.350**		
6. HDI-P (0-48)	23.4	21.2 - 25.6	.259**	.172*	.266**	.237**	.825**	
7. HADS-D (0-21)	8.7	8.0 - 9.5	.502**	.239**	.313**	.192**	.535**	.404**

95%IC. 95% intervalo de confianza;

HDI. Headache Disability Inventory (E: Emocional; P: Físico); **HADS**. Hospital Anxiety and Depression Scale (D: Depresión)

* P<0.05; ** P<0.01

Tabla 8. Variables demográficas y coeficientes de correlación para aquellas variables asociadas a la calidad del sueño al inicio del estudio (n=180)

El análisis de regresión logística llevado a cabo al inicio se resume en la **Tabla 9.** En el análisis, los síntomas depresivos contribuían aproximadamente en un 24,5% (P < 0,001) mientras que la carga emocional asociada a la cefalea (HDI-E) contribuía un 3% adicional (P<0,001) a la calidad del sueño (PSQI). Cuando se combinaban, ambas variables explicaban, un 27,5% de la varianza en la calidad del sueño al inicio del estudio (r^2 ajustada: 0,262, F = 23,72, P < 0,001) (**Figura 15**).

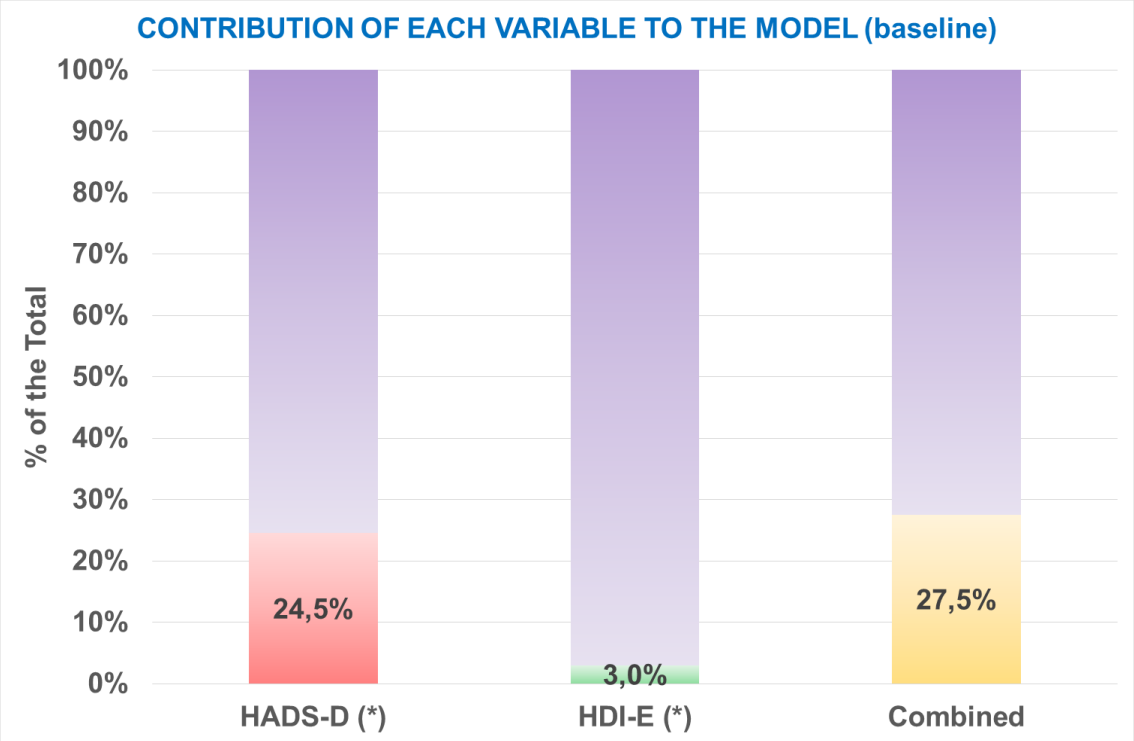


Figura 15. Contribución de cada variable al modelo al inicio del estudio

Variable Independiente	*B*	SE B	β	t	F	P
Paso 1						
HADS-D	.528	.082	.495	6.416	41.16	<0.001
Paso 2						
HADS-D	.427	.093	.401	4.617	23.72	<0.001
HDI-E	.066	.030	.194	2.233		

Nota: R^2 = .245 para el paso 1 (R^2 ajustada = .239); R^2 = .275 para el paso 2 (R^2 ajustada= .262)

HDI-E. Headache Disability Inventory (Emocional); **HADS-D**. Hospital Anxiety and Depression Scale (Depresión)

Tabla 9. Análisis de regresión logística para las variables predictoras de la calidad de sueño al inicio (r^2= 27.5%)

3. Datos al seguimiento: Diseño Longitudinal

En la **Tabla 10** se resumen los coeficientes de correlación de Pearson de las variables significativamente asociadas a la calidad del sueño (PSQI) en el seguimiento a los 12 meses. Se hallaron correlaciones positivas significativas entre la calidad del sueño al año y el HDI-E (r = 0,282; P = 0,03), HDI-P (r = 0,226; P = 0,04) y el HADS-D (r = 0,367; P < 0,001) al inicio del estudio: a mayor carga emocional y física por la cefalea, y a mayores síntomas depresivos al inicio, peor la calidad del sueño al año. Adicionalmente, la calidad del sueño al año se asociaba negativamente con los UDP en todos los puntos medidos al inicio del estudio (temporal: r = -0, 285, P = 0,025; C5/C6: r = -0,242, P < 0,001; segundo metacarpiano: r = -0,379, P < 0,001; tibial anterior: r = -0,293, P = 0,04), y con la vitalidad (r = -0,386; P < 0,001) y salud mental (r = -0,365; P < 0,001) del cuestionario SF-36: a menores UDP (a mayor sensibilidad generalizada a la presión), menor vitalidad y menor estado de salud mental al inicio, peor calidad del sueño al año.

	Media	95%IC	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1. Cuestionario Pittsburgh (0-21)	8.4	7.6 - 9.2									
2. UDP músculo temporal (kPa)	188	173 - 203	-.285*								
3. UDP C5-C6 (kPa)	186	171 - 201	-.242**	.711**							
4. UDP Segundo metacarpiano (kPa)	264	245 - 283	-.379**	.688**	.693**						
5. UDP tibial anterior (kPa)	402	369 - 435	-.293*	.608**	.705**	.725**					
6. HDI-E (0-52)	19.8	17.4 - 22.2	.282*	-.260**	-.241*	n.s	n.s				
7. HDI-P (0-48)	23.4	21.2 - 25.6	.226*	-.196*	-.206*	n.s	n.s	.780**			
8. HADS-D (0-21)	8.7	8.0 - 9.5	.367**	-.325**	-.364**	-.361**	-316**	.471**	.365**		
9. Vitalidad (SF-36, 0-100)	46.5	41.5 - 51.5	-.386**	.411*	.421**	.350**	.306**	-.474**	-.451**	-.615**	
10. Salud Mental (SF-36, 0-100)	51.0	46.5 - 55.5	-.365**	.284**	.218*	.209*	n.s	-.359**	-.279**	-.730**	.476**

95% IC. 95% intervalo de confianza; **UDP**. Umbrales de Dolor a la Presión;

HDI. Headache Disability Inventory (E: Emocional; P: Físico); **HADS**. Hospital Anxiety and Depression Scale (D: Depresión)

* P<0.05; ** P<0.01

Tabla 10. Variables demográficas y coeficientes de correlación para aquellas variables asociadas a la calidad del sueño al año (n=135)

La **Tabla 11** resume el análisis de regresión logística realizado al año. Este análisis reveló que la vitalidad al inicio del estudio contribuía aproximadamente en un 16.1% al modelo, el UDP en el segundo metacarpiano aportaba otro 8,6% adicional y el UDP en la columna cervical sumaba otro 5,3% (para todas P<0,001) a la varianza de la calidad del sueño a un año (puntuación del PSQI). Combinados, los resultados de estas variables medidas al inicio, explicaban un 30% de la varianza de la calidad del sueño al año (r^2 ajustada: 0,269, F = 9.71, P < 0,001) (**Figura 16**).

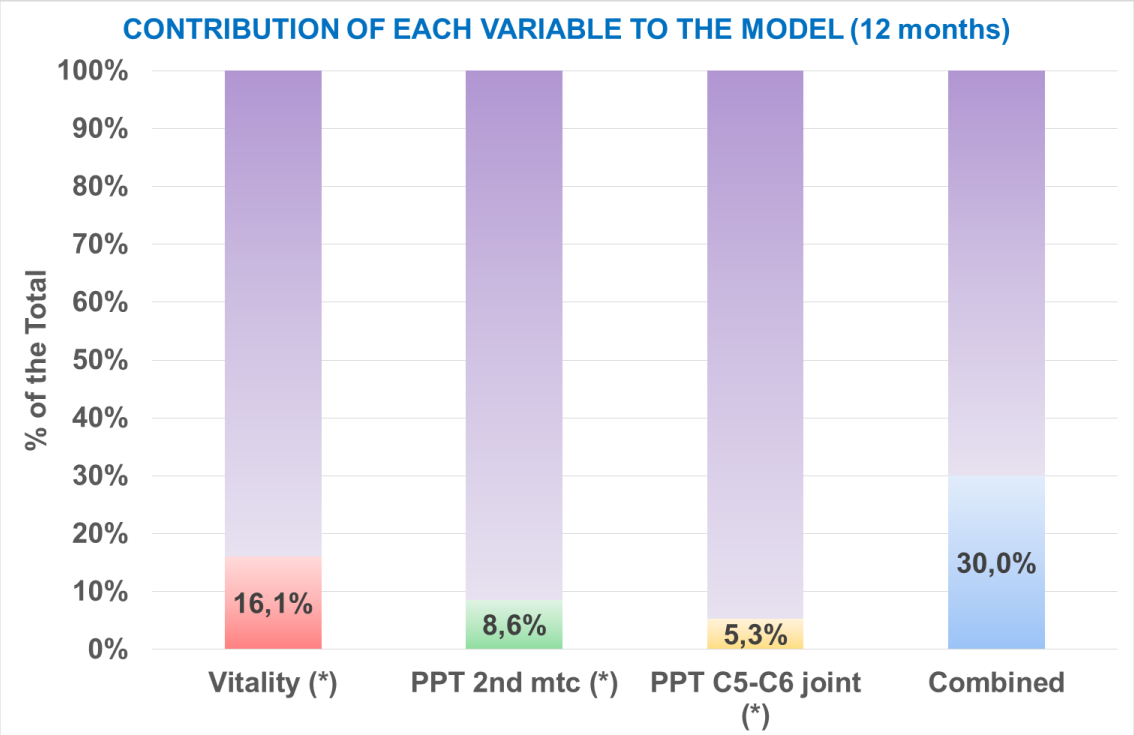


Figura 16. Contribución de cada variable al inicio al modelo a los 12 meses

Variable Independiente	*B*	SE B	β	t	F	P
Paso 1						
Vitalidad	-.073	.020	-.402	-3.670	13.47	<0.001
Paso 2						
Vitalidad	-.060	.019	-.329	-3.057	11.33	<0.001
UDP segundo metacarpiano	-.013	.005	-.302	-2.806		
Paso 3						
Vitalidad	-.071	.020	-.392	-3.625		
UDP segundo metacarpiano	-.023	.006	-.515	-3.662	9.71	<0.001
UDP C5-C6	-.019	.009	-.329	-2.265		

Nota: R^2 = .161 para el paso 1 (R^2 ajustada= .149); R^2 = .247 para el paso 2 (R^2 ajustada= .225); R^2 = .300 para el paso 3 (adjusted R^2= .269)

UDP. Umbral de Dolor a la Presión

Tabla 11. Análisis de regresión logística para las variables predictoras de la calidad de sueño al año (r^2= 30.0%)

Discusión

1. Hallazgos del Estudio

El presente estudio encontró que la calidad del sueño exhibe una interacción compleja en los pacientes con cefalea tensional crónica ya que encontramos que los síntomas depresivos y la carga emocional percibida a causa del dolor de cabeza estaban significativamente asociados a la calidad del sueño en un momento determinado (inicio), mientras que la vitalidad y los UDP en zonas extratrigeminales se hallaban asociados a la calidad del sueño al año. Estos resultados confirmarían las hipótesis 2 y 3 en la parte transversal del estudio, y la hipótesis 1 en la parte longitudinal del mismo, pero rechaza la hipótesis número 4 (aquella relacionada con las variables clínicas de la cefalea). El presente estudio apoyaría también la hipótesis número 5 de la presente tesis doctoral, ya que las variables asociadas a la calidad del sueño en un momento concreto (estudio transversal) son distintas de aquellas asociadas al año (estudio longitudinal).

Una revisión sistemática reciente encontró evidencia moderada indicando que la depresión, ansiedad, sueño pobre, sobreuso de medicación y baja autoeficacia en el manejo del dolor eran factores que auguraban mal pronóstico y resultados no favorables de cara al tratamiento farmacológico preventivo en las cefaleas crónicas (Probyn et al., 2017), lo cual apoyaría la teoría de una interacción compleja entre todos estos factores.

1.1. Características del dolor de cabeza y calidad del sueño

La literatura ha descrito la frecuencia de los dolores de cabeza, la ansiedad y la depresión como factores asociados a las alteraciones del sueño (Spiegelhalder et al., 2013; Rains et al., 2015). En nuestro estudio la frecuencia, la duración y la intensidad de los episodios de dolor de cabeza mostraron asociaciones significativas, aunque débiles, con la calidad del sueño al inicio apoyando la suposición de que todas las características del dolor de cabeza podrían ser relevantes para la calidad del sueño.

No obstante, el análisis de regresión no confirmó dicha asociación. Houle et al. (2012) encontraron que tras dos días consecutivos de sueño disminuido aumentaba el riesgo de desencadenar un ataque de cefalea y además la intensidad del dolor de cabeza estaba inversamente relacionada con la duración del sueño, es decir, menor cantidad de sueño se asociaba con dolores de cabeza más severos. Si además, a la mala calidad del sueño, se sumaban altos niveles de estrés, el riesgo de sufrir dolor de cabeza severo se incrementaba de manera proporcional. La complejidad vuelve a darse de nuevo por la correlación entre ambas variables (estrés y calidad del sueño) y su influencia mutua; un sufrimiento sinergístico tendría lugar en aquellos pacientes que padecen dolor de cabeza y que no consiguen dormir bien sometidos a altos niveles de estrés (Hicks & García, 1987; Cartwright & Wood, 1991; Waters et al., 1993; Sadeh et al., 2004).

Otros estudios han investigado cómo la calidad del sueño influye en la frecuencia e intensidad de los dolores de cabeza, encontrando que la mayor frecuencia de las cefaleas estaba más fuertemente asociada al insomnio que menores frecuencias (Yeung et al., 2010). Wang et al. (2015) en su estudio en una población de enfermeras señalaron que las que presentaban peor calidad de sueño tendían a experimentar dolores de cabeza con más frecuencia, pero la diferencia no fue significativa. Aunque no hay muchos estudios que hayan analizado directamente la relación entre alteraciones del sueño y la intensidad de los dolores de cabeza, sí ha sido analizada la reducción de los UDP por una mala calidad de sueño (Chiu et al., 2005).

1.2. Factores emocionales y calidad del sueño

Nuestros resultados confirmaron una asociación entre la calidad del sueño y la depresión en nuestra muestra de pacientes con cefalea tensional crónica, que coincide con datos previos en sujetos con dolor crónico (George et al., 2011) o cefalea (Sancisi et al., 2010). Aunque un diseño transversal no permite establecer los mecanismos que subyacen la relación entre depresión y calidad del sueño, se ha sugerido que las cefaleas, alteraciones del sueño y depresión comparten mecanismos cerebrales comunes como el hipotálamo o desregulación en los circuitos neuronales de la serotonina o la melatonina (Dodick et al., 2003).

Sin embargo, la depresión no se encontraba longitudinalmente asociada con la calidad del sueño al año de seguimiento, sugiriendo que la asociación puede cambiar dependiendo del momento y situación específica de cada paciente. También es posible que la discrepancia se relacione con el hecho de que el instrumento de valoración usado, la HADS, es más bien un cuestionario de screening *(cribado)* más que una herramienta diagnóstica adecuada para la depresión, con una tendencia a subestimar la prevalencia de depresión (Steel et al., 2014). De hecho, la presencia de síntomas depresivos en nuestra muestra de pacientes con cefalea tensional crónica puede ser considerada baja (puntuación media de 8,4 puntos); aunque esta puntuación media es similar a la que se ha encontrado previamente en migrañas (Zhu et al., 2013). Es posible que en presencia de niveles mayores de depresión también se hubiera confirmado longitudinalmente la asociación con la calidad del sueño.

Nuestro estudio también apoya el papel de otros factores emocionales en la calidad del sueño ya que la discapacidad emocional asociada a la cefalea también se encontró asociada, aunque en menor medida que la depresión, a la calidad del sueño al inicio, mientras que una baja vitalidad (SF-36) se asoció a la calidad del sueño al año.

Estos resultados sugieren que otros aspectos emocionales del paciente, y no sólo la depresión, se encuentran asociados a la calidad del sueño en los pacientes con cefalea tensional crónica. Esto podría relacionarse con otras manifestaciones como cansancio o falta de energía, asociadas a una mala calidad del sueño (Passchier et al., 1996). Parece que una mala calidad del sueño, estado de depresión, aspectos emocionales y cefaleas exhiben relaciones complejas y se influyen entre ellos dentro de un círculo vicioso.

1.3. Umbrales de dolor a la presión y calidad de sueño

Algunos autores encontraron también que mala calidad del sueño y los síntomas depresivos están asociados a UDP reducidos (Engstrøm et al., 2014). Esta asociación se basa en el hecho de que la depresión contribuye al dolor crónico mediante mecanismos supraespinales y también vía modulación emocional del dolor (Terry et al., 2013). En realidad, las alteraciones en el estado de ánimo como la depresión y las alteraciones del sueño, concretamente la falta de sueño, pueden desencadenar respuestas hiperalgésicas en el sistema nervioso central (de Tommaso et al., 2014). Nuestro estudio encontró que UDPs más bajos (hipersensibilidad a la presión dolorosa) en puntos extratrigeminales al inicio, se asociaba con la calidad del sueño al año, apoyando por tanto esta hipótesis. Algunos autores postulan que las alteraciones del sueño y la depresión se asocian de manera independiente a la sensibilidad dolorosa a la presión, apoyando un potencial papel independiente de cada factor (Chiu et al., 2005). Los resultados de nuestro estudio también apoyan esta propuesta ya que la depresión se encontraba asociada al inicio, mientras que los UDP se asociaban longitudinalmente a la calidad del sueño al año. Así, podemos plantear la posibilidad de que ambas variables actúen en momentos diferentes y a través de circuitos neuronales distintos, sobre la calidad del sueño de los pacientes con cefalea tensional crónica.

Chiu et al. (2005) plantearon un modelo para explicar cómo la esfera psicosocial del individuo podría conducir a UDPs reducidos: las alteraciones del sueño podrían provocar una alteración de la actividad circadiana de varios ejes hormonales del cuerpo incluyendo el eje de la hormona de crecimiento y el eje hipotálamo-pituitario-adrenal. Perturbaciones de ambos ejes ya habían sido documentadas a su vez por otros autores en personas con fibromialgia, grupo de pacientes que se caracterizan por UDPs bajos de forma generalizada (Crofford et al., 1994). Las perturbaciones en el ciclo del sueño con disminución del sueño delta, se relacionan directamente con una actividad reducida de la hormona de crecimiento. Una alteración de este tipo resultaría en niveles más bajos de endorfinas endógenas a través de una deficiente liberación de la Hormona Liberadora de Corticotropina (CRH, en inglés Corticotrophin Releasing Hormone), con alteración en la síntesis de proteínas, colágeno y función muscular mediada por la secreción reducida de hormona de crecimiento. A esto se añade que los pacientes con depresión muestran menores niveles de serotonina (Malison et al., 1998), un neurotransmisor que modula la información nociceptiva aferente procedente de las vías espinales ascendentes, así como estimula la secreción de la CRH. Esta cascada de reacciones haría plausible desde un punto de vista biológico la asociación de depresión y alteraciones del sueño con los UDP más bajos (Chiu et al., 2005).

En el presente estudio, sólo evaluamos la respuesta a la estimulación a la presión ya que previamente se ha encontrado la hiperalgesia mecánica generalizada como una característica de la cefalea tensional (Andersen et al., 2015; de Tommaso & Fernández de las Peñas, 2016; Fernández de las Peñas et al., 2017). Tal vez sería interesante investigar otros signos de sensibilización central como los umbrales dolorosos al frío y al calor, modulación condicionada del dolor o el reflejo nociceptivo flexor y su relación con la calidad del sueño.

2. Implicaciones Clínicas

De todos los modelos anatómico-bioquímicos planteados en la introducción de este trabajo, el diseño del estudio realizado no permite establecer los mecanismos biológicos concretos que soportan estas interacciones, pero sí confirma la existencia de las mismas de manera que de nuestros resultados se pueden extrapolar una serie de implicaciones clínicas.

Dado que una mala calidad de sueño es un desencadenante frecuente de cefalea, un manejo adecuado de los factores asociados a dicha calidad de sueño sería relevante. Nuestro estudio encontró que las asociaciones de dichos factores a la calidad del sueño son diferentes en un momento determinado (inicio del estudio) y longitudinalmente. A su vez, esos factores identificados (depresión, aspectos emocionales, hipersensibilidad dolorosa) son modificables con tratamiento adecuado. Por tanto, el primer paso debería ser la identificación de dichos aspectos psicológicos, emocionales y psico-fisiológicos en un paciente con cefalea tensional crónica. Sería conveniente por tanto proponer a los profesionales la recogida de una historia detallada relativa a alteraciones del sueño en los pacientes con cefalea tensional y viceversa, recoger datos de las cefaleas en aquellos pacientes que acuden a una consulta por problemas de sueño. Esto dotaría al profesional de información muy útil para la planificación del tratamiento, no sólo enfocada a la solución de problemas actuales, sino también con un enfoque preventivo para evitar así procesos de sensibilización y cronificación (Caspersen et al., 2013; Rains et al., 2008). Entre esa recogida de información e identificación de relaciones que pueden estar interactuando, sería interesante proponer el diseño de manera multidisciplinar de un diario de cefaleas que incluyera sueño y estados emocionales para entrenar a los pacientes a identificar sus propios desencadenantes, específicos para cada individuo y cada cefalea, con su cascada de síntomas (por ejemplo, un día de mucho estrés, que conduce a una

noche con mala calidad de sueño y a una cefalea al día siguiente). De este modo, los pacientes podrían aprender a evitar los desencadenantes o aplicar habilidades de automanejo para modificar su respuesta a estos factores (Zhu et al., 2012).

Rains & Poceta (2006) proponen un formato combinado de diario de cefaleas y de sueño que ayude al clínico a identificar patrones de alteraciones de sueño y otros desencadenantes de la cefalea (**Figura 17**). El diario aporta información concerniente a la regularidad del ciclo vigilia-sueño, problemas para conciliar el sueño o mantenerlo, tiempo total de sueño en relación con el tiempo total que se permanece en la cama, siestas diurnas; niveles diarios de intensidad de los dolores de cabeza, discapacidad, uso de medicación, patrón de comidas, y temperatura basal y menstruaciones (mujeres) (Rains & Poceta, 2006).

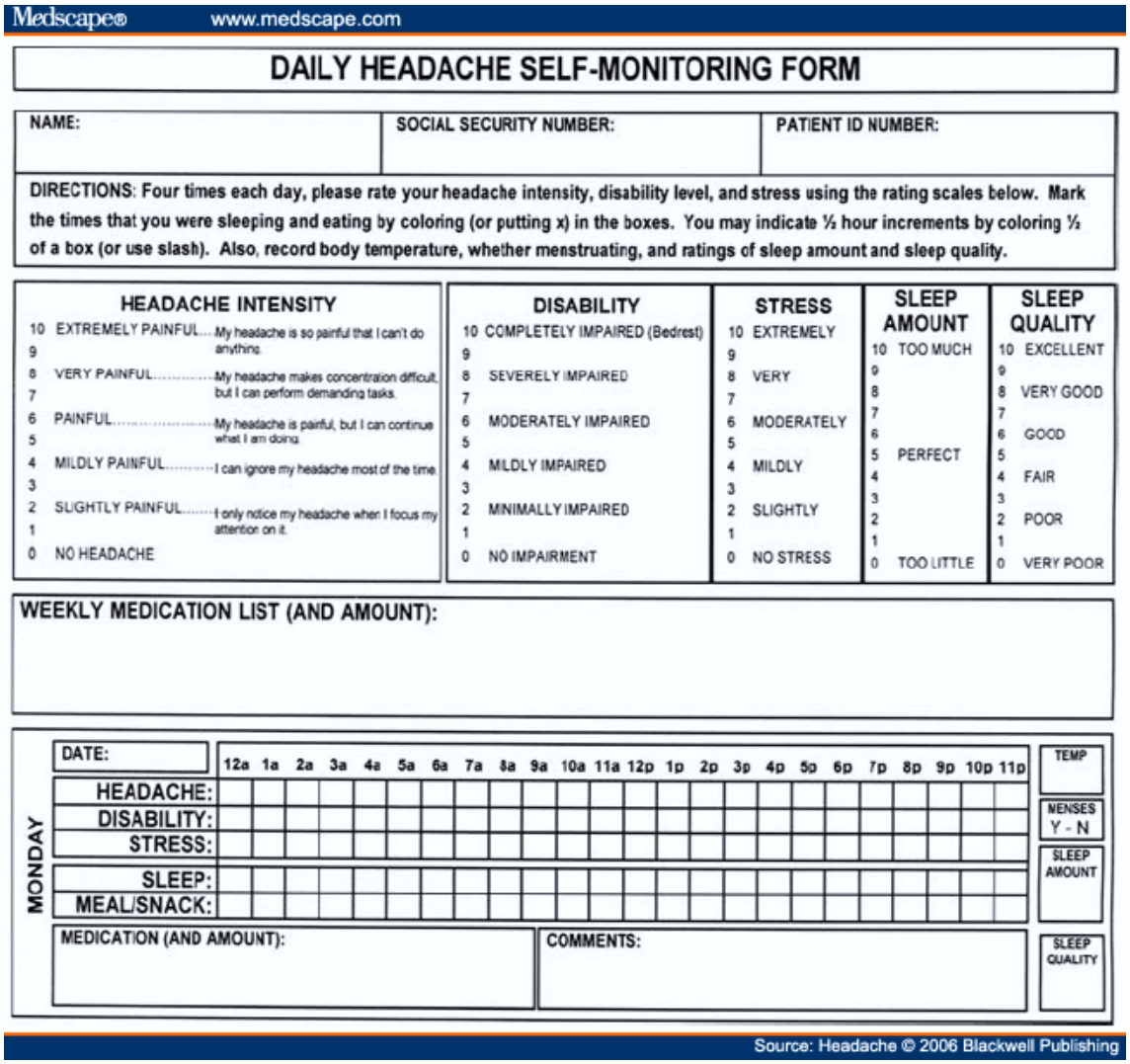


Figura 17. Diario de cefaleas (monitorización diaria en relación a factores precipitantes: sueño, estrés, comidas, menstruación) (Rains & Poceta, 2006)

Más adelante, en 2010 Rains y Poceta sugirieron el uso de un algoritmo para el manejo de la cefalea relacionada con el sueño, basado en ese momento en la ICHD-2; en su propuesta vuelve a sugerirse la necesidad de compleción de un diario detallado de sueño por parte del paciente (**Figura 18**).

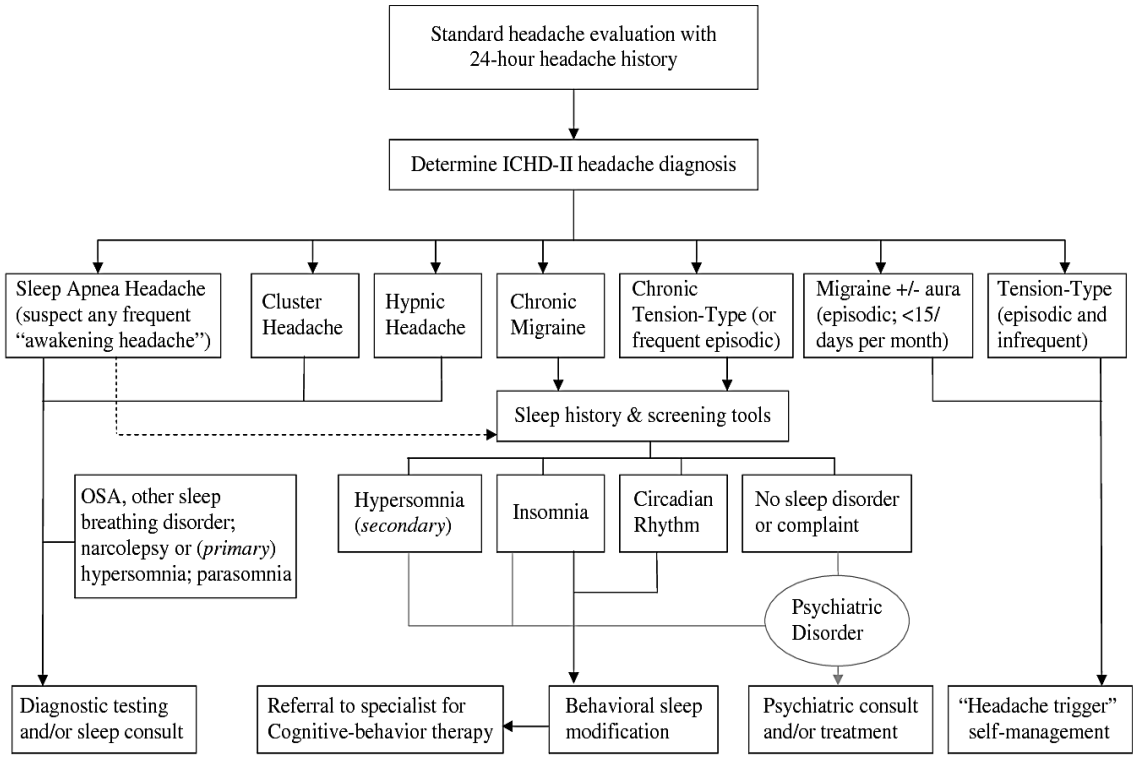


Figura 18. Algoritmo de manejo del dolor de cabeza relacionado con el sueño (Rains & Poceta, 2010)

Muchos profesionales aconsejan adoptar simples tratamientos de higiene del sueño por ser una aproximación segura y efectiva (Rains, 2010) y a partir de ahí enseñar a los pacientes a evaluar si necesitan adoptar algún tratamiento más. Hay que tener en cuenta que las personas que padecen dolor de cabeza, a menudo duermen en un intento de paliar el dolor (Haque et al., 2012) y se ha propuesto que esta conducta puede alimentar y perpetuar alteraciones del sueño.

Este modelo biocomportamental de Ong y Park (2012) postula tres principios:

1) El comportamiento paliativo de dormir y/o descansar en respuesta al dolor de cabeza puede precipitar y perpetuar alteraciones del sueño en el tiempo.

2) La consecuente alteración en la fisiología del sueño aumenta la propensión a la cefalea.

3) Con el tiempo este círculo vicioso podría contribuir a transformar una cefalea de carácter episódico en una cefalea crónica.

Estos principios sustentan el fenómeno conocido de que pequeñas siestas o descansos diurnos perjudican el impulso nocturno del sueño y provocan un potencial aumento de los despertares nocturnos, que a su vez conduce al incremento del cansancio a lo largo del día y a más siestas diurnas, ciclo que al final desintegra la arquitectura del sueño nocturno. Por ello, la afectación de los procesos de sueño-vigilia resulta ser crítica en la regulación del dolor, y por tanto las cefaleas (Ong & Park., 2012). Invertir este proceso y cortar dicho círculo vicioso adquiere un carácter prioritario con la instauración de pautas para una correcta higiene de sueño (Rains, 2010). Y para conseguirlo, lo primero es la toma de conciencia de que estas conductas alteradas de la rutina del sueño están teniendo lugar en un paciente concreto, lo que pasa por la monitorización y registro de las mismas (Rains & Poceta, 2006).

El enfoque individual es fundamental y está apoyado por estudios que sugieren que para cada paciente, la aparición de su dolor de cabeza depende de qué estímulo es el que hace que finalmente se sobrepase el umbral ("which drop makes the flood") y se precipite una cefalea. Así, encontramos pacientes que son más susceptibles al estrés diario y sus dolores de cabeza tenderán a aparecer a lo largo del día; sin embargo, otros pacientes se verían más afectados por las alteraciones del sueño y sus dolores de cabeza empezarían durante el sueño o en el momento de despertar (Engstrøm et al., 2014).

En el proceso de identificación de los factores asociados a la calidad del sueño, la recolección de datos relativos a otros factores del estilo de vida resulta igualmente necesaria y conveniente, pues, como ya se ha señalado, ejercen efectos simultáneos y agravantes sobre la cefalea y alteraciones del sueño. Brennan & Charles (2017) hacen referencia a que horarios irregulares de las comidas pueden tener un papel significativo a la hora de desencadenar una cefalea y también podrían exacerbar las alteraciones del sueño.

Sin olvidar mencionar las fluctuaciones en el consumo de cafeína o el exceso de la misma como factor de influencia tanto sobre el sueño como sobre las cefaleas. Por tanto, las modificaciones en el estilo de vida son necesarias y deberían centrarse en la dieta, el ejercicio y el control sobre el consumo de cafeína, dieta equilibrada evitando saltarse comidas y cambiar los horarios, ejercicio aeróbico rutinario y si se toma algo de cafeína, cantidades pequeñas y de manera regular (Brennan & Charles, 2009).

La segunda consideración clínica, basada en hallazgos actuales es que el manejo terapéutico de un paciente con cefalea tensional crónica debería incluir un abordaje multimodal con objeto de tratar la depresión (p.ej. abordaje psicológico), la discapacidad percibida por la cefalea (p.ej. con técnicas cognitivo-conductuales) y la hipersensibilidad generalizada a la presión (p.ej. con tratamiento farmacológico e intervenciones como la terapia manual, que tengan por objeto tratar la excibitabilidad del sistema nervioso). Si existe evidencia de mecanismos subyacentes a todos los procesos mencionados debería aprovecharse para establecer estrategias específicas de tratamiento. Así, por ejemplo, el tratamiento farmacológico con antidepresivos tricíclicos para la depresión (TCA en inglés TriCyclic Antidepressants) tiene un efecto combinado en el sueño y la cefalea, por lo que podría contribuír de forma significativa con efecto preventivo en la cefalea tensional (Caspersen et al., 2013; Palacios-Ceña et al.,2019). En este sentido, el uso de amitriptilina como terapia preventiva en la migraña está apoyado por la más alta evidencia (Silberstein & Goadsby, 2002). Aunque esa evidencia científica no existe en lo referente al uso de amitriptilina para alteraciones del sueño de manera aislada; sin embargo, sí se ha demostrado que promueve el sueño en pacientes con condiciones dolorosas crónicas y alteraciones del estado de ánimo (Casper et al., 1994; Hannonen et al., 1998; Versiani et al., 1999).

Las dosis prescritas para el tratamiento del insomnio oscilan entre 10-100 mg a la hora de acostarse (Rains & Poceta, 2010). La medida en que promueve la mejoría del dolor de cabeza debido a su efecto sedativo no se conoce; pero el hecho de que la protriptilina, un compuesto tricíclico no sedante, también alivie la cefalea sugiere que el beneficio de la amitriptilina no depende de ese efecto de sedación (Cohen, 1997). Los antidepresivos tricíclicos tienen la ventaja de no ser adictivos y normalmente se prescriben para uso nocturno, no para uso intermitente. Sin embargo, sus efectos anticolinérgicos son comunes, incluyendo sequedad de boca, sedación matutina, retención de orina y mareos. Como la mayoría de fármacos para el sueño, son peor tolerados en el anciano. El antidepresivo serotoninérgico trazodona tiene menos efectos anticolinérgicos que la amitriptilina y algunos estudios llevados a cabo en pacientes con depresión han sugerido su utilidad para el insomnio (Feren et al., 2006). De hecho, la mayor parte de los estudios sobre la trazodona y sus efectos en el sueño fueron realizados en pacientes con insomnio asociado a depresión o en pacientes con insomnio que ya estaban tomando algún antidepresivo. Muy pocos estudios han evalúado la trazodona en aquellos casos de insomnio primario (James & Mendelson, 2004). Sin embargo, la trazodona a menudo se prescribe como medicamento para dormir del mismo modo que la amitriptilina, siendo su beneficio en relación a las cefaleas menos marcado. Sus efectos adversos son similares a los de la amitriptilina, especialmente los efectos residuales matutinos (Rains & Poceta, 2010).

Sin embargo, en otros contextos se puede comprobar que no se está aprovechando lo suficiente el conocimiento de la interacción entre los distintos procesos, como reflejan datos del estudio de Zhu et al. (2012), aunque dentro de las cefaleas primarias sus datos se refieren concretamente a pacientes con migraña.

De su muestra de 211 pacientes, 119 (56,40%) se quejaban de migrañas que eran causadas por alteraciones del sueño, y, sin embargo, sólo 17 (8,06%) estaban recibiendo tratamiento farmacológico para sus problemas de sueño (Zhu et al., 2012). Srinivasan et al. (2012) consideraron que en el manejo de la cefalea deberían tenerse en consideración sustancias terapéuticas que actúen en los mecanismos fisiopatológicos tanto del dolor como del sueño, concediendo una especial atención al uso de melatonina (Srinivasan et al., 2012). Aunque estudios anteriores encontraron que la evidencia de la eficacia de la melatonina es limitada, los estudios coinciden en que, dada su excelente tolerabilidad y ausencia de efectos secundarios, la melatonina es un abordaje seguro que podría tener efectos beneficiosos en pacientes en los que se den de manera simultánea cefaleas y alteraciones del sueño (Brzezinski et al., 2005). El nuevo medicamento ramelteon es un agonista potente y selectivo de los receptores de la melatonina (MT_1/MT_2). Tiene una afinidad despreciable para el complejo receptor $GABA_A$ así como para los receptores de dopamina, serotonina, acetilcolina, glutamato, noradrenalina y receptores opiáceos. Su vida media es entre 1 y 2,6 h y hay un metabolito activo con una vida media de entre 3-5 h. Los estudios muestran que, si esta sustancia se toma durante el día, no tiene ningún efecto sobre medidas de comportamiento motor y función mental. Sin embargo, tomada 30 minutos antes del momento de acostarse, disminuye el tiempo de latencia del sueño e incrementa el tiempo total de sueño, comparado con placebo. Aunque su mecanismo de actuación no está totalmente claro, parece ser que afecta al sistema circadiano promotor del sueño (Rains & Poceta, 2010).

En lo que a tratamiento farmacológico se refiere, es importante revisar las medicaciones que son administradas a los pacientes, no sólo referentes a los procesos que nos ocupan (cefalea, sueño, depresión, ansiedad) sino de manera general; medicamentos como los descongestivos nasales, estimulantes utilizados en el tratamiento del déficit de

atención y antidepresivos activadores (inhibidores de la recaptación de serotonina) tienen conocidos efectos adversos sobre los dolores de cabeza y el sueño. Algunos hipnóticos utilizados en el insomnio también podrían empeorar los dolores de cabeza, ya que el dolor de cabeza es un efecto adverso comúnmente referido por los pacientes cuando se consume zolpidem o zaleplon (Weitzel et al., 2000; Dorsey et al., 2004; Krystal et al., 2008).

Otros autores plantean el uso de abordajes no farmacológicos, como abordajes comportamentales, para conseguir modificaciones en la calidad del sueño y plantean la hipótesis de que la mejoría en la calidad del sueño podría revertir una migraña crónica a episódica (Calhoun & Ford, 2007). La intervención de Calhoun y Ford (2007) incluye 5 componentes:

1) Planificación de un horario de sueño que permita 8 h de descanso.

2) Eliminar actividades como ver la televisión, leer o escuchar música en la cama.

3) Uso de técnicas de visualización para acortar el tiempo de latencia del sueño.

4) Tomar la cena al menos 4 h antes de ir a dormir y limitar la última ingesta de líquidos 2 h antes de acostarse.

5) Eliminar las siestas diurnas.

En general, las estrategias dirigidas al manejo del control de aquellos factores precipitantes de la cefalea se estructuran y resumen en 4 estadios (Martin & Behbehani, 2001; Nash et al., 2003; Lipchik et al., 2006):

1) La monitorización prospectiva mediante el diario conjunto de cefaleas y sueño.

2) Identificación y cuantificación de los factores desencadenantes (precipitantes claros cuando aparecen >50% del tiempo, precipitantes posibles cuando se dan entre 25-50% del total, precipitantes improbables con aparición de <25% del tiempo).

3) Priorización de factores precipitantes: más que pedir a los propios pacientes que hagan gran número de cambios en su estilo de vida de forma simultánea, es preferible

seleccionar 2 ó 3 de los factores precipitantes más importantes, comprobar el resultado de los cambios aplicados a dichos factores y así refinar las estrategias para conseguir reforzar la sensación de autoeficacia en el manejo de los episodios.

4) Práctica de las habilidades de automanejo: los pacientes podrían modificar su entorno de sueño, horario o comportamientos (higiene del sueño, entrenamiento en técnicas de relajación). También podrían eliminar ciertos precipitantes como algunos tipos de bebida (cafeína) o comida (uso excesivo de alimentos fermentados como los embutidos o comidas con alta cantidad de glutamato el cual crea vasodilatación de los vasos sanguíneos cerebrales) y predecir o prepararse para factores no evitables (cambios de tiempo, ciclo menstrual) (Rains & Poceta, 2010).

3. Fortalezas y Limitaciones del Estudio

Las principales fortalezas de nuestro estudio incluyen un gran tamaño muestral, el diseño longitudinal, la inclusión de pacientes con cefalea tensional crónica de acuerdo a los criterios más actualizados y el uso de herramientas estandarizadas. De hecho, una de las principales limitaciones en las investigaciones y que además ha dificultado la revisión para desarrollar esta tesis y comparar los resultados del estudio realizado, es que no hay diferenciación de las cefaleas que se incluyen, no se concreta el diagnóstico específico de cefaleas de los pacientes; muchos de los estudios hablan de cefalea primaria y por tanto, no distinguen entre cefalea tensional y migraña; o incluso, entre los estudios referidos a cefalea tensional, no se especifica el carácter episódico o crónico de la misma.

En otros casos se clasifican las cefaleas atendiendo a criterios de frecuencia (ocasional, frecuente, diaria crónica), o en relación con los periodos de sueño (cefalea matutina o nocturna) y no de acuerdo con los criterios diagnósticos establecidos en la ICHD. Si todas las investigaciones definieran sus muestras usando estos criterios

estandarizados se facilitaría la comparación de resultados y la comunicación de los mismos se haría con mayor claridad.

Entre las limitaciones a las que hemos tenido que hacer frente se encuentran las siguientes:

1) La inclusión de pacientes con cefalea tensional crónica se realizó desde hospitales y por tanto, dicha población no representa a la población general, por lo que, la extrapolación de nuestros resultados a la población general con cefalea debe hacerse con cautela.

2) Los resultados tampoco serían extrapolables a pacientes con cefalea tensional de carácter episódico.

3) La tasa de pérdida de pacientes para el seguimiento longitudinal a los 12 meses fue del 25%. En la mayoría de los casos fue debido a la incapacidad para contactar de nuevo con el paciente (60% de los casos); en el resto de situaciones los sujetos decidieron no acudir a la exploración requerida por motivos personales (40%). Podríamos explicar esta pérdida de participantes por el tipo de estudio, ya que al ser un observacional, en el que no hay una intervención terapéutica, el paciente tiene menos adherencia y no asocia un beneficio directo e inmediato por su colaboración.

4) Nuestra muestra contiene hombres y mujeres, y aunque el rango de edad es bastante estrecho, hay que tener en cuenta que la edad y el sexo podrían actuar de manera diferente en las variables del estudio. Por ejemplo, parece que los umbrales de dolor a la presión se incrementan con la edad (Gibson & Helme, 2001) y que probablemente difieren según el sexo (Mogil, 2012). El sexo parece ser un factor crítico para la alodinia y la sensibilidad pericraneal, pero no para las características del sueño, debido a complejas influencias hormonales en el procesamiento del dolor y síndromes crónicos, es decir, las cefaleas primarias podrían conducir a una disminución del sueño en ambos sexos, pero en el sexo

femenino irían acompañadas de una expresión más pronunciada de síntomas de sensibilización central (Aloisi & Bonifaci, 2006).

5) El hecho de que el paciente confeccione su diario de cefaleas en formato de papel puede presentar poca fiabilidad. Stone et al. (2003) examinaron el cumplimiento de los diarios en papel y encontraron que, aunque los participantes afirmaban 90% de cumplimiento en la compleción del diario, en realidad sólo respetaban las normas de ejecución el 11% (Stone et al., 2003). Su descubrimiento plantea la posibilidad de que la información del diario de cefaleas en el presente estudio se completase usando datos retrospectivos o incluso inventados, en el sentido de que el paciente puede completar el diario justo antes de tener que acudir a la cita con el investigador. En estudios futuros, podría proponerse el uso de diarios electrónicos que asegurarían un mayor cumplimiento de los protocolos del estudio.

6) También hay que subrayar limitaciones en la naturaleza de los cuestionarios usados para la evaluación y en la forma de rellenarlos. El paciente acudía a la cita con el evaluador en un momento concreto del día, según su disponibilidad y la del investigador. Es decir, datos relativos a ansiedad, depresión o estrés se recogieron a una hora aleatoria y sólo se evaluaron en un momento del día, con lo cual las variaciones intradía no se tuvieron en cuenta. En estudios futuros podría establecerse un horario más concreto para rellenar los cuestionarios. Además hay que tener en cuenta en cualquier estudio que use cuestionarios que la respuesta del paciente en dicho cuestionario presenta un sesgo de memoria, es decir, su respuesta probablemente refleja el episodio más reciente o el problema más significativo en ese momento. Para lidiar con esta posible circunstancia, la solución sería hacer varias confirmaciones de manera prospectiva de las respuestas de los cuestionarios (Caspersen et al., 2013). Aunque el hecho de que la mayoría de los estudios presenten esta limitación en la metodología, también posibilita la comparación. Tampoco

hay que olvidar que el diagnóstico de depresión a través de datos reportados por el paciente y cuestionarios estandarizados no es una evaluación detallada realizada por un psiquiatra por lo que nuevamente hay que reconocer sesgos a este nivel (McMurtray et al., 2013).

7) El uso de un cuestionario específico como el PSQI para evaluar la calidad del sueño. Este cuestionario no evalúa otros problemas de sueño como son el insomnio, la apnea obstructiva del sueño, los desórdenes en los ciclos circadianos o las parasomnias (Rains & Poceta, 2005; Alberti, 2006; Wang et al., 2015). Es posible que estas alteraciones del sueño pudieran tener también influencia en los resultados observados en el presente estudio. Por ejemplo, Jeanetta et al. (2015) señalan que la cefalea tensional crónica es el dolor de cabeza más comúnmente asociado a la apnea obstructiva del sueño y a otras alteraciones respiratorias relacionadas con el sueño (Jeanetta et al., 2015). Dentro de las medidas recogidas por el PSQI podría ser interesante identificar aquellos parámetros del sueño con mayor asociación a la cefalea, de manera que estudios futuros se centren en mostrar cómo la manipulación de dichos parámetros es realmente capaz de mejorar o empeorar la cefalea. Los estudios futuros deberían incluír herramientas específicas para evaluar estos problemas de sueño como el cuestionario STOP-BANG para la apnea del sueño (Nagappa et al., 2015) o la escala para la severidad del insomnio (Chiu et al., 2016), o incluso estudios polisomnográficos completos (Engstrøm et al., 2013), aunque su uso para muestras grandes puede resultar inviable por motivos económicos, en cuyo caso la actigrafía podría ser una alternativa.

Engstrøm et al. (2013) incluyeron varias herramientas para monitorizar el sueño en su estudio en pacientes con cefalea tensional (cuestionario PSQI, Epworth y Karolinska; diario del sueño confeccionado por el paciente y el estudio polisomnográfico). Estos autores se dieron cuenta de que aunque los pacientes de manera subjetiva reportaban una

sensación de mala calidad de sueño, ni la duración media del sueño recogida en sus diarios, ni la medida total del sueño confirmada por los estudios polisomnográficos difería de los controles, es más, lo que revelaba la polisomnografía era un sueño de ondas lentas de mayor duración comparado con los controles, lo que realmente era consistente con una mejor calidad del sueño. Esto les llevó a plantear la hipótesis de que, dado que tanto en los pacientes con cefalea tensional de carácter episódico como en los de cefalea tensional crónica, existen síntomas de ansiedad y de carácter autonómico, ese elevado nivel de activación de manera prolongada provoca en ellos un aumento en los requerimientos de sueño y esto explicaría la coexistencia aparentemente paradójica de una calidad de sueño percibida subjetivamente como deficiente, mientras que los datos objetivos de la polisomnografía reflejaban justamente lo contrario. Por tanto, los autores concluyeron que los pacientes con cefalea tensional estaban relativamente privados de sueño, en el sentido de que su necesidad de sueño era mayor que la de los controles sanos, y que ese sueño inadecuado para ellos, a su vez contribuía al aumento de la sensibilidad dolorosa y a la etiología de la cefalea. Este enfoque abre perspectivas interesantes a la hora de actualizar las recomendaciones de higiene de sueño para el paciente con cefalea.

4. Futuras Líneas de Investigación

Futuros estudios son necesarios para establecer la interrelación concreta entre las variables descritas. Mc Murtray et al. (2013) proponen incluir estudios de neuroimagen de las estructuras corticales y subcorticales relacionadas con la emoción y la sensación dolorosa, para poder esclarecer diferencias estructurales y/o funcionales subyacentes al desarrollo de este tipo de cuadros multimodales. Está claro que la intersección entre el sueño y la cefalea es clínicamente compleja, aún no es comprendida en su totalidad y proporciona visiones fisiopatológicas con diferentes aproximaciones terapéuticas. Exige

al clínico un examen concienzudo y detallado de toda una constelación de síntomas, pero a su vez le da la oportunidad de considerar a su paciente desde una perspectiva holística, teniendo en mente la alta prevalencia de las alteraciones del sueño, cefaleas, y alteraciones psiquiátricas de manera concomitante, y cómo estos factores pueden estar influenciándose mutuamente.

Conclusiones

Los resultados de la presente tesis doctoral permiten extraer las siguientes conclusiones:

1. La sensibilidad a la presión, evaluada mediante los umbrales de dolor a la presión, en zonas extra-trigeminales al inicio, está asociada con la calidad del sueño al año en pacientes con cefalea tensional crónica: a menores umbrales de dolor a la presión, es decir, a mayor sensibilidad mecánica, peor calidad del sueño.
2. La depresión, pero no la ansiedad, como factor emocional en un momento concreto (al inicio) se asocia a la calidad del sueño en pacientes con cefalea tensional crónica: mayores niveles de depresión se asocian a peor calidad del sueño.
3. La discapacidad emocional asociada a la cefalea, pero no la física, se asocia a la calidad del sueño al inicio en los pacientes con cefalea tensional crónica: mayor discapacidad emocional debida a la cefalea, peor calidad del sueño.
4. Las variables clínicas de la cefalea (intensidad, frecuencia y duración) no se asocian a la calidad del sueño en los pacientes con cefalea tensional crónica.
5. En definitiva, variables diferentes se encuentran asociadas a la calidad del sueño en diferentes momentos en pacientes con cefalea tensional crónica. La depresión y la discapacidad a nivel emocional por la cefalea explican el 27,5% de la varianza de la calidad del sueño al inicio (diseño transversal), mientras que la vitalidad y umbrales de dolor a la presión en zonas extra-trigeminales medidos al inicio contribuyen a explicar un 30,0% de la calidad del sueño al año (diseño longitudinal).

Bibliografía

Bibliografía

Aguirre-Navarrete, R. I. (2006). Bases anatómicas y fisiológicas del sueño. Revista Ecuatoriana de Neurologia, 15(2-3), 99-106

Alberti, A. (2006). Headache and sleep. *Sleep Medicine Reviews*, *10*(6), 431–437. https://doi.org/10.1016/j.smrv.2006.03.003

Aloisi, A. M., & Bonifazi, M. (2006). Sex hormones, central nervous system and pain. *Hormones and Behavior, 50*(1), 1-7. https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2005.12.002

Andersen, S., Petersen, M. W., Svendsen, A. S., & Gazerani, P. (2015). Pressure pain thresholds assessed over temporalis, masseter, and frontalis muscles in healthy individuals, patients with tension-type headache, and those with migraine--a systematic review. *Pain*, *156*(8), 1409–1423. https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000219

Antonaci, F., Nappi, G., Galli, F., Manzoni, G. C., Calabresi, P., & Costa, A. (2011). Migraine and psychiatric comorbidity: A review of clinical findings. *Journal of Headache and Pain, 12*(2), 115-125. https://doi.org/10.1007/s10194-010-0282-4

Arendt-Nielsen, L., & Graven-Nielsen, T. (2003). Central sensitization in fibromyalgia and other musculoskeletal disorders. *Current Pain and Headache Reports*, *7*(5), 355–361. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12946288

Aserinsky, E. & Kleitman, N. (2003). Regularly Occurring Periods of Eye Motility, and Concomitant Phenomena, During Sleep1. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *15*(4), 454–455. https://doi.org/10.1176/jnp.15.4.454

Ashina, M., Stallknecht, B., Bendtsen, L., Pedersen, J., Schifter, S., Galbo, H. & Olesen, J. (2003). Tender Points Are Not Sites of Ongoing Inflammation - *In Vivo* Evidence in Patients with Chronic Tension-Type Headache. *Cephalalgia, 23*(2), 109–116. https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2003.00520.x

Ashina, S., Bendtsen, L., Ashina, M., Magerl, W. & Jensen, R. (2006). Generalized Hyperalgesia in Patients With Chronic Tension-Type Headache. *Cephalalgia*, *26*(8), 940–948. https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2006.01150.x

Ashina, S., Buse, D., Maizels, M., Adams, A., Serrano, D., Turkel, C. & Lipton, R. (2010). Self-Reported Anxiety as a Risk Factor for Migraine Chronification: Results from the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study. In *Headache* (Vol. 50, pp. S4–S106)

Ayzenberg, I., Katsarava, Z., Sborowski, A., Chernysh, M., Osipova, V., Tabeeva, G., … Steiner, T. (2012). The prevalence of primary headache disorders in Russia: A countrywide survey. *Cephalalgia*, *32*(5), 373–381. https://doi.org/10.1177/0333102412438977

Babenko, V., Graven-Nielsen, T., Svensson, P., Drewes, A. M., Jensen, T. S. & Arendt-Nielsen, L. (1999). Experimental human muscle pain and muscular hyperalgesia induced by combinations of serotonin and bradykinin. *Pain*, *82*(1), 1–8. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10422653

Bajaj, P., Bajaj, P., Graven-Nielsen, T. & Arendt-Nielsen, L. (2001). Osteoarthritis and its association with muscle hyperalgesia: an experimental controlled study. *Pain*, *93*(2), 107–114. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11427321

Barman, S. (2013). Actividad eléctrica del cerebro, estados de sueño-vigilia y ritmos circadianos. En H. Raff, M. Levitzsky (Eds.), *Fisiología médica: un enfoque por aparatos y sistemas* (pp 185-191). Madrid, España: McGraw-Hill Interamericana de España S.L.

Bartsch, T. & Goadsby, P. J. (2003). Increased responses in trigeminocervical nociceptive neurons to cervical input after stimulation of the dura mater. *Brain*, *126*(8), 1801–1813. https://doi.org/10.1093/brain/awg190

Battistutta, S., Aliverti, R., Montico, M., Zin, R. & Carrozzi, M. (2009). Chronic tension-type headache in adolescents. Clinical and psychological characteristics analyzed through self- and parent-report questionnaires, *34*(7), 697-706. *Journal of Pediatric Psychology*. https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsn102

Beauregard, M., Leroux, J. M., Bergman, S., Arzoumanian, Y., Beaudoin, G., Bourgouin, P. & Stip, E. (1998). The functional neuroanatomy of major depression: an fMRI study using an emotional activation paradigm. *Neuroreport, 9*(14), 3253–3258

Beghi, E., Bussone, G., D'Amico, D., Cortelli, P., Cevoli, S., Manzoni, G. C., … Salvi, S. (2010). Headache, anxiety and depressive disorders: The HADAS study, *11*(2), 141-150. *Journal of Headache and Pain*. https://doi.org/10.1007/s10194-010-0187-2

Bendtsen, L., Jensen, R. & Olesen, J. (1996). Qualitatively altered nociception in chronic myofascial pain. *Pain, 65*(2–3), 259–264

Bendtsen, L. (2000). Central sensitization in tension-type headache- Possible pathophysiological mechanisms. *Cephalalgia*, *20*(5), 486–508. https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2000.00070.x

Bendtsen, L. & Jensen, R. (2006). Tension-type headache: the most common, but also the most neglected, headache disorder. *Current Opinion in Internal Medicine, 5*(4), 342–346. https://doi.org/10.1097/01.wco.0000227043.00824.a9

Bendtsen L, & Schoenen J. (2006). Synthesis of tension type headache mechanisms. En: J. Olesen, P.J. Goadsby, N.M. Ramadan, P. Tfelt-Hansen, K.M.A. Welch. (Eds.), *The Headaches* (3rd ed.) (pp. 679-684). Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins

Benito-González, E., Palacios-Ceña, M., Fernández-Muñoz, J. J., Castaldo, M., Wang, K., Catena, A., … Fernández-de-las-Peñas, C. (2018). Variables associated with sleep quality in chronic tension-type headache: A cross-sectional and longitudinal design. *PLoS ONE*, *13*(5), e0197381. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197381

Berg, J. & Stovner, L. J. (2005). Cost of migraine and other headaches in Europe. *European Journal of Neurology*, *12*(s1), 59–62. https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2005.01192.x

Berry, J. K. M. & Drummond, P. D. (2014). Does attachment anxiety increase vulnerability to headache? *Journal of Psychosomatic Research, 76*(2), 113-120. https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2013.11.018

Besson, J. M. & Chaouch, A. (1987). Peripheral and spinal mechanisms of nociception. *Physiological Reviews*, *67*(1), 67–186. https://doi.org/10.1152/physrev.1987.67.1.67

Bigal, M. (2009). Migraine chronification--concept and risk factors. *Discovery Medicine*, *8*(42), 145–150

Bjelland, I., Dahl, A. A., Haug, T. T. & Neckelmann, D. (2002). The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale: An updated literature review. *Journal of Psychosomatic Research, 52*(2), 69-77. https://doi.org/10.1016/S0022-3999(01)00296-3

Blaauw, B. A., Dyb, G., Hagen, K., Holmen, T. L., Linde, M., Wentzel-Larsen, T. & Zwart, J.-A. (2015). The relationship of anxiety, depression and behavioral problems with recurrent headache in late adolescence – a Young-HUNT follow-up study. *The Journal of Headache and Pain*, *16*(1), 10. https://doi.org/10.1186/1129-2377-16-10

Blanchard, E. B. (1992). Psychological treatment of benign headache disorders. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *60*(4), 537–551

Blau, J. N. (1990). Common headaches: type, duration, frequency and implications. *Headache*, *30*(11), 701–704

Blows, W. T. (2000). Neurotransmitters of the brain: serotonin, noradrenaline (norepinephrine), and dopamine. *The Journal of Neuroscience Nursing : Journal of the American Association of Neuroscience Nurses*, *32*(4), 234-238. https://doi.org/10.1097/01376517-200008000-00008

Blumenfeld, A., Varon, S., Wilcox, T., Buse, D., Kawata, A., Manack, A., … Lipton, R. (2011). Disability, HRQoL and resource use among chronic and episodic migraineurs: Results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *Cephalalgia*, *31*(3), 301–315. https://doi.org/10.1177/0333102410381145

Boardman, H. F., Thomas, E., Millson, D. S. & Croft, P. R. (2005). Psychological, sleep, lifestyle, and comorbid associations with headache. *Headache*, *45*(6), 657–669. https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2005.05133.x

Bogduk, N. (2001). Cervicogenic headache: anatomic basis and pathophysiologic mechanisms. *Current Pain and Headache Reports*, *5*(4), 382–386. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11403743

Bremer, F. (1935). *Cerveau "isolé" et physiologie du sommeil*. Retrieved from https://books.google.es/books?id=j3H9swEACAAJ

Brennan, K. C. & Charles, A. (2009). Sleep and Headache. *Seminars in Neurology*, *29*(04), 406–418. https://doi.org/10.1055/s-0029-1237113

Breslau, N. & Andreski, P. (1995). Migraine, Personality, and Psychiatric Comorbidity. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, *35*(7), 382-386. https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.1995.hed3507382.x

Breslau, N., Lipton, R. B., Stewart, W. F., Schultz, L. R. & Welch, K. M. A. (2003). Comorbidity of migraine and depression: Investigating potential etiology and prognosis. *Neurology*, 60*(8), 1308-1312*. https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000058907.41080.54

Bruera, O., Sances, G., Leston, J., Levin, G., Cristina, S., Medina, C., … Figuerola, M. D. L. (2008). Plasma melatonin pattern in chronic and episodic headaches. Evaluation during sleep and waking. *Functional Neurology, 23*(2), 77-81. https://doi.org/2951 [pii]

Brun, J., Claustrat, B., Saddier, P. & Chazot, G. (1995). Nocturnal melatonin excretion is decreased in patients with migraine without aura attacks associated with menses. *Cephalalgia, 15*(2), 136-139. https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1995.015002136.x

Bruno, P. P., Carpino, F., Carpino, G. & Zicari, A. (2007). An overview on immune system and migraine. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 11*(4), 245–248

Brzezinski, A. (1997). Melatonin in Humans. *New England Journal of Medicine, 336*(3), 186–195. https://doi.org/10.1056/NEJM199701163360306

Brzezinski, A., Vangel, M. G., Wurtman, R. J., Norrie, G., Zhdanova, I., Ben-Shushan, A. & Ford, I. (2005). Effects of exogenous melatonin on sleep: A meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews, 9*(1), 41-50. https://doi.org/10.1016/j.smrv.2004.06.004

Buchgreitz, L., Lyngberg, A. C., Bendtsen, L. & Jensen, R. (2006). Frequency of headache is related to sensitization: A population study. *Pain, 123*(1), 19–27. https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.01.040

Buchgreitz, L., Lyngberg, A. C., Bendtsen, L. & Jensen, R. (2008). Increased pain sensitivity is not a risk factor but a consequence of frequent headache: A population-based follow-up study. *Pain*, *137*(3), 623–630. https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.10.023

Burgmer, M., Gaubitz, M., Konrad, C., Wrenger, M., Hilgart, S., Heuft, G. & Pfleiderer, B. (2009). Decreased gray matter volumes in the cingulo-frontal cortex and the amygdala in patients with fibromyalgia. *Psychosomatic Medicine*, *71*(5), 566–573. https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3181a32da0

Buse, D. C., Manack, A., Serrano, D., Turkel, C. & Lipton, R. B. (2010). Sociodemographic and comorbidity profiles of chronic migraine and episodic migraine sufferers. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *81*(4), 428–432. https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.192492

Buysse, D. J., Reynolds, C. F., Monk, T. H., Berman, S. R. & Kupfer, D. J. (1989). The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research, 28*(2), 193-213. https://doi.org/10.1016/0165-1781(89)90047-4

Calhoun, A. H. & Ford, S. (2007). Behavioral sleep modification may revert transformed migraine to episodic migraine. *Headache, 47*(8), 1178-1183. https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2007.00780.x

Cambier, J., Masson, M., Masson, C. & Dehen, H. (2000). *Neurología*. Barcelona, España: Masson

Caminero-Rodriguez, A. B. & Pareja, J. A. (2008). Anatomical and neurochemical bases accounting for the frequent association between headaches and sleep: the hypnic headache paradigm. *Revista de Neurologia*, *47*(6), 314–320. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18803160

Cardona-Castrillon, G. P., Isaza, R., Zapata-Soto, A. P., Franco, J. G., Gonzalez-Berrio, C. & Tamayo-Diaz, C. P. (2007). [The comorbidity of major depressive disorder, dysthymic disorder and anxiety disorders with migraine]. *Revista de Neurologia*, *45*(5), 272–275. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17876737

Carpenter, J. S. & Andrykowski, M. A. (1998). Psychometric evaluation of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Journal of Psychosomatic Research*, *45*(1), 5-13. https://doi.org/10.1016/S0022-3999(97)00298-5

Carrillo-Mora, P., Ramírez-Peris, J. & Magaña-Vázquez, K. (2013). Neurobiología del sueño y su importancia: antología para el estudiante universitario. *Revista de la Facultad de Medicina de la Unam. Revista de la Facultad de Medicina (México)*, *56*(4), 5-15 (Vol. 56). AMERBAC. Retrieved from http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422013000400002&lng=es&nrm=iso&tlng=es

Cartwright, R. D. & Wood, E. (1991). Adjustment disorders of sleep: The sleep effects of a major stressful event and its resolution. *Psychiatry Research*, *39*(3), 199-209. https://doi.org/10.1016/0165-1781(91)90088-7

Casper, R. C., Katz, M. M., Bowden, C. L., Davis, J. M., Koslow, S. H. & Hanin, I. (1994). The pattern of physical symptom changes in major depressive disorder following treatment with amitriptyline or imipramine. *Journal of Affective Disorders*, *31*(3), 151-164. https://doi.org/10.1016/0165-0327(94)90024-8

Caspersen, N., Hirsvang, J. R., Kroell, L., Jadidi, F., Baad-Hansen, L., Svensson, P. & Jensen, R. (2013). Is There a Relation between Tension-Type Headache, Temporomandibular Disorders and Sleep? *Pain Research and Treatment*, *2013*, 845684. https://doi.org/10.1155/2013/845684

Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T. E., Taylor, A., Craig, I. W., Harrington, H. L., … Poulton, R. (2003). Influence of life stress on depression: Moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, *301*(5631), 386-389. https://doi.org/10.1126/science.1083968

Castillo, J., Munoz, P., Guitera, V. & Pascual, J. (1999). Epidemiology of Chronic Daily Headache in the General Population. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, *39*(3), 190–196. https://doi.org/10.1046/j.1526-4610.1999.3903190.x

Cathcart, S., Winefield, A. H., Lushington, K. & Rolan, P. (2010a). Noxious inhibition of temporal summation is impaired in chronic tension-type headache. *Headache*, *50*(3), 403–412. https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2009.01545.x

Cathcart, S., Winefield, A. H., Lushington, K. & Rolan, P. (2010b). Stress and tension-type headache mechanisms. *Cephalalgia*, *30*(10), 1250–1267. https://doi.org/10.1177/0333102410362927

Cathcart, S., Petkov, J., Winefield, A. H., Lushington, K. & Rolan, P. (2010c). Central mechanisms of stress-induced headache. *Cephalalgia: An International Journal of Headache*, *30*(3), 285–295. https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2009.01917.x

Chávez, M., Nava, M., Palmar, J., Martínez, M. S., Rivas, M. G., Contreras, J., … Bermúdez, V. (2017). En busqueda del hipnótico ideal: Tratamiento farmacológico del insomnio. *Archivos Venezolanos de Farmacologia y Terapeutica*, *36*(1), 10-21

Chen, Y. (2009). Advances in the pathophysiology of tension-type headache: From stress to central sensitization. *Current Pain and Headache Reports*, *13*(6), 484-494. https://doi.org/10.1007/s11916-009-0078-x

Chesterton, L. S., Sim, J., Wright, C. C. & Foster, N. E. (2007). Interrater reliability of algometry in measuring pressure pain thresholds in healthy humans, using multiple raters. *Clinical Journal of Pain, 23*(9), 760-766. https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e318154b6ae

Chiu, H. Y., Chang, L. Y., Hsieh, Y. J. & Tsai, P. S. (2016). A meta-analysis of diagnostic accuracy of three screening tools for insomnia. *Journal of Psychosomatic Research, 87, 85-92*. https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2016.06.010

Chiu, Y. H., Silman, A. J., Macfarlane, G. J., Ray, D., Gupta, A., Dickens, C., … McBeth, J. (2005). Poor sleep and depression are independently associated with a reduced pain threshold. Results of a population-based study. *Pain, 115*(3), 316-321. https://doi.org/10.1016/j.pain.2005.03.009

Chokroverty, S., Radtke, R. & Mullington, J. (2010). Polysomnography: Technical and clinical aspects. En: D. L. Schomer, F. López Da Silva (Eds.). *Niedermeyer´s Electroencephalography* (6th Ed) (pp. 817-862). Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins

Christensen, M., Bendtsen, L., Ashina, M. & Jensen, R. (2005). Experimental Induction of Muscle Tenderness and Headache in Tension-Type Headache Patients. *Cephalalgia*, *25*(11), 1061–1067. https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2005.00962.x

Clark, G. T., Sakai, S., Merrill, R., Flack, V. F. & Mccreary, C. (1995). Cross-Correlation Between Stress, Pain, Physical Activity, and Temporalis Muscl EMG in Tension-Type Headache. *Cephalalgia, 15*(6), 511-518. https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1995.1506511.x

Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Headache Classification Committee of the International Headache Society. (1988). *Cephalalgia: An International Journal of Headache*, *8 Suppl 7*, 1–96. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3048700

Clément, Y., Calatayud, F. & Belzung, C. (2002). Genetic basis of anxiety-like behaviour: A critical review. *Brain Research Bulletin*, *57*(1), 57-71. https://doi.org/10.1016/S0361-9230(01)00637-2

Coderre, T. J., Katz, J., Vaccarino, A. L. & Melzack, R. (1993). Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain*, *52*(3), 259–285

Cohen, G. L. (1997). Protriptyline, chronic tension-type headaches, and weight loss in women. *Headache*, *37*(7), 433–436

Cole, J. C., Dubois, D. & Kosinski, M. (2007). Use of patient-reported sleep measures in clinical trials of pain treatment: a literature review and synthesis of current sleep measures and a conceptual model of sleep disturbance in pain. *Clinical Therapeutics*, *29*, 2580-2588. https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2007.12.005

Coogan, A. N. & Wyse, C. A. (2008). Neuroimmunology of the circadian clock. *Brain Research, 1232*, 104-112. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2008.07.087

Craske, M. G., Rauch, S. L., Ursano, R., Prenoveau, J., Pine, D. S. & Zinbarg, R. E. (2009). What is an anxiety disorder? *Depression and Anxiety, 26*(12), 1066-1085. https://doi.org/10.1002/da.20633

Crofford, L. J., Pillemer, S. R., Kalogeras, K. T., Cash, J. M., Michelson, D., Kling, M. A., … Wilder, R. L. (1994). Hypothalamic–pituitary–adrenal axis perturbations in patients with fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism*, *37*(11), 1583-1592. https://doi.org/10.1002/art.1780371105

Dávila, M. (2011). Neurofisiología y fisiopatología del sueño. *Acta de Otorrinolaringología & Cirugía de Cabeza y Cuello, 18*(3), 400-406. https://doi.org/10.1111/j.1525-1438.2007.01027.x

Davis, M. & Whalen, P. J. (2001). The amygdala: Vigilance and emotion. *Molecular Psychiatry, 6*(1), 13-34. https://doi.org/10.1038/sj.mp.4000812

De Kruijf, M., Bos, D., Huygen, F. J. P. M., Niessen, W. J., Tiemeier, H., Hofman, A., … van Meurs, J. B. J. (2016). Structural Brain Alterations in Community Dwelling Individuals with Chronic Joint Pain. *AJNR. American Journal of Neuroradiology, 37*(3), 430–438. https://doi.org/10.3174/ajnr.A4556

De Lecea, L., Kilduff, T. S., Peyron, C., Gao, X.-B., Foye, P. E., Danielson, P. E., … Sutcliffe, J. G. (1998). The hypocretins: Hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 95*(1), 322-327. https://doi.org/10.1073/pnas.95.1.322

De Tommaso, M., Delussi, M., Vecchio, E., Sciruicchio, V., Invitto, S. & Livrea, P. (2014). Sleep features and central sensitization symptoms in primary headache patients. *Journal of Headache and Pain, 15(1), 64*. https://doi.org/10.1186/1129-2377-15-64

De Tommaso, M. & Fernández-de-Las-Penas, C. (2016). Tension Type Headache. *Current Rheumatology Reviews*, *12*(2), 127–139. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26717946

Desmeules, J. A., Cedraschi, C., Rapiti, E., Baumgartner, E., Finckh, A., Cohen, P., … Vischer, T. L. (2003). Neurophysiologic evidence for a central sensitization in patients with fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism*, *48*(5), 1420–1429. https://doi.org/10.1002/art.10893

Di Luca, M., Baker, M., Corradetti, R., Kettenmann, H., Mendlewicz, J., Olesen, J., Ragan, I., Westphal, M. (2011). Consensus Document on European Brain Research. *European Journal of Neuroscience*, *33*(5), 768–818. https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07596.x

Díaz-Negrillo, A. (2013). Bases bioquímicas implicadas en la regulación del sueño. *Archivos de Neurociencias*, *18*(1), 42-50. https://doi.org/10.1016/S0378-1119(01)00793-4

Diekelmann, S. & Born, J. (2010). The memory function of sleep. *Nature Reviews Neuroscience, 11*(2), 114-126. https://doi.org/10.1038/nrn2762

Dodick, D. W. (2000). Polysomnography in hypnic headache syndrome. *Headache*, *40*(9), 748-752. https://doi.org/10.1046/j.1526-4610.2000.00131.x

Dodick, D. W., Eross, E. J. & Parish, J. M. (2003). Clinical, anatomical, and physiologic relationship between sleep and headache. *Headache, 43*(3), 282-292. https://doi.org/10.1046/j.1526-4610.2003.03055.x

Domingues, R. B., Costa, E. A. C., Da Silva, A., Domingues, S. A., Leal, J. C., Gomez, R. S. & Teixeira, A. L. (2008). Correlation between migraine subtipes and depression. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, *66*(3A), 485-487. https://doi.org/10.1590/S0004-282X2008000400009

Dong, Z., Di, H., Dai, W., Liang, J., Pan, M., Zhang, M., … Yu, S. (2012). Application of ICHD-II criteria in a headache clinic of China. *PloS One*, *7*(12), e50898. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0050898

Dorsey, C. M., Lee, K. A. & Scharf, M. B. (2004). Effect of Zolpidem on sleep in women with perimenopausal and postmenopausal insomnia: A 4-week, randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Clinical Therapeutics*, *26*(10), 1578-1586. https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2004.10.003

Dubocovich, M. L. (2007). Melatonin receptors: Role on sleep and circadian rhythm regulation. *Sleep Medicine, 8*, 34–42. https://doi.org/10.1016/j.sleep.2007.10.007

Engel, G. L. (1977). The need for a new medical model: A challenge for biomedicine. *Science, 196*(4286), 129-136. https://doi.org/10.1126/science.847460

Engel, G. L. (1980). The clinical application of the biopsychosocial model. *American Journal of Psychiatry*, *137*(5), 535–544. https://doi.org/10.1176/ajp.137.5.535

Engelmann, M., Landgraf, R. & Wotjak, C. T. (2004). The hypothalamic-neurohypophysial system regulates the hypothalamic- pituitary-adrenal axis under stress: An old concept revisited. *Frontiers in Neuroendocrinology, 25*(3-4), 132-149. https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2004.09.001

Engstrøm, M., Hagen, K., Bjørk, M., Stovner, L. J., Stjern, M. & Sand, T. (2013). Sleep quality, arousal and pain thresholds in tension-type headache: A blinded controlled polysomnographic study. *Cephalalgia, 34*(6), 455-463. https://doi.org/10.1177/0333102413515339

Engstrøm, M., Hagen, K., Bjørk, M. H., Stovner, L. J. & Sand, T. (2014). Sleep quality and arousal in migraine and tension-type headache: the headache-sleep study. *Acta Neurologica Scandinavica. Supplementum, 129*(198), 47–54. https://doi.org/10.1111/ane.12237

Ertas, M., Baykan, B., Orhan, E. K., Zarifoglu, M., Karli, N., Saip, S., … Siva, A. (2012). One-year prevalence and the impact of migraine and tension-type headache in Turkey: a nationwide home-based study in adults. *The Journal of Headache and Pain, 13*(2), 147–157. https://doi.org/10.1007/s10194-011-0414-5

España, R. A. & Scammell, T. E. (2011). Sleep Neurobiology from a Clinical Perspective. *Sleep*, *34*(7), 845–858. https://doi.org/10.5665/SLEEP.1112

Evans, R. W., Dodick, D. W. & Schwedt, T. J. (2006). The headaches that awaken us. *Headache, 46*(4), 678-681. https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2006.00415.x

Feren, S., Katyal, A. & Walsh, J. K. (2006). Efficacy of Hypnotic Medications and Other Medications Used for Insomnia. *Sleep Medicine Clinics, 1*(3), 387-397. https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2006.06.011

Fernández-de-las-Peñas, C., Cuadrado, M. L., Arendt-Nielsen, L., Simons, D. G. & Pareja, J. A. (2007a). Myofascial trigger points and sensitization: an updated pain model for tension-type headache. *Cephalalgia: An International Journal of Headache, 27*(5), 383–393. https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2007.01295.x

Fernández-de-las-Peñas, C., Ge, H. Y., Arendt-Nielsen, L., Cuadrado, M. L. & Pareja, J. A. (2007b). Referred pain from trapezius muscle trigger points shares similar characteristics with chronic tension type headache. *European Journal of Pain, 11*(4), 475-482. https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2006.07.005

Fernández-de-las-Peñas, C., Ge, H. Y., Arendt-Nielsen, L., Cuadrado, M. L. & Pareja, J. A. (2007c). The local and referred pain from myofascial trigger points in the temporalis muscle contributes to pain profile in chronic tension-type headache. *Clinical Journal of Pain, 23*(9), 786-792. https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e318153496a

Fernández-de-Las-Peñas, C., Benito-González, E., Palacios-Ceña, M., Wang, K., Castaldo, M. & Arendt-Nielsen, L. (2017). Identification of subgroups of patients with tension type headache with higher widespread pressure pain hyperalgesia. *The Journal of Headache and Pain, 18*(1), 43. https://doi.org/10.1186/s10194-017-0751-0

Fernández-de-las-Peñas, C., Fernández-Muñoz, J. J., Palacios-Ceña, M., Parás-Bravo, P., Cigarán-Méndez, M. & Navarro-Pardo, E. (2018a). Sleep disturbances in tension-type headache and migraine. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders, 11*, 1-6. https://doi.org/10.1177/1756285617745444

Fernández-de-las-Peñas, C., Falla, D., Palacios-Ceña, M., Fuensalida-Novo, S., Arias-Buría, J. L., Schneebeli, A., … Barbero, M. (2018b). Perceived Pain Extent is Not associated with Widespread Pressure Pain Sensitivity, Clinical Features, Related-Disability, Anxiety, or Depression in Women with Episodic Migraine. *Clinical Journal of Pain, 34*(3), 217-221. https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000537

Ferrante, T., Manzoni, G. C., Russo, M., Camarda, C., Taga, A., Veronesi, L., … Torelli, P. (2013). Prevalence of tension-type headache in adult general population: the PACE study and review of the literature. *Neurological Sciences : Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, *34 Suppl 1*(S1), S137-8. https://doi.org/10.1007/s10072-013-1370-4

Fischer, A. A. (1990). Application of pressure algometry in manual medicine. *J Man Med*, 5, 145-150

Franco-Pérez, J., Ballesteros-Zebadúa, P., Custodio, V. & Paz, C. (2012). Principales neurotransmisores involucrados en la regulación del ciclo sueño-vigilia. *Revista de Investigacion Clinica, 62*(2), 182-191

Fritz, H.-C., McAuley, J. H., Wittfeld, K., Hegenscheid, K., Schmidt, C. O., Langner, S. & Lotze, M. (2016). Chronic Back Pain Is Associated With Decreased Prefrontal and Anterior Insular Gray Matter: Results From a Population-Based Cohort Study. *The Journal of Pain: Official Journal of the American Pain Society*, *17*(1), 111–118. https://doi.org/10.1016/j.jpain.2015.10.003

Fuensalida-Novo, S., Palacios-Ceña, M., Fernández-Muñoz, J. J., Castaldo, M., Wang, K., Catena, A., … Fernández-de-las-Peñas, C. (2017). The burden of headache is associated to pain interference, depression and headache duration in chronic tension type headache: a 1-year longitudinal study. *Journal of Headache and Pain*, *18*(1), 119. https://doi.org/10.1186/s10194-017-0829-8

Galego, J. C. B., Cipullo, J. P., Cordeiro, J. A. & Tognola, W. A. (2004). Depression and migraine. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, *62*(3B), 774–777. https://doi.org//S0004-282X2004000500006

García Colunga, J. & López Váldes, H. (2003). La participación de los receptores de acetilcolina nicotínicos en trastornos del Sistema Nervioso Central. *Salud Mental*, *26*(3) 66-72. https://doi.org/10.7818/ECOS.2014.23-2.11

Garcia, R., Vouimba, R. M., Baudry, M. & Thompson, R. F. (1999). The amygdala modulates prefrontal cortex activity relative to conditioned fear. *Nature*, *402*(6759), 294-296. https://doi.org/10.1038/46286

GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators, T., Allen, C., Arora, M., Barber, R. M., Bhutta, Z. A., Brown, A., … Murray, C. J. L. (2016). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet (London, England)*, *388*(10053), 1545–1602. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31678-6

George, S. Z., Coronado, R. A., Beneciuk, J. M., Valencia, C., Werneke, M. W. & Hart, D. L. (2011). Depressive Symptoms, Anatomical Region, and Clinical Outcomes for Patients Seeking Outpatient Physical Therapy for Musculoskeletal Pain. *Physical Therapy*, *91*(3), 358-372. https://doi.org/10.2522/ptj.20100192

Gibson, S. J. & Helme, R. D. (2001). Age-related differences in pain perception and report. *Clinics in Geriatric Medicine, 17*(3), 433-456. https://doi.org/10.1016/S0749-0690(05)70079-3

Goadsby, P. J. & Edvinsson, L. (1994). Human in vivo evidence for trigeminovascular activation in cluster headache nEuropeptide changes and effects of acute attacks therapies. *Brain, Pt.3, 427-434*. https://doi.org/10.1093/brain/117.3.427

Göbel, H., Weigle, L., Kropp, P. & Soyka, D. (1992). Pain sensitivity and pain reactivity of pericranial muscles in migraine and tension-type headache. *Cephalalgia : An International Journal of Headache*, *12*(3), 142–151. https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1992.1203142.x

Göbel, H., Petersen-Braun, M. & Soyka, D. (1994). The epidemiology of headache in Germany: a nationwide survey of a representative sample on the basis of the headache classification of the International Headache Society. *Cephalalgia : An International Journal of Headache, 14*(2), 97–106. https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1994.1402097.x

Gray, J. A. (1982). Oxford Psychological series. *The neuropsychology of anxiety: an enquiry into the functions of the septohippocampal system.* New York, US: Clarendom. Oxford University Press

Greening, J. & Lynn, B. (1998). Vibration sense in the upper limb in patients with repetitive strain injury and a group of at-risk office workers. *International Archives of Occupational and Environmental Health, 71*(1), 29–34. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9523246

Guadarrama, L., Escobar, A. & Zhang, L. (2006). Bases neuroquímicas y neuroanatómicas de la depresión. *Revista de La Facultad de Medicina UNAM,* 49 (2), 66-72. Retrieved from http://www.ejournal.unam.mx/rfm/no49-2/RFM49208.pdf

Gutiérrez-García, A. G., Contreras, C. M. & Díaz-Meza, J. L. (2000). Como actua la progesterona sobre el sistema nervioso central. *Salud Mental, 23*(2), 42-28. https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00567.2011

Guyton, A. & Hall, J. (2006). Tratado de Fisiología Médica. Madrid, España: Elsevier.

Hale, W. E., May, F. E., Marks, R. G., Moore, M. T. & Stewart, R. B. (1987). Headache in the Elderly: An Evaluation of Risk Factors. *Headache: The Journal of Head and Face Pain, 27*(5), 272-276. https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.1987.hed2705272.x

Hamelsky, S. W., Lipton, R. B. & Stewart, W. F. (2005). An assessment of the burden of migraine using the willingness to pay model. *Cephalalgia: An International Journal of Headache*, *25*(2), 87–100. https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2005.00797.x

Hamelsky, S. W. & Lipton, R. B. (2006). Psychiatric comorbidity of migraine. *Headache, 46*(9), 1327-1333. https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2006.00576.x

Hannonen, P., Malminiemi, K., Yli-Kerttula, U., Isomeri, R. & Roponen, P. (1998). A randomized, double-blind, placebo-controlled study of moclobemide and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia in females without psychiatric disorder. *British Journal of Rheumatology*, *37*(12), 1279–1286. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9973149

Haque, B., Rahman, K. M., Hoque, A., Hasan, A. T. M. H., Chowdhury, R. N., Khan, S. U., … Mohammad, Q. D. (2012). Precipitating and relieving factors of migraine versus tension type headache. *BMC Neurology, 12*(1), 82. https://doi.org/10.1186/1471-2377-12-82

Harvey, B. H., McEwen, B. S. & Stein, D. J. (2003). Neurobiology of antidepressant withdrawal: Implications for the longitudinal outcome of depression. *Biological Psychiatry, 54*(10), 1105-1117. https://doi.org/10.1016/S0006-3223(03)00528-6

Hawkins, K., Wang, S. & Rupnow, M. (2008). Direct cost burden among insured US employees with migraine. *Headache, 48*(4), 553–563. https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2007.00990.x

Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. (2004). The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia : An International Journal of Headache*, *24 Suppl 1*, 9–160. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14979299

Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). (2013). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia, 33*(9), 629–808. https://doi.org/10.1177/0333102413485658

Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. (2018). *Cephalalgia*, *38*(1), 1–211. https://doi.org/10.1177/0333102417738202

Herrmann-Lingen, C., Buss, U. & Snaith, R. P. (2011). HADS-D: Hospital Anxiety and Depression Scale: deutsche Version. Bern: Huber.

Hicks, R. A. & Garcia, E. R. (1987). Level of Stress and Sleep Duration. *Perceptual and Motor Skills, 64*(1), 44-46. https://doi.org/10.2466/pms.1987.64.1.44

Hoheisel, U. & Mense, S. (1990). Response behaviour of cat dorsal horn neurones receiving input from skeletal muscle and other deep somatic tissues. *The Journal of Physiology, 426*, 265–280

Holroyd, K. A., Stensland, M., Lipchik, G. L., Hill, K. R., O'Donnell, F. S. & Cordingley, G. (2000). Psychosocial correlates and impact of chronic tension-type headaches. *Headache, 40*(1), 3-16. https://doi.org/10.1046/j.1526-4610.2000.00001.x

Houle, T. T., Butschek, R. A., Turner, D. P., Smitherman, T. A., Rains, J. C. & Penzien, D. B. (2012). Stress and sleep duration predict headache severity in chronic headache sufferers. *Pain, 153*(12), 2432-2440. https://doi.org/10.1016/j.pain.2012.08.014

Hu, J. W., Vernon, H. & Tatourian, I. (1995). Changes in neck electromyography associated with meningeal noxious stimulation. *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics*, *18*(9), 577–581

Hu, X. H., Markson, L. E., Lipton, R. B., Stewart, W. F. & Berger, M. L. (1999). Burden of migraine in the United States: disability and economic costs. *Archives of Internal Medicine*, *159*(8), 813–818

Hunter, A. M., Leuchter, A. F., Cook, I. A., Abrams, M., Siegman, B. E., Furst, D. E. & Chappell, A. S. (2009). Brain functional changes and duloxetine treatment response in fibromyalgia: a pilot study. *Pain Medicine (Malden, Mass.), 10*(4), 730–738. https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2009.00614.x

Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL Jr., Q. S. for the A. A. & Medicine., of S. (2007). The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. 1st ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2007. Westchester, IL: *Journal of Clinical Sleep Medicine*

Inamorato, E., Minatti-Hannuch, S. N. & Zukerman, E. (1993). The role of sleep in migraine attacks. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria, 51*(4), 429–432

Jacobson, G. P., Ramadan, N. M., Aggarwal, S. K. & Newman, C. W. (1994). The Henry Ford Hospital Headache Disability Inventory (HDI). *Neurology, 44*(5), 837-842. https://doi.org/10.1212/WNL.44.5.837

Jacobson, G. P., Ramadan, N. M., Norris, L. & Newman, C. W. (1995). Headache Disability Inventory (HDI): Short-term Test-Retest Reliability and Spouse Perceptions. *Headache: The Journal of Head and Face Pain, 35*(9), 534-539. https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.1995.hed3509534.x

James, S. P. & Mendelson, W. B. (2004). The use of trazodone as a hypnotic: A critical review. *Journal of Clinical Psychiatry, 65*(6), 752-755. https://doi.org/10.4088/JCP.v65n0605

Janke, E. A., Holroyd, K. A. & Romanek, K. (2004). Depression increases onset of tension-type headache following laboratory stress. *Pain, 111*(3), 230-238. https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.06.007

Jensen, R. (1996). Mechanisms of spontaneous tension-type headaches: an analysis of tenderness, pain thresholds and EMG. *Pain, 64*(2), 251–256

Jensen, R., Rasmussen, B. K., Pedersen, B. & Olesen, J. (1993). Muscle tenderness and pressure pain thresholds in headache. A population study. *Pain, 52*(2), 193–199

Jensen, R. & Olesen, J. (1996). Initiating mechanisms of experimentally induced tension-type headache. *Cephalalgia: An International Journal of Headache, 16*(3), 175-82- https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1996.1603175.x

Jensen, R. & Rasmussen, B. K. (2004). Burden of headache. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research, 4*(3), 353–359. https://doi.org/10.1586/14737167.4.3.353

Jensen, R., Tassorelli, C., Rossi, P., Allena, M., Osipova, V., Steiner, T. J., … Nappi, G. (2011). A basic diagnostic headache diary (BDHD) is well accepted and useful in the diagnosis of headache. A multicentre European and Latin American study. *Cephalalgia, 31*(15), 1549-1560. https://doi.org/10.1177/0333102411424212

Jette, N., Patten, S., Williams, J., Becker, W. & Wiebe, S. (2008). Comorbidity of migraine and psychiatric disorders - A national population-based study. *Headache 48*(4), 501-516. https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2007.00993.x

Juang, K. D., Wang, S. J., Lin, C. H. & Fuh, J. L. (1999). Use of the hospital anxiety and depression scale as a screening tool for patients with headache. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi. Chinese Medical Journal (Taipei*), *62*(11), 749-755. Retrieved from www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10575802

Juang, K. D., Wang, S. J., Fuh, J. L., Lu, S. R. & Su, T. P. (2000). Comorbidity of depressive and anxiety disorders in chronic daily headache and its subtypes. *Headache, 40*(10), 818-823. https://doi.org/10.1046/j.1526-4610.2000.00148.x

Katsarava, Z., Schneeweiss, S., Kurth, T., Kroener, U., Fritsche, G., Eikermann, A., … Limmroth, V. (2004). Incidence and predictors for chronicity of headache in patients with episodic migraine. *Neurology*, *62*(5), 788–790

Katsarava, Z., Dzagnidze, A., Kukava, M., Mirvelashvili, E., Djibuti, M., Janelidze, M., … Lifting The Burden: The Global Campaign to Reduce the Burden of Headache Worldwide and the Russian Linguistic Subcommittee of the International Headache Society. (2009). Primary headache disorders in the Republic of Georgia: prevalence and risk factors. *Neurology*, *73*(21), 1796–1803. https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181c34abb

Kaur, S. & Singh, R. (2017). Role of different neurotransmitters in anxiety: A systemic review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research, 8*(2), 411-421. https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.8(2).411-21

Kelman, L. & Rains, J. C. (2005). Headache and sleep: Examination of sleep patterns and complaints in a large clinical sample of migraineurs. *Headache, 45*(7), 904-910. https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2005.05159.x

Kikuchi, H., Yoshiuchi, K., Yamamoto, Y., Komaki, G. & Akabayashi, A. (2011). Does sleep aggravate tension-type headache?: An investigation using computerized ecological momentary assessment and actigraphy. *BioPsychoSocial Medicine*, *5*(1), 10. https://doi.org/10.1186/1751-0759-5-10

Krause, T., Asseyer, S., Taskin, B., Flöel, A., Witte, A. V, Mueller, K., … Jungehulsing, G. J. (2016). The Cortical Signature of Central Poststroke Pain: Gray Matter Decreases in Somatosensory, Insular, and Prefrontal Cortices. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, *26*(1), 80–88. https://doi.org/10.1093/cercor/bhu177

Kregel, J., Meeus, M., Malfliet, A., Dolphens, M., Danneels, L., Nijs, J. & Cagnie, B. (2015). Structural and functional brain abnormalities in chronic low back pain: A systematic review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, *45*(2), 229–237. https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.05.002

Krystal, A. D. & Edinger, J. D. (2008). Measuring sleep quality. *Sleep Medicine*, *9 Suppl 1*, S10-7. https://doi.org/10.1016/S1389-9457(08)70011-X

Krystal, A. D., Erman, M., Zammit, G. K., Soubrane, C. & Roth, T. (2008). Long-term efficacy and safety of zolpidem extended-release 12.5 mg, administered 3 to 7 nights per week for 24 weeks, in patients with chronic primary insomnia: A 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter study. *Sleep*, *31*(1), 79-90. https://doi.org/10.1093/sleep/31.1.79

Labbe, E. E., Murphy, L. & O'Brien, C. (1997). Psychosocial factors and prediction of headaches in college adults. *Headache, 37*(1), 1-5. https://doi.org/10.1046/j.1526-4610.1997.3701001.x

Laguna, S. & Magán Uceda, I. (2015). Un estudio de la importancia de la regulación emocional y del afrontamiento en los episodios de dolor de cabeza. *Revista de Psicología y Psicopedagogía, 14*, 69–92

Lake, A. E., Rains, J. C., Penzien, D. B. & Lipchik, G. L. (2005). Headache and psychiatric comorbidity: historical context, clinical implications, and research relevance. *Headache*, *45*(5), 493–506. https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2005.05101.x

Lamour, Y., Guilbaud, G. & Willer, J. C. (1983). Altered properties and laminar distribution of neuronal responses to peripheral stimulation in the SmI cortex of the arthritic rat. *Brain Research*, *273*(1), 183–187

Langemark, M. & Olesen, J. (1987). Pericranial Tenderness in Tension Headache: A Blind, Controlled Study. *Cephalalgia*, *7*(4), 249–255. https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1987.0704249.x

Lantéri-Minet, M. (2014). Economic Burden and Costs of Chronic Migraine. *Current Pain and Headache Reports*, *18*(1), 385. https://doi.org/10.1007/s11916-013-0385-0

Lantéri-Minet, M., Auray, J.P., El Hasnaoui, A., Dartigues, J.F., Duru, G., Henry, P., … Gaudin, A.F. (2003). Prevalence and description of chronic daily headache in the general population in France. *Pain*, *102*(1–2), 143–149

Lantéri-Minet, M., Radat, F., Chautard, M. H. & Lucas, C. (2005). Anxiety and depression associated with migraine: Influence on migraine subjects' disability and quality of life, and acute migraine management. *Pain, 118*(3), 319-326. https://doi.org/10.1016/j.pain.2005.09.010

Lavados, P. M. & Tenhamm, E. (1998). Epidemiology of tension-type headache in Santiago, Chile: a prevalence study. *Cephalalgia: An International Journal of Headache*, *18*(8), 552–558. https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1998.1808552.x

LeDoux, J. E. (2000). Emotion circuits in the brain. *Annual Review of Neuroscience*, *23*(1), 155–184. https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.23.1.155

Leone, M., D'Amico, D., Moschiano, F., Fraschini, F. & Bussone, G. (1996). Melatonin versus placebo in the prophylaxis of cluster headache: A double-blind pilot study with parallel groups. *Cephalalgia, 16*(7), 494-496. https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1996.1607494.x

Lerner, A. B., Case, J. D., Takahashi, Y., Lee, T. H. & Mori, W. (1958). Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes. *Journal of the American Chemical Society, 80*(10), 2587. https://doi.org/10.1021/ja01543a060

Linde, M. & Dahlöf, C. (2004). Attitudes and burden of disease among self-considered migraineurs--a nation-wide population-based survey in Sweden. *Cephalalgia : An International Journal of Headache*, *24*(6), 455–465. https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2004.00703.x

Lipchik, G. L., Holroyd, K. A., Talbot, F. & Greer, M. (1997). Pericranial muscle tenderness and exteroceptive suppression of temporalis muscle activity: a blind study of chronic tension-type headache. *Headache*, *37*(6), 368–376. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9237410

Lipchik, G. L., Smitherman, T. A., Penzien, D. B. & Holroyd, K. A. (2006). Basic principles and techniques of cognitive-behavioral therapies for comorbid psychiatric symptoms among headache patients. *Headache, Suppl 3,* S119-132. https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2006.00563.x

Lipton, R. B., Hamelsky, S. W., Kolodner, K. B., Steiner, T. J. & Stewart, W. F. (2000). Migraine, quality of life, and depression: A population-based case-control study. *Neurology, 55*(5), 629-635. https://doi.org/10.1212/WNL.55.5.629

Lipton, R. B., Scher, A. I., Steiner, T. J., Bigal, M. E., Kolodner, K., Liberman, J. N. & Stewart, W. F. (2003). Patterns of health care utilization for migraine in England and in the United States. *Neurology*, *60*(3), 441–448

Liu, R.-J., van den Pol, A. N. & Aghajanian, G. K. (2002). Hypocretins (Orexins) Regulate Serotonin Neurons in the Dorsal Raphe Nucleus by Excitatory Direct and Inhibitory Indirect Actions. *J. Neurosci, 22*(21), 9453-9464. https://doi.org/22/21/9453 [pii]

Lovati, C., D'Amico, D., Raimondi, E., Mariani, C. & Bertora, P. (2010). Sleep and headache: A bidirectional relationship. *Expert Review of Neurotherapeutics, 10*(1), 105-117. https://doi.org/10.1586/ern.09.135

Lu, S. R., Fuh, J. L., Chen, W. T., Juang, K. D. & Wang, S. J. (2001). Chronic daily headache in Taipei, Taiwan: prevalence, follow-up and outcome predictors. *Cephalalgia: An International Journal of Headache*, *21*(10), 980–986. https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2001.00294.x

Lucas, C., Chaffaut, C., Artaz, M.-A. & Lantéri-Minet, M. (2005). FRAMIG 2000: medical and therapeutic management of migraine in France. *Cephalalgia: An International Journal of Headache*, *25*(4), 267–279. https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2004.00851.x

Lullman, H., Mohr, K. & Hein, L. (2008) *Farmacología* 6ª Ed. Madrid, España: Editorial Médica Panamericana

Luna, M., Hamana Z, L., Colmenares, Y. C. & Maestre, C. A. (2001). Ansiedad y Depresión. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*, *20*, 111–122

Luna, P. (2016). More than just a headache. *The Lancet Neurology*, *15*(3), 242–243. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00027-2

Lydiard, R. B. (2003). The role of GABA in anxiety disorders. *Journal of Clinical Psychiatry*, *64 Suppl. 3*, 21-27. https://doi.org/10.1155/2014/304901

Lyngberg, A. C., Rasmussen, B. K., Jørgensen, T. & Jensen, R. (2005a). Has the prevalence of migraine and tension-type headache changed over a 12-year period? A Danish population survey. *European Journal of Epidemiology*, *20*(3), 243–249. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15921042

Lyngberg, A. C., Rasmussen, B. K., Jorgensen, T. & Jensen, R. (2005b). Prognosis of migraine and tension-type headache: A population-based follow-up study. *Neurology*, *65*(4), 580–585. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000172918.74999.8a

MacQueen, G. M., Campbell, S., McEwen, B. S., Macdonald, K., Amano, S., Joffe, R. T., … Young, L. T. (2003). Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *100*(3), 1387-1392. https://doi.org/10.1073/pnas.0337481100

Magariños, A. M., Verdugo, J. M. G. & McEwen, B. S. (1997). Chronic stress alters synaptic terminal structure in hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *94*(25), 14002-14008. https://doi.org/10.1073/pnas.94.25.14002

Maizels, M. & Burchette, R. (2004). Somatic Symptoms in Headache Patients: The Influence of Headache Diagnosis, Frequency, and Comorbidity. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, *44*(10), 983–993. https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2004.04192.x

Malison, R. T., Price, L. H., Berman, R., Van Dyck, C. H., Pelton, G. H., Carpenter, L., … Charney, D. S. (1998). Reduced brain serotonin transporter availability in major depression as measured by [123I]-2β-carbomethoxy-3β-(4-iodophenyl) tropane and single photon emission computed tomography. *Biological Psychiatry*, *44*(11, 1090-1098. https://doi.org/10.1016/S0006-3223(98)00272-8

Martelletti, P., Granata, M. & Giacovazzo, M. (1993). Serum Interleukin-1 Beta is Increased in Cluster Headache. *Cephalalgia*, *13*(5), 343-345. https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1993.1305343.x

Martin, V. T. & Behbehani, M. M. (2001). Toward a rational understanding of migraine trigger factors. *Medical Clinics of North America*, *85*(4), 911-941. https://doi.org/10.1016/S0025-7125(05)70351-5

May, A. (2008). Chronic pain may change the structure of the brain. *Pain*, *137*(1), 7–15. https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.02.034

McCabe, C. S., Cohen, H., Hall, J., Lewis, J., Rodham, K. & Harris, N. (2009). Somatosensory conflicts in complex regional pain syndrome type 1 and fibromyalgia syndrome. *Current Rheumatology Reports*, *11*(6), 461–465. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19922737

McCleskey, E. W. & Gold, M. S. (1999). Ion channels of nociception. *Annual Review of Physiology*, *61*(1), 835–856. https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.61.1.835

McHorney, C. A., Ware, J. E. & Raczek, A. E. (1993). The MOS 36-item short-form health survey (Sf-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Medical Care, 31*(3), 247-263. https://doi.org/10.1097/00005650-199303000-00006

McMahon, S. B., Lewin, G. R. & Wall, P. D. (1993). Central hyperexcitability triggered by noxious inputs. *Current Opinion in Neurobiology, 3*(4), 602–610

McMurtray, A. M., Saito, E. K., Diaz, N., Mehta, B. & Nakamoto, B. (2013). Greater Frequency of Depression Associated with Chronic Primary Headaches Than Chronic Post-Traumatic Headaches. *The International Journal of Psychiatry in Medicine, 45*(3), 227-236. https://doi.org/10.2190/PM.45.3.b

Meldrum, B. S. (2000). Glutamate as a Neurotransmitter in the Brain: Review of Physiology and Pathology. *The Journal of Nutrition, 130*(4S), S1007-S1015. https://doi.org/10.1093/jn/130.4.1007S

Meletiche, D. M., Lofland, J. H. & Young, W. B. (2001). Quality-of-life differences between patients with episodic and transformed migraine. *Headache, 41*(6), 573–578. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11437893

Mendell, L. M. & Wall, P. D. (1965). Responses of single dorsal cord cells to peripheral cutaneous unmyelinated fibres. *Nature, 206*, 97–99. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14334366

Mense, S. (1993). Nociception from skeletal muscle in relation to clinical muscle pain. *Pain*, *54*(3), 241–289

Mense, S., Simons, D. & Russel, I. (2001). Muscle Pain. Understandig its Nature, Diagnosis and Treatment. In *Baltimoire: Lippipincott Williams & Wilkins* (pp. 20–61). https://doi.org/10.1016/j.ejrs.2013.06.001

Mense, S. (2003). The pathogenesis of muscle pain. *Current Pain and Headache Reports*, *7*(6), 419–425

Mense, S. (2010). Peripheral mechanism of muscle Nociception and Local Muscle Pain. *Journal of Musculoskeletal Pain*, 1(1), 133–170. https://doi.org/10.1300/J094v01n01_10

Merikangas, K. R. & Merikangas, K. R. (1994). Psychopathology and Headache Syndromes in the Community. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, *34*(8), S17-S22. https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.1994.hed3408s17.x

Metsahonkala, L., Anttila, P., Laimi, K., Aromaa, M., Helenius, H., Mikkelsson, M., … Salminen, J. (2006). Extracephalic tenderness and pressure pain threshold in children with headache. *European Journal of Pain (London, England)*, *10*(7), 581–585. https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2005.08.005

Millan, M. J. (2002). Descending control of pain. *Progress in Neurobiology*, *66*(6), 355-474. https://doi.org/10.1016/S0301-0082(02)00009-6

Miller, J. D., Morin, L. P., Schwartz, W. J. & Moore, R. Y. (1996). New insights into the mammalian circadian clock. *Sleep*, *19*(8), 641-667. https://doi.org/10.1093/sleep/19.8.641

Mitsikostas, D. D., Tsaklakidou, D., Athanasiadis, N. & Thomas, A. (1996). The prevalence of headache in Greece: correlations to latitude and climatological factors. *Headache*, *36*(3), 168–173

Mogil, J. S. (2012). Sex differences in pain and pain inhibition: Multiple explanations of a controversial phenomenon. *Nature Reviews Neuroscience*, *13*(12), 859-866. https://doi.org/10.1038/nrn3360

Moizeszowicz, J. (1998). *Psicofarmacología psicodinámica IV: estrategias terapéuticas y psiconeurobiológicas.* Buenos Aires, Argentina: Paidós

Mollayeva, T., Thurairajah, P., Burton, K., Mollayeva, S., Shapiro, C. M. & Colantonio, A. (2016). The Pittsburgh sleep quality index as a screening tool for sleep dysfunction in clinical and non-clinical samples: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews, 25,* 52–73. https://doi.org/10.1016/j.smrv.2015.01.009

Monti, J. M. & Monti, D. (2007). The involvement of dopamine in the modulation of sleep and waking. *Sleep Medicine Reviews, 11*(2), 113-133. https://doi.org/10.1016/j.smrv.2006.08.003

Montilla López, P. & Túnez, I. (2007). *Melatonin: present and future*. Nova Biomedical Books

Moore, R. Y. (2007). Suprachiasmatic nucleus in sleep-wake regulation. *Sleep Medicine, 8*(Suppl 3), 27-33. https://doi.org/10.1016/j.sleep.2007.10.003

Morairty, S., Rainnie, D., McCarley, R. & Greene, R. (2004). Disinhibition of ventrolateral preoptic area sleep-active neurons by adenosine: A new mechanism for sleep promotion. *Neuroscience, 123*(2), 451-457. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2003.08.066

Mørk, H., Ashina, M., Bendtsen, L., Olesen, J. & Jensen, R. (2003a). Experimental muscle pain and tenderness following infusion of endogenous substances in humans. *European Journal of Pain (London, England), 7*(2), 145–153. https://doi.org/10.1016/S1090-3801(02)00096-4

Mørk, H., Ashina, M., Bendtsen, L., Olesen, J. & Jensen, R. (2003b). Induction of prolonged tenderness in patients with tension-type headache by means of a new experimental model of myofascial pain. *European Journal of Neurology, 10*(3), 249–256. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12752398

Moruzzi, G. & Magoun, H. W. (1995). Brain stem reticular formation and activation of the EEG. 1949 [classical article]. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences, 7*(2), 251–267. https://doi.org/10.1176/jnp.7.2.251

Nagappa, M., Liao, P., Wong, J., Auckley, D., Ramachandran, S. K., Memtsoudis, S., … Chung, F. (2015). Validation of the stop-bang questionnaire as a screening tool for obstructive sleep apnea among different populations: A systematic review and meta-Analysis. *PLoS ONE, 10*(12), e0143697. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0143697

Nash, J. M., Park, E. R., Walker, B. B., Gordon, N. & Nicholson, R. A. (2004). Cognitive-behavioral group treatment for disabling headache. *Pain Medicine, 5*(2), 178-186. https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2004.04031.x

Nemeroff, C. B. (2003). The role of GABA in the pathophysiology and treatment of anxiety disorders. *Psychopharmacology Bulletin, 37*(4), 133-146. https://doi.org/10.1080/10641260701681664

Nie, H., Arendt-Nielsen, L., Andersen, H. & Graven-Nielsen, T. (2005). Temporal summation of pain evoked by mechanical stimulation in deep and superficial tissue. *Journal of Pain, 6*(6), 348-355. https://doi.org/10.1016/j.jpain.2005.01.352

Nutt, D., Argyropoulos, S., Hood, S. & Potokar, J. (2006). Generalized anxiety disorder: A comorbid disease. *European Neuropsychopharmacology, 16*(Suppl. 2), S109-S118. https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2006.04.003

O'Brien, C., Woolf, C. J., Fitzgerald, M., Lindsay, R. M. & Molander, C. (1989). Differences in the chemical expression of rat primary afferent neurons which innervate skin, muscle or joint. *Neuroscience*, *32*(2), 493–502. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2555742

O'Hare, M. & Cowan, R. P. (2017). Sleep and Headache. In *Sleep and Neurologic Disease,* 201-225. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804074-4.00011-X

O'Neill, S., Manniche, C., Graven-Nielsen, T. & Arendt-Nielsen, L. (2007). Generalized deep-tissue hyperalgesia in patients with chronic low-back pain. *European Journal of Pain (London, England)*, *11*(4), 415–420. https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2006.05.009

Obermann, M., Rodriguez-Raecke, R., Naegel, S., Holle, D., Mueller, D., Yoon, M.-S., … Katsarava, Z. (2013). Gray matter volume reduction reflects chronic pain in trigeminal neuralgia. *NeuroImage*, *74*, 352–358. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.02.029

Oh, K., Cho, S. J., Chung, Y. K., Kim, J. M. & Chu, M. K. (2014). Combination of anxiety and depression is associated with an increased headache frequency in migraineurs: A population-based study. *BMC Neurology*, *14*(1), 238. https://doi.org/10.1186/s12883-014-0238-4

Ohno, K. & Sakurai, T. (2008). Orexin neuronal circuitry: Role in the regulation of sleep and wakefulness. *Frontiers in Neuroendocrinology*, *29*(1), 70-87. https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2007.08.001

Olesen, J. (1991). Clinical and pathophysiological observations in migraine and tension-type headache explained by integration of vascular, supraspinal and myofascial inputs. *Pain*, *46*(2), 125–132

Ong, J. C. & Park, M. (2012). Chronic headaches and insomnia: Working toward a biobehavioral model. *Cephalalgia*, *32*(14), 1059-1070. https://doi.org/10.1177/0333102412455709

Opp, M. R. (2005). Cytokines and sleep. *Sleep Medicine Reviews*, *9*(5), 355–364. https://doi.org/10.1016/j.smrv.2005.01.002

Pace-Schott, E. F. & Hobson, J. A. (2002). The neurobiology of sleep: genetics, cellular physiology and subcortical networks. *Nature Reviews. Neuroscience*, *3*(8), 591–605. https://doi.org/10.1038/nrn895

Paiva, T., Esperança, P., Martins, I., Batista, A. & Martins, P. (1992). Sleep disorders in headache patients. *Headache Quarterly*. US: CMP Health Care Media Group.

Paiva, T., Farinha, A., Martins, A., Batista, A. & Guilleminault, C. (1997). Chronic headaches and sleep disorders. *Archives of Internal Medicine 157*(15), 1701-1705. https://doi.org/10.1038/nn1191

Palacios-Ceña, M., Castaldo, M., Kelun Wang, Torelli, P., Pillastrini, P., Fernández-de-Las-Peñas, C. & Arendt-Nielsen, L. (2017a). Widespread Pressure Pain Hypersensitivity Is Similar in Women With Frequent Episodic and Chronic Tension-Type Headache: A Blinded Case-Control Study. *Headache*, *57*(2), 217–225. https://doi.org/10.1111/head.12982

Palacios-Ceña, M., Barbero, M., Falla, D., Ghirlanda, F., Arend-Nielsen, L. & Fernández-de-las-Peñas, C. (2017b). Pain extent is associated with the emotional and physical burdens of chronic tension-type headache, but not with depression or anxiety. *Pain Medicine (United States)*, *18*(10), 2033-2039. https://doi.org/10.1093/pm/pnx047

Palacios-Ceña, M., Fernández-Muñoz, J. J., Castaldo, M., Wang, K., Guerrero-Peral, Á., Arendt-Nielsen, L. & Fernández-de-las-Peñas, C. (2017c). The association of headache frequency with pain interference and the burden of disease is mediated by depression and sleep quality, but not anxiety, in chronic tension type headache. *Journal of Headache and Pain, 18*(1), 19. https://doi.org/10.1186/s10194-017-0730-5

Palacios-Ceña, M., Wang, K., Castaldo, M., Guillem-Mesado, A., Ordás-Bandera, C., Arendt-Nielsen, L. & Fernández-de-Las-Peñas, C. (2018). Trigger points are associated with widespread pressure pain sensitivity in people with tension-type headache. *Cephalalgia: An International Journal of Headache*, *38*(2), 237–245. https://doi.org/10.1177/0333102416679965

Palacios-Ceña, M., Wang, K., Castaldo, M., Ordás-Bandera, C., Torelli, P., Arendt-Nielsen, L., & Fernández-de-las-Peñas, C. (2019). Variables Associated With the Use of Prophylactic Amitriptyline Treatment in Patients With Tension-type Headache. *The Clinical Journal of Pain*, *35*(4), 315–320. https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000685

Pappenheimer, J. R., Koski, G., Fencl, V., Karnovsky, M. L. & Krueger, J. (1975). Extraction of sleep-promoting factor S from cerebrospinal fluid and from brains of sleep-deprived animals. *Journal of Neurophysiology*, *38*(6), 1299–1311. https://doi.org/10.1152/jn.1975.38.6.1299

Pascual, J., Colás, R. & Castillo, J. (2001). Epidemiology of chronic daily headache. *Current Pain and Headache Reports*, *5*(6), 529–536. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11676887

Passchier, J., De Boo, M., Quaak, H. Z. A. & Brienen, J. A. (1996). Health-related quality of life of chronic headache patients is predicted by the emotional component of their pain. *Headache*, *36*(9), 556-560. https://doi.org/10.1046/j.1526-4610.1996.3609556.x

Pavcovich, L. A., Cancela, L. M., Volosin, M., Molina, V. A. & Ramirez, O. A. (1990). Chronic stress-induced changes in locus coeruleus neuronal activity. *Brain Research Bulletin*, *24*(2), 293-296. https://doi.org/10.1016/0361-9230(90)90219-P

Pedrera, V., Miralles, M. J. & Lainez, J. M. (2015). *Cefaleas. Guía de actuación clínica en Atención Primaria*. Generalitat Valenciá, Conselleria de Salut

Peñacoba-Puente, C., Fernández-de-Las-Peñas, C., González-Gutierrez, J. L., Miangolarra-Page, J. C. & Pareja, J. A. (2008). Interaction between anxiety, depression, quality of life and clinical parameters in chronic tension-type headache. *European Journal of Pain (London, England)*, *12*(7), 886–894. https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2007.12.016

Peres, M. F. P., Sanchez Del Rio, M., Seabra, M. L. V, Tufik, S., Abucham, J., Cipolla-Neto, J., … Zukerman, E. (2001). Hypothalamic involvement in chronic migraine. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, *71*(6), 747-751. https://doi.org/10.1136/jnnp.71.6.747

Peres, M. F. P. (2005). Melatonin, the pineal gland and their implications for headache disorders. *Cephalalgia, 25*(6), 403-411. https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2005.00889.x

Pérez de la Mora, M. (2003). Dónde y cómo se produce la ansiedad: sus bases biológicas. *Revista Ciencia,* 16-28

Phelps, E. A., O'Connor, K. J., Gatenby, J. C., Gore, J. C., Grillon, C. & Davis, M. (2001). Activation of the left amygdala to a cognitive representation of fear. *Nature Neuroscience, 4*(4), 437-441. https://doi.org/10.1038/86110

Phillip, D., Lyngberg, A. C. & Jensen, R. (2007). Assessment of headache diagnosis. A comparative population study of a clinical interview with a diagnostic headache diary. *Cephalalgia, 27*(1), 1-8. https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2007.01239.x

Picazo, O. & Fernández-Guasti, A. (1993). Changes in experimental anxiety during pregnancy and lactation. *Physiology & Behavior*, *54*(2), 295–299. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8372124

Pielsticker, A., Haag, G., Zaudig, M. & Lautenbacher, S. (2005). Impairment of pain inhibition in chronic tension-type headache. *Pain*, *118*(1), 215–223. https://doi.org/10.1016/j.pain.2005.08.019

Probyn, K., Bowers, H., Caldwell, F., Mistry, D., Underwood, M., Matharu, M. & Pincus, T. (2017). Prognostic factors for chronic headache: A systematic review. *Neurology*, *89*(3), 291-301. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004112

Queiroz, L. P., Peres, M. F. P., Piovesan, E. J., Kowacs, F., Ciciarelli, M. C., Souza, J. A. & Zukerman, E. (2009). A Nationwide Population-Based Study of Tension-Type Headache in Brazil. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, *49*(1), 71–78. https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2008.01227.x

Raggi, A. & Leonardi, M. (2015). Burden and cost of neurological diseases: A European North-South comparison. *Acta Neurologica Scandinavica*, *132*(1), 16-22. https://doi.org/10.1111/ane.12339

Rains, J. C. (2010). Headache Currents: Headache and Sleep. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, *50*(7), 1252–1254. https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2010.01731.x

Rains, J. C. & Poceta, J. S. (2005). Sleep-Related Headache Syndromes. *Seminars in Neurology*, *25*(01), 69–80. https://doi.org/10.1055/s-2005-867081

Rains, J. C. & Poceta, J. S. (2006). Headache and sleep disorders: Review and clinical implications for headache management. *Headache*, *46*(9), 1344-1363. https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2006.00578.x

Rains, J. C., Poceta, J. S. & Penzien, D. B. (2008). Sleep and Headaches. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, *8*(2), 167-175. https://doi.org/10.1007/s11910-008-0027-9

Rains, J. C. & Poceta, J. S. (2010). Sleep and Headache. *Current Treatment Options in Neurology*, *12*(1), 1–15. https://doi.org/10.1007/s11940-009-0056-y

Rains, J. C., Davis, R. E. & Smitherman, T. A. (2015). Tension-Type Headache and Sleep. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, *15*(2), 520. https://doi.org/10.1007/s11910-014-0520-2

Rasmussen, B. K. (1993). Migraine and tension-type headache in a general population: precipitating factors, female hormones, sleep pattern and relation to lifestyle. *Pain*, *53*(1), 65-72. https://doi.org/10.1016/0304-3959(93)90057-V

Rasmussen, B. K. (1999). Epidemiology and socio-economic impact of headache. *Cephalalgia: An International Journal of Headache*, *19 Suppl 25*, 20–23. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10668114

Rasmussen, B. K., Jensen, R., Schroll, M. & Olesen, J. (1991). Epidemiology of headache in a general population--a prevalence study. *Journal of Clinical Epidemiology*, *44*(11), 1147–1157

Rasmussen, B. K., Jensen, R. & Olesen, J. (1992). Impact of headache on sickness absence and utilisation of medical services: a Danish population study. *Journal of Epidemiology and Community Health*, *46*(4), 443–446

Robbins, M. & Lipton, R. (2010). The Epidemiology of Primary Headache Disorders. *Seminars in Neurology*, *30*(02), 107–119. https://doi.org/10.1055/s-0030-1249220

Roehrs, T. A., Tietz, E. I., Zorick, F. J. & Roth, T. (1984). Daytime sleepiness and antihistamines. *Sleep*, *7*(2), 137-141. https://doi.org/10.1093/sleep/7.2.137

Rollnik, J. D., Karst, M., Fink, M. & Dengler, R. (2001). Coping strategies in episodic and chronic tension-type headache. *Headache*, *41*(3), 297-302. https://doi.org/10.1046/j.1526-4610.2001.111006297.x

Rosenwasser, A. M. (2009). Functional neuroanatomy of sleep and circadian rhythms. *Brain Research Reviews*, *61*(2), 281-306. https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2009.08.001

Rosenwasser, A. M., Vogt, L. J. & Pellowski, M. W. (1995). Circadian Phase Shifting Induced by Clonidine Injections in Syrian Hamsters. *Biological Rhythm Research, 26*(5), 553-572. https://doi.org/10.1080/09291019509360358

Royuela, A., Macías, J.A. & Moreno, P. (1994) Estudio de la aplicación del PSQI a pacientes psiquiátricos. *Anales de Psiquiatría*, (suppl.1), 10

Russell, M. B. (2005). Tension-type headache in 40-year-olds: a Danish population-based sample of 4000. *The Journal of Headache and Pain*, *6*(6), 441–447. https://doi.org/10.1007/s10194-005-0253-3

Russell, M. B., Levi, N., Saltyte-Benth, J. & Fenger, K. (2006). Tension-type headache in adolescents and adults: a population based study of 33,764 twins. *European Journal of Epidemiology*, *21*(2), 153–160. https://doi.org/10.1007/s10654-005-6031-3

Sadeh, A., Keinan, G. & Daon, K. (2004). Effects of stress on sleep: The moderating role of coping style. *Health Psychology, 23*(5), 542-545. https://doi.org/10.1037/0278-6133.23.5.542

Sakurai, T., Amemiya, A., Ishii, M., Matsuzaki, I., Chemelli, R. M., Tanaka, H., … Yanagisawa, M. (1998). Orexins and orexin receptors: A family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell*, *92*(5), https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80949-6

Salomé, M. & Pareja, J.A. (2008). *Tratamiento del insomnio. Información terapéutica del Sistema Nacional de Salud*, *volumen* (32), 116-122

Sancisi, E., Cevoli, S., Vignatelli, L., Nicodemo, M., Pierangeli, G., Zanigni, S., … Montagna, P. (2010). Increased prevalence of sleep disorders in chronic headache: A case-control study. *Headache, 50*(9), 1464-1472. https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2010.01711.x

Sanderson, J. C., Devine, E. B., Lipton, R. B., Bloudek, L. M., Varon, S. F., Blumenfeld, A. M., … Sullivan, S. D. (2013). Headache-related health resource utilisation in chronic and episodic migraine across six countries. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 84*(12), 1309–1317. https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-305197

Sandford, J. J., Argyropoulos, S. V. & Nutt, D. J. (2000). The psychobiology of anxiolytic drugs - Part 1: Basic neurobiology. *Pharmacology and Therapeutics, 88*(3), 197-212. https://doi.org/10.1016/S0163-7258(00)00082-6

Sateia, M. J. (2014). International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest, 146*(5), 1387–1394. https://doi.org/10.1378/chest.14-0970

Scher, A. I., Stewart, W. F., Liberman, J. & Lipton, R. B. (1998). Prevalence of Frequent Headache in a Population Sample. *Headache: The Journal of Head and Face Pain, 38*(7), 497–506. https://doi.org/10.1046/j.1526-4610.1998.3807497.x

Schmidt-Hansen, P. T., Svensson, P., Bendtsen, L., Graven-Nielsen, T. & Bach, F. W. (2007). Increased muscle pain sensitivity in patients with tension-type headache. *Pain, 129*(1), 113–121. https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.09.037

Schmidt-Wilcke, T., Leinisch, E., Straube, A., Kämpfe, N., Draganski, B., Diener, H. C., … May, A. (2005). Gray matter decrease in patients with chronic tension type headache. *Neurology, 65*(9), 1483–1486. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000183067.94400.80

Schneider, L. (2017). Anatomy and Physiology of Normal Sleep. In *Sleep and Neurologic Disease,* 1-28. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804074-4.00001-7

Schramm, S. H., Obermann, M., Katsarava, Z., Diener, H. C., Moebus, S. & Yoon, M. S. (2013). Epidemiological profiles of patients with chronic migraine and chronic tension-type headache. *Journal of Headache and Pain, 14*(40). https://doi.org/10.1186/1129-2377-14-40

Schwartz, B. S., Stewart, W. F., Simon, D. & Lipton, R. B. (1998). Epidemiology of tension-type headache. *JAMA*, *279*(5), 381–383. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9459472

Schwierin, B., Borbély, A. A. & Tobler, I. (1996). Effects of N6-cyclopentyladenosine and caffeine on sleep regulation in the rat. *European Journal of Pharmacology, 300*(3), 163-171. https://doi.org/10.1016/0014-2999(96)00021-0

Scott, D., Jull, G. & Sterling, M. (n.d.). Widespread sensory hypersensitivity is a feature of chronic whiplash-associated disorder but not chronic idiopathic neck pain. *The Clinical Journal of Pain*, *21*(2), 175–181.

Segarra-Isern, F., Miró, N. R. & Sancho, E. E. (2010). [Polysomnography and other sleep studies]. *Acta Otorrinolaringologica Espanola, 61 Suppl 1*, 45–48. https://doi.org/10.1016/S0001-6519(10)71245-0

Sejnowski, T. J. & Destexhe, A. (2000). Why do we sleep? *Brain Research, 886*(1-2), 208-223. https://doi.org/10.1016/S0006-8993(00)03007-9

Sessle, B. J. (2000). Acute and chronic craniofacial pain: brainstem mechanisms of nociceptive transmission and neuroplasticity, and their clinical correlates. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine: An Official Publication of the American Association of Oral Biologists, 11*(1), 57–91

Sevillano-García, M. D., Manso-Calderón, R. & Cacabelos-Pérez, P. (2007). [Comorbidity in the migraine: depression, anxiety, stress and insomnia]. *Revista de Neurologia*, *45*(7), 400–405

Seyed Saadat, S. M., Hosseininezhad, M., Bakhshayesh, B., Hoseini, M. & Naghipour, M. (2014). Epidemiology and clinical characteristics of chronic daily headache in a clinic-based cohort of Iranian population. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, *35*(4), 565–570. https://doi.org/10.1007/s10072-013-1550-2

Shah, J. P., Phillips, T. M., Danoff, J. V. & Gerber, L. H. (2005). An in vivo microanalytical technique for measuring the local biochemical milieu of human skeletal muscle. *Journal of Applied Physiology*, *99*(5), 1977–1984. https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00419.2005

Shah, J. P., Danoff, J. V, Desai, M. J., Parikh, S., Nakamura, L. Y., Phillips, T. M. & Gerber, L. H. (2008). Biochemicals associated with pain and inflammation are elevated in sites near to and remote from active myofascial trigger points. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *89*(1), 16–23. https://doi.org/10.1016/j.apmr.2007.10.018

Sheline, Y. I., Sanghavi, M., Mintun, M. a, & Gado, M. H. (1999). Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. *The Journal of Neuroscience*, *19*(12), 5034-5043. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.19-12-05034.1999

Shiah, I. S. & Yatham, L. N. (1998). GABA function in mood disorders: An update and critical review. *Life Sciences*, *63*(15), 1289-1303. https://doi.org/10.1016/S0024-3205(98)00241-0

Silberstein, S. D. (1994). Serotonin (5-HT) and migraine. *Headache, 34*(7), 408-417. https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.1994.hed3407408.x

Silberstein, S. & Goadsby, P. (2002). Migraine: Preventive Treatment. *Cephalalgia, 22*(7), 491–512. https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2002.00386.x

Soares, J. C. & Mann, J. J. (1997). The functional neuroanatomy of mood disorders. *Journal of Psychiatric Research, 31*(4), 393-432. https://doi.org/10.1016/S0022-3956(97)00016-2

Song, T. J., Cho, S. J., Kim, W. J., Yang, K. I., Yun, C. H. & Chu, M. K. (2016). Anxiety and depression in tension-type headache: A population-based study. *PLoS ONE, 11*(10), e0165316. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165316

Spiegelhalder, K., Regen, W., Nanovska, S., Baglioni, C. & Riemann, D. (2013). Comorbid sleep disorders in neuropsychiatric disorders across the life cycle. *Current Psychiatry Reports, 15*(6), 364. https://doi.org/10.1007/s11920-013-0364-5

Spielman, A. J., Nunes, J. & Glovinsky, P. B. (1996). Insomnia. *Neurologic Clinics, 14*(3), 513-543. https://doi.org/10.1016/S0733-8619(05)70272-3

Spierings, E. L. H. & Van Hoof, M. J. (1997). Fatigue and sleep in chronic headache sufferers: An age- and sex- controlled questionnaire study. *Headache, 37*(9), 549-552. https://doi.org/10.1046/j.1526-4610.1997.3709549.x

Spierings, E. L., Ranke, A. H. & Honkoop, P. C. (2001). Precipitating and aggravating factors of migraine versus tension-type headache. *Headache, 41*(6), 554–558

Srinivasan, V., C. Lauterbach, E., Yu Ho, K., Acuna-Castroviejo, D., Zakaria, R. & Brzezinski, A. (2012). Melatonin in Antinociception: Its Therapeutic Applications. *Current Neuropharmacology, 10*(2), 167-178. https://doi.org/10.1002/mana.19720520103

Steel, Z., Marnane, C., Iranpour, C., Chey, T., Jackson, J. W., Patel, V. & Silove, D. (2014). The global prevalence of common mental disorders: A systematic review and meta-analysis 1980-2013. *International Journal of Epidemiology, 43*(2), 476-493. https://doi.org/10.1093/ije/dyu038

Steiner, T. J., Birbeck, G. L., Jensen, R. H., Katsarava, Z., Stovner, L. J. & Martelletti, P. (2015). Headache disorders are third cause of disability worldwide. *Journal of Headache and Pain*. https://doi.org/10.1186/s10194-015-0544-2

Sterling, M., Jull, G., Vicenzino, B. & Kenardy, J. (2003). Sensory hypersensitivity occurs soon after whiplash injury and is associated with poor recovery. *Pain*, *104*(3), 509–517

Stone, A. A., Shiffman, S., Schwartz, J. E., Broderick, J. E. & Hufford, M. R. (2003). Patient compliance with paper and electronic diaries. *Controlled Clinical Trials*, *24*(2), 182-199. https://doi.org/10.1016/S0197-2456(02)00320-3

Stovner, L., Hagen, K., Jensen, R., Katsarava, Z., Lipton, R., Scher, A., … Zwart, J.-A. (2007). The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia : An International Journal of Headache*, *27*(3), 193–210. https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2007.01288.x

Svensson, P. & Graven-Nielsen, T. (2001). Craniofacial muscle pain: review of mechanisms and clinical manifestations. *Journal of Orofacial Pain*, *15*(2), 117–145. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11443825

Svensson, P., Wang, K., Arendt-Nielsen, L., Cairns, B. E. & Sessle, B. J. (2005). Pain effects of glutamate injections into human jaw or neck muscles. *Journal of Orofacial Pain*, *19*(2), 109–118

Terao, A., Haruyama, T. & Kimura, K. (2008). Roles of the hypocretin/orexins in the regulation of sleep and wakefulness. *Japanese Journal of Veterinary Research*, *55*(2-3), 75-83

Terry, E. L., Delventura, J. L., Bartley, E. J., Vincent, A. L. & Rhudy, J. L. (2013). Emotional modulation of pain and spinal nociception in persons with major depressive disorder (MDD). *Pain*, *154*(12), 2759-2768. https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.08.009

Thorpy, M. J. (2012). Classification of sleep disorders. *Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, *9*(4), 687–701. https://doi.org/10.1007/s13311-012-0145-6

Tran, D. P. & Spierings, E. L. H. (2013). Headache and Insomnia: Their Relation Reviewed. *CRANIO®*, *31*(3), 165–170. https://doi.org/10.1179/crn.2013.026

Uhlig, B., Engstrøm, M., Ødegård, S., Hagen, K. & Sand, T. (2014). Headache and insomnia in population-based epidemiological studies. *Cephalalgia*, *34*(10), 745–751. https://doi.org/10.1177/0333102414540058

Valencia A, M. H., Cassiani M, C. A., Cardona O, J. C. & Talero, J. V. (2010). El sistema orexinérgico/hipocretinérgico y su rol en los trastornos del sueño. *Salud Uninorte*. Retrieved from https://www.redalyc.org/articulo.oa

Van Suijlekom, H. A., Lamé, I., Stomp-van den Berg, S. G. M., Kessels, A. G. H. & Weber, W. E. J. (2003). Quality of life of patients with cervicogenic headache: a comparison with control subjects and patients with migraine or tension-type headache. *Headache*, *43*(10), 1034–1041

Vanderweeën, L., Oostendorp, R. A. B., Vaes, P. & Duquet, W. (1996). Pressure algometry in manual therapy. *Manual Therapy*, *1*(5), 258-265. https://doi.org/10.1054/math.1996.0276

Vassalli, A. & Dijk, D. J. (2009). Sleep function: Current questions and new approaches. *European Journal of Neuroscience, 29*(9), 1830-1841. https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2009.06767.x

Velayos, J. L., Moleres, F. J., Irujo, A. M., Yllanes, D. & Paternain, B. (2007). [Anatomical basis of sleep]. *Anales Del Sistema Sanitario de Navarra*, *30 Suppl 1*, 7–17

Verma, R., Nagar, K., Garg, R., Uniyal, R., Sharma, P. & Pandey, S. (2016). Study of sleep disorders and polysomnographic evaluation among primary chronic daily headache patients. *Journal of Neurosciences in Rural Practice, 7*(Suppl 1), S72-S75. https://doi.org/10.4103/0976-3147.196469

Versiani, M., Ontiveros, A., Mazzotti, G., Ospina, J., Dávila, J., Mata, S., … Palacios, M. (1999). Fluoxetine versus amitriptyline in the treatment of major depression with associated anxiety (anxious depression): A double-blind comparison. *International Clinical Psychopharmacology, 14*(6), 321-327. https://doi.org/10.1097/00004850-199911000-00001

Vilagut G, Ferrer M, Rajmil L, Rebollo P, Permanyer-Miralda G, Quintana JM, Santed R, Valderas JM, Ribera A, Domingo-Salvany A, A. J. (2005). The Spanish version of the Short Form 36 Health Survey: a decade of experience and new developments. *Gac Sanit, 19*(2), 135-150. https://doi.org/10.4103/0971-5851.92809

Visscher, C. M., Lobbezoo, F. & Naeije, M. (2004). Comparison of algometry and palpation in the recognition of temporomandibular disorder pain complaints. *Journal of Orofacial Pain*, *18*(3), 214–219

Vos, T., Flaxman, A. D., Naghavi, M., Lozano, R., Michaud, C., Ezzati, M., … Murray, C. J. L. (2012). Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet, 39'*(9859), 2163-2196. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61729-2

Vuković, V., Plavec, D., Pavelin, S., Jančuljak, D., Ivanković, M. & Demarin, V. (2010). Prevalence of Migraine, Probable Migraine and Tension-Type Headache in the Croatian Population. *Neuroepidemiology*, *35*(1), 59–65. https://doi.org/10.1159/000310940

Wall, P. D. & Devor, M. (1981). The effect of peripheral nerve injury on dorsal root potentials and on transmission of afferent signals into the spinal cord. *Brain Research*, *209*(1), 95–111

Wall, P. D. & Woolf, C. J. (1984). Muscle but not cutaneous C-afferent input produces prolonged increases in the excitability of the flexion reflex in the rat. *The Journal of Physiology*, *356*, 443–458

Walton, D., MacDermid, J., Nielson, W., Teasell, R., Chiasson, M. & Brown, L. (2011). Reliability, Standard Error, and Minimum Detectable Change of Clinical Pressure Pain Threshold Testing in People With and Without Acute Neck Pain. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*, *41*(9), 644-650. https://doi.org/10.2519/jospt.2011.3666

Wang, J., Huang, Q., Li, N., Tan, G., Chen, L. & Zhou, J. (2013). Triggers of migraine and tension-type headache in China: A clinic-based survey. *European Journal of Neurology*, *20*(4), 689-696. https://doi.org/10.1111/ene.12039

Wang, P., Du, H., Chen, N., Guo, J., Gong, Q., Zhang, J. & He, L. (2014). Regional homogeneity abnormalities in patients with tension-type headache: a resting-state fMRI study. *Neuroscience Bulletin*, *30*(6), 949–955. https://doi.org/10.1007/s12264-013-1468-6

Wang, S. J., Fuh, J. L., Lu, S. R., Liu, C. Y., Hsu, L. C., Wang, P. N. & Liu, H. C. (2000). Chronic daily headache in Chinese elderly: prevalence, risk factors, and biannual follow-up. *Neurology*, *54*(2), 314–319

Wang, Y., Xie, J., Yang, F., Wu, S., Wang, H., Zhang, X., … Yu, S. (2015). Comorbidity of poor sleep and primary headaches among nursing staff in north China. *Journal of Headache and Pain*. https://doi.org/10.1186/s10194-015-0571-z

Ware, J. E. J. & Sherbourne, C. D. (1992). The MOS 36-item short-form health survey (SF-36): I. Conceptual framework and item selection. *Medical Care, 30*(6), 473-483. https://doi.org/10.1097/00005650-199206000-00002

Waters, W. F., Adams, S. G., Binks, P. & Varnado, P. (1993). Attention, stress and negative emotion in persistent sleep-onset and sleep-maintenance insomnia. *Sleep, 16*(2), 128-136. https://doi.org/10.1093/sleep/16.2.128

Watson, D. (2005). Rethinking the mood and anxiety disorders: A quantitative hierarchical model for DSM-V. *Journal of Abnormal Psychology, 114*(4), 522-536. https://doi.org/10.1037/0021-843X.114.4.522

Weiller, C., May, A., Limmroth, V., Juptner, M., Kaube, H., Schayck, R. V., … Diener, H. C. (1995). Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nature Medicine, 1*(7), 658-660. https://doi.org/10.1038/nm0795-658

Weitzel, K. W., Wickman, J. M., Augustin, S. G. & Strom, J. G. (2000). Zaleplon: A pyrazolopyrimidine sedative-hypnotic agent for the treatment of insomnia. *Clinical Therapeutics*, *22*(11), 1254-1267. https://doi.org/10.1016/S0149-2918(00)83024-6

Widmaier, E. P., Raff, H., Strang, K. T. & Vander, A. J. (2008). *Vander's human physiology: The mechanisms of body function (11th ed.)*. New York, USA: McGraw-Hill Higher Education

Wilcox, S. L., Gustin, S. M., Macey, P. M., Peck, C. C., Murray, G. M. & Henderson, L. A. (2015). Anatomical changes within the medullary dorsal horn in chronic temporomandibular disorder pain. *NeuroImage*, *117*, 258–266. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.05.014

Williams, G.S. (2010). What´s the relationship between sleep and headache. *Neurology Reviews, April 18.* Retrieved from https://www.mdedge.com/neurologyreviews/article/72601/sleep-medicine/whats-relationship-between-sleep-and-headache

Wood, P. B., Glabus, M. F., Simpson, R. & Patterson, J. C. (2009). Changes in gray matter density in fibromyalgia: correlation with dopamine metabolism. *The Journal of Pain : Official Journal of the American Pain Society*, *10*(6), 609–618. https://doi.org/10.1016/j.jpain.2008.12.008

Woolf, C. J. (1983). Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. *Nature*, *306*(5944), 686–688

Woolf, C. J. & Thompson, S. W. (1991). The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation; implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. *Pain*, *44*(3), 293–299

Woolf, C. J. & Doubell, T. P. (1994). The pathophysiology of chronic pain--increased sensitivity to low threshold A beta-fibre inputs. *Current Opinion in Neurobiology*, *4*(4), 525–534

Woolf, C. J. & Salter, M. W. (2000). Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science (New York, N.Y.)*, *288*(5472), 1765–1769

World Medical Association declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. (2013). *JAMA - Journal of the American Medical Association*, *310*(20), 2191-2194. https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053

Xie, P., Qin, B., Song, G., Zhang, Y., Cao, S., Yu, J., … Zheng, H. (2016). Microstructural Abnormalities Were Found in Brain Gray Matter from Patients with Chronic Myofascial Pain. *Frontiers in Neuroanatomy*, *10*, 122. https://doi.org/10.3389/fnana.2016.00122

Yeung, W. F., Chung, K. F. & Wong, C. Y. (2010). Relationship between insomnia and headache in community-based middle-aged Hong Kong Chinese women. *The Journal of Headache and Pain*, *11*(3), 187-195. https://doi.org/10.1007/s10194-010-0199-y

Yoon, M.-S., Katsarava, Z., Obermann, M., Fritsche, G., Oezyurt, M., Kaesewinkel, K., … Moebus, S. (2012). Prevalence of primary headaches in Germany: results of the German Headache Consortium Study. *The Journal of Headache and Pain*, *13*(3), 215–223. https://doi.org/10.1007/s10194-012-0425-x

Yu, S., Liu, R., Zhao, G., Yang, X., Qiao, X., Feng, J., … Steiner, T. (2012). The prevalence and burden of primary headaches in China: a population-based door-to-door survey. *Headache*, *52*(4), 582–591

Yücel, B., Kora, K., Özyalçín, S., Alçalar, N., Özdemir, Ö. & Yücel, A. (2002). Depression, automatic thoughts, alexithymia, and assertiveness in patients with tension-type headache. *Headache, 42*(3), 194-199. https://doi.org/10.1046/j.1526-4610.2002.02051.x

Zebenholzer, K., Lechner, A., Broessner, G., Lampl, C., Luthringshausen, G., Wuschitz, A., … Wöber, C. (2016). Impact of depression and anxiety on burden and management of episodic and chronic headaches – a cross-sectional multicentre study in eight Austrian headache centres. *The Journal of Headache and Pain*, *17*(1), 15. https://doi.org/10.1186/s10194-016-0603-3

Zhang, S., Blache, D., Vercoe, P. E., Adam, C. L., Blackberry, M. A., Findlay, P. A., … Martin, G. B. (2005). Expression of orexin receptors in the brain and peripheral tissues of the male sheep. *Regulatory Peptides, 124*(1-3), 81-87. https://doi.org/10.1016/j.regpep.2004.07.010

Zhu, Z., Fan, X., Li, X., Tan, G., Chen, L. & Zhou, J. (2013). Prevalence and predictive factors for poor sleep quality among migraineurs in a tertiary hospital headache clinic. *Acta Neurologica Belgica, 113*(3), 229-235. https://doi.org/10.1007/s13760-012-0159-1

Zigmond, A. S. & Snaith, R. P. (1983). The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 67*(6), 361-370. https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x

Zurak, N. (1997). Role of the suprachiasmatic nucleus in the pathogenesis of migraine attacks. *Cephalalgia, 17*(7), 723-728. https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1997.1707723.x

Zwart, J. A., Dyb, G., Hagen, K., Ødegård, K. J., Dahl, A. A., Bovim, G. & Stovner, L. J. (2003). Depression and anxiety disorders associated with headache frequency. The Nord-Trøndelag Health Study. *European Journal of Neurology, 10*(2), 147-152. https://doi.org/10.1046/j.1468-1331.2003.00551.x

Anexos

Anexo 1. Consentimiento Informado

"Evaluación delas variables asociadas a la calidad del sueño en pacientes con cefaleas"

1. ¿Qué es y qué persigue este estudio?

Este estudio tiene como objetivo determinar el papel que juegan distintos aspectos de su vida como son su estado de ansiedad, depresión, discapacidad y el dolor de cabeza en la calidad del sueño. **La participación en el presente estudio es totalmente voluntaria**, nadie está obligado a participar en él, pudiendo abandonar el estudio en cualquier momento si así lo desea. Si desease retirarse lo puede hacer mediante comunicación directa con el Investigador Principal, el Dr. César Fernández de las Peñas en el teléfono 91 488 88 84. Además, le garantizamos que en caso de que usted no desea participar en el estudio o se retire una vez comenzado, usted seguirá recibiendo el mismo tratamiento sanitario habitual.

2. ¿Cómo se realizará el estudio?

Todos los participantes serán derivados por el correspondiente Médico especialista en Neurología. Una vez que su médico ha comprobado que usted puede ser candidato para su inclusión en el estudio se le explicará el mismo. Si usted, acepta usted será explorado por un fisioterapeuta especialista en la materia. Dicho fisioterapeuta le realizará varias exploraciones. Dichas exploraciones constarán de la aplicación de maniobras manuales para evaluar los músculos de su cuello. También se les aplicarán estímulos de presión en distintas partes del cuerpo hasta alcanzar un grado de dolor ligero y/o moderado. En algunos casos, algún sitio puede ser más sensible que otros, pero en general ninguna de las exploraciones conlleva dolor. En el caso de que alguna maniobra fuese dolorosa, lo comunica al fisioterapeuta encargado de la misma y en ese mismo momento se parará su aplicación. A su vez, se le realizará historia clínica específica diseñada para este estudio que incluirá cuestionarios sobre su calidad de vida, su estado de ansiedad, depresión y su calidad del sueño. Estas exploraciones serán realizadas a lo largo de un año.

3. Procedimiento.

Si usted participa en este estudio, se le pedirá que haga lo siguiente: 1) estar de acuerdo con las exploraciones que se le van a realizar; 2) completar una serie de cuestionarios sobre su dolor; y, 3) acudir en la medida de lo posible a las sucesivas citas de revisión que se le asignen. El estudio conllevará varias sesiones de seguimiento durante un año. En todas estas sesiones se le aplicará el mismo procedimiento. A lo largo del estudio se pedirá que rellene un diario de cefaleas donde incluirá la intensidad, duración y frecuencia del dolor y la medicación que usted toma para el dolor.

4. Beneficios y riesgos.

El beneficio que supone participar en este estudio supondrá un mayor conocimiento de los distintos aspectos que pueden estar influyendo en su dolor de cabeza y la calidad del sueño. El estudio no supone ningún riesgo potencial para los participantes.

5. Coste/compensación.

No habrá coste ni compensación económica alguna por participar en el estudio ya que se va a realizar en el ámbito de la Salud Pública Española.

6. Confidencialidad de los datos y autonomía del paciente

De acuerdo con la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, los datos que se le requieren son los necesarios para realizar el presente estudio correctamente. Ninguno de estos datos será revelado a otras personas externas. Su participación es anónima. Sin embargo, sus nombres estarán registrados en una lista de control que será guardada por el investigador principal, a la cual sólo se recurrirá en los momentos imprescindibles durante el desarrollo del estudio. De acuerdo con la ley vigente usted tiene derecho al acceso de sus datos personales; y en los términos establecidos en la normativa, usted también tiene derecho a su rectificación y cancelación. Si así lo desea, deberá solicitarlo al investigador principal y al que le atiende. Los resultados del estudio podrán ser comunicados a las autoridades sanitarias y, eventualmente, a la comunidad científica a través de congresos y/o publicaciones, manteniendo siempre el anonimato total de sus participantes.

Asimismo, de acuerdo a la Ley 41/2002 de autonomía paciente, usted tiene derecho a conocer toda la información disponible sobre su salud que se obtenga en el presente estudio. Además, usted tiene derecho a que se respete su voluntad de no ser informada si así lo desea. Si usted solicita cualquier dato clínico de la investigación, ésta se le comunicará de forma comprensible y adecuada. Por tanto, los profesionales que le atiendan durante el presente estudio serán los responsables de informarle en cada caso si usted lo solicita.

7. Aceptación

Yo…… (Nombre y apellidos)
He leído la hoja de información que se me ha entregado.
He podido hacer preguntas sobre el estudio.
He recibido suficiente información sobre el estudio.
He hablado con……(Nombre del investigador)
Comprendo que mi participación es voluntaria.
Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1. Cuando quiera.
2. Sin tener que dar explicaciones.
3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Autorizo al investigador y sus colaboradores al acceso a mis datos personales.
Autorizo a que se transfieran y procesen los datos relativos a mi participación en el estudio.
Acepto libremente participar en el estudio y he recibido una copia de este documento firmado y fechado.

Firma del participante

Fecha

Anexo 2. Cuaderno de Recogida de Datos

Protocolo CEFALEA TENSIONAL N° de control

A. Identificación del paciente:

Sexo 1 varón / 2 mujer ☐

Edad _____

Teléfono de contacto _____

Actualmente, ¿trabaja? SI ☐ NO ☐

B. Tiempo (años, meses) desde el que padece cefalea

C. Intensidad habitual de la cefalea (0-10)

D. Frecuencia (días por semana) habitual de la cefalea

E. Síntomas asociados

Náuseas ☐

Vómitos ☐

Fotofobia ☐

Fonofobia ☐

F. Factores agravantes

Estrés ☐

Cambios meteorológicos ☐

Ciclo menstrual ☐

Estímulos luminosos ☐

G. ¿Relaciona el comienzo de la cefalea con alguna circunstancia?

H. Medicación, actualmente,

¿toma algún medicamento de forma preventiva? SI □ NO □

Señale con una cruz el que proceda, teniendo en cuenta que entre paréntesis se encuentra el nombre comercial:

Acido acetilsalicílico (Aspirina) □

Paracetamol (Gelocatil, Termalgin) □

Indometacina (Inacid, Artrinova) □

Diclofenaco (Voltaren) □

Otros (cite el más usado)

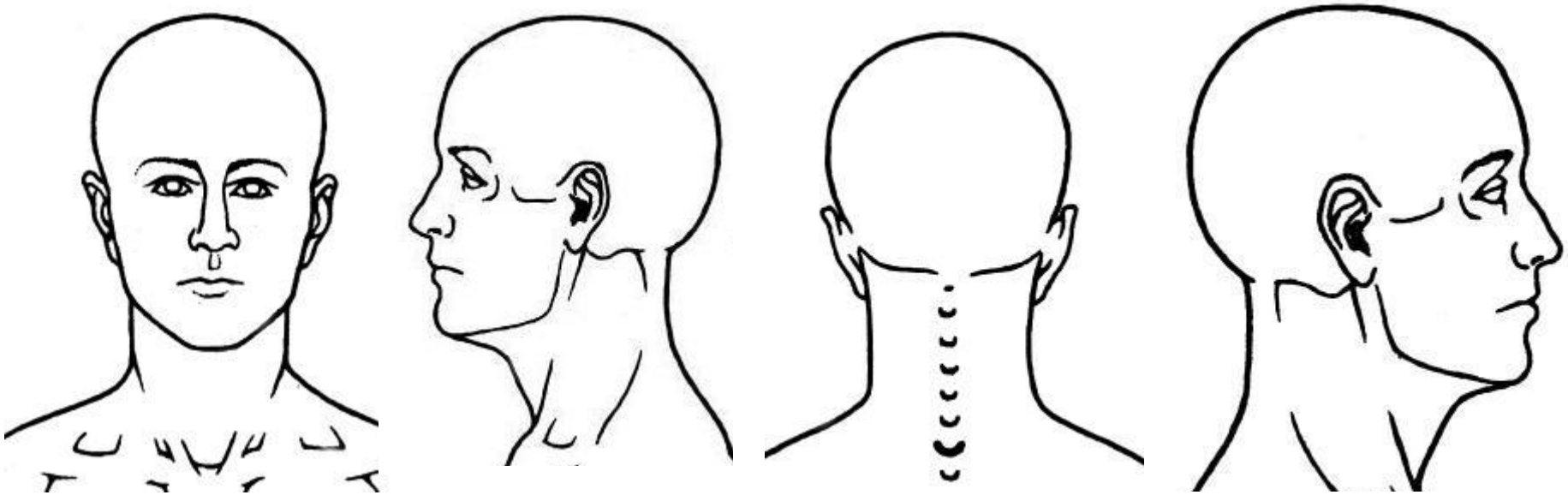
La eficacia del medicamento es NULA □ PARCIAL □ TOTAL □

¿Utiliza algún tratamiento sintomático (para las crisis)? SI □ NO □

¿Cuál?

La eficacia del medicamento es NULA □ PARCIAL □ TOTAL □

DIBUJO DEL DOLOR DE CABEZA DEL PACIENTE (PATRÓN DEL DOLOR DE CABEZA)



UMBRALES DE DOLOR PRESIÓN

ARTICULAR C5/C6 DERECHA
ARTICULAR C5/C6 IZQUIERDA

TEMPORAL DERECHO
TEMPORAL IZQUIERDO

SEGUNDO META DERECHO
SEGUNDO META IZQUIERDO

TIBIAL ANTERIOR DERECHO
TIBIAL ANTERIOR IZQUIERDO

DIARIO DE CEFALEAS DEL PACIENTE

Fecha	Hora de comienzo/fin	Intensidad dolor (EVA 0-10)	Localizacion	Tipo de dolor	Señales de aviso	Desencadenantes	Medicación	Otros tratamientos	Efecto tratamiento (-2 a +3)*

*Efecto del tratamiento

l_____l_____l_____l_____l_____l

-2 (mucho peor) -1 (un poco peor) 0 (igual) +1 (un poco mejor) +2 (mucho mejor) +3 (desaparece por completo)

Anexo 3. Cuestionario de Calidad del Sueño

Las siguientes preguntas hacen referencia a cómo ha dormido Vd **normalmente durante el último mes.** Intente ajustarse en sus respuestas, de la manera más exacta posible a lo ocurrido durante la **mayor parte** de los días y las noches **del último mes**. **¡Muy importante¡, conteste a todas las preguntas.**

1.- Durante el **último mes**, ¿Cuál ha sido, normalmente su hora de acostarse?
APUNTE SU HORA HABITUAL DE ACOSTARSE: _____

2.- ¿Cuánto tiempo habrá tardado en dormirse, **normalmente**, las noches del **último mes?**
APUNTE EL TIEMPO EN MINUTOS: _____

3.- Durante el **último mes**, ¿a qué hora se ha levantado **habitualmente** por las mañanas?
APUNTE SU HORA HABITUAL DE LEVANTASE_____

4.- ¿Cuántas horas calcula que habrá dormido **verdaderamente** cada noche durante el **último mes**? (El tiempo puede ser diferente al que Vd permanezca en la cama).
APUNTE LAS HORAS QUE CREA HABER DORMIDO_____

Para cada una de las siguientes preguntas, elija una respuesta que más se ajuste a su caso. Intente contestar a TODAS las preguntas.

5.- Durante el **último mes**, cuántas veces ha tenido Vd. problemas para dormir a causa:
a). No poder conciliar el sueño en la primera media hora:
Ninguna vez en el último mes _____
Menos de una vez a la semana _____
Una o dos veces a la semana _____
Tres o más veces a la semana _____

b). Despertarse durante la noche o de madrugada:
Ninguna vez en el último mes _____
Menos de una vez a la semana _____
Una o dos veces a la semana _____
Tres o más veces a la semana _____

c). Tener que levantarse para ir al servicio:
Ninguna vez en el último mes _____
Menos de una vez a la semana _____
Una o dos veces a la semana _____
Tres o más veces a la semana _____

d). No poder respirar bien
Ninguna vez en el último mes _____
Menos de una vez a la semana _____
Una o dos veces a la semana _____
Tres o más veces a la semana _____

e). Toser, roncar ruidosamente:

Ninguna vez en el último mes _____
Menos de una vez a la semana _____
Una o dos veces a la semana _____
Tres o más veces a la semana _____

f). Sentir frío:

Ninguna vez en el último mes _____
Menos de una vez a la semana _____
Una o dos veces a la semana _____
Tres o más veces a la semana _____

g). Sentir demasiado calor:

Ninguna vez en el último mes _____
Menos de una vez a la semana _____
Una o dos veces a la semana _____
Tres o más veces a la semana _____

h). Tener pesadillas o 'malos sueños':

Ninguna vez en el último mes _____
Menos de una vez a la semana _____
Una o dos veces a la semana _____
Tres o más veces a la semana _____

i). Sufrir dolores:

Ninguna vez en el último mes _____
Menos de una vez a la semana _____
Una o dos veces a la semana _____
Tres o más veces a la semana _____

j). Otras razones. Por favor, descríbalas a continuación:

_____

6). Durante el **último mes**, ¿cómo valoraría, en conjunto, la calidad de su sueño?

Bastante buena _____
Buena _____
Mala _____
Bastante mala _____

7). Durante el **último mes**, ¿cuántas veces habrá tomado medicinas, por su cuenta o recetadas por el médico, para dormir?

Ninguna vez en el último mes _____
Menos de una vez a la semana _____
Una o dos veces a la semana _____
Tres o más veces a la semana _____

8). Durante el **último mes**, ¿cuántas veces ha sentido somnolencia, mientras conducía, comía, o desarrollaba alguna otra actividad?

Ninguna vez en el último mes _____
Menos de una vez a la semana _____
Una o dos veces a la semana _____
Tres o más veces a la semana _____

9). Durante el **último mes**, ¿ha representado para Vd mucho problema el 'tener ánimos' para realizar algunas de las actividades detalladas en la pregunta anterior?

Ningún problema _____
Sólo un leve problema _____
Un problema _____
Un grave problema _____

10). Duerme Vd. sólo o acompañado:

Sólo _____
Con alguien en otra habitación _____
Con alguien en la misma habitación pero en otra cama _____
En la misma cama _____

POR FAVOR, SÓLO CONTESTE A LAS SIGUIENTES PREGUNTAS EN EL CASO DE QUE DUERMA ACOMPAÑADO.

Si Vd tiene pareja o compañero de habitación, pregúntele si durante el **último mes** Vd ha tenido:

a. Ronquidos ruidosos:
   i. Ninguna vez en el último mes _____
   ii. Menos de una vez a la semana _____
   iii. Una o dos veces a la semana _____
   iv. Tres o más veces a la semana _____
b. Grandes pausas entre respiraciones mientras duerme
   i. Ninguna vez en el último mes _____
   ii. Menos de una vez a la semana _____
   iii. Una o dos veces a la semana _____
   iv. Tres o más veces a la semana _____
c. Sacudidas o espasmos de piernas mientras duerme
   i. Ninguna vez en el último mes _____
   ii. Menos de una vez a la semana _____
   iii. Una o dos veces a la semana _____
   iv. Tres o más veces a la semana _____
d. Episodios de desorientación o confusión mientras duerme
   i. Ninguna vez en el último mes _____
   ii. Menos de una vez a la semana _____
   iii. Una o dos veces a la semana _____
   iv. Tres o más veces a la semana _____
e. Otros inconvenientes mientras duerme (descríbalos a continuación).

Anexo 4. Cuestionario de Discapacidad (HDI)

1. Debido a mi dolor de cabeza me siento como un discapacitado

   A) SI B) NO C) ALGUNAS VECES

2. Debido a mi dolor de cabeza me siento restringido en la realización de mis actividades de la vida diaria.

   A) SI B) NO C) ALGUNAS VECES

3. Nadie entiende los efectos que el dolor de cabeza tienen en mi vida.

   A) SI B) NO C) ALGUNAS VECES

4. Debido a mi dolor de cabeza he disminuido mis actividades recreativas (por ejemplo, hobbies, deportes, etc.)

   A) SI B) NO C) ALGUNAS VECES

5. Mi dolor de cabeza me hace estar más enfadado.

   A) SI B) NO C) ALGUNAS VECES

6. Algunas veces me siento que pierdo el control de mi dolor de cabeza.

   A) SI B) NO C) ALGUNAS VECES

7. Debido al dolor de cabeza soy menos social con mi familia y amigos

   A) SI B) NO C) ALGUNAS VECES

8. Mi pareja, familiares y amigos no tienen ni idea de lo que sufro con el dolor de cabeza.

   A) SI B) NO C) ALGUNAS VECES

9. Mi dolor de cabeza es tan grande que siento que me a caer enfermo.

   A) SI B) NO C) ALGUNAS VECES

10. Mi visión del mundo se está viendo afectada por el dolor de cabeza.

A) SI B) NO C) ALGUNAS VECES

11. Tengo miedo de salir a la calle cuando veo que mi dolor de cabeza comienza.

A) SI B) NO C) ALGUNAS VECES

12. Me siento desesperado a causa del dolor de cabeza.

A) SI B) NO C) ALGUNAS VECES

13. Soy consciente de que pago las consecuencias de mi dolor de cabeza en el trabajo y en casa.

A) SI B) NO C) ALGUNAS VECES

14. Mi dolor de cabeza me genera estrés en mi relación con mi familia y mis amigos.

A) SI B) NO C) ALGUNAS VECES

15. Evito estar rodeado de gente cuando tengo dolor de cabeza.

A) SI B) NO C) ALGUNAS VECES

16. Creo que mi dolor de cabeza me está haciendo más difícil cumplir algunos objetivos de mi vida.

A) SI B) NO C) ALGUNAS VECES

17. No soy capaz de pensar con claridad a causa de mi dolor de cabeza.

A) SI B) NO C) ALGUNAS VECES

18. Me siento tenso a causa de mi dolor de cabeza.

A) SI B) NO C) ALGUNAS VECES

19. No disfruto de mis encuentros sociales debido a mi dolor de cabeza.

A) SI B) NO C) ALGUNAS VECES

20. Me irrito más fácilmente a causa de mi dolor de cabeza.

A) SI B) NO C) ALGUNAS VECES

21. Evito realizar viajes a causa de mi dolor de cabeza.

A) SI B) NO C) ALGUNAS VECES

22. El dolor de cabeza me hace sentirme confundido.

A) SI B) NO C) ALGUNAS VECES

23. El dolor de cabeza me hace sentirme frustrado.

A) SI B) NO C) ALGUNAS VECES

24. Me cuesta mucho leer debido al dolor de cabeza.

A) SI B) NO C) ALGUNAS VECES

25. Encuentro difícil focalizar mi atención en una cosa debido a mi dolor de cabeza.

A) SI B) NO C) ALGUNAS VECES

Anexo 5. Cuestionario de Ansiedad y Depresión (HADS)

Este cuestionario se ha construido para conocer mejor como se siente usted. Lea cada frase y marque la respuesta que más se ajusta a como se sintió usted durante la semana pasada. No piense mucho las respuestas. Lo más seguro es que si contesta deprisa, sus respuestas podrán reflejar mejor cómo se encontraba usted durante la semana pasada.

1. Me siento tenso o "nervioso"

- ☐ Todos los días
- ☐ Muchas veces
- ☐ A veces
- ☐ Nunca

2. Todavía disfruto con lo que antes me gustaba

- ☐ Como siempre
- ☐ No lo bastante
- ☐ Sólo un poco
- ☐ Nada

3. Tengo una sensación de miedo, como si algo horrible me fuera a suceder

- ☐ Definitivamente, y es muy fuerte
- ☐ Sí, pero no es muy fuerte
- ☐ Un poco, pero no me preocupa
- ☐ Nada

4. Puedo reírme y ver el lado divertido de las cosas

- ☐ Al igual que siempre lo hice
- ☐ Ahora no tanto
- ☐ Casi nunca
- ☐ Nunca

5. Tengo mi mente llena de preocupaciones

- ☐ La mayoría de las veces
- ☐ Con bastante frecuencia
- ☐ A veces, aunque no muy a menudo
- ☐ Sólo en ocasiones

6. Me siento alegre

- ☐ Nunca
- ☐ No muy a menudo
- ☐ A veces
- ☐ Casi siempre

7. Puedo estar sentado tranquilamente y sentirme relajado

- ☐ Siempre
- ☐ Por lo general
- ☐ No muy a menudo
- ☐ Nunca

8. Me siento como si cada día estuviera más lento

- ☐ Por lo general, en todo momento
- ☐ Muy a menudo
- ☐ A veces
- ☐ Nunca

9. Tengo una sensación extraña, como de "aleteo" en el estómago

- ☐ Nunca
- ☐ En ciertas ocasiones
- ☐ Con bastante frecuencia
- ☐ Muy a menudo

10. He perdido interés por mi aspecto personal

- ☐ Totalmente
- ☐ No me preocupo tanto como debiera
- ☐ Podría tener un poco más de cuidado
- ☐ Me preocupo al igual que siempre

11. Me siento inquieto, como si no pudiera parar de moverme

- ☐ Mucho
- ☐ Bastante
- ☐ No mucho
- ☐ Nada

12. Me siento optimista respecto al futuro

- ☐ Igual que siempre
- ☐ Menos de lo que acostumbraba
- ☐ Mucho menos de lo que acostumbraba
- ☐ Nada

13. Me asaltan sentimientos repentinos de pánico

- ☐ Muy frecuentemente
- ☐ Bastante a menudo
- ☐ No muy a menudo
- ☐ Nada

14. Me divierto con un buen libro, la radio o un programa de televisión

- ☐ A menudo
- ☐ A veces
- ☐ No muy a menudo
- ☐ Rara vez

Anexo 6. Cuestionario de Calidad de Vida SF-36

INSTRUCCIONES: Las preguntas que siguen se refieren a lo que usted piensa sobre su salud. Sus respuestas permitirán saber cómo se encuentra usted y hasta qué punto es capaz de hacer sus actividades habituales. Si no está seguro/a de cómo responder a una pregunta, por favor conteste lo que le parezca más cierto.

1. En general, usted diría que su salud es:

(marque un solo número)

Excelente	1
Muy buena	2
Buena	3
Regular	4
Mala	5

2. ¿Cómo diría usted que es su salud actual, comparada con la de hace un año?

(marque un solo número)

Mucho mejor ahora que hace un año	1
Algo mejor ahora que hace un año	2
Más o menos igual que hace un año	3
Algo peor ahora que hace un año	4
Mucho peor ahora que hace un año	5

3. **Las siguientes preguntas se refieren a actividades o cosas que usted podría hacer en un día normal. Su salud actual, ¿le limita hacer esas actividades o cosas? Si es así, ¿cuánto?**

(marque un solo número por cada pregunta)

ACTIVIDADES	Sí, me limita mucho	Sí, me limita un poco	No, no me limita nada
a. Esfuerzos intensos, tales como correr, levantar objetos pesados, o participara en deportes agotadores	1	2	3
b. Esfuerzos moderados, como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de 1 hora	1	2	3
c. Coger o llevar la bolsa de la compra	1	2	3
d. Subir varios pisos por la escalera	1	2	3
e. Subir un solo piso por la escalera	1	2	3
f. Agacharse o arrodillarse	1	2	3
g. Caminar un kilómetro o más	1	2	3
h. Caminar varias manzanas (varios centenares de metros)	1	2	3
i. Caminar una sola manzana (unos 100 metros)	1	2	3
j. Bañarse o vestirse por sí mismo	1	2	3

4. **Durante las 4 últimas semanas, ¿ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?**

(marque un solo número por cada pregunta)

	SI	NO
a. ¿Tuvo que reducir el tiempo dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas?		
b. ¿Hizo menos de lo que hubiera querido hacer?	SI	NO
c. ¿Tuvo que dejar de hacer algunas tareas en su trabajo o en sus actividades cotidianas?	SI	NO
d. ¿Tuvo dificultad para hacer su trabajo o sus actividades cotidianas? (ejemplo, ¿le costó mas de lo normal?)	SI	NO

5. **Durante las 4 últimas semanas, ¿ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido o nervioso)?**

(marque un solo número por cada pregunta)

	SI	NO
a. ¿Tuvo que reducir el tiempo dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, por algún problema emocional?		
b. ¿Hizo menos de lo que hubiera querido hacer, por algún problema emocional?	SI	NO
c. ¿No hizo su trabajo o sus actividades cotidianas tan cuidadosamente como de costumbre, por algún problema emocional?	SI	NO

6. **Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto su salud física o los problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales habituales con la familia, los amigos, los vecinos u otras personas?**

(marque un solo número)

Nada	1
Un poco	2
Regular	3
Bastante	4
Mucho	5

7. **¿Tuvo dolor en alguna parte del cuerpo durante las 4 últimas semanas?**

(marque un solo número)

No, ninguno	1
Sí, muy poco	2
Sí, un poco	3
Sí, mucho	4
Sí, muchísimo	5

8. **Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?**

(marque un solo número)

Nada	1
Un poco	2
Regular	3
Bastante	4
Mucho	5

9. Las preguntas que siguen se refieren a cómo se ha sentido y cómo le han ido las cosas durante las 4 últimas semanas. En cada pregunta responda lo que se parezca más a cómo se ha sentido usted. Durante las 4 últimas semanas ¿cuánto tiempo...

(marque un solo número)

	Siempre	Casi siempre	Muchas veces	Algunas veces	Sólo algunas veces	Nunca
a. Se sintió lleno de vitalidad	1	2	3	4	5	6
b. ¿Estuvo muy nervioso?	1	2	3	4	5	6
c. ¿Se sintió tan bajo de moral que nada podría animarle?	1	2	3	4	5	6
d. ¿Se sintió calmado y tranquilo?	1	2	3	4	5	6
e. ¿Tuvo mucha energía?	1	2	3	4	5	6
f. ¿Se sintió desanimado y triste?	1	2	3	4	5	6
g. ¿Se sintió agotado?	1	2	3	4	5	6
h. ¿Se sintió feliz?	1	2	3	4	5	6
i. ¿Se sintió cansado?	1	2	3	4	5	6

10. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)?

(marque un solo número)

Siempre	1
Casi siempre	2
Algunas veces	3
Sólo alguna vez	4
Nunca	5

11. Por favor, diga le parece CIERTA o FALSA cada una de las siguientes frases:

(marque un solo número por cada pregunta)

	Totalmente cierta	Bastante cierta	No lo sé	Bastante falsa	Totalmente falsa
a. Creo que me pongo enfermo más fácilmente que otras personas	1	2	3	4	5
b. Estoy tan sano como cualquiera	1	2	3	4	5
c. Creo que mi salud va a empeorar	1	2	3	4	5
d. Mi salud es excelente	1	2	3	4	5