

Gratu Amaierako Lana  
Medikuntza Gradua

## Medikamentuen abusuari lotutako zefalea

Egilea:

**INES OIARTZABAL ALBERDI**

Zuzendaria:

**INES MARIA ARANZABAL ALUSTIZA**

© 2018, INES OIARTZABAL ALBERDI

## ABSTRACT

**Sarrera:** Zefaleak osasun publikoaren arazo garrantzitsua dira, prebalentzia altua eta dakarten ezgaitasun eta kostuagatik. Orokorrean, episodika ematen dira baina %2-5 kasuetan kronifikatu egiten da. Kronifikaziorako hainbat faktore daude eta horien artean zefaleentzako medikazio sintomatikoaren abusua ageri da, zeinak Medikamentu Abusuagatiko Zefalea (MAZ) sor dezakeen.

**Metodoa:** Artikuluen bilaketa egin da, datu base elektronikoak, aldizkariak eta berrikuspenen bibliografia aztertuz, helburuari eta gaiari erantzuten dioten artikuluak bilatu eta horien berrikuspena eginez.

**Emaitzak:** MAZ-aren prebalentzia % 1-2 dela estimatzen da mundu mailan. Gaur egun, Zefaleen Sailkapen Internazionalaren III.en beta edizioak ematen duen definizioa honakoa da: zefalea  $\geq 15$  egun/hilabete, zefaleak tratatzeko medikazioaren gehiegizko erabilera ( $\geq 10$  edo  $\geq 15$  egun/hilabeteen farmakoaren arabera) gutxienez 3 hilabeteetan. Oinarrizko zefalearen ezaugarri klinikoak azaldu ohi dituzte eta ohikoenak migraina eta zefalea tentsionala dira. Diagnostikoa sailkapen internazionalak dioen irizpideen arabera egiten da, oinarrizko zefalearen diagnostikoa eta abusatzen farmakoa zehaztuz. Fisiopatologia oraindik ez dago guztiz argituta, baina min bideen alterazioak eta dependentziarekin erlazionatutako alterazioak ikusi dira. Gehiegizko erabileraren prebentzioa gaixo hauetan garrantzitsua da, edukazioa ardatza izanik. Tratamendua pazientearen heziketan, medikazio eragilearen uztean, ager daitezkeen sintomen tratamenduan, eta zefaleen tratamendu akutu eta prebentiboa pazienteari egokitzean datza. Pronostikoari dagokionez, ikerketek errebiditza tasa altuak azaltzen dituzte, batez ere, medikazioa utzi eta lehenengo urtean.

**Ondorioak:** Gaixotasunaren informazio zehatzago bat izate aldera, kalitate oneko ikerketa gehiago behar dira, batez ere, maneiuaren inguruko gomendioak ebidentzia zientifikoan oinarrituta emateko. Horrez gain, prebentzio kanpainak ere beharrezkoak dira min kronikoak sortzen duen ezgaitasuna gutxitzeko.

**Hitz gakoak:** zefalea, medikazio abusua, diagnostikoa, tratamendua, prebentzioa

## AURKIBIDEA

1. SARRERA.....	1
2. HELBURUAK.....	2
3. MATERIAL ETA METODOAK .....	2
3.1. BILAKETA ESTRATEGIA.....	2
3.2. ARTIKULUEN AUKERAKETA.....	3
4. EMAITZAK .....	3
4.1. EPIDEMIOLOGIA ETA INPAKTUA .....	3
4.2. DEFINIZIOA ETA HISTORIA.....	4
4.3. EZAUGARRI KLINIKOAK.....	5
4.4. DIAGNOSTKOA.....	6
4.5. ARRISKU FAKTOREAK.....	7
4.6. FISIOPATOLOGIA .....	8
4.7. PREBENTZIOA .....	11
4.8. TRATAMENDUA .....	12
4.8.1. Medikazioaren uztea edo detoxifikazioa .....	13
4.8.1.1. Uztearen edo detoxifikazioaren estrategiak.....	13
4.8.1.2. Medikazioa uzteagatiko sintomak eta horien tratamendua .....	15
4.8.2. MAZ-aren terapia prebentiboa, profilaktikoa edo epe luzerakoa .....	16
4.8.3. Gehiegizko erabilera osteko zefalearen tratamendu akutua.....	17
4.9. PRONOSTIKOA.....	17
5. EZTABAIDA .....	18
6.ONDORIOAK.....	22
7. BIBLIOGRAFIA .....	23

## 1. SARRERA

Zefaleak osasun publikoaren arazotzat jo behar dira daukaten prebalentzia altua eta dakarten ezgaitasun eta kostua ikusita, bai maila indibidualean eta baita gizartean ere.<sup>1,2</sup> Jensen et al.-en arabera, zefalearen prebalentzia globala %47 da.<sup>3</sup> Hala ere, zefaleak azpi estimatuta jarraitzen dute mundu mailan, eta ondorioz azpi tratatuak.<sup>4</sup>

Orokorrean zefaleen ezaugarri azpimarragarria episodika ematen dela da, baina populazioaren %2-5 kasuetan kronifikatu egiten da (zefalea  $\geq 15$  egun/hilabetea).<sup>1,5,6</sup> Kronifikazio horrentzat arrisku faktore anitz identifikatu dira populazioan oinarritutako ikerketa eta ikerketa klinikoetan, eta horien artean zefaleak tratatzeko medikamentuen abusua askotan ageri da.<sup>7</sup> Hau da, medikazio sintomatikoaren erabilera okerrak, paradoxikoki, Medikamentu Abusuari Lotutako Zefalea (MALZ) eragin dezake.<sup>2</sup>

Medikamentu abusuari lotutako zefalea mundu mailako osasun arazo bat da, eta hala islatzen da Global Burden of Disease (GBD) ikerketan, ranking-aren goi postuetan azalduz.<sup>2,8</sup> Estimatzen da MALZ-ak mundu mailan %1-2 prebalentzia duela.<sup>3,9,10</sup>

Zefaleen Sailkapen Internazionalaren III.en beta edizioaren (ICHD-III beta) arabera zefalea sekundario bezala sailkatzen da, eta bi ezaugarri nagusiak zefalea kronikoa izatea eta zefalea tratatzeko medikamentuen gehiegizko erabileraren ondorioz agertzea dira.<sup>1,6</sup> Medikazioaren gehiegizko erabilerak aurretiaz diagnostikatutako edozein zefalea mota konplikatu dezake, nahiz eta ohikoenak migraina eta zefalea tentsionala izan.<sup>5,11</sup>

Inplikaturako farmakoen artean, zefalearen tratamendurako erabiltzen diren medikamentuak daude, eta horrela azpisailkatzen da MALZ-a.<sup>5</sup> Hala ere, farmako bakoitzak ez du arrisku bera.<sup>7,8,12</sup>

Fisiopatologia, oraindik ezezaguna da, baina ikerketa batzuetan ikusi da garunean aldaketa funtzional, metaboliko edo estrukturalak egon daitezkeela MALZ garatzeko mekanismoen atzean.<sup>11</sup> MALZ-a seguruenik kostu sozial eta pertsonal handienetarikoa daukan zefalea da, baina prebenitu eta tratatu daitekeena.<sup>13,14,15</sup>

## 2. HELBURUAK

Helburu orokorra zefaleak tratatzeko erabiltzen diren medikamentuen abusuak zefalea patologiaren gainean nola eragiten duten aztertzea da, bilaketa bibliografiko bat egin eta artikuluen berrikuspen bat eginez. Helburu zehatzagoi dagokionez, paziente hauen maneiuari buruzko informazio eguneratua jaso nahi da, eta aldi berean, gaixotasunaren inguruan egon daitezkeen zalantzen berrikuspen bat egin, informazioa modu kritikoan aztertuz.

Ebidentziaren arabera, MALZ-a uste dena baino askoz ohikoagoa da praktika klinikoan eta lan honetan biltzen den informazioarekin paziente hauek identifikatu eta beharrezko arreta ematea nahi da, izan ditzaketen kezkak argitu eta ahalik eta tratamendu egokituena eman.

## 3. MATERIAL ETA METODOAK

### 3.1. BILAKETA ESTRATEGIA

Bilaketa prozesua 4 ataletan oinarritu da:

- 1) **Bilaketa sistematiko nagusia** MEDLINE PUBMED datu basean kontsultatuz egin da. Bilaketa aurrera eramateko helburu nagusiaren kontzeptuak identifikatu dira eta hitz gako hauekin bilaketa ekuazio desberdinak formulatu dira. Bilaketa motorean erabilitako hitz gakoak honakoak izan dira:
  - a. Medication overuse headache (MOH)
  - b. Epidemiology edo clinical aspects edo diagnosis edo pathophysiology edo treatment edo management edo prevention

Bilaketa laburtze aldera hainbat filtro erabili dira, besteak beste: “article type: Review”, azken 10 urteetan argitaratutakoak, gizakietan eta helduetan <19+ urte egindakoak. Lortutako emaitzak honakoak izan dira:

- MOH AND epidemiology 3 artikulua
- MOH AND clinical aspects 16 artikulua
- MOH AND diagnosis 2 artikulua
- MOH AND pathophysiology 7 artikulua
- MOH AND treatment 20 artikulua

- MOH AND management 19 artikulua
  - MOH AND prevention 6 artikulua
- 2) Horrez gain **bilaketa osagarria** egin da eta lagungarriak izan dira Scholar Google, LANCET, CEPHALALGIA eta NEUROLOGY aldizkariak.
  - 3) Bestalde, International Headache Society eta Sociedad Española de Neurología web orriak ere kontsultatu dira.
  - 4) Azkenik, aukeratutako artikuluen **bibliografiaren irakurketa** ere erabilgarria izan da intereseko artikuluren bat bilatzeko.

### 3.2. ARTIKULUEN AUKERAKETA

Lortutako artikuluen izenburu eta *abstract* atala irakurriz aukeraketa gehiago laburtu da eta gaitik aldentzen ziren artikulua alboratu dira. Guztira **37 artikulua** aztertu dira.

## 4. EMAITZAK

### 4.1. EPIDEMIOLOGIA ETA INPAKTUA

Medikamentu abusuari lotutako zefalea (MALZ) %1-2 prebalentziarekin agertzen da mundu mailan, gutxi gora- behera 60 milioi pertsona izanik kaltetuak.<sup>1,3,16,17,18</sup> Azken urteetan MALZ-a aztertzeke populazioan oinarritutako ikerketen gorakada egon da baina oraindik herrialde askotan ikerketak egitea falta da, estimazio erreala izateko.<sup>19</sup>

Prebalentzia horren aldakortasuna, ikerketetan erabilitako gaixotasunaren definizio desberdinen ondorioz izan daiteke.<sup>1</sup> Hala ere, ikusi da prebalentzia tasak askoz altuagoak direla zentro espezializatueta eta hirugarren mailako osasun zentroetan, bertan ikusten diren pazienteen %30-50ak diagnostiko hori izateraino.<sup>18,20</sup> Espainia mailan esaterako, zefalea zentro espezializatueta %40ak MALZ izateko irizpideak betetzen zituztela ikusi zuten Pascual *et al.*-ek.<sup>10</sup>

Zefalea kronikoa duten pazienteen %30-50 suposatzen dute MALZ-a daukateneke eta emakumeetan ohikoagoa da, gizon emakume ratioa 1:3-4 izanik.<sup>1,18,19,21</sup> Europa mailan egindako ikerketetan ikusi da prebalentzia altuagoa duela gaixotasunak 30-50 urte bitarteko pertsonengan.<sup>19</sup> Gainera, adinarekin gutxituz doala ikusi da, eta ez hori

bakarrik, badirudi orokorrean bestelako zefalea kronikoak baino lehenago ezartzen dela.<sup>22</sup>

Ikerketa batzuetan ikusi da ere, etorkinen artean prebalentzia altuagoa dagoela, eta badirudi arrazoi genetiko, kultural edo sozioekonomikoen ondorioz dela, edota posible izatea osasun sistemarako sarbide mugatuagoagatik, migrazioaren estresagatik eta hizkuntza komunikazio zailtasunagatik.<sup>19</sup>

Neurologo, zefalea espezialista eta mediku jeneralei egindako galdeketa batean, MALZ-a hirugarren zefalea mota ohikoena zela aditzera ematen zuten, migraina eta zefalea tentsionalaren ondoren.<sup>23</sup>

Paziente hauek, lan egun, etxeko jarduera egun eta jarduera sozialen murrizketa nabaria aitortzen dute.<sup>19</sup> Gainera, zefalea episodikoa dutenek baino bizi kalitate orokor baxuagoa dute, eta pertsona osasuntsuekin konparatuta osasun domeinu guztietan beherakada nabarmena azaltzen dute SF-36 galdeketetan.<sup>15,24</sup> SF-36 galdeketa hori osasunarekin erlazionatutako bizi kalitatea aztertzeko mundu mailan maiz erabiltzen den tresna bat da.<sup>24</sup>

MALZ-a gaixotasun neurologiko garestienen artean aurkitzen da eta zefalea sindromeen artean garestiena da. Europa mailan, produktibitate murrizketak eta lan hutsegitean suposatzen duen kostu ez-zuzena, gaixotasunak dakarren kostu globalaren %90 zela ikusi zen. Soilik kostuen %8 zegokion medikazio eta osasun baliabideen erabilerari. Horrez gain, hau aztertu zuten ikerketek, MALZ-ak Italia, Frantzia eta Espainiarentzat suposatzen duen kostu nazionala 5-10 bilioi eurokoa zela estimatu zen.<sup>25</sup> Hau dena ikusita, mundu mailan eragiten dituen kostu pertsonal eta ekonomikoak, zuzenak eta ez-zuzenak izugarriak direla ondorioztatu daiteke.

## **4.2. DEFINIZIOA ETA HISTORIA**

Duela 4 hamarkada, zefalean adituak fenomeno baten berri ematen hasi ziren, non zefalea tratamendu akutuaren gehiegizko erabilerak gaixotasun primarioaren garapena eragiten zuen.<sup>26</sup> Jada 1950 hasieran Ergotaminaren gehiegizko erabilerari lotutako zefalea deskribatua izan zen eta ordutik hona egindako ikerketan ikusi da bestelako farmakoek ere eragin dezaketela zefalea episodikotik kronikorako garapena.<sup>1</sup>

MALZ-aren definizioak ere aldaketak jaso ditu azken urteotan, Zefaleen Sailkapen Internazionala aldatu ahala. Nabarmentzekoa da “Medikamentuen Abusuari Lotutako Zefalea” terminoa 2004ko sailkapenean (ICDH-II) agertzen dela lehen aldiz, eta hasierako definizio honen arabera, soilik medikamentuen uztea eta bi hilabetera buruko minen maiztasunaren beherakada izan zutenak diagnostikatu zitezkeen MALZ gaixotasunarekin.<sup>21</sup> Honek diagnosikoan dilema dezente eragin zituen, bazeudelako medikamentuen gehiegizko erabilera betetzen zutenak baina ez azken puntu hau. Horrela 2006an egindako errebisioan, baldintza hori ezabatzen da, eta gerora, 2013ko ICDH-III-an, abusuaren definizioa aldatzen da: jada ez da eguneroko gehiegizko dosi minimoan oinarritzen, baizik eta hilabetean medikazio egun limitea pasatzean.<sup>26</sup>

Gaur egun, Zefaleen Sailkapen Internazionalaren III.en beta edizioaren (ICHD-III beta) arabera honela definitzen da: hilabetean 15 egun edo gehiagotan agertzea, eta aurrez diagnostikatutako zefalea mota tratatzeko erabilitako farmakoen gehiegizko erabilera ( $\geq 10$  edo  $\geq 15$  egun/hilabetean farmakoaren arabera) egotea gutxienez 3 hilabeteetan, normalean (baina ez beti) gehiegizko erabilera gelditzean hertzen dena.<sup>5</sup>

### **4.3. EZAUGARRI KLINIKOAK**

Medikamentuen gehiegizko erabilera edo abusua sendotu baino lehen, askotan tratamenduaren aurreko erantzun falta eta ondoriozko buruko min egunen gorakada dator. Hau da, MALZ-ean zefalea krisien maiztasun eta intentsitatearen gorakada ematen da eta krisi abiarazlearen aurrean sentikorrago bilakatzen da pazienteak.<sup>24</sup>

Buruko min mota, larritasuna eta kokapena aldakorra izan daiteke MALZ-a duten pertsonengan, eta askotan zefalea primarioaren arabera da, esaterako, migraina duten pazienteetan, migrainaren antzeko ezaugarriekin azaltzen da: alde bakarrekoa eta taupakaria, eta fotofobia, sonofobia, gorakadak edota gorakoak bezalako sintomez lagundua.<sup>21</sup>

Beste paziente batzuetan, gehiegizko medikazio horrek sintoma bereizgarriak ezabatzen ditu, buruko min mota primarioa sailkatzea zailduz.<sup>21,26</sup> Horrez gain, farmakoari espresuki lotutako sintomak ere ager daitezke; adibidez, opioideen gehiegizko erabilerari lotutako idorreria, edo begi lehorrak.<sup>24</sup>



Beste batzuetan, astenia, deskantsu falta, antsietatea, kontzentratzeko zailtasunak, memoria arazoak eta irritabilitatea bezalako sintomekin agertzen da buruko mina.<sup>16,17</sup> Esnatzerako orduan intentsitate handiagoarekin agertzea ere ohikoa da, gauen zehar dagoen uzte fenomeno dela eta, lo ez berriztatzailaren ondorioz edota kafeinaren kontsumoaren gorakadarengatik.<sup>17,24,26</sup> Ezaugarri klinikoentzako gako nagusiak ondorengo taulan laburbiltzen dira (**1. Taula**).

Aurretiazko migraina edo zefalea tentsional episodikoa
Medikazio akutuen erabileraren gorakada
Medikazioaren erabilera erregular, fidagarri eta aurreikusgarria egotea eta uztearen edo hurrengo dosiaren epea luzatzearen ondoriozko buruko min aurreikusgarria egotea
Zefaleen eta farmakoen erabileraren goraka progresiboa
Medikazioaren aurrean erantzun falta progresiboa, detoxifikazioa eman arte
Depresioa, antsietatea, edo lo arazoak bezalako egoera konkomitanteak

**1. Taula: MALZ-aren ezaugarri klinikoentzako gako nagusiak.**

#### 4.4. DIAGNOSTKOA

Gaur egun praktikan erabiltzen diren irizpide diagnostikoak Zefaleen Sozietate Internazionalako adituek adostu dituzte (**1. Irudia**).<sup>5</sup>

ICDH-III-ak, zefalea sekundario bezala definitzen du MALZ-a, ondorioz, aurretiaz duten zefalea sindromeari MALZ-aren diagnostikoa gehitu behar zaio.<sup>5</sup> Hau da, garrantzitsua da buruko minaren ezaugarriari arreta jartzea azpiko zefalea diagnostikatzeko, (migraina, zefalea tentsionala eta abar).<sup>19</sup>

<p>A. Zefalea <math>\geq 15</math> egun/hilabetez izatea aurretiazko zefalea diagnostikoa duen pazientean</p> <p>B. Zefalearako tratamendu akutu eta/edo sintomatikoaren gehiegizko erabilera erregularra <math>&gt;3</math> hilabetez:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ergotaminak, opioideak, triptanak edo analgesikoen konbinazioa <math>\geq 10</math> egun/hilabetez</li> <li>2. Analgesiko sinpleak (paracetamola, azido azetil salizilikoa eta AINEak) <math>\geq 15</math> egun/hilabetez</li> <li>3. Aipatutako farmakoen edozein konbinazio, edo aipatu gabeko bestelako farmako baten edo gehiagoren erabilera <math>\geq 10</math> egun/hilabetez</li> </ol> <p>C. ICHD-III-ko beste edozein diagnostikok ez du hobeto azaltzen zefalea.</p>
---

**1. Irudia: MALZ-ren irizpide diagnostikoak.** Zefaleen Sailkapen Internazionalaren III.en beta ediziotik laburtua. Irizpide guztiak, A-C, betetzea beharrezkoa da diagnostikoa egiteko.

Bigarren irizpideari dagokionez, garrantzitsua da pazienteari preskripzioaz kanpo hartzen dituen farmakoei buruz galdetzea.<sup>19</sup> Horrez gain, diagnostikoak abusatzen den medikamentua zehaztu edo deskribatu beharko luke, esaterako “8.2.2. Triptanen gehiegizko erabileragatiko zefalea”.<sup>5</sup>

Aditu batzuen iritziz, erabilgarria edo gomendagarria litzateke, batez ere tratamendua aukeratzeko, paziente hauek bi taldetan banatzea larritasunaren arabera. MALZ I.mota edo ez konplikatuak; ez dago barbituriko edo opioideen gehiegizko erabilerarik eta ezta gehitutako komorbilitate psikiatrikorik, eta MALZ II.mota; arazo psikologiko esanguratsuak eta dependentzia jokaera edo/eta barbiturikoen gehiegizko erabilera edo/eta opioideena.<sup>26</sup>

MALZ-a diagnostikatzeko orduan garrantzitsua izango da behar diren proba diagnostikoak erabiltzea (TAC, RMN) oinarrian egon daitekeen patologia larriren bat ezeztatzeke, adibidez, zefalea bortitzak eragiten dituen tumore bat.<sup>17</sup>

#### **4.5. ARRISKU FAKTOREAK**

Arrisku faktoreei buruz dakiguna ikerketa transbertsalei esker da, eta ondorioz, faktore horiek kausa edo efektua diren baieztatzea zaila da. Oinarrizko zefalea migraina edo zefalea tentsionala izatea arrisku faktore garrantzitsua da.<sup>7,27</sup> Oinarrizko zefalea hori (abusuaren diagnostikorik gabe) maiztasun handiagoz agertzen duten pazienteek ere arrisku altuagoa dute.<sup>21</sup>

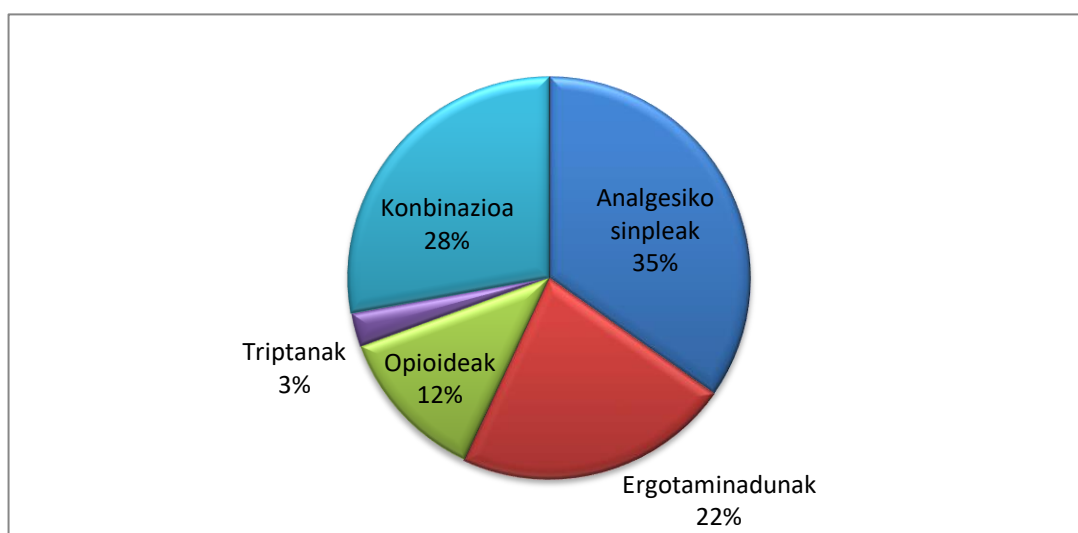
Emakumea izatea, 30-50 urte izatea, diru iturri baxua, ikasketa maila baxua, erretzea, lo arazoak, eta obesitatea ere erlazionatuak izan dira MALZ-arekin.<sup>1</sup> Baita ere, gaixotasun psikiatrikoak, batez ere, depresioa, antsietatea eta trastorno obsesibo konpulsiboak, arrisku faktore esanguratsuak bezala deskribatuak izan dira.<sup>18</sup>

Farmakoei dagokionez, mina tratatzeko edozein medikamentuk sor dezake MALZ-a, hala ere, kronifikaziorako arriskua ez da berdina talde guztietan.<sup>12,21,28</sup> Dodick *et al.*-ek zehazten duten arabera probabilitate altuena Opioideek, Ergotaminikoek, Butalbitalak eta kafeina dutenek dute; baxua Triptanek, Paracetamolak eta AAS; eta oso baxua AINEak (**2. Taula**).<sup>17</sup>

Probabilitate altua	Probabilitate baxua	Posiblea
Opioideak	Parazetamola	AINEak
Ergotaminikoak	Aspirina	
Butalbitala	Triptanak	
Kafeina		

## 2. Taula: Medikamentuen abusuari lotutako zefalearekin erlazionatutako farmakoak.

Farmako talde bakoitzaren erabilera ere desberdina da eta horrek ere arrisku erlatiboan eragiten du. Esaterako, Colás *et al.*-ek Espainia mailan egindako ikerketan honelako banaketa ikusi zuten: pazienteen %34,7-ak analgesiko sinpleen gehiegizko erabilera adierazten zuen, %22,2ak Ergotamina zeukaten medikamentuena, %12,5-ak opioideena, %2,7-ak Triptanena eta gainerako %27,8-ak farmako desberdinen konbinazioa (**2. Irudia**).<sup>27</sup>



## 2. Irudia. Espainiako populazio orokorraren gehiegizko erabileraren banaketa.

### 4.6. FISIOPATOLOGIA

MALZ-aren fisiopatologia ez da guztiz ezaguna oraindik.<sup>16,18,21,22</sup> Zefalea garatzeko espezifikokoak diren min bideen eta horixe tratatzeko medikazioaren efektuen arteko konexioa min kronikoa garatzearen ardatza dela dirudi.<sup>18,22</sup>

Edozein min egoera tratatzeko (adibidez, bizkarreko mina) egunero analgesikoak hartzeak denbora batean zehar, zefalea kronikoa garatzea eragin dezake aurretiko joera dutenengan. Baina, zefalea kronikoa duten guztiek ez dute medikamentuen abusurik eta aurretiaz zefalea gaitzen bat duten guztiek ez dute MALZ-a garatzen nahiz eta abusu bat egon. Hau da, gaixotasun honen garapenak beharrezkoa du pertsona horrengan MALZ-a garatzeko aurre joera bat, tratamenduaren gehiegizko erabilera bat eta oraindik guztiz ezagunak ez diren beste faktore batzuk.<sup>17</sup>

MALZ-a garatzen duten pazienteek, edo zefalea klinikarik ez baina aurre joera bat dute edo aurretiazko zefalea motaren baten diagnostikoa dute, horregatik, aipatutako zefalea mota horien mekanismo fisiopatologiko asko erlazionatuta egongo dira, adibidez, migrainaren mekanismo fisiopatologiko batzuk MALZ-a duten pertsonengan ere agertuko dira.<sup>1</sup>

Hereditarioa izan daitekeen aurre joera bat ondorioztatu da, izan ere, ikusi da MALZ-aren edo substantzia abusuaren historia familiarra duten indibiduoetan arriskua altuagoa dela.<sup>1,21</sup> **3.Taulan** ikus daiteke zenbait ikerketetan ikusitako gene polimorfismoak, non eragiten duten eta erlazionatutako ondorioak.<sup>21</sup>

Polimorfismoa	AEK genea	GFN	KOMT	SG
<b>Sistema</b>	Angiotentsina-errenina sistema	Faktore neurotrofikoak	Katekolaminen sistema	Serotonina sistema
<b>Erlazionatutako aldaketak</b>	1. Plastizitate neuronal 2. Dependentsia trastornoetarako joera	1. Minaren sensibilizazio zentrala 2. Substantzien abusuagatiko trastornoak 3. Portaera trastornoak	1. Min modulazioaren alterazioak 2. Bestelako prozesu psikologikoak	1. Gaixotasun neuropsikiatrikoak (depresioa, antsietatea) 2. Sustantzien abusuagatiko trastornoak 3. Min trastornoak

**3. Taula: Arrisku faktore genetiko potentzialak.** AEK angiotentsinaren entzima konbertorea, GFN garuneko faktore neurotrofikoa, KOMT katekol-O-metiltransferasa, SG serotonina garraiatzailea.

Sentsibilizazio periferiko eta zentral bat ikusi da paziente hauengan. Kortexeko eta trigemino sisteman neuronen hiperezitabilitate bat dagoela ikusi dute, zefalearen sorrera eragiten dutenak.<sup>16</sup> Min eta dependentziarekin erlazionatutako sistemetan ere aldaketak aurkitu dira, eta baita hainbat substantziaren ez ohizko askatzea eta horien eraginaren ondorioak.<sup>21,23</sup> Aldaketa funtzional, metaboliko eta estrukturalak ere irudi bidezko tekniken bidez ikusi dira.<sup>7</sup> Horrez gain, kontrol osasuntsuekin alderatuta min pertzepzioan alterazioak dituztela ikusi dute.<sup>29</sup>

MALZ-a duten pertsonetan ikusi da kontrolek baino serotonina maila baxuagoak eta nerbio sistema zentralako serotonina hartzaileen dentsitate baxuagoa dutela.<sup>21,29</sup> Serotonina sistema oso garrantzitsua da mina prozesatzeko eta gainera trastorno afektiboekin eta sari sistemarekin (dependentziarekin lotuta) ere erlazionatzen da.<sup>29</sup>

Horrez gain, ikerketa batzuetan ikusi dute opioideen eta triptanen kontsumo kronikoak, beheranzko min erraztaile bideen aktibazioa eragiten omen duela, eta kaltzitonina genearekin erlazionatutako peptidoaren (KGEP) askatze handiagoa ganglio trigeminaletik. Peptido hau, basodilatadore neuronalekin, inflamazio neuronalarekin eta ondoriozko zefaleekin erlazionatzen da.<sup>17,22,23</sup> Oxido nitrikoa ere inplikaturik egon daitekeela uste da. Substantzia hau ere basodilatadore garrantzitsu bat da gure sisteman eta dirudenez oxido nitriko horrek jada sentsibilizatuta dagoen trigemino sistema aktibatzen du.<sup>23</sup>

Irudien bidezko ikerketa gutxi daude oraindik, baina aldaketa estrukturalak, funtzionalak eta metabolikoak ikusi dituzte bai garuneko eta baita entzefalo enborreko guneetan.<sup>21</sup> Kortex orbitofrontalean esaterako, gune hipometabolikoak ikusi dituzte eta gainerako aldaketa metaboliko gehienak ez bezala, medikazio uztearen ostean itzulezinak direla ikusi dute.<sup>21</sup> Eremu hau ezaguna da drogen dependentziarekin erlazionatzen delako.<sup>16</sup>

Aipatutako ikerketa neurobiologiko, genetiko eta irudi bidezkoek, dependentziaren fisiopatologian ikusten diren aldaketa antzekoak erakusten dituzte, hau da, MALZ-aren sorreran dependentzia jokaera bat egon daitekeela iradokitzen dute.<sup>29</sup>

#### 4.7. PREBENTZIOA

Beharrezkoa da atentzio primarioko medikuek, pazienteek eta farmazialariek zefaleentzako medikazio akutuari gehiegizko erabilera MALZ-a eragin dezakeela jakitea, eta aldi berean, MALZ-aren irizpide diagnostikoak ezagutzea.<sup>21</sup>

Edukazioa, beraz, behar beharrezkoa da, eta helburu hori hainbat modutan lor daiteke. Esaterako, Frietsche *et al.*-ek egindako ikerketa multizentrikoan, ikusi zuten migraina eta medikazioaren gehiegizko erabilera zuten pazienteei informazio liburuxka emanaz, MALZ-a prebenitu zitekeela modu esanguratsuan.<sup>30,31</sup> Horrez gain, kontaktu minimodun entrenamendu konduktualak (KMEK) ere arrakasta izan zuen arriskuan zeuden pazienteen MALZ-aren intzidentziaren beharakadan eta sintomen hobekuntzan. Ikerketa horretan KMEK hori 8 sesioko heziketa psikologikoan eta minari aurre egiteko estrategien irakaskuntzan oinarritu zen.<sup>30</sup> Horregatik ikerlari horiek diote, kontaktu minimodun terapia, informazio panfletoekin batera, prebentzioaren eta tratamenduaren lehen aukera izan beharko lukeela migrainadun pazienteetan.<sup>30</sup>

Arrisku faktoreak identifikatzeaz gain, prebentziorako garrantzitsua da gaixotasun psikiatrikoentzat edota substantzien abusu trastornoentzat *screening* bat egitea paziente hauen artean.<sup>17,31</sup> Adibidez, dependentziarako arriskua identifikatzeko medikuek Dependentziarako Larritasun Eskala (DLE) erabili dezakete, izan ere, zefaleak dituzten pertsonengan gehiegizko erabilera hori aurreikusi dezakete. DLE dependentzia psikologikoa monitorizatzen duen eskala da, 5 galderaz osatzen dena.<sup>31</sup> Horrez gain, medikuek arriskua duten pazienteak denbora tarte txikiagoan jarraitu beharko lituzkete, adibidez, 3-6 hilabeteko epean.<sup>21</sup>

Medikuen eskutik erabileraren maiztasuna monitorizatzea, bai preskribitutako farmakoena eta baita pazienteak bere kabuz hartzen dituen farmakoena, zefaleentzako tratamendua jasotzen duten paziente guztietan estandarizatuta egon beharko luke.<sup>17</sup> Baita ere, garrantzitsua izango da paziente hori tratatzen duten gainerako medikuekin komunikazioa izatea, modu honetan gehiegizko preskripzioa saihesten da, eta baita pazienteak iturri desberdinetatik medikazioa lortzea.<sup>26</sup>

Aldi berean, medikuek paziente horiek bultzatu behar dituzte eguneroko bat izatera, non zefaleen maiztasuna eta medikamentuen erabilera monitorizatzen duten.<sup>16</sup> Gainera, eguneroko horrek zefalez gain bestelako egoeretan medikazioaren erabileraren informazioa eman dezake, esaterako, pazienteak “badaezpada” medikazioa erabiltzea eguneroko jardunaldi garrantzitsuren baten aurretik, adibidez, bilera garrantzitsu bat edo bazkari familiarren bat.<sup>20</sup>

Atentzio primarioa beraz, prebentziorako osasun maila ideala litzateke.<sup>22</sup> Bertako medikuek, limite zorrotzak jarri behar dituzte medikazio sintomatikoaren inguruan, emandako medikazio kantitatean atentzioa jarri eta kontrolatu, erabilera maiztasuna pazientearekin zehaztu, eta zefaleak maiztasun handiz dituzten pazienteei horientzako tratamendu prebentiboa ahalbidetu.<sup>17,26</sup> Gainera, mediku hauek pazienteekin duten kontaktu estuagoak tratamenduarekiko atxikidura handiagoa lortzea eta abusuaren berrerorketa saihestea errazagoa da.<sup>1</sup> Horrez gain, kasu konplikatuak identifikatu (adibidez, zefalea maiztasunean gorakada badago) eta neurologia zerbitzura edo zefalea zentro espezializatuetera bideratu ditzakete, modu honetan pazientearen maneiu hobea eta baliabideen kudeaketa eta banaketa hobea lortuz.<sup>1,21</sup>

#### 4.8. TRATAMENDUA

MALZ-aren tratamenduaren helburu nagusiak zefaleen maiztasun edo larritasunaren beherakada, medikamentuen gehiegizko erabilera gutxitzea, tratamendu akutu eta prebentiboaren aurreko erantzuna hobetzea, eta bizi kalitatearen hobekuntza dira.<sup>20</sup> Horretarako garrantzitsua izango da tratamendu farmakologiko eta ez farmakologikoa eta baita errejidibaren prebentzioa, paziente bakoitzaren ezaugarrien arabera egokitzea.<sup>20,32</sup>

Tratamendua aztertzeke unean kontuan izan behar da MALZ-a entitate heterogeneo eta konplexua dela, eta oraindik ez dagoela mundu mailako adostasunik paziente hauen maneian.<sup>22</sup> Dodick *et al.*-ek adibidez, **4. Taulan** agertzen diren 6 pausu gomendatzen dituzte MALZ-aren tratamendurako.<sup>17</sup>

1. Pazientea hezi
2. Medikazio eragilea edo abiarazlea gelditu
3. Uzteagatiko sintomen tratamendua hasi
4. Tratamendu prebentiboa eta neurri ez farmakologikoak hasi beharrezkoa bada
5. Tratamendu akutua ezarri erabilera neurri zehatzekin
6. Jarraipenerako epea zehaztu (gutxienez hilabete bat uztearen fasean, gero 3 hilabetero lehenengo urtean)

#### 4. Taula: MALZ-a tratatzeko sei pausu.

Normalean pazienteek hobeto erantzuten dute, erabiltzen ari diren farmakoak zefalearen kronifikazioaren atzean daudela ulertzen badute, beraz, edukazioa behar beharrezkoa da kasu hauetan.<sup>32</sup> Horrez gain, psikologo baten eta familiaren laguntza eta babesa ere garrantzitsuak izango dira. Medikiak, kontuan izan beharko ditu pazientearen ezaugarri berezi guztiak eta ahalik eta gerturatze eta tratamendu indibidualizatuena bete beharko du.<sup>26</sup>

#### 4.8.1. Medikazioaren uztea edo detoxifikazioa

Gomendagarria da pausu hau denborarekin planifikatzea eta pazientearekin adostea. Paziente hauekin medikuaren eskuragarritasun erraza eta ohiko bisitak (2-3 astean behin) gomendatuta daude.<sup>26</sup>

##### 4.8.1.1. Uztearen edo detoxifikazioaren estrategiak

Medikazioa uzteko estrategia desberdinak daude. Uztea totala edo partziala izan daiteke, graduala edo bat- batekoa, eta aldi berean ospitale mailan edo maila ambulatorioan egin daiteke. Horrez gain, uztea hasieratik tratamendu profilaktikoaz baliatu daiteke edo ez.<sup>17,20,26,32</sup>

Nahiz eta oraindik guztiz onartuta ez egon, MALZ-a I.mota eta II.motan banatzeak estrategia aukeratzea erraztu dezake. I.motako MALZ-a duten pazienteak berez maila ambulatorioan tratatu daitezke. Orokorrean konplikaziorik gabeko pazienteak dira eta hobekuntza goiztiarra izan ohi dute detoxifikazioaren aurrean, askotan bestelako farmako beharrik gabe.<sup>26,32,33</sup>



Ondorengo taulan, abusatzen den medikamentuaren araberrako estrategia gomendioak biltzen dira (**4. Taula**).<sup>26</sup>

Farmakoa	Anbulatorioan	Ospitalean
PKF	++++	-
Barbiturikoak	+++	+++
Triptanak	+++	++
Ergotamina tartratoa	++	++++
Opioideak	+	++++

**4. Taula: Tratamendu gomendioak abusatutako substantziarentzat.** (+) bakoitzak gomendio babesa adierazten du. *PKF* preskripzio kanpoko farmakoak.

Horrez gain, bat- bateko uzte eredu edo graduala erabiliko den erabaki behar da, eta uztea erabatekoa izango den edo ez. Orokorrean nahiago izaten da uztea bat- batekoa izatea, hala ere, pazientearen ezaugarriei eta baita abusatutako substantzien ezaugarriei arreta jarri behar zaie.<sup>17</sup> *Carlsen et al.*-ek egindako ikerketan, medikazio akutuaren erabateko uztea tratamendu eraginkorrena zela ikusi zuten 6 hilabeteren ostean egun/hilabeteko zefalea portzentajeari dagokionez eta uzte partzialarekin alderatuz. 12 hilabetetan %45eko gutxitzea ikusi zuten zefalea egun/hilabete kopuruan.<sup>34</sup> Egindako beste ikerketa batzuetan ere antzeko emaitzak lortu zituzten detoxifikazioa hasi eta urte betera. Hala ere, aipatu behar da uzte partziala ere eraginkorra izan zela zefalea egun/hilabeteen murrizketan.<sup>34</sup>

Kasu batzuetan ere, anbulatorio mailan infusio bidezko tratamendu protokoloak martxan jarri dira. Hauek zefaleen tratamendurako estandarizatuta dauden farmakoak bide intravenosotik ematean oinarritzen dira.<sup>26</sup>

Ospitale mailako tratamenduaren ezaugarriei dagokienez, estrategia ezberdinak eman daitezke, **3. Irudian** azaltzen diren bezala.<sup>26</sup> Ospitale mailako estrategia orokorrean MALZ II.motako pazienteei eta berrerorketa izan dutenei eskaintzea gomendatzen da, modu honetan, bigarren edo hirugarren osasun mailako baliabideen deskongestio bat lortzen da, gerora behar den paziente bideratzeko.<sup>32,33</sup>

<p>Diagnostiko zuzena (medikoa eta psikiatrikoa)</p> <p>Infusio bidezko tratamenduen protokoloa ezartzea</p> <p>Fluidoaren ordezkapena bide intravenosotik, beharrezkoa bada</p> <p>Tratamendu antihemetiko parenteral, beharrezkoa bada</p> <p>Detoxifikazioa / errebote efektua saihestea (gutxitu medikazioa dosi, iraupen eta/edo potentziaren arabera)</p> <p>Prebentziorako medikazioa ezarri</p> <p>Terapia konduktual / psikologikoak ezarri</p> <p>Anbulatorio mailako plan bat sortu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Epe luzerako oinarritzko zefalearen tratamendua</li> <li>- Asistentziaren jarraipena</li> <li>- Eraginkorrek diren zaintza akutuen eskuragarritasuna bermatzea</li> </ul>
--

### 3. Irudia: MAZ-arentzako ospitale mailako estrategien laburpena.

*De Goffau et al.-ek* egindako meta-analisan, ez zuten desberdintasunik aurkitu estrategia desberdinen artean, hala ere, desberdintasunik ez dagoela esateko ebidentziaren kalitatea baxua dela zehazten dute.<sup>35</sup>

#### 4.8.1.2. Medikazioa uzteagatiko sintomak eta horien tratamendua

Medikazioa uzteagatiko sintomak anitzak dira, eta normalean 10 egun-2 aste irauten dute, hau da, hobekuntza esanguratsua normalean bi aste pasata nabaritzen da.<sup>20,32</sup> Garrantzitsua izango da hasiera hasieratik pazienteak sintoma hauen gainean ohartaraztea. Sintoma ohikoena zefalearen okertzea da (uzteagatiko zefalea) eta gorakadak, gorakoak, takikardia, lo alterazioak, deskantsu falta, antsietatea eta urduritasuna bezalako sintoma laguntzaileak ere ager daitezke.<sup>20,32</sup>

Medikazioaren arabera sintomak eta horien iraupena desberdina dela ikusi da. Esaterako triptanekin bai zefalea eta baita sintoma laguntzaileen batz besteko iraupena baxuagoa dela ikusi da, ergotaminikoekin, opioideekin edo analgesikoekin alderatuz.<sup>20,32</sup>

Uztearen albo efektuak arintzeko oraindik ez dago adostutako metodo optimorik, horregatik, farmakoak sintomen arabera aukeratzea gomendatzen da. Aipatutako farmako horien artean, besteak beste, antihemetikoak, hidratazio parenteral, analgesikoak monoterapietan (naproxenoa), beta blokeatzaileak, klonidina, eta kortikoideak daude.<sup>32</sup> Analgesikoak, banaka erabiltzea gomendatzen dira eta ez abusatzen den analgesikoa.<sup>20,26</sup>

#### 4.8.2. MALZ-aren terapia prebentiboa, profilaktikoa edo epe luzerakoa

MALZ-aren tratamendu prebentiboak ez dauka printzipioz inongo eragin gehiturik detoxifikazioaren fase akutuan, baina garrantzitsua izango da profilaxia, behin gehiegizko erabilera eta ondoriozko zefaleen okertzea tratatu ostean, MALZ-aren berragerpena saihesteko.<sup>32</sup>

Arlo honen inguruko informazio gehiena ikerketa ez- itsuen bidez lortu da, hala ere, plazebo- kontrol ereduko ikerketak garatu bitartean, terapia prebentiboa erabiltzea gomendatzen da.<sup>6,23</sup>

Prebentzio honen helburua, oinarrizko zefalea krisien maiztasuna gutxitzea da. Medikazioaren erabilera dosi baxuan hasi beharko litzateke, pixkanaka igotzen joan, eta erabilgarritasuna aztertu aurretik gutxienez bi hilabetez tratamenduarekin egon (albo efektu larririk ez dagoen bitartean). Eraginkorra ez bada, pixkanaka horren dosia gutxitzen joan eta beste mota bateko prebentzio neurriekin hastea gomendatzen da. Aldi berean, eraginkorra bada, MALZ-aren erremisioa gertatu eta hilabete batzuetara ere dosia gutxitzen joan daiteke, pazientearen beharren arabera.<sup>23</sup>

Terapia prebentiboa detoxifikazioarekin aldi berean hasi behar den edo detoxifikazioaren efektuaren ostean hasi behar den oraindik argitu gabeko arazoa da.<sup>18</sup> Bai ikusi da ordea, edukazio programekin batera doan prebentzio tratamendua eraginkorragoa dela edukazio gabekoa baino, zefaleen maiztasuna gutxitzeari dagokionez.<sup>23</sup>

Besteak beste ikerketa mota desberdinetan aztertutako eta ondorioz erabilgarriak izan daitezkeen farmakoak honako hauek dira: Amitriptilina (eraginkorra zefalea tentsionalean), fluoxetina (zefalea kronikoan medikamentu abusuarekin (MA) edo gabe), sodio valproatoa (migraina kronikoan MA-rekin edo gabe, ez oso erabilia dituen kontrako eraginen ondorioz), gabapentina (eguneroko zefalea kronikoan MA-rekin edo gabe), topiramatoa eta zonisamida (migraina kronikoan MA-rekin edo gabe), tinazidina (migraina kronikoan MA-rekin edo gabe, baita zefalea tentsionalean), eta A toxina botulinikoa (eguneroko zefalea kronikoan).<sup>23,32</sup>

Dena den, tratamendu hau ezartzean kontuan izan beharko da paziente hauek gehiegizko erabileraren ondorioz, tratamendu prebentiboaren aurrean eraginkortasun falta aurkezten dutela, baina ikusi da itzulgarria dela, hau da, medikazioaren uztea arrakastatsua izan den paziente askok gerora tratamendu profilaktikoaren aurrean berriz ere erantzun ona aurkeztu dute.<sup>23</sup>

Zefalea mota bakoitzak beraz, bere tratamendu profilaktikoa dauka gidetan zehazten den bezala, eta MALZ-a garatu duten pazienteetan ere tratamendu profilaktikoaren aukeraketa oinarrizko zefalea motaren arabera egingo da.<sup>23</sup>

### **4.8.3. Gehiegizko erabilera osteko zefalearen tratamendu akutua**

Paziente asko bi hilabete inguru pasa ostean, aurretik zeukaten zefalea oinarrizkora itzultzen dira (gehienetan, migraina).<sup>1,26,32</sup> Horregatik, zefalea krisien prebentzioaz gain, krisia beraren tratamendu akutua ere beharko dute, eta kontu handiz aukeratu beharko da, izan ditzaketen beste hainbat arrisku faktorez gain, jada abusu bat izan duten pertsonak direlako.<sup>24</sup>

Tratamendu akutua beraz, zefalea mota bakoitzarentzat gidek diotenaren arabera aukeratu da.<sup>6</sup> Ahal den heinean, abusatutako substantzia erabiltzea saihesten da, baina behar den kasuetan berriz hautatu daiteke bi hilabete pasa ostean, erabileraren inguruko heziketa eta murrizketa zorrotzekin.<sup>23</sup>

Orokorrean, paziente hauek, intentsitate ertaineko zefaleak tratatzeko naproxenoa edo ketoprofenoa bezalako iraupen luzeko AINEak erabili dezakete. Larriagoak diren kasuetan, triptanak. Aipatutako AINEak izan ezik, medikazio akutua astean bi egunera mugatu beharko litzateke berrerortzea saihesteko.<sup>23</sup>

## **4.9. PRONOSTIKOA**

Egindako ikerketek errezidiba tasa nahiko altuak azaltzen dituzte, %20-60 bitartean (gehiengoa %25-35 bitartean) eta hori da nagusiki pronostikoa baldintzatzen duen faktorea. Berrerorketa edo errezidiba honela definitzen dute autore batzuek: zefaleentzako medikazio akutuen erabilera ohikoa  $\geq 15$  egun /hilabetean gutxienez 3 hilabetetan zehar aurretiazko MALZ-etik sendatu ostean.<sup>20,26</sup>

Errezidiba gehienak medikazioa utzi eta lehenengo urtean ematen dira, eta tasa baxuagoak ikusten dira 12 hilabetetik aurrera.<sup>1,20,33</sup> Hau da, berrerorketa geratzeko arrisku handiena lehenengo urtean dago. Nahiz eta errezidiba tasak nahiko altuak izan, pazienteek denboran zehar zefalearen hobekuntza mantendu ohi dute, eta hori garrantzitsua da pronostikoan.<sup>26</sup>

Egin diren ikerketa desberdinetan besteak beste berrerorketarako arrisku faktore edo pronostiko txarreko faktore hauek identifikatu dituzte; oinarritzko zefalea zefalea tentsionala edo mixtoa izatea (tentsionala+migraina), zefalea maiztasuna  $\geq 8$  egun/hilabetean izatea, hobekuntza urria egotea medikazio uztearen ostean, eraginkorrak izan ez diren tratamendu prebentibo anitzen erabilera, sexu maskulinoa, gaixotasun psikologikoak, egoera sozioekonomiko konplikatua eta abusatutako medikamentua analgesikoen konbinazioa izatea.<sup>1</sup>

## 5. EZTABAIDA

Zefalea tratatzeko erabiltzen den medikazioak gaixotasunean nola eragiten duen aztertzea zen helburu nagusia, horretarako gaiaren inguruan argitaratu diren berrikuspen artikuluak aztertuz.

Egin diren ikerketek gaixotasun honen prebalentzia %1-2 inguru dela estimatzen dute mundu mailan, baina oraindik herrialde askotako epidemiologia datuak falta dira estimazio global hori guztiz erreala izan dadin. Dena den, ezagutzen ari da zefalea mota ohikoenetarikoen artean kokatzen dela MALZ-a, migraina eta zefalea tentsionalarekin batera.

Azken zefaleen sailkapenaren arabera, zefalea sekundario bezala agertzen da MALZ-a, abusuaren ondorioz agertzen dena, baina oraindik badaude aditu batzuk hori zalantzan jartzen dutenak. Hau da, bietako zein ematen den lehenago, medikazioaren erabilera okerra eta ondoriozko zefalea egunen gehitzea edo zefalea egunen gehitzea eta ondoriozko gehiegizko medikazio erabilera zalantzan dago, kausalitatea frogatzen duten ikerketa longitudinal gehiago behar direlako.<sup>29,36</sup> Hala ere, bi hipotesiak egia izan daitezkeela ere proposatu da.<sup>29</sup> Beste batzuek, gaixotasun isolatu bat izan beharrean, migraina kronikoaren konplikazio bezala aztertu behar dela gomendatzen dute (migraina baita kasu gehienetan MALZ-a garatzen duten pertsonen zefalea

originala).<sup>37</sup> Azken iritzi hau, hein batean bat etorri daiteke ICDH-IIIak ematen duen gomendioarekin, azken finean, aurretiaz dagoen zefalea diagnostikoa ezarri behar dela gomendatzen baitute (ahal denean), baina MALZ-a entitate oso bat bezala aztertzen dute, eta ez konplikazio bat bezala.

Dena den, nahiz eta datozen urteotan, ezagutza garatu ahala definizioa aldatzea posible izan, argi dagoena da zefalearen kronifikazioak eta medikazioaren gehiegizko erabilerak inpaktu benetan handia duela ekonomian eta osasun arloan, maila indibidualean eta maila sozialean.

Zefaleak, kasuen gehienetan, episodioka ematen dira, hala ere, kronifikatu egin daitezke, eta horren adibide da medikamentuen abusuari lotutako zefalea: zefaleak  $\geq 15$  egun/hilabeteetan, medikazio akutuaren gehiegizko erabilera ( $\geq 10$  edo  $\geq 15$  egun farmakoaren arabera) eta egoera hori 3 hilabetetan mantentzea, bestelako entitate batek hobeto azaldu gabe.

Klinikoki anitza izan daitekeen agerpena dauka gaixotasunak, eta agerpen anitz hori askotan lehendik zuen zefalea motarekin erlazionatuta egon ohi da; adibidez migrainak dituen paziente batean kronifikazioa ematen bada gehiegizko abusuaren ondorioz, paziente horrek migrainaren ezaugarriak dituen zefaleak izango ditu. Hala ere, kasu batzuetan medikazioak sintomatologia hori eraldatu dezake. Autore gehienen iritzi argi dagoena da zefalea krisien maiztasun eta intentsitatearen gorakada ematen dela MALZ-ean.

Berrikusketetan ikusi bezala, MALZ-a arrisku faktore ugariarekin erlazionatu da: aurretiazko zefaleak pairatzea eta gainera maiztasun handiz, emakumea, 30-50 urte bitartekoa, trastorno psikologikoak izatea eta abar. Medikazio espezifiko bakoitzak ere bere arrisku maila dauka baina oraindik ez dira emaitza zehatzik lortu. Adibidez, AINEak babesgarriak izan daitezke kasu batzuetan, baina beste batzuetan progresioarekin erlazionatu dira.<sup>36</sup> Beraz, kalitatezko ikerketak maila honetan ere beharrezkoak dira, izan ere, zefaleak tratatzeko medikazio gehiengoaren eraginkortasuna ebidentzia onarekin frogatuta dago, baina horien gehiegizko erabilerak izan ditzakeen eraginari buruzko informazio gehiago behar da MALZ-a garatzeko duten arriskua ezagutzeko.<sup>6,36</sup> Dena den, nahiz eta berrikusketetan aipatutako arrisku faktore askoren kausalitatea guztiz frogatuta ez egon, baliagarriak

izan daitezke arriskuko pazienteak errazago identifikatu eta horien jarraipen zorrotzago bat egiteko.

MALZ-aren fisiopatologia ere ez dago guztiz argi oraindik, baina badirudi kortexeko eszitazio neuronalean aldaketak ematen direla, trigemino sistema nozizeptiboa barne hartzen duen sentibilizazio zentralaren prozesuak ematen direla eta sistema serotoninergikoan aldaketak ematen direla, besteak beste. Hau da, min bideekin erlazionatutako alterazioak eta dependentziarekin erlazionatutako eremuetan aldaketak ikusi dira.

MALZ-a dependentzia mota den edo ez ere ez dago adostuta adituen artean. Ikerlari batzuek DSM-a erabiliz %70ek dependentzia irizpideak betetzen zituztela ikusi zuten egindako ikerketan, hala ere, *Kristoffersen et.al*-ek diote, DSM-a erabiltzeak dependentzia gehi- estimatu dezakeela paziente zehatz hauetan eta gaur egungo ezagutzaren arabera ezin dela baieztatu MALZ-a benetako dependentzia den edo ohizko zefaleen ondoriozko "pseudoadikzio" forma bat den.<sup>1</sup>

Gaixotasunaren sorreran edo garapenean eragiten duten mekanismoak ezagutzeak, batez ere, tratamendu egokiagoak eta eraginkorragoak garatzea eragin dezake, izan ere, arlo honetan ere ez dago erabateko adostasunik.

Helburuak garbiak badira ere, ikerlariak argi dute MALZ-a entitate heterogeneoa eta konplexua dela eta oraindik ebidentzia gehiago behar dela maneiu garbi bat gomendatzeko. Dena den, pazientearen heziketa, bai prebentzio mailan eta baita jada ezarritako gaixotasunaren tratamenduan, ezinbestean eman beharreko pausua da lehen mailako arretatik hasita zentro espezializatuetaraino. Medikuek, preskribatzen duten medikazio sintomatikoaren efektuen jakinaren ganean egon behar dira, hasieratik pazientearen erabileraren inguruan kontzientziatzeko. Aldi berean, pazienteek arriskuak ezagutu eta ulertu behar dituzte, gehiegizko erabilera eman aurretik medikuarekin batera irtenbideak bilatzeko. Heziketak prebentzioan daukan eraginkortasuna hainbat ikerketetan frogatua izan da emaitzetan ikusi bezala.

Arazo nagusia, ordea, behin abusua eta klinikaren okertzea ezarrita dagoenean dator, izan ere, berrerorketa tasa altuak dituen gaixotasuna da MALZ-a. Detoxifikazioa hasieratik burutu edo ez, eta tratamendu profilaktikoa detoxifikazio hasieratik ahalbidetu edo ez dira aspektu eztabaidatuak. Abusatzen den

medikamentuaren uztea aditu gehienen arabera da tratamendu egokiena, uzte horrek zefalearen hobekuntza dakarrela ikusi dutelako kasu gehienetan. Hala ere, *Scher et al.*-ek argudiatzen dute ebidentzia zientifikoan (eta ez esperientzia klinikoan) oinarrizten den informazioa behar dela, eta egokiago diseinatutako ikerketak behar direla.<sup>36</sup> Epe luzeko ikerketa longitudinalak diseinatzea eta tratatzeko intentzio analisi metodoa erabiltzea gomendatzen dute eraginkortasunaren gehiegizko estimazioa saihesteko, eta kontrol taldeekin alderatzea, bai plazebo efektua ikusteko eta baita eboluzio naturala gehiago ikertzeko.<sup>36</sup> Tratamendu prebentiboa soilik (detoxifikazio gabe) eraginkorra izateak ere zalantza pizten du detoxifikazioa behar beharrezkoa den inguruan.<sup>35</sup>

Hala eta guztiz ere, garatu diren praktika klinikorako gida askok detoxifikazioa lehen pausotzat gomendatzen dute, adibidez, Espainiako Neurologia Sozietateko praktika klinikorako gidak. Estrategia desberdinak daude pausu hau emateko, eta gomendio orokorra uztea erabatekoa eta bat- batekoa (ahal den heinean) izatea da. Anbulatorio mailan edo ospitale mailan egin daiteke, pazientearen eta substantziaren ezaugarrien arabera aukeratuz. Horrez gain, oinarrizko zefalearen tratamendua garrantzitsua izango da eta utzitako farmakoaren erabilera saihestea gomendatzen da. Zefalearen tratamendu akutu edo sintomatiko hau, zefalea motaren eta horren inguruan praktika klinikorako gidak diotenaren arabera egin beharko da.

Terapia farmakologikoz gain, batez ere dependentzia jokaera argiago bat dutenetan, terapia kognitibo konduktualak eraginkorrak izan daitezkeela ikusi da. Gainerako neurri ez farmakologikoen inguruan oraindik ikerketa gehiago falta dira.

Behin detoxifikazioa lortu den pazienteetan, berrerorketaren prebentzioa oso garrantzitsua izango da eta hori saihesteko besteak beste pausu hauek gomendatu dira: pazientearen jarraipen estua eta heziketa, pazienteari egokitutako terapia akutu eta prebentibo eraginkorrena bilatzea, eta babes psikologikoa.

Pronostikoari dagokionez, autore gehienak bat datoz errejidiba tasa nahiko altuak direla, batez ere lehenengo urtean. Hala ere, estimazio errealago bat bilatze aldera ikerketa gehiago egin beharko lirake alde batetik epe luzeagoan aztertuz pazienteak eta bestetik, ikerketa homogeenagoak garatuz (gaixotasunaren definizioa,



tratamendu estrategiak, aztertutako epea eta abar, horren desberdinak izan gabe ikerketa batetik bestera).<sup>1,26,33</sup>

## **6.ONDORIOAK**

Neurologiako arloa bera, aztertzeko eta emaitzak lortzeko oso konplikaturik da gaixotasunen inguruko arlo asko oraindik ezezagunak direlako. Hau da, adibidez, gaixotasunaren fisiopatologia ezezaguna bada, gaixotasun horrentzako tratamendu espezifikoa bat lortzea ere askoz zailagoa izango da.

MALZ-a beraz, aurretiaz zefalea daukaten pertsonentzat osasun arazo garrantzitsua izan daiteke, eta aspektu biologiko eta fisiopatologikoak guztiz ikertu gabe jarraitzen dute. Ondorioz, gaixotasunaren nondik norakoak ezagutzeko ikerketa gehiago behar dira eta aldi berean lortzen den informazioarekin kalitatezko ikerketak ere egin behar dira. Hau da, potentzia egokidun eta aleatorizatutako ikerketa klinikoak behar dira tratamendua aztertzeko eta ebidentzian oinarritutako gomendioak emateko. Izan ere, frogatu gabeko informazioan oinarritzen diren gomendioak ematean, pazientearengan sufrimendua (minarekin egotea eta abar), kulpa eta estigmatizazioa eragin dezakegu.

Gauzak horrela, mediku bezala horrelako kasu batean existitzen diren protokolo eta praktika klinikorako gidek esaten dutena erabili dezakegu ardatz, baina pazientearen osotasunean aztertuz eta indibidualki horien beharrei erantzunez. Hau da, kalitate oneko ebidentzia garatu bitartean MALZ-aren maneian dogmatismoa saihestu beharko genuke mediku bezala.

## 7. BIBLIOGRAFIA

1. Kristoffersen E, Lundqvist C. Medication-overuse headache: a review. *Journal of Pain Research*. 2014;;367.
2. Feigin V, Abajobir A, Abate K, Abd-Allah F, Abdulle A, Abera S et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet Neurology*. 2017;16(11):877-897.
3. Jensen R, Stovner L. Epidemiology and comorbidity of headache. *The Lancet Neurology*. 2008;7(4):354-361.
4. Stovner L, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton R, Scher A et al. The Global Burden of Headache: A Documentation of Headache Prevalence and Disability Worldwide. *Cephalalgia*. 2007;27(3):193-210.
5. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 33, 629-808 (2013).
6. [Internet]. Geccsen.sen.es. 2018 [cited 17 April 2018]. Available from: [http://geccsen.sen.es/pdf/GUIA\\_NEURO\\_2015.pdf](http://geccsen.sen.es/pdf/GUIA_NEURO_2015.pdf)
7. Bigal M, Lipton R. Excessive acute migraine medication use and migraine progression. *Neurology*. 2008;71(22):1821-1828.
8. Thorlund K, Sun-Edelstein C, Druyts E, Kanters S, Ebrahim S, Bhambri R et al. Risk of medication overuse headache across classes of treatments for acute migraine. *The Journal of Headache and Pain*. 2016;17(1).
9. Westergaard M, Glümer C, Hansen E, Jensen R. Prevalence of chronic headache with and without medication overuse: Associations with socioeconomic position and physical and mental health status. *Pain*. 2014;155(10):2005-2013.
10. Pascual J, Mateos V, Gracia M, Láinez J. Medication Overuse Headache in Spain. *Cephalalgia*. 2008;28(11):1234-1236.
11. Lauwerier E, Paemeleire K, Van Damme S, Goubert L, Crombez G. Medication use in patients with migraine and medication-overuse headache: The role of problem-solving and attitudes about pain medication. *Pain*. 2011;152(6):1334-1339.
12. Bigal M, Serrano D, Buse D, Scher A, Stewart W, Lipton R. Acute Migraine Medications and Evolution From Episodic to Chronic Migraine: A Longitudinal Population-Based Study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2008;48(8):1157-1168.
13. Jay G, Barkin R. Primary Headache Disorders- Part 2: Tension-type headache and medication overuse headache. *Disease-a-Month*. 2017;63(12):342-367.
14. Meng I, Dodick D, Ossipov M, Porreca F. Pathophysiology of medication overuse headache: Insights and hypotheses from preclinical studies. *Cephalalgia*. 2011;31(7):851-860.
15. Lantéri-Minet M, Duru G, Mudge M, Cottrell S. Quality of life impairment, disability and economic burden associated with chronic daily headache, focusing on chronic migraine with or without medication overuse: A systematic review. *Cephalalgia*. 2011;31(7):837-850.
16. Alstadhaug K, Ofte H, Kristoffersen E. Preventing and treating medication overuse headache. *PAIN Reports*. 2017;2(4):e612.

17. Dodick D, Freitag F. Evidence-Based Understanding of Medication-Overuse Headache: Clinical Implications. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2006;46(s4):S202-S211.
18. Munksgaard S, Jensen R. Medication Overuse Headache. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2014;54(7):1251-1257.
19. Westergaard M, Munksgaard S, Bendtsen L, Jensen R. Medication-overuse headache: a perspective review. *Therapeutic Advances in Drug Safety*. 2016;7(4):147-158.
20. Dodick D, Silberstein S. How Clinicians can Detect, Prevent and Treat Medication Overuse Headache. *Cephalalgia*. 2008;28(11):1207-1217.
21. Diener H, Holle D, Solbach K, Gaul C. Medication-overuse headache: risk factors, pathophysiology and management. *Nature Reviews Neurology*. 2016;12(10):575-583.
22. Kristoffersen E, Lundqvist C. Medication-overuse headache: epidemiology, diagnosis and treatment. *Therapeutic Advances in Drug Safety*. 2014;5(2):87-99.
23. Boes C, Black D, Dodick D. Pathophysiology and Management of Transformed Migraine and Medication Overuse Headache. *Seminars in Neurology*. 2006;26(2):232-241.
24. Da Silva A, Lake A. Clinical Aspects of Medication Overuse Headaches. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2013;54(1):211-217.
25. Linde M, Gustavsson A, Stovner L, Steiner T, Barré J, Katsarava Z et al. The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight project. *European Journal of Neurology*. 2011;19(5):703-711.
26. Saper J, Da Silva A. Medication Overuse Headache: History, Features, Prevention and Management Strategies. *CNS Drugs*. 2013;27(11):867-877.
27. Colás R, Muñoz P, Temprano R, Gomez C, Pascual J. Chronic daily headache with analgesic overuse: Epidemiology and impact on quality of life. *Neurology*. 2004;62(8):1338-1342.
28. Tajti J, Majláth Z, Szok D, Csáti A, Vécsei L. Drug safety in acute migraine treatment. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2015;14(6):891-909.
29. Fuh J, Wang S. Dependent Behavior in Patients with Medication-Overuse Headache. *Current Pain and Headache Reports*. 2011;16(1):73-79.
30. Fritsche G, Frettlöh J, Hüppe M, Dlugaj M, Matatko N, Gaul C et al. Prevention of medication overuse in patients with migraine. *Pain*. 2010;151(2):404-413.
31. Russell M, Lundqvist C. Prevention and management of medication overuse headache. *Current Opinion in Neurology*. 2012;25(3):290-295.
32. Katsarava Z, Obermann M. Medication Overuse Headache. *Topics in Pain Management*. 2013;29(2):1-7.
33. Alstadhaug K, Ofte H, Kristoffersen E. Preventing and treating medication overuse headache. *PAIN Reports*. 2017;2(4):e612.
34. Carlsen L, Munksgaard S, Jensen R, Bendtsen L. Complete detoxification is the most effective treatment of medication-overuse headache: A randomized controlled open-label trial. *Cephalalgia*. 2017;38(2):225-236.
35. de Goffau M, Klaver A, Willemsen M, Bindels P, Verhagen A. The Effectiveness of Treatments for Patients With Medication Overuse Headache: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Pain*. 2017;18(6):615-627.
36. Scher A, Rizzoli P, Loder E. Medication overuse headache. *Neurology*. 2017;89(12):1296-1304.
37. Negro A, Martelletti P. Chronic migraine plus medication overuse headache: two entities or not?. *The Journal of Headache and Pain*. 2011;12(6):593-601.