

Universidad CEU Cardenal Herrera

Departamento de Fisioterapia



Variables somatosensoriales, psicológicas, de
dolor y discapacidad y los efectos de la
intervención fisioterapéutica en pacientes con
migraña crónica y trastornos
temporomandibulares

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

Dña. Miriam Garrigós Pedrón

Dirigida por:

Dra. Dña. Eva Segura Ortí y

Dr. D. Roy La Touche Arbizu

VALENCIA

2017

A mi familia

Índice

Índice de contenidos

ÍNDICE DE CONTENIDOS	11
ÍNDICE DE TABLAS	14
ÍNDICE DE FIGURAS	15
ABREVIATURAS	17
1. INTRODUCCIÓN	19
1.1 Aspectos generales del dolor	21
1.1.1 Definición de dolor.....	21
1.1.2 Neurofisiología del dolor	22
1.1.3 Neurofisiología del dolor cérvico-craneofacial.....	27
1.2 Procesos de sensibilización.....	32
1.2.1 Sensibilización periférica	32
1.2.2 Sensibilización central	32
1.3 Migraña	34
1.3.1 Definición y datos epidemiológicos	34
1.3.2 Migraña crónica.....	36
1.3.3 Fisiopatología de la migraña.....	40
1.3.4 Zonas de activación cortical en la migraña crónica	43
1.3.5 Tratamiento.....	46
1.3.6 Fisioterapia y migraña	53
1.4 Trastornos temporomandibulares	56
1.4.1 Definición, etiología y prevalencia de los TTM.....	56

1.4.2	Clasificación y epidemiología de los TTM.....	57
1.4.3	Características clínicas de los TTM.....	58
1.4.4	TTM miofascial.....	58
1.4.5	Tratamiento de los TTM.....	59
1.5	Migraña crónica y TTM.....	62
1.5.1	Relación entre la migraña crónica y los TTM	62
1.5.2	Relación neurofisiológica	64
1.5.3	Tratamiento.....	65
1.6	Justificación.....	67
2.	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	69
2.1	Estudio I	71
2.2	Estudio II.....	72
3.	METODOLOGÍA	75
3.1	Participantes	79
3.2	VARIABLES.....	82
3.2.1	Medidas de auto-informe	82
3.2.2	Medidas somatosensoriales y motoras	84
3.3	Procedimiento	87
3.3.1	Estudio I.....	87
3.3.2	Estudio II.....	88
3.4	Tratamiento de fisioterapia	90
3.5	Tamaño de la muestra	100
3.5.1	Estudio I.....	100
3.5.2	Estudio II.....	101
3.6	Análisis estadístico.....	102

3.6.1	Estudio I.....	102
3.6.2	Estudio II.....	103
4.	RESULTADOS	105
4.1	Estudio I	107
4.2	Estudio II.....	139
5.	DISCUSIÓN	177
5.1	Hiperalgesia mecánica generalizada en sujetos con migraña crónica y TTM	180
5.2	Asociación entre las variables somatosensoriales, factores psicológicos, de dolor y discapacidad en sujetos con migraña crónica y TTM	182
5.3	Efectividad del tratamiento de fisioterapia sobre las variables somatosensoriales en sujetos con migraña crónica y TTM.....	185
5.4	Efectividad del tratamiento de fisioterapia sobre las variables psicológicas, de dolor y/o discapacidad en sujetos con migraña crónica y TTM.....	188
5.5	Implicaciones clínicas	190
5.6	Limitaciones y futuros estudios	191
6.	CONCLUSIONES	193
7.	BIBLIOGRAFÍA	197
8.	ANEXOS.....	233
9.	AGRADECIMIENTOS.....	259

Índice de Tablas

Tabla 1: Clasificación de las migrañas	35
Tabla 2: Resumen de los tratamientos farmacológicos actuales administrados a los pacientes con migraña.....	51
Tabla 3: Resumen de los tratamientos no-farmacológicos actuales administrados a los pacientes con migraña.....	52
Tabla 4: Clasificación de los TTM según la RDC/TMD	57
Tabla 5: Efectos neurofisiológicos de la terapia manual y el ejercicio terapéutico.....	66
Tabla 6: Resumen de los estudios realizados	78
Tabla 7: Resumen de las técnicas de fisioterapia empleadas en cada uno de los grupos del estudio II.....	100

Índice de Figuras

Figura 1: Vía espinotalámica, porción trigeminal del sistema termoalgésico.....	25
Figura 2: Representación gráfica del nervio trigémino.....	30
Figura 3: Zonas de activación del cerebro en sujetos con migraña crónica vs sujetos asintomáticos.....	45
Figura 4: Diagrama de flujo de CONSORT del Estudio II.....	81
Figura 5: Algómetro analógico	86
Figura 6: Representación gráfica de los puntos trigeminales y extratrigeminales donde se midieron los UDP	86
Figura 7: Calibre digital	87
Figura 8: Línea del tiempo	88
Figura 9: Técnica de inducción miofascial de la musculatura suboccipital	91
Figura 10: Técnicas de movilización de la región cervical superior.....	92
Figura 11: Activación de la musculatura flexora cráneo-cervical.....	93
Figura 12: Activación de la musculatura extensora cráneo-cervical.....	93
Figura 13: Activación de la musculatura cervical profunda	93

Figura 14: Ejercicio sinérgico para la musculatura flexora cervical profunda.....	93
Figura 15: Técnica de movilización bilateral de la ATM	95
Figura 16: Técnica neuromuscular del músculo masetero	96
Figura 17: Técnica neuromuscular del músculo frontal.....	97
Figura 18: Ejercicios isométricos contra-resistencia.....	99
Figura 19: Ejercicio de apertura con guía lingual	99

Abreviaturas

ACV	Accidente cerebrovascular
ATM	Articulación temporomandibular
CEICA	Comité ético de Aragón
CF-PDI	Craniofacial Pain Dissability Index
CTC	Complejo trigémino-cervical
DCP	Depresión cortical propagada
ET	Ejercicio terapéutico
GC	Grupo control
Gcerv	Grupo cervical
GCO	Grupo cervical + orofacial
GMCyTTM	Grupo migraña crónica y TTM
HAD	Hospital Anxiety and Depression Scale
HIT-6	Headache Impact Test-6
HUMS	Hospital universitario Miguel Servet
IASP	International association for the study of pain
ICHD-III	Internationa classification of headache disorders-III
IHS	Internationa headache society
IMC	Índice de masa corporal
MAI	Máxima apertura interincisal
MMO	Maximal Mouth Opening
PCS	Pain Catastrophizing Scale
RDC/TMD	Cuestionario sobre el diagnóstico de los TTM

RMN	Resonancia magnética nuclear
ROM	Rango de movimiento
SNC	Sistema nervioso central
SNCT	Subnúcleo caudal del trigémino
SNP	Sistema nervioso periférico
TENS	Estimulación eléctrica transcutánea
TM	Terapia manual
TSK-11	Tampa Scale of Kinesiophobia
TTM	Trastorno temporomandibular
TxBa	Toxina botulínica tipo a
UDP	Umbral de dolor a la presión
PPT	Pressure Pain Threshold
VAS	Visual Analogue Scale

1. Introducción

1.1 Aspectos generales del dolor

1.1.1 Definición de dolor

El Dolor, según la *International Association for the Study of Pain (IASP)*, se define como “*una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a un daño tisular real o potencial, o descrita en términos del daño*” (Merskey and Bogduk, 1994).

La aparición de esta definición supuso un gran cambio con respecto a las anteriores ya que introducía dos nuevos conceptos. Por una parte, considera que el dolor ya no es solo una experiencia puramente nociceptiva, sino que también está integrada por componentes emocionales y subjetivos y, por otra parte, puede producirse sin causa somática que justifique la aparición del dolor. Actualmente el dolor ya es entendido como una experiencia personal que implica tanto aspectos biológicos como componentes emocionales y psicológicos, entendiéndose en su totalidad como un modelo biopsicosocial (Costa *et al.*, 2015).

Existen diferentes clasificaciones del dolor basadas en el origen, la evolución, los mecanismos fisiopatológicos y las estructuras implicadas. A nivel clínico, la más utilizada es la clasificación basada en los mecanismos fisiopatológicos que originan el dolor y su duración en el tiempo. Siguiendo esta clasificación, podemos diferenciar entre dolor agudo y crónico.

1. Dolor agudo: es de carácter temporal y es la consecuencia inmediata de la activación del sistema nociceptivo, generalmente por un daño tisular, desapareciendo habitualmente con la lesión que lo originó. Tiene una función de protección biológica al actuar como una señal de alarma del tejido lesionado.

Los síntomas psicológicos asociados son escasos. Se trata de un dolor de naturaleza nociceptiva y que aparece por una estimulación química, mecánica o térmica de receptores específicos (Merskey, 1986; Grichnik & Ferrante, 1991). El mantenimiento de este dolor en el tiempo, lo puede llegar a transformar en dolor crónico.

2. Dolor crónico: no posee función protectora y, más que un síntoma de una enfermedad, se puede llegar a conocer como una enfermedad en sí mismo. A diferencia del dolor agudo, no es un proceso auto-limitado ya que puede persistir durante un periodo de tiempo prolongado después de la lesión inicial e incluso en ausencia de ésta. Suele ser refractario a múltiples tratamientos y está asociado a síntomas psicológicos como la ansiedad, la depresión, los trastornos del sueño y las alteraciones en la vida social del paciente (Merskey, 1986; Grichnik & Ferrante, 1991). Se considera que existe dolor crónico cuando el paciente experimenta dolor durante más de 3 meses (Grichnik & Ferrante, 1991) y, en el campo de la investigación, se considera que un dolor es crónico cuando persistente durante un periodo de tiempo igual o superior a 6 meses (Merskey and Bogduk, 1994).

1.1.2 Neurofisiología del dolor

Desde el punto de vista neurofisiológico, la percepción del dolor precisa de la participación del sistema nervioso central (SNC) y periférico (SNP). El estímulo nociceptivo se inicia en uno de los receptores periféricos sensoriales y, posteriormente, es transportado mediante las fibras nerviosas hacia el asta dorsal de la médula espinal, la

cual modulará y transformará dicho impulso para enviar la información a centros superiores por diferentes vías. Cuando el impulso llega al córtex cerebral es cuando tiene lugar la percepción y la localización exacta del dolor.

a) **Receptores sensoriales**

Los receptores nociceptivos sensoriales se encuentran ubicados en las paredes de los vasos sanguíneos, en tejidos cutáneos, tejidos musculares y articulares, y son los encargados de captar los estímulos dolorosos, cambios de temperatura, cambios químicos o estímulos mecánicos. Los estímulos dolorosos son transportados hasta la médula espinal mediante las fibras A- δ y fibras C. El 80% de los impulsos es vehiculizado por fibras tipo C (amielínicas y lentas, responsables del dolor difuso y desagradable) y el 20% restante es transportado por las fibras A- δ (mielínicas y rápidas, produciendo un dolor agudo, concreto e inmediato) (Burgess & Perl, 1967).

En respuesta al dolor, los tejidos liberan una serie de sustancias:

- Iones de potasio (K) e hidrogeno (H)
- Histamina
- Serotonina (5-HT)
- Prostaglandinas
- Bradicinina
- Sustancia P

La liberación de estas sustancias coincide con el inicio de los impulsos nerviosos para intentar disminuir la actividad de las fibras nerviosas. En condiciones patológicas, se producirá un aumento de la actividad de las fibras nerviosas, provocando así un proceso de “hiperalgesia secundaria” (Mayer & Price, 1976).

b) **Trasmisión del impulso nervioso a la médula espinal**

La primera estación en la trasmisión del impulso nervioso es la médula espinal. Las fibras nerviosas aferentes llegan hasta el asta dorsal y conectan con neuronas, las cuales envían la información mediante las diferentes vías hasta los centros superiores: tálamo y córtex cerebral. La vía nociceptiva más importante en el dolor es la espinotalámica.

➤ Vía Aferente Espinotalámica

La mayor parte de las neuronas medulares que reciben los impulsos provenientes de los nociceptores aferentes primarios envían sus axones al tálamo contralateral. Estos axones forman el haz espinotalámico contralateral. Es una de las vías neurales por la cual asciende la información sobre dolor, tacto y temperatura, que proviene del sistema sensorial, hasta el encéfalo. Las neuronas de primer orden son las encargadas de transportar los impulsos sensoriales al tronco del encéfalo mediante las fibras C y A- δ . Una vez estas neuronas decusan la línea media, se convierten en neuronas de segundo orden, se sitúan en el lado contralateral de la médula espinal y ascienden hacia el tálamo, formación reticular, núcleo magno del rafe y sustancia gris periacueductual. Finalmente, las neuronas de tercer orden, conducen las proyecciones del tálamo hacia el área somatosensitiva primaria de la corteza cerebral del mismo lado donde se discrimina la localización, intensidad y características del dolor. Otras neuronas talámicas envían sus proyecciones a regiones corticales vinculadas con aspectos emocionales y sufrimiento del dolor (Lu et al., 1985; Surmeier et al., 1988).

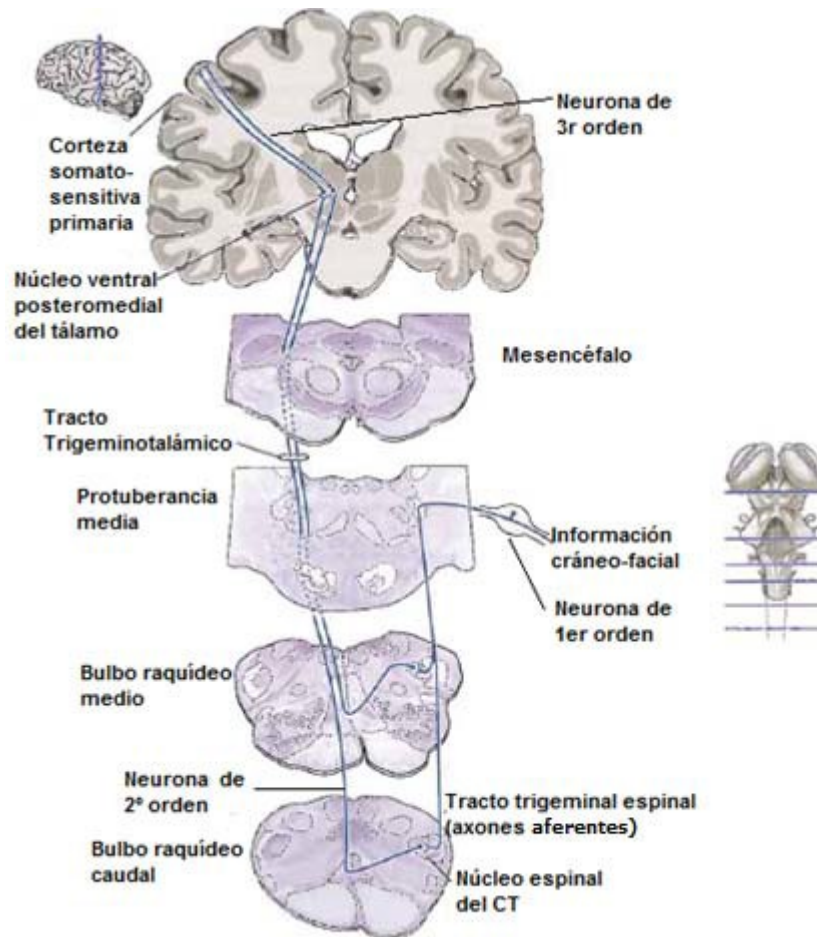


Figura 1. Via espinotalámica, porción trigeminal del sistema termoalgésico que transmite información acerca de las sensaciones desde la región cráneo-facial. Con permiso de: Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, LaMantia AS, McNamara JO, Williams SM. *Neurociencia*. 3ªed. Madrid: Panamericana; 2014. p.232.

Abreviaturas: CT, Complejo Trigeminal.

c) Modulación de la transmisión del dolor

El gran centro modulador es el asta posterior y, como centros moduladores más pequeños, encontramos las proyecciones de las fibras periféricas y las fibras descendentes desde los centros superiores. Dichas fibras, proyectadas sobre las neuronas de conducción, modifican su actividad.

A nivel periférico, existe un tipo de regulación por aferencias cutáneas, el cual nos dice que la activación de las fibras A β (mecanosensitivas) de forma simultánea a las fibras C y A δ produce un bloqueo de información en los centros superiores y la información nociceptiva no llega a reflejarse sobre la corteza cerebral. Esta propiedad se conoce fisiológicamente como sensibilización, mientras que su relación clínica se denomina “hiperalgesia primaria” (Stamford, 1995).

A nivel central, se conoce la modulación por vías descendentes, donde la región neuroanatómica más importante es la sustancia gris periacueductal y ésta será la encargada de modular, de manera descendente, el dolor. Actúa, principalmente, a nivel del asta posterior de la médula espinal.

La sustancia gris periacueductal recibe información de las amígdalas e hipotálamo (componente emocional) y de la corteza somatosensorial para emitir la respuesta adecuada al dolor que el sujeto está experimentando en ese momento.

El GABA, la serotonina, las catecolaminas y los péptidos opiodes se encuentran en el sistema nervioso como sistemas inhibitorios y son utilizados por las neuronas inhibitorias para mediar la analgesia. Estos neurotransmisores se unen a los receptores μ , δ y κ que tienen una función inhibitoria, disminuyendo la entrada de calcio (Ca⁺²) y liberando potasio (K⁺), cortando así la transmisión del axón nociceptor a las vías superiores e inhibiendo la liberación de la Sustancia P (Baños-Diez, 1996).

La sensación de dolor aparece cuando hay una ruptura del equilibrio a favor de los mensajes excitatorios; ya sea por un exceso de nocicepción o déficit de control inhibitorio.

d) **Percepción del dolor**

Sobre la interpretación del dolor, los estudios científicos han observado desde hace mucho tiempo que existe una diferencia entre la realidad objetiva de un estímulo doloroso y la respuesta subjetiva a éste.

Un estudio, llevado a cabo en la Segunda Guerra Mundial, demostró que los soldados que sufrían lesiones graves, a menudo, padecían poco dolor o ninguno y, llegaron a la conclusión, de que la percepción del dolor depende de su contexto. Por ejemplo, el dolor de un soldado herido de guerra en el campo de batalla estará mitigado por los beneficios imaginados de ser alejado del peligro, mientras que una lesión similar en un ambiente doméstico podría plantear una serie de circunstancias bien diferentes (pérdida de trabajo, problemas económicos,...) que tenderían a exacerbar el dolor. Estas observaciones, junto con el efecto placebo, dejaron claro que la percepción del dolor está sometida a una modulación central y se llegó a la conclusión que los efectos psicológicos son tan reales e importantes como cualquier otro fenómeno neural (Beecher, 1946).

1.1.3 Neurofisiología del dolor cérico-craneofacial

El dolor cérico-craneofacial define la presencia de dolor en estructuras anatómicas de la cara, cabeza y cuello. Dicho término, engloba patologías epidemiológicamente prevalentes, con presencia de aspectos físicos, emocionales y psicológicos, de etiología diferente, y sin causa dentaria (Sessle, 2005; Zakrzewska, 2013):

- Cefaleas primarias: cefalea tensional, cefalea por abuso de medicación, cefaleas trigeminales autonómicas, migrañas episódicas y crónicas.
- Problemas músculo-esqueléticos: Cervicalgias, Trastornos temporomandibulares (TTM) y/o dolor orofacial muscular persistente.
- Vascular: dolor post accidente cerebrovascular (ACV).
- Neuropáticos: Neuralgia del trigémino, dolor referido, neuralgia glossofaríngea, síndrome de boca ardiente, etc.
- Mixto: Dolor facial persistente idiopático o cáncer.

Algunas de las patologías citadas anteriormente resultan difíciles de diagnosticar y, por consiguiente, complejas de tratar. En los últimos años, se han realizado avances significativos sobre los mecanismos del dolor cérvico-craneofacial y sobre la relación existente entre las región cervical y craneofacial (La Touche *et al.*, 2013; Zakrzewska, 2013).

a) **Sistema somatosensorial trigeminal:**

Formado por el nervio trigémino y sus tres divisiones (la rama oftálmica, V1; maxilar, V2 y mandibular, V3), ganglio trigeminal o de Gasser, las raíces nerviosas trigeminales y los componentes trigeminales centrales del tronco encefálico (núcleos trigeminales, tractos trigeminales y las vías talámo-trigeminales) (Sessle, 2005).

El nervio trigémino, también conocido como el quinto (V) par craneal, es el más grande y más importante de los nervios craneales, es un nervio con función mixta ya que es el principal responsable de transmitir sensaciones motoras y sensitivas a la cara, cavidad bucal y parte del cráneo a través de sus tres ramificaciones. Estas tres ramas dibujan la cara desde la frente hasta la mandíbula, controlando principalmente la musculatura de la

masticación y la sensibilidad facial, sus axones inervan la mayoría de los tejidos de la cabeza a excepción de la parte posterior del cráneo, el ángulo de la mandíbula y partes del oído y la faringe (Williams *et al.*, 2003; Bathla & Hegde, 2013) (**Figura 2**).

1. Rama oftálmica (V1): es la menor de las tres y la rama más craneal. Contiene fibras somatosensoriales. Tras penetrar en la órbita a través de la fisura orbitaria superior, el nervio oftálmico se divide en los nervios frontal, nasociliar y lagrimal. Proporcionando inervación sensitiva al párpado superior, la frente y cuero cabelludo, las cavidades sinusales esfenoidal, etmoidal y nasal, el contenido orbitario y la parte superior de la nariz (Pernkopf, 1980; Von Piekartz, 2007).
2. Rama maxilar superior (V2): Contiene fibras somatosensoriales. Esta rama sale del cráneo a través del agujero redondo y entra en la fosa pterigopalatina. El nervio maxilar inerva los huesos faciales y continuando en sentido anterior entra en la órbita a través de la fisura orbitaria inferior como nervio infraorbitario. El nervio proporciona inervación parasimpática a las glándulas lagrimales y salivales, al paladar duro, blando, encías y senos de la parte maxilar. También proporciona inervación sensitiva a los dientes en la mandíbula superior y a la piel en la parte media de la cara incluida la parte inferior de la nariz (Pernkopf, 1980; Von Piekartz, 2007).
3. Rama maxilar inferior o mandibular (V3): Esta es la más grande de las tres y la única que lleva fibras motoras voluntarias. Sale del cráneo a través del agujero oval y se divide en cuatro ramitas en la fosa infratemporal. Estas cuatro ramificaciones son el nervio auriculotemporal, alveolar inferior, lingual y bucal. El nervio auriculotemporal proporciona inervación a la piel de la región

temporal, incluido el lóbulo de la oreja, y la articulación temporomandibular (ATM). El nervio alveolar inferior entra en el conducto mandibular e inerva los dientes y encías de la mandíbula, la piel de la mejilla, la mucosa del labio inferior. El nervio lingual inerva los dos tercios anteriores de la lengua, el suelo de la boca y el periodonto lingual. El nervio bucal inerva la mucosa, y parte de las encías mandibulares. A nivel motor, inerva principalmente los músculos de la masticación: el músculo masetero, el temporal, pterigoideo medial y lateral, el milohioideo, fascículo anterior del músculo digástrico (Pernkopf, 1980; Von Piekartz, 2007).

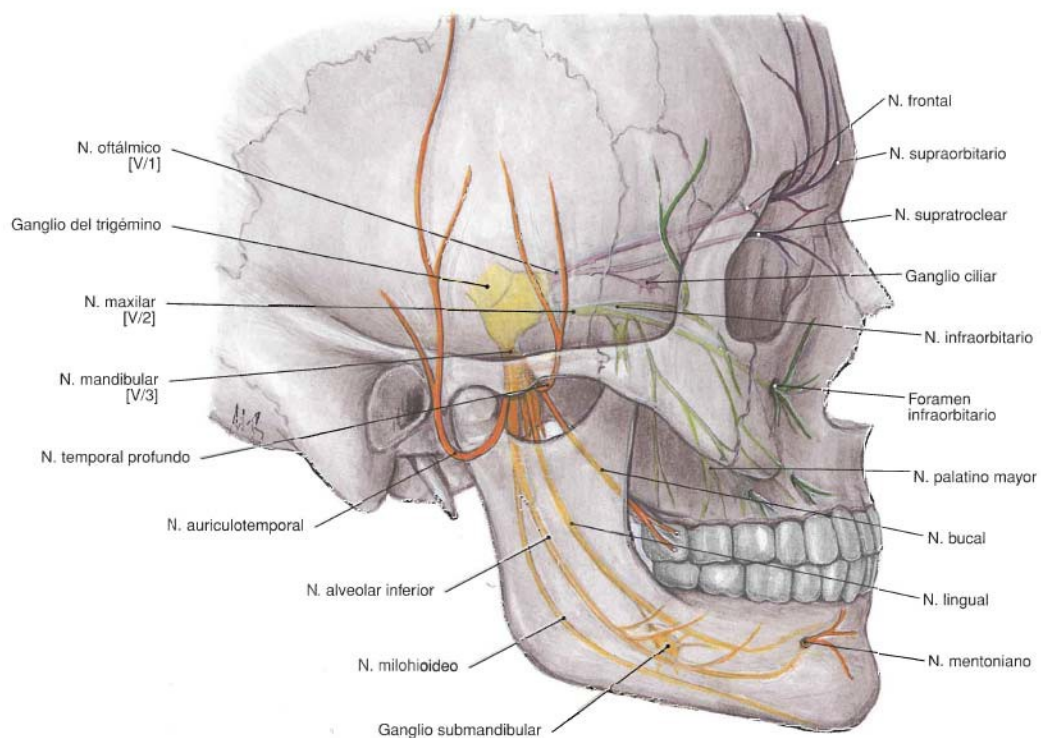


Figura 2. Representación gráfica del nervio trigémino. Con permiso de: Putz R, Pabst R. *Sobotta Atlas of Human Anatomy*. 22nd. Munich: ©Elsevier GmbH, Urban & Fischer; 2009. P.79.

Los estímulos dolorosos son transmitidos al SNC por el nervio trigémino (V) y, en menor medida, por el nervio facial (VII), glossofaríngeo (IX), vago (X) y las tres primeras raíces cervicales que inervan la parte posterior del cuero cabelludo. A nivel del tronco encefálico estos nervios suelen hacer sinapsis en el subnúcleo caudal del trigémino (SNCT) que posteriormente proyectarán al núcleo ventral posteromedial del tálamo y, finalmente, a la corteza somatosensorial donde se discrimina la ubicación, calidad, intensidad y duración de dicho estímulo (Lance, 2000).

b) **Complejo trigémino-cervical:**

El complejo trigémino-cervical (CTC) es un centro de procesamiento del dolor, formado por el SNCT y por los segmentos cervicales superiores (Bartsch & Goadsby, 2003a; Bartsch & Goadsby, 2003b; Goadsby, 2003; Akerman *et al.*, 2011), se ha evidenciado que su extensión llega hasta el segmento cervical C2-C3 (Strassman *et al.*, 1996). En el CTC se produce una convergencia de neuronas nociceptivas de segundo orden que reciben aferencias nociceptivas primarias trigeminales y de los tres primeros nervios cervicales (Nozaki *et al.*, 1992; Bartsch & Goadsby, 2003b; Piovesan *et al.*, 2003; Bartsch, 2005; Goadsby *et al.*, 2008). Este fenómeno de convergencia se ha evidenciado tanto en animales (Sessle *et al.*, 1986; Bartsch & Goadsby, 2003a) como en seres humanos (Piovesan *et al.*, 2001; Busch *et al.*, 2006).

EL CTC es el responsable de transmitir la información sensorial y la información nociceptiva de la región orofacial, parte superior del cuello y la cabeza hacia otros centros superiores como el tálamo, hipotálamo y la corteza sensorial primaria (Strassman *et al.*, 1996; Goadsby, 2002; Fusco *et al.*, 2003; Benjamin *et al.*, 2004; Cutrer, 2010). Contiene conexiones neurales con áreas del diencefalo y el tronco encefalo relacionadas con la modulación del dolor (Akerman *et al.*, 2011).

1.2 Procesos de sensibilización

1.2.1 Proceso de sensibilización periférica

Se define como una reducción en el umbral y una amplificación en la capacidad de respuesta de los nociceptores que se produce cuando los terminales periféricos de las neuronas sensoriales primarias de alto umbral están expuestas a mediadores inflamatorios en el tejido dañado (Chen *et al.*, 1999; Guenther *et al.*, 1999; Petho *et al.*, 2001; Hughes *et al.*, 2003).

Está ampliamente estudiado el hecho de que la sensibilización periférica es un fenómeno local y contribuye a la sensibilización del sistema nociceptivo provocando dolor e hipersensibilidad en las áreas donde se produce el daño tisular o la inflamación, conociéndose como hipersalgesia primaria (Latremoliere & Woolf, 2009; Nijs & Van Houdenhove, 2009; Nijs *et al.*, 2010). Este fenómeno representa una acción protectora por el cuerpo humano con el fin de evitar el uso de estructuras dañadas o lesionadas (Nijs *et al.*, 2010), al igual que ocurre con el dolor agudo (Woolf, 2004). Para convertirse en un proceso de sensibilización central es necesario una fuente de dolor permanente (Nijs & Van Houdenhove, 2009).

1.2.2 Proceso de sensibilización central

A diferencia de la sensibilización periférica, podemos decir que en la sensibilización central es el dolor crónico el encargado de producir cambios neuroplásticos sobre los mecanismos periféricos y centrales y podría ser el encargado de mantener la percepción

de dolor a pesar de la ausencia de un daño tisular o potencial (Merskey, 1986; Woolf, 2011), no presentando así la característica defensiva propia del dolor agudo.

Podría definirse como un aumento en la excitabilidad de las neuronas dentro del SNC, de modo que las entradas de los estímulos normales producen respuestas anormales (Woolf, 2004; Costigan *et al.*, 2009). Representando una ruptura en la relación estímulo-respuesta.

La sensibilización central o hiperalgesia secundaria, introduce otro punto de vista, donde el SNC puede cambiar, distorsionar o amplificar el dolor, produciendo alteraciones en el grado de dolor, la duración y la extensión, de manera que ya no refleja directamente las cualidades específicas de las respuestas a los estímulos nociceptivos (Latremoliere & Woolf, 2009; Woolf, 2011). La sensación dolorosa se extiende más allá del área de lesión y abarca zonas no afectadas por la lesión original. Este es un proceso más complejo si se compara con la sensibilización periférica ya que conlleva, de forma implícita, mecanismos centrales (Latremoliere & Woolf, 2009).

Desde un punto de vista clínico, la sensibilización central puede provocar un dolor espontáneo o persistente, disminución del umbral del dolor de manera que los estímulos que normalmente no producían dolor, ahora empiezan a resultar dolorosos (Alodinia) o que la capacidad de respuesta aumente de manera que los estímulos nocivos producen un dolor exagerado y prolongado en el tiempo (Hiperálgesia) (Filatova *et al.*, 2008). Se sugiere que los factores de sensibilización central junto con los factores psicológicos y somáticos, pueden ser los encargados de explicar la experiencia de dolor que padecen los sujetos con sensibilización central, siendo también estos factores los que retroalimentan al dolor crónico (Nijs *et al.*, 2010; Stuginski-Barbosa *et al.*, 2015).

1.3 Migraña

1.3.1 Definición y datos epidemiológicos

La Migraña, según la tercera clasificación de la *International Classification of Headache Disorders* (ICHD-III), se define como una cefalea primaria frecuente e incapacitante (Headache Classification Committee of the International Headache, 2013). Es un trastorno neurológico que afecta al 18.5% de la población general (Merikangas, 2013), caracterizado por ataques de dolor de cabeza, de tipo pulsátil, unilateral, agravado por la actividad física y puede durar desde unas pocas horas hasta unos días (Linde, 2006; Diener *et al.*, 2015). El dolor de cabeza puede ir acompañado de una variedad de síntomas autonómicos como náuseas, vómitos, congestión nasal, rinorrea, lagrimeo, ptosis, bostezo, alteración en el tránsito intestinal; síntomas cognitivos como falta de atención, dificultad para encontrar palabras, amnesia transitoria y síntomas sensoriales como fotofobia, fonofobia, osmofobia, sensibilidad muscular y/o alodinia cutánea (Silberstein, 1995; Lipton *et al.*, 2001b; Kelman & Tanis, 2006). La experiencia de estos síntomas sugiere que la migraña no es solo un dolor de cabeza.

Siguiendo la ICHD-III (Headache Classification Committee of the International Headache, 2013), la siguiente tabla muestra los diferentes tipos de migraña que existen en la actualidad (**Tabla 1**):

1. Migraña	
1.1	Migraña sin aura
1.2	Migraña con aura
1.2.1	Migraña con aura típica
1.2.2	Migraña con aura del tronco encefálico
1.2.3	Migraña hemipléjica
1.2.4	Migraña retiniana
1.3	Migraña Crónica
1.4	Complicaciones de la migraña
1.5	Migraña probable
1.6	Síndromes episódicos que pueden asociarse a la migraña

Tabla 1. Clasificación de las migrañas.

Aun sin ser una patología que cause mortalidad o importantes secuelas entre los sujetos que la sufren, estudios epidemiológicos han documentado la alta prevalencia de la migraña y el enorme impacto socioeconómico (cuidados médicos que requieren y disminución de la productividad del paciente en el ámbito laboral) y personal que conlleva (individuales, sociales y familiares) (Stovner *et al.*, 2007; Ambrosini *et al.*, 2015), llegando a ser el tercer trastorno más prevalente y la séptima causa de discapacidad en el mundo (Blumenfeld *et al.*, 2011; Headache Classification Committee

of the International Headache, 2013). En la actualidad, la prevalencia se ha estimado en un 14.7% (Javier Carod-Artal, 2014).

En España, un estudio realizado por Fernández de las Peñas en 2010 demostró que la prevalencia de la migraña es de 11.02% en los adultos. La migraña es más prevalente en el sexo femenino (18%) que en el masculino (6%) (Goncalves *et al.*, 2013b) y predomina entre los 25 y 55 años (Fernandez-de-las-Peñas *et al.*, 2010b; Goncalves *et al.*, 2013b). Está asociada a los sujetos con ingresos bajos, mala calidad de sueño, un peor estado de salud, depresión y otras comorbilidades como son el dolor crónico de cuello y el asma (Fernandez-de-las-Peñas *et al.*, 2010b; Blumenfeld *et al.*, 2011).

1.3.2 Migraña Crónica

De las diferentes tipologías descritas en la **Tabla 1**, nos centraremos en la migraña crónica que es la forma más incapacitante en la que se manifiesta la migraña (Merikangas, 2013). Es un tipo de migraña que se caracteriza por ser una cefalea que aparece durante 15 días o más al mes durante más de tres meses y que, al menos durante 8 días al mes, presenta características de cefalea migrañosa (Headache Classification Committee of the International Headache, 2013).

En los sujetos afectados de migraña crónica, es más común que el dolor sea bilateral en la región frontotemporal y que los síntomas asociados sean menos pronunciados que en la migraña episódica, la intensidad de la cefalea suele ser leve-moderada, con carácter sordo y opresivo (Spierings *et al.*, 1998; Krymchantowski & Moreira, 2001; Diener *et al.*, 2015).

Cada año un 2.5% de los sujetos con migraña episódica pasan a padecer migraña crónica (Bigal *et al.*, 2008b). Dicha transformación se realiza de forma gradual, pasando por un período intermedio en el que los ataques de migraña aumentan claramente en frecuencia para, finalmente, dar lugar a una situación donde se suceden más días padeciendo dolor que sin éste. En este sentido se han identificado varios factores que elevan significativamente el riesgo de cronificación, como la obesidad, trastornos del sueño, consumo excesivo de cafeína, enfermedades psiquiátricas, abuso de medicación, estatus socioeconómico bajo, lesión cervical, dolor, lesión facial o cervical, estrés, ansiedad, depresión, presencia de alodinia cútanea cráneofacial, TTM o aumento de los ataques de migraña (Scher *et al.*, 2008a; Lipton, 2011; Louter *et al.*, 2013). Cambios importantes en la vida como el divorcio, el matrimonio o cambios en la situación laboral también pueden aumentar el riesgo de transformar la migraña episódica en crónica (Scher *et al.*, 2008b).

La migraña crónica representa el 8% de los casos totales de migraña (Buse *et al.*, 2012). Es la cefalea más incapacitante de las cefaleas primarias (Lipton, 2011; Merikangas, 2013), es común, representa el diagnóstico clínico más común en las unidades de cefalea (Dodick, 2006), afecta a la calidad de vida relacionada con la salud del paciente, a sus actividades de la vida diaria y a la productividad en su puesto de trabajo (Diener *et al.*, 2012). Además, provoca un elevado coste al sistema sanitario (Diener *et al.*, 2012). Las estimaciones de la prevalencia a nivel mundial oscilan entre un 1% - 3% (Natoli *et al.*, 2010), y su incidencia ha sido estimada en un 2.5% anual (Lipton, 2011; Javier Carod-Artal, 2014). En España, la prevalencia de la migraña crónica es de 2.4% (Castillo *et al.*, 1999; Matias-Guiu *et al.*, 2011). La tendencia que sigue esta patología es aparecer en la adolescencia, establecer su pico máximo en la edad media y disminuir a partir de los 50 años (Buse *et al.*, 2012). Esta patología afecta mayoritariamente a las

mujeres, entre 18 y 49 años (Buse *et al.*, 2012), siendo un 80% más prevalente en el género femenino que en el masculino (Javier Carod-Artal, 2014). También se conoce que los sujetos con migraña crónica presentan mayor riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares o respiratorias (Lipton, 2011).

Es ampliamente aceptado que los sujetos con migraña crónica presentan mayor discapacidad que los afectados de migraña episódica. Un estudio demostró que, durante un periodo de seguimiento de tres meses, el 57% de los sujetos con migraña crónica, notificaban 5 días o más de ausencia al trabajo o a la escuela/instituto/universidad comparado con un 24% de los diagnosticados de migraña episódica. Además, el 58% de los sujetos con migraña crónica frente a los 18% con migraña episódica, obtuvieron una productividad reducida en las tareas del hogar, al menos, durante 5 días (Bigal *et al.*, 2008c).

Para que una migraña sea diagnosticada como crónica, deberá cumplir los siguientes criterios establecidos por la International Headache Society (IHS) en 2013 (Headache Classification Committee of the International Headache, 2013):

Criterios diagnósticos de la migraña crónica:

- A. Cefalea (tipo tensional o migrañoso) durante un periodo de 15 o más días al mes, y que, al menos durante 8 días al mes, presenta características de cefalea migrañosa.
- B. Aparece en un paciente que ha sufrido al menos cinco crisis que cumplen los siguientes criterios de la migraña con aura y sin aura:
 - ❖ Crisis de cefalea que duran entre 4 y 72h (no tratadas o tratadas sin éxito)
 - ❖ Durante la cefalea, al menos uno de los siguientes:
 - Náuseas y/o vómitos

- Fotofobia y fonofobia
- ❖ Aura que consiste en al menos uno de los siguientes, pero sin debilidad muscular:
- Síntoma visual completamente reversible, incluida las manifestaciones positivas (luces parpadeantes, puntos o líneas) o manifestaciones negativas (pérdida de visión).
 - Síntomas sensitivos completamente reversibles, incluidas manifestaciones positivas (pinchazos y punciones) o manifestaciones negativas (entumecimiento)
 - Trastornos difásicos del habla completamente reversibles
- ❖ Al menos dos de las siguientes:
- Síntomas visuales homónimos o síntomas sensitivos unilaterales
 - Al menos un síntoma de aura aparece gradualmente en 5 minutos o síntoma de aura diferente que aparecen en sucesión en 5 minutos.
 - Cada síntoma dura entre 5 y 60 minutos.
- C. Durante un período de 8 o más días al mes por espacio de más de 3 meses cumple cualquiera de los siguientes:
- ❖ Durante la cefalea, al menos uno de los siguientes:
- Náuseas y/o vómitos
 - Fotofobia o fonofobia
- ❖ La cefalea tiene al menos dos de las siguientes características:
- Localización unilateral
 - Carácter pulsátil

- Intensidad del dolor moderada o severa
 - Agravada por la actividad física habitual o hace que se evite
- ❖ Aura que consiste en al menos uno de los siguientes, pero sin debilidad muscular:
- Síntoma visual completamente reversible, incluida las manifestaciones positivas (luces parpadeantes, puntos o líneas) o manifestaciones negativas (pérdida de visión).
 - Síntomas sensitivos completamente reversibles, incluidas manifestaciones positivas (pinchazos y punciones) o manifestaciones negativas (entumecimiento)
 - Trastornos difásicos del habla completamente reversibles
- ❖ Al menos dos de las siguientes:
- Síntomas visuales homónimos o síntomas sensitivos unilaterales
 - Al menos un síntoma de aura aparece gradualmente en 5 minutos o síntoma de aura diferente que aparecen en sucesión en 5 minutos.
 - Cada síntoma dura entre 5 y 60 minutos.

D. Sin mejor explicación por otro diagnósticos de la ICHD-III

1.3.3 Fisiopatología de la migraña

Si nuestro objetivo es responder a la pregunta ¿por qué aparece la migraña? nos va a resultar complicado sintetizarlo en una respuesta clara. En los últimos años, se ha avanzado mucho en la fisiopatología de esta enfermedad y, actualmente, se puede

afirmar que es una enfermedad multifactorial, donde intervienen diversos factores que favorecen la aparición de las crisis de migraña.

Hasta este momento, se han desarrollado varias teorías para intentar entender los mecanismos de aparición de la migraña. Entre ellas destaca la teoría vascular y la neurógena.

En el 1660, Thomas Willis describió la fisiopatología de la migraña, haciendo especial hincapié en los **factores vasculares**. Su idea básica era que la migraña podría estar ocasionada por la vasodilatación dolorosa de los vasos sanguíneos de la cabeza (Isler, 1986).

Más tarde y siguiendo los pasos de Willis, en el 1938, Graham y Wolf defendieron que la producción de la cefalea era debida a una vasoconstricción inicial en las arterias intracraneales y una posterior vasodilatación de rebote en los vasos cerebrales y meníngeos. Siendo la vasodilatación la responsable de la aparición del dolor al provocar una estimulación de las fibras nerviosas sensitivas perivasculares (Graham & Wolff, 1938).

A modo de resumen, la teoría vascular podría dar respuesta a la calidad pulsátil del dolor, a su localización variada y justificar porque los sujetos sienten alivio con el uso de fármacos vasoconstrictores como los ergóticos o triptanes (Graham & Wolff, 1938; Tfelt-Hansen & Koehler, 2008).

Posteriormente, en 1941, se propuso la **teoría neurógena** de la migraña. Fue Lashley, un neuropsicólogo que padecía migrañas, quien elaboró esta teoría. Barajó la posibilidad de que la migraña se desencadenaba como consecuencia de ondas de excitación que se propagaban a lo largo del córtex visual a una velocidad de 3mm/minuto (Lashley, 1941). Tres años más tarde, en 1944, Leão añadió que el

desencadenamiento de la migraña con aura era consecuencia del fenómeno conocido y estudiado como “Depresión Cortical Propagada” (DCP) (Leao, 1944). Lo estudió en animales de experimentación y comprobó que existían ondas de actividad metabólica incrementada seguidas posteriormente por una depresión en dicha actividad, corroborando que se propagaban a lo largo de la corteza visual a una velocidad de 2-3mm/minuto hasta alcanzar la corteza sensoriomotora (Lashley, 1941; Dalessio, 1985). A medida que se propagaban dichas ondas, variaban las concentraciones extracelulares de iones y se liberaban sustancias como el ácido araquidónico, el glutamato, etc. que actuaban sobre los nociceptores silentes de las estructuras craneales sensibles al dolor. Dichos nociceptores respondían más bien poco a los estímulos dolorosos pero se activaban ante estímulos inflamatorios o químicos (Lashley, 1941; Leao, 1944).

En la actualidad, la teoría más aceptada es la que defiende la existencia de una **sensibilización del SNCT**, donde el peso fundamental viene dado por el SNC ya que presenta un rol fundamental en la aparición y desarrollo de los mecanismos implicados en las crisis de migraña (Ambrosini *et al.*, 2015).

Aunque la mayoría de los autores están de acuerdo con la existencia de factores desencadenantes como alimentos (chocolate, lácteos, bebidas alcohólicas), modificaciones del estilo de vida (estrés, alteraciones del ciclo sueño-vigilia, ejercicio extenuante), trastorno del ánimo (ansiedad, depresión), cambios climáticos (exposición a la luz intensa y calor excesivo) y cambios hormonales, todavía existe controversia sobre el inicio de las crisis de migraña (Sandor *et al.*, 2002; Ambrosini *et al.*, 2015). Varios son los autores que coinciden con una predisposición genética del individuo y un estado de hipersensibilidad del SNC (Sandor *et al.*, 2002; Linde, 2006).

Se conoce que, a través de los episodios repetitivos de activación trigeminal por un aumento de los ataques de migraña o por otros factores de riesgo, las vías del dolor pueden estar sensibilizadas, dando como resultado una hipersensibilidad central, un aumento de la excitabilidad y/o una disminución de los mecanismos inhibitorios del dolor (Lipton, 2009; Neblett *et al.*, 2013).

La alodinia cutánea es uno de los signos clínicos que presentan los sujetos con migraña crónica y es un marcador típico de la sensibilización central. Dicho signo es más frecuente en sujetos con migraña crónica y está correlacionado directamente con la duración y la frecuencia de los ataques de migraña (Louter *et al.*, 2013).

En la migraña crónica, la sensibilización periférica (sensibilización de las neuronas de primer orden) ocurre durante el ataque de migraña; nervios trigeminales y vasos sanguíneos son sensibilizados y dan como resultado el dolor punzante que se puede agravar con la actividad física. La sensibilización de las neuronas de segundo orden ocurre cuando la sensibilización se expande a las neuronas trigeminovasculares en el núcleo trigeminal espinal y causa hipersensibilidad del cuero cabelludo y alodinia cutánea. Finalmente, la sensibilización de las neuronas de tercer orden ocurre cuando la sensibilización se expande al tálamo, provocando alodinia en tronco y extremidades (Mathew, 2011; Javier Carod-Artal, 2014).

1.3.4 Zonas de activación cortical en la migraña crónica

Un estudio llevado a cabo por Schwedt *et al.* en 2015, cuyo objetivo era establecer parámetros objetivos para el diagnóstico de la migraña observó, mediante Resonancia Magnética Nuclear (RMN), el cerebro de sujetos con migraña crónica, episódica y

sujetos asintomáticos (Schwedt *et al.*, 2015). Cuando se compararon los cerebros de sujetos con migraña crónica y sujetos asintomáticos, se observaron cambios en la circunvolución supramarginal, temporal-transversa o de Heschi y temporal-superior; ínsula; área de Brodman (*pars opercularis* y *pars triangularis*); corteza orbito-frontal, entorrinal y parahipocampal; cuña; cíngulo; lóbulo paracentral y surco calcarino (Schwedt *et al.*, 2015) (**Figura 3**).

Otros estudios de RMN realizados durante los años 1995 y 2004, detectaron que las zonas del tronco encéfalo activadas en la migraña son la sustancia gris periacueductal, el Locus Coeruleus y el Núcleo dorsal del Rafe situados en el hipotálamo (Weiller *et al.*, 1995; Bahra *et al.*, 2001; Welch, 2003; del Rio & Linera, 2004; Maniyar *et al.*, 2014). Estos autores alertaron de una disfunción en el área del tronco encéfalo que participa en el control central de la nocicepción. Esta zona es la encargada de la modulación sensitiva de los aferentes craneofaciales y de facilitar la activación y sensibilización central de las neuronas del SNCT, decreciendo su función inhibitoria durante las crisis migrañosas. En el estudio desarrollado por Weiller en 1995, donde se empleaba la tomografía por emisión de positrones, se sugirió que la disfunción más prematura durante los ataques de migraña se encontraba en la sustancia gris periacueductal (cuya función principal es la de elaborar una respuesta adecuada a los diferentes estímulos dolorosos) (Weiller *et al.*, 1995), la cual alberga en su interior al Núcleo dorsal del Rafe (contiene altas concentraciones de serotonina) y el Locus Coeruleus (conformado por elevadas concentraciones de noradrenalina). De ahí la importancia de la correlación que se establece entre la migraña, la ansiedad, la depresión, el estrés (Astonjones & Bloom, 1981; Sullivan *et al.*, 1999; Covenas *et al.*, 2001).

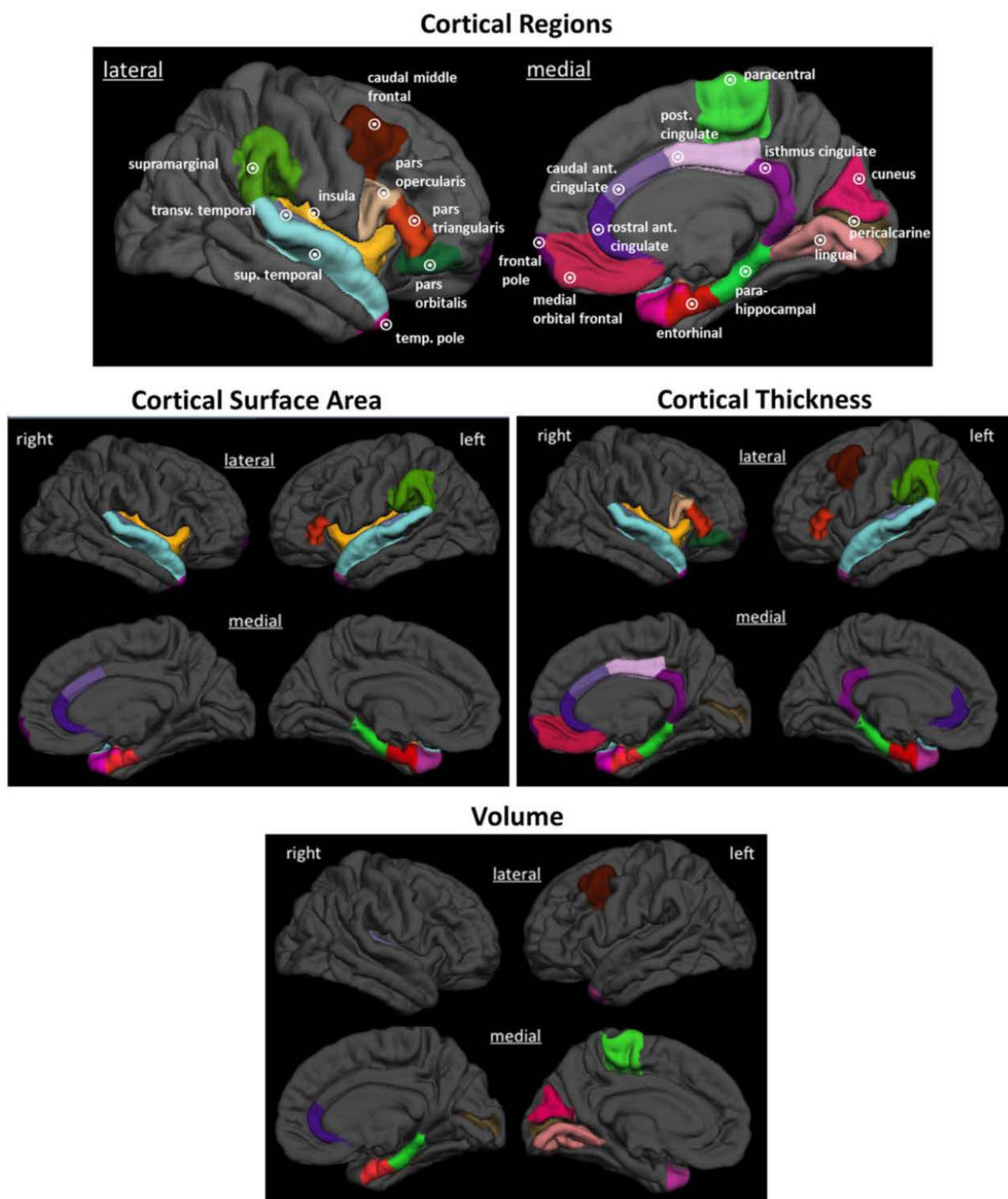


Figura 3. Zonas de activación del cerebro en sujetos con migraña crónica vs sujetos asintomáticos. Con permiso de: Schwedt, T.J., Chong, C.D., Wu, T., Gaw, N., Fu, Y. & Li, J. (2015) Accurate Classification of Chronic Migraine via Brain Magnetic Resonance Imaging. *Headache*, **55**, 762-777.

1.3.5 Tratamiento

Muchas veces los sujetos con migraña no obtienen un diagnóstico acertado desde el primer momento, lo cual ya dificulta la elección del tratamiento óptimo para el paciente (Lipton *et al.*, 2001a).

Actualmente, no existe un tratamiento definitivo para la migraña, pero sí que se ha avanzado en cuanto a la investigación científica de éstos para controlar adecuadamente la sintomatología que la migraña provoca y mejorar así la calidad de vida relacionada con la salud del paciente (Ambrosini *et al.*, 2015).

La migraña es un trastorno complejo que requiere un tratamiento multidisciplinar en el que se incluya la identificación y manejo de los factores de riesgo, control de los fármacos utilizados para minimizar los efectos secundarios, establecer tratamiento psicológico e iniciarse en el tratamiento no farmacológico con el objetivo de disminuir la frecuencia de los ataques.

Desde el punto de vista terapéutico, el abordaje de la migraña se puede clasificar en farmacológico y no farmacológico.

a) **Tratamientos farmacológicos:**

➤ Tratamiento Abortivo:

Se toman durante el comienzo de la crisis o justo antes de que empiece, con la intención de detener la crisis. Los principales objetivos son aliviar rápidamente (<2h) la cefalea sin recidiva, causando los mínimos o ningún efecto adverso, restaurar la función y

reducir la ingesta de medicamentos adicionales (Diamond & Cady, 2005). Muchos de estos tratamientos no solo alivian la cefalea sino que también actúan sobre los síntomas asociados, como pueden ser las náuseas (Goadsby *et al.*, 2002).

La primera línea de tratamiento está formada por los analgésicos y antiinflamatorios, relativamente baratos y seguros. Los sujetos que no responden a este tratamiento, pasan a la siguiente línea con un fármaco más específico, un triptano por ejemplo, hasta que se obtiene un resultado satisfactorio. Éstos últimos se han convertido en el tratamiento de elección para aliviar el dolor y los signos asociados (Silberstein & Consortium, 2000).

1. Los analgésicos y AINEs inespecíficos son buenas alternativas de primera línea en el tratamiento agudo de la migraña, cuyos efectos adversos son: la mayoría pueden obtenerse sin receta médica, las posologías y la duración de tratamiento es frecuentemente inadecuada, provocando así el fracaso terapéutico, consumo excesivo de medicación y riesgo de padecer efectos adversos graves (Goadsby *et al.*, 2002; Morillo, 2004; Diener *et al.*, 2005).
2. Los triptanos, agonistas selectivos del receptor 5-HT, se han convertido en el fármaco de elección cuando se requiere una disminución del dolor y de los signos asociados (Silberstein & Consortium, 2000). Entre los triptanos, destaca el Sumatriptán que es un fármaco que se puede encontrar en diferentes preparados, como orales, intranasales y subcutáneos (Goadsby *et al.*, 2002).

También se encuentran en este grupo de fármacos el Zolmitriptán, Naratriptán, Eletriptán, Rizatriptán, Zolmitriptán, Almotriptán y Frovatriptán (Tfelt-Hansen *et al.*, 2000).

Los efectos adversos son comunes en todos los triptanos: mareo, somnolencia, náuseas, astenia, síntomas torácicos y parestesias (Ferrari *et al.*, 2001; Goadsby

et al., 2002). En el Sumatriptán, se ha registrado una sensación de opresión torácica que afectan al 3-5% (Dahlof *et al.*, 1994) de los sujetos, estos síntomas se parecen al dolor de infarto de miocardio, pero no se acompañan de cambios en el electrocardiograma (Dahlof & Mathew, 1998). Aunque esta medicación tiene una relación riesgo-beneficio aceptable, está contraindicado administrarlo en sujetos con enfermedad arterial coronaria (Welch *et al.*, 2000; Dahlof *et al.*, 2002; Goadsby *et al.*, 2002)

➤ Tratamiento Profiláctico o Preventivo:

Los objetivos del tratamiento preventivo son reducir la frecuencia, la intensidad y la duración de las crisis, aumentar la respuesta al tratamiento de las crisis agudas y reducir la incapacidad (Ramadan *et al.*, 1997; Ramadan, 2004). El objetivo de esta medicación es suprimir esa hiperexcitabilidad neuronal y reforzar los mecanismos antinociceptivos (Ramadan, 2004). Dicha medicación se toma diariamente.

Está indicado cuando el paciente sufre 4 o más crisis mensuales, ≥ 2 crisis/mes que inducen incapacidad durante ≥ 3 días, la contraindicación o ineficiencia de los tratamientos abortivos y/o el uso de medicamentos abortivos más de dos veces a la semana (Silberstein & Consortium, 2000; Silberstein *et al.*, 2000; Ramadan, 2004).

La elección de la medicación está influenciada por las contraindicaciones médicas, posibles efectos adversos y la necesidad de tratamiento de los trastornos asociados, además del elevado coste que conlleva este tipo de tratamiento (Ramadan *et al.*, 1997; Silberstein & Goadsby, 2002). Otro de los inconvenientes que presenta este tipo de tratamiento es que el paciente debe permanecer entre 2-6 meses en estado de prueba hasta conseguir la dosis exacta y el efecto terapéutico deseado.

Entre la medicación más utilizada en este grupo de tratamiento, destacan los betabloqueantes adrenérgicos, antidepresivos tricíclicos y los antiepilépticos ya que 2/3 de los sujetos experimentan una disminución de la frecuencia de la cefalea (aproximadamente del 50%) aunque acompañada de efectos adversos significativos (Goadsby, 2005)

1. Betabloqueantes adrenérgicos (ej: Propanol), es la clase de fármacos más usada en la profilaxis de la migraña (Loder & Biondi, 2005). Como efectos adversos, destaca la astenia, depresión, náuseas, mareo, insomnio, bradicardia, hipotensión y dispepsia y las contraindicaciones son asma, insuficiencia cardíaca, depresión y la diabetes de Raynaud (Silberstein & Goadsby, 2002).
2. Antidepresivos tricíclicos (ej: Amitriptilina), los efectos sedantes que presenta este tipo de medicación es lo que la hace buena alternativa para los sujetos que presentan alteraciones del sueño, asociado con depresión y ansiedad (Tomkins *et al.*, 2001). Los efectos secundarios que presenta son sedación, aumento de peso, boca seca, visión borrosa, estreñimiento y retención urinaria. En cuanto a las contraindicaciones, destaca la manía, retención urinaria y bloqueo cardíaco (Bulut *et al.*, 2004).
3. Antiepilépticos (ej: Valproato sódico, topiramato), estos fármacos se utilizan para la prevención de la migraña (Chronicle & Mulleners, 2004; Young *et al.*, 2004). Los efectos adversos característicos son náuseas, vómitos, molestias digestivas, astenia, temblor, aumento de peso, mareo y más concretamente del topiramato son la disminución de peso, anorexia, parestesias, alteraciones en el gusto y del lenguaje (Diener *et al.*, 2007; Silberstein *et al.*, 2007). Las contraindicaciones son hepatopatía y trastornos hemorrágicos (Chronicle & Mulleners, 2004).

➤ Toxina botulínica:

El tratamiento con toxina botulínica tipo a (TxBa) lo introdujo Binder, un otorrinolaringólogo que trataba a sus sujetos con TxBa por motivos estéticos y descubrió que los sujetos migrañosos tenían menos cefaleas, realizó un estudio retrospectivo y, aunque no todos los sujetos incluidos en el estudio presentaban un diagnóstico homogéneo, aproximadamente el 50% sintió alivio total de las cefaleas durante aproximadamente 4 meses, el 30% refirió una mejoría parcial, señalando la mejoría a las 2h de la inyección (Binder *et al.*, 2000).

Actualmente, la TxBa, se ha establecido como un vehículo de tratamiento para el alivio del dolor asociado a diferentes condiciones.

Está indicada para la profilaxis de las cefaleas en sujetos con migraña crónica (Proietti Cecchini & Grazi, 2014), y se ha utilizado en gran medida para el tratamiento de trastornos asociados con aumento del tono muscular y actualmente se utiliza también para el tratamiento de la migraña crónica refractaria (Blumenfeld *et al.*, 2010).

De la TxBa se conoce la capacidad para bloquear la señalización en la unión neuromuscular, induciendo una parálisis muscular. Se cree que inhibe la sensibilización de las fibras periféricas sensoriales del trigémino, que a su vez modula la actividad de las neuronas e indirectamente conduce a la inhibición de la cefalea migrañosa (Aoki, 2005; Gazerani *et al.*, 2006)

En la literatura científica encontramos controversia sobre el uso y la aplicación de la TxBa en sujetos diagnosticados de migraña.

Existe evidencia científica que pone en duda los resultados de la aplicación de TxBa de manera que su uso en la migraña no está claro.

El grupo de investigación de Evers estudió tres grupos de sujetos con migraña; a dos grupos se les administraba dosis y localización diferente y un grupo fue placebo. No se obtuvieron diferencias significativas entre los grupos (Evers *et al.*, 2004).

Otro estudio realizado en 2007, demostró que la administración de TxBa producía efectos secundarios en el 47% de los sujetos afectados de migraña crónica incluidos en el estudio. La debilidad muscular fue el efecto secundario más frecuente registrado (Saper *et al.*, 2007).

Finalmente, también se han notificado beneficios de esta práctica clínica. Algunos estudios (Mathew *et al.*, 2005; Freitag *et al.*, 2008) muestran una respuesta positiva de la TxBa en sujetos con migraña crónica diaria.

Tratamiento Farmacológico

Tratamiento abortivo	Analgésicos
	Aine's inespecíficos
	Triptanos
Tratamiento preventivo	Betabloqueantes adrenérgicos
	Antidepresivos tricíclicos
	Antiepilépticos
Toxina Botulínica tipo A	

Tabla 2. Resumen de los tratamientos farmacológicos actuales administrados a los sujetos con migraña.

b) Tratamiento no-farmacológico:

En muchos casos los tratamientos farmacológicos demuestran ser ineficaces, inapropiados o inadecuados para un número considerable de sujetos. En la actualidad, los sujetos demandan terapias alternativas a las tradicionales por lo que las terapias no farmacológicas están emergiendo para el tratamiento de dichos sujetos que prefieren sentirse parte activa en su tratamiento.

Actualmente estas terapias se consideran primera opción para los sujetos que necesitan un tratamiento preventivo, se pueden utilizar como único tratamiento o combinado con el tratamiento farmacológico de base (Linde, 2006) (**Tabla 3**).

Las terapias no farmacológicas que más se han estudiado en las últimas décadas son:

Tratamientos no-farmacológicos
Fisioterapia
Ejercicio aeróbico
Educación
Tratamientos psicológicos
Homeopatía
Acupuntura
Neuroestimuladores

Tabla 3. Resumen de los tratamientos no-farmacológicos actuales administrados a los sujetos con migraña.

1.3.6 Fisioterapia y migraña

Algunas de las terapias físicas como la manipulación o movilización espinal, las intervenciones en el tejido blando, el ejercicio terapéutico y las terapias con agujas se han postulado como opciones de tratamiento efectivas para el manejo de las cefaleas y, más concretamente, para las migrañas.

Varios estudios sugieren que la fisioterapia aplicada mediante técnicas de terapia manual (movilizaciones o manipulaciones) a nivel cervical aporta mejorías estadísticamente significativas a los sujetos afectados de migraña con respecto a la intensidad y la frecuencia de las cefaleas (Hernandez-Reif *et al.*, 1998; Tuchin *et al.*, 2000; Chaibi *et al.*, 2011; Chaibi *et al.*, 2015). Entre las diferentes técnicas de terapia manual propuestas para el tratamiento de los diferentes tipos de cefaleas, las manipulaciones o movilizaciones cervicales son las más usadas por los fisioterapeutas (Grant & Niere, 2000).

En 2004, una revisión sistemática llevada a cabo por Bronfort *et al.*, destacó que el efecto de las manipulaciones o movilizaciones espinales en sujetos con migraña, presentaba un efecto beneficioso a corto plazo (Bronfort *et al.*, 2004). Otro estudio más antiguo, realizado en 1998, evidenció que el tratamiento de sujetos con manipulaciones cervicales comparado con un grupo que recibía tratamiento con amoxicilina, obtuvo efectos de magnitud similar y sin causar, a penas, efectos adversos (Nelson *et al.*, 1998).

Otras investigaciones más recientes, afirman que el uso aislado de la manipulación espinal no encuentra beneficios en sujetos con migraña (Posadzki & Ernst, 2011). Sin embargo, otro estudio, concluyó que la manipulación espinal junto con masaje de tejido

blando puede llegar a ser igual de efectiva que el propanol o topiramato como tratamiento profiláctico durante los ataques de migraña (Chaibi *et al.*, 2011).

Otra de las terapias usadas en el tratamiento de los diferentes tipos de cefaleas es el ejercicio aeróbico (Varkey *et al.*, 2011; Gil-Martinez *et al.*, 2013) y/o terapéutico (Daenen *et al.*, 2015).

Parece ser que la hipoalgesia inducida por el ejercicio está relacionada con la activación de las vías descendentes inhibitorias (Vaegter *et al.*, 2014), estando en línea con los autores que sugieren que el tratamiento de las cefaleas debe extenderse más allá mediante la incorporación de estrategias dirigidas a normalizar la excitabilidad del SNC (Fernandez-de-Las-Peñas & Courtney, 2014). El ejercicio terapéutico dirigido a la región craniocervical ha demostrado reducir la frecuencia, la intensidad y la duración de la cefalea tensional (van Ettehoven & Lucas, 2006).

Otro estudio realizado en 2012 en sujetos con diferentes tipos de cefalea, dolor cervical y de hombro, donde la intervención era un programa de tratamiento activo (ejercicios sobre los hombros, cervicales, ejercicios de relajación) y educación (reducir las actividades mecánicas repetitivas, denominadas parafunciones, e hiperfunciones de la musculatura craneofacial y cervical durante el día), comparado con un grupo control, se obtuvieron mejoras significativas. Demostró que con técnicas de bajo coste y de baja intensidad se puede disminuir el dolor de cabeza, de cuello y de hombro en sujetos con cefaleas (Mongini *et al.*, 2012).

Todos los tratamientos físicos estudiados en sujetos con migraña se han dirigido a la región cervical, ya que, como hemos comentado anteriormente, existe una relación anatomo-fisiológica de gran relevancia. Asimismo, el dolor que se produce en la cabeza puede estar causado y/o perpetuado por tejidos blandos, estructuras óseas de la cabeza,

cuello o la parte superior del cuerpo (Biondi, 2005). Otro autor sugiere que se debe aplicar tratamiento sobre la zona cervical debido a que la mayoría de los sujetos que presentan algún tipo de cefalea presentan, además, dolor en esta región que se asocia con la elevada sensibilidad pericranial que caracteriza a los sujetos adultos con migraña (Ashina *et al.*, 2015).

Cabe destacar que los tratamientos que combinan tanto educación, terapia manual y ejercicio terapéutico presentan más beneficios aplicados de forma conjunta que de forma aislada en sujetos con cefalea cervicogénica, cefalea tensional o migrañas (Biondi, 2005).

Como alternativa al tratamiento no farmacológico conservador, encontramos las terapias invasivas como la punción seca o la acupuntura. Son una de las técnicas más usadas entre los terapeutas y han demostrado que pueden presentar leves efectos adversos (Fernández-de-las-peñas & Cuadrado, 2015).

A modo de conclusión; varias revisiones sistemáticas deducen que, tanto la terapia manual como el ejercicio terapéutico son herramientas efectivas en la reducción de la ingesta de medicación, disminución de la frecuencia e intensidad de la cefalea y mejora de la calidad de vida en sujetos afectados de migraña y cefalea tensional (Gil-Martinez *et al.*, 2013; Beltran-Alacreu *et al.*, 2015; Luedtke *et al.*, 2016) Asimismo, son tratamientos seguros, de bajo coste, con beneficios para el paciente y que no presentan efectos adversos (Gil-Martinez *et al.*, 2013; Luedtke *et al.*, 2016).

Cada vez son más los estudios que defienden un abordaje terapéutico de las cefaleas a través de un modelo multidisciplinar, donde la figura del fisioterapeuta es de gran relevancia, interviniendo de manera directa y con el objetivo de eliminar o reducir los

posibles factores contribuyentes que están perpetuando y/o agravando los diferentes tipos de cefalea (Gaul *et al.*, 2015).

1.4 Trastornos temporomandibulares (TTM)

1.4.1 Definición, etiología y prevalencia de los TTM

Los TTM se encuentran descritos como “*un término colectivo que abarca una serie de problemas clínicos que implican a la musculatura masticatoria, la ATM y estructuras asociadas, o ambos*” (Okesson, 1996). De Bont en 1997, completa la definición anterior diciendo que “*en ausencia de otra patología, como trastornos auditivos, tumor faríngeo o infección dental*”(deBont *et al.*, 1997). Es también conocido como disfunción craneomandibular y es uno de los trastornos craneofaciales más frecuentes (Kraaijenga *et al.*, 2014). La etiología del TTM puede ser multifactorial, a nivel físico puede aparecer por un traumatismo directo, espasmos musculares, maloclusión crónica, bruxismo o rechinar; a nivel bioquímico, puede aparecer por déficits vitamínicos y, también puede ser debido a los factores psicológicos, entre los que destaca la ansiedad, el estrés y la depresión (Cuccia *et al.*, 2010). Los factores anteriormente comentados pueden ser el foco de origen de la patología o pueden estar perpetuándola (Tuncer *et al.*, 2013). Se acepta que el TTM es un fenómeno biopsicosocial, entendido como una experiencia personal que implica aspectos biológicos, componentes emocionales y psicológicos (Costa *et al.*, 2015).

Los TTM son una condición craneofacial frecuente, con una prevalencia elevada desde los 20 a los 45 años de edad y es, entre 3 y 5 veces, más frecuente en mujeres que en hombres (Velly *et al.*, 2003; Maluf *et al.*, 2010). Más del 70% de la población adulta ha sufrido, al menos, un síntoma de TTM (muscular o articular) (Maluf *et al.*, 2010) y se considera una enfermedad común entre los sujetos (Cuccia *et al.*, 2010).

1.4.2 Clasificación y epidemiología de los TTM

Los TTM se pueden clasificar como trastornos musculares, cuando los factores musculares son los responsables del dolor del paciente, y articulares (artralgia, artritis o artrosis) cuando los síntomas están provocados por una enfermedad degenerativa de la ATM (Capellini *et al.*, 2006). En un ámbito más científico, para clasificar los diferentes tipos de TTM, se utiliza el *Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders* (RDC/TMD) y se clasifican en tres grupos diferentes (Dworkin & Leresche, 1992) (**Tabla 4**):

Clasificación de los TTM	
Grupo I	Trastornos de tipo miofacial, dolor miofascial y/o dolor miofascial con limitación de la apertura mandibular.
Grupo II	Desplazamiento discal con reducción, desplazamiento discal sin reducción y con o sin limitación de la apertura.
Grupo III	Artralgia, osteoartrosis y osteoartritis.

Tabla 4. Clasificación de los TTM según la RDC/TMD (Dworkin & Leresche, 1992).

Los TTM pertenecientes al grupo I son los más frecuentes entre la población general ya que afectan al 45.3% de los sujetos; los del grupo II afectan al 41.1% de sujetos y, finalmente, los menos frecuentes son los TTM que se agrupan en el grupo III, puesto que son padecidos por un 30.1% de la población (Manfredini *et al.*, 2011).

1.4.3 Características clínicas de los TTM

Entre los síntomas más característicos se encuentra el dolor o sensibilidad en la musculatura masticatoria, en la región del pterigoideo lateral, masetero o temporal y, en menor medida, el esternocleidomastoideo, digástrico, suboccipitales y escalenos (Okesson, 1996); ruidos articulares y limitación de la movilidad mandibular (deBont *et al.*, 1997). En los músculos citados anteriormente, puede aparecer dolor que surge a partir de una fatiga postural o como resultado de las parafunciones, como mascar chicle, masticar alimentos duros, conversaciones prolongadas, bruxismo nocturno o diurno, traumatismo directo, apertura bucal exagerada durante el bostezo, rechinar dental, respirador bucal, morder el labio o, durante la infancia, haber sido fiel al chupete o al pulgar (Simons *et al.*, 1998). En menor medida también puede aparecer tininnitus, cambios visuales, baja calidad del sueño, energía baja y cefaleas que incluyen dolor en zona frontal, temporal, parietal y occipital (Kraaijenga *et al.*, 2014).

1.4.4 TTM miofascial

Como se ha visto anteriormente, el TTM más común es el de tipo miofascial cuyo dolor se localiza principalmente en la musculatura masticatoria y se caracteriza por presentar

dolor durante la función, dolor a la palpación, aumento de la actividad eléctrica muscular y presencia de puntos gatillo (Maluf *et al.*, 2010). Este tipo de TTM también presenta la característica de padecer una sensibilización a nivel central (Yunus, 2007).

El TTM de tipo muscular crónico está asociado con una disfunción general del sistema nociceptivo central, una hiperexcitabilidad neuronal y una disfunción de las vías descendentes inhibitorias del dolor (Maixner *et al.*, 1998; Turp *et al.*, 1998). La presencia de sensibilización central en sujetos con dolor músculo-esquelético implica un aumento de complejidad del cuadro clínico así como la disminución de las probabilidades para que el resultado de tratamiento sea favorable (Nijs & Van Houdenhove, 2009; Nijs *et al.*, 2010).

Los sujetos que presenta un TTM de origen miofascial, presentan hipersensibilidad a estímulos de dolor mecánicos, muestran menores índices de umbrales de dolor a la presión en la musculatura craneofacial, tanto en la parte dolorosa como la asintomática, cuando se compara con un grupo control (Carlson *et al.*, 1998).

1.4.5 Tratamiento de los TTM

Los principales objetivos de tratamiento en los TTM son: disminución del dolor, mejorar/restaurar el funcionamiento normal de la musculatura masticatoria y reducir la inflamación. Para conseguir dichos objetivos, se han descrito diferentes técnicas conservadoras y/o invasivas. Entre las técnicas invasivas destaca la acupuntura, la punción seca, tratamientos odontológicos y maxilofaciales como la cirugía o reequilibrio oclusal. Por otra parte, la terapia no invasiva, engloba los tratamientos farmacológicos, férulas de descarga, fisioterapia, osteopatía, relajación y meditación,

educación del paciente y tratamientos conductuales (Cuccia *et al.*, 2010; Tuncer *et al.*, 2013).

Una de las disciplinas más utilizada es la fisioterapia que se ha establecido como una vía de tratamiento entre los profesionales que tratan este tipo de patologías ya que, desde esta disciplina, se pueden abordar los diferentes objetivos planteados para mejorar la calidad de vida relacionada con la salud de los sujetos. Técnicas como la electroterapia (diatermia, onda corta, ultrasonidos, biofeedback, microonda, láser y estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (TENS)), ejercicio terapéutico dirigido a la musculatura cervical o masticatoria y técnicas de terapia manual (McNeely *et al.*, 2006) se usan para aliviar o disminuir los dolores musculoesqueléticos que presenta el paciente, disminuir la inflamación, y restaurar la función motora oral normal y mantener la sinovial articular cuando aparece disminución del rango de movimiento (ROM) (Sturdivant & Fricton, 1991; Cuccia *et al.*, 2010; Kraaijenga *et al.*, 2014).

La evidencia científica sugiere que la terapia manual junto con los estiramientos estáticos disminuye el dolor de la ATM, las cefaleas y el bruxismo (Maluf *et al.*, 2010). Otros estudios sugieren una mejoría de signos y síntomas clínicos subjetivos del TTM después del tratamiento con terapia manual (Chiba & Echigo, 2005; Furto *et al.*, 2006).

Un ensayo clínico aleatorizado, publicado en 2013, donde se comparaba el tratamiento del TTM utilizando ejercicio terapéutico vs terapia manual y ejercicio terapéutico, demostró que es más efectiva la terapia combinada para disminuir el dolor y el aumento de la apertura bucal máxima que el uso único del ejercicio terapéutico (Tuncer *et al.*, 2013). En los TTM es evidente que los ejercicios realizados en la ATM y región orofacial son efectivos para el manejo de estos trastornos (Michelotti *et al.*, 2005; Wirianski *et al.*, 2014).

También se ha manifestado que la terapia manual junto con los ejercicios terapéuticos a domicilio aportan más beneficios a los sujetos con TTM que solo ejercicios a domicilio, llegando a disminuir el dolor y aumentar la apertura bucal libre de dolor (Moraes *et al.*, 2013; Tuncer *et al.*, 2013). Otro estudio realizado en 2009 valoró los efectos de la terapia manual y de los ejercicios dirigidos a la región cervical en sujetos con TTM de tipo miofascial y demostró que pueden ser beneficiosos en la disminución del dolor facial, aumento de los Umbrales de Dolor a la Presión (UDP) en la musculatura masticatoria y aumentando también la apertura bucal libre de dolor (La Touche *et al.*, 2009).

En cuanto al tratamiento del TTM de tipo miofascial, en muchas ocasiones, se aborda desde un punto de vista multidisciplinar ya que, como se ha comentado anteriormente, es un síndrome complejo, caracterizado por dolor crónico y de etiología multifactorial. Los tratamientos conservadores son el tratamiento de elección en estos casos. Un tratamiento tipo utilizado en estos casos podría estar formado por fisioterapia, farmacología, aplicación de férulas de descarga y cuidados dentales si son necesarios (Kraaijenga *et al.*, 2014).

Una revisión sistemática reciente concluye que, aunque los estudios científicos disponibles en las bases de datos son de baja calidad metodológica, los ejercicios terapéuticos y la terapia manual son técnicas seguras y sencillas, que presentan beneficios para los sujetos con TTM. Parece ser que los ejercicios, tanto activos como pasivos, de mandíbula; ejercicios cervicales y posturales han demostrado efectos favorables para este tipo de sujetos (Armijo-Olivo *et al.*, 2016).

1.5 Migraña crónica y TTM

1.5.1 Relación entre la migraña crónica y los TTM

La migraña y los TTM de carácter crónico son condiciones altamente prevalentes entre la población general y cursan con características similares (Ciancaglini & Radaelli, 2001; Lipton *et al.*, 2007; de Godoi Goncalves *et al.*, 2010; Okeson & de Leeuw, 2011) además de presentar interacciones cognitivas, emocionales y conductuales (Giannakopoulos *et al.*, 2010; Costa *et al.*, 2015; Kaiser *et al.*, 2015). Estas patologías pueden causar cefalea y/o dolor facial y suelen estar asociadas con el desarrollo de alodinia craneofacial durante los momentos de máximo dolor. Como se ha comentado en apartados anteriores, la alodinia es la manifestación clínica más evidente de que existe un proceso de sensibilización central en los sujetos que presentan ambos trastornos de forma simultánea (Watts *et al.*, 1986; Dworkin & Leresche, 1992; Fernandez-de-las-Peñas *et al.*, 2008; Ashina *et al.*, 2010; Bevilaqua-Grossi *et al.*, 2010). La aparición de estas patologías de forma combinada afecta, mayoritariamente, al género femenino (Lipton *et al.*, 2007; Goncalves *et al.*, 2010; Speciali & Dach, 2015) y provoca un gran impacto socioeconómico, personal, de discapacidad y una notable disminución de la calidad de vida relacionada con la salud del paciente (Blumenfeld *et al.*, 2011; Levin, 2013). Además de la sintomatología física característica que presentan, también se encuentran factores psicológicos. En los TTM donde la sintomatología más características es el dolor en la musculatura masticatoria, en la ATM y/o en estructuras adyacentes (Speciali & Dach, 2015), se ha demostrado que los sujetos sufren más estrés, depresión y ansiedad que sujetos asintomáticos (Jones *et al.*, 1997; List *et al.*, 2001; Giannakopoulos *et al.*, 2010). Estos sujetos también presentan mayores niveles de catastrofización ante el dolor (Costa *et al.*, 2015). En los sujetos con migraña crónica,

donde el síntoma más característico es la cefalea (Diener *et al.*, 2012; Headache Classification Committee of the International Headache, 2013) se encuentran altos niveles de ansiedad y depresión (Tarantino *et al.*, 2013).

Se sugiere que existe una relación entre las cefaleas primarias y los TTM (Goncalves *et al.*, 2010; Romero-Reyes & Uyanik, 2014) y la severidad de los TTM puede correlacionarse con la severidad de la cefalea migrañosa (Goncalves *et al.*, 2013b). Estudios epidemiológicos han demostrado que los TTM son una sintomatología común entre los sujetos con migraña y, en estos estudios, se ha observado que la prevalencia de la migraña aumenta en sujetos con TTM (Franco *et al.*, 2010; Goncalves *et al.*, 2010) comparado con grupos control (Ciancaglini & Radaelli, 2001). Además, los signos y síntomas de TTM son más frecuentes en sujetos con migraña crónica que en sujetos con otro tipo de cefalea (Fragoso *et al.*, 2010; Franco *et al.*, 2010). Estudios previos, han manifestado que la cefalea primaria y los TTM están asociados, considerándose entidades distintas que actúan una sobre la otra, perpetuando y agravando los factores (Franco *et al.*, 2010). En otro estudio se observa que la migraña y los TTM frecuentemente se encuentran en la misma persona (Liljestrom *et al.*, 2008; Speciali & Dach, 2015). La evidencia científica actual sugiere que los TTM pueden ser un factor de riesgo en el aumento de la frecuencia de las cefaleas en sujetos con migraña crónica (Bigal *et al.*, 2008a; Goncalves *et al.*, 2011). El tipo de TTM más frecuente encontrado en sujetos con migraña crónica es el TTM miofascial (Goncalves *et al.*, 2013b), afirmación que corrobora otro estudio que sugirió que la asociación entre migraña y TTM era más fuerte cuando el TTM era de tipo muscular (Goncalves *et al.*, 2011). Asimismo, se ha evidenciado que, entre los sujetos que presentaban TTM de tipo miofascial, el 51.7% padecían migraña, 34.5% otros tipos de cefaleas y el 13.8% no presentaba cefaleas (Franco *et al.*, 2010).

Estudios epidemiológicos han sugerido que sujetos con TTM son entre 1.8 o 2 veces más propensos a padecer cefaleas primarias que los sujetos control (Franco *et al.*, 2010).

1.5.2 Relación neurofisiológica

La relación entre la migraña crónica y los TTM es compleja. Algunas teorías han intentado explicar dicha relación desde un paradigma anatómico y fisiopatológico (Filatova *et al.*, 2008; Goncalves *et al.*, 2009; Goncalves *et al.*, 2010; La Touche *et al.*, 2010; Fernandes *et al.*, 2013; Romero-Reyes & Uyanik, 2014; Speciali & Dach, 2015).

- Los inputs nociceptivos trigeminales extra-craneales derivados de estructuras craneofaciales, como los TTM, pueden influir en la activación del sistema trigémino-vascular. Éstos inputs nociceptivos convergen en el SNCT, al igual que lo hacen los inputs nociceptivos intracraneales derivados de los vasos sanguíneos de la duramadre y los centros de control superior. Ambas patologías comparten las mismas vías centrales implicadas en la modulación del dolor como el tálamo, el tronco encefálico, la corteza sensitiva y el sistema límbico. Neurofisiológicamente, la recepción de aferencias nociceptivas en el SNC forma parte de la sensibilización central que es un proceso fundamental en el desarrollo y mantenimiento del dolor crónico.
- Ambas están implicando al mismo sistema nociceptivo. La primera rama del nervio trigémino, rama oftálmica (V1), está relacionada directamente con la distribución anatómica de la sintomatología de la migraña. La rama maxilar (V2) y mandibular (V3), además de la oftálmica (V1), están relacionadas con los TTM.

- Ambas condiciones conducen al desarrollo de alodinia craneofacial durante los momentos de máximo dolor, síntoma que se asocia con un proceso de sensibilización.
- Finalmente, si los TTM están asociados con las cefaleas (principalmente con las migrañas), se puede deducir que la activación del SNCT puede explicar esta situación. Asimismo, padecer dolor en una de las distribuciones del nervio trigémino predispone a sentir otros tipos de dolor (dolor facial o cefaleas) en otras distribuciones del nervio. Este hallazgo es de gran relevancia tanto a nivel fisiopatológico como terapéutico ya que, aplicar tratamiento en una de las ramas del nervio trigémino podría repercutir, de forma indirecta, en otra. Gonçalves nos dice que la aplicación de tratamiento sobre el TTM podría repercutir directamente sobre la migraña (Goncalves *et al.*, 2010).

1.5.3 Tratamiento

La experiencia clínica sugiere que el tratamiento de la migraña puede ser más complicado cuando se encuentra en sujetos con TTM que en sujetos sin esta patología. En la práctica clínica, cuando la migraña y los TTM se presentan en la misma persona y se tratan de forma conjunta, se observa que hay una mejora significativa en cuanto a la intensidad y frecuencia de las cefaleas que si se trata cada una de las patologías de forma aislada (Goncalves *et al.*, 2013a; Speciali & Dach, 2015).

La fisioterapia podría considerarse un tratamiento óptimo para los sujetos que presentan ambas patologías simultáneamente ya que, aplicada a cada patología por separado, como se ha comentado anteriormente, ha demostrado aportar beneficios para los sujetos.

Cuando en el examen clínico evidencia que el TTM puede estar influyendo sobre la cefalea del paciente, el tratamiento dirigido a mejorar el TTM puede ayudar a disminuir el dolor de cabeza (Von Piekartz, 2007). En 2011 se demostró que, en los sujetos afectados de cefalea cervicogénica y TTM, la fisioterapia dirigida al TTM junto con la fisioterapia cervical, disminuía de manera significativa la intensidad de la cefalea comparado con un grupo control que solo recibía tratamiento cervical (von Piekartz & Ludtke, 2011). En 2013, se llegó a la conclusión de que los sujetos que sufren de cefalea y TTM deben recibir tratamiento orofacial adicional para mejorar la cefalea (von Piekartz & Hall, 2013).

Tras revisar la evidencia científica existente, se ha observado que la terapia manual y los ejercicios terapéuticos son los tratamientos más efectivos en el campo de la fisioterapia. A modo de resumen, podríamos finalizar esta sección revisando las propiedades neurofisiológicas que nos aportan dichas técnicas (**Tabla 5**).

Efectos neurofisiológicos	
Terapia Manual	<p>Disminución de la sensibilidad periférica:</p> <p>La correcta aplicación de las diferentes técnicas de terapia manual pueden ser capaces de disminuir los aferentes de estímulos nociceptivos hacia el SNC y, por consiguiente, prevenir la cronicidad (Fernandez-de-las-Peñas, 2008; Nijs & Van Houdenhove, 2009).</p>
Ejercicio terapéutico	<p>Activación de las vías descendentes inhibitorias:</p> <p>La ejecución de ejercicio terapéutico es capaz de proporcionar un efecto hipoalgésico inmediato tanto en la zona de dolor como en zonas alejadas a éste (O'Leary <i>et al.</i>, 2007).</p>

Tabla 5. Efectos neurofisiológicos de la terapia manual y el ejercicio terapéutico.

1.6 Justificación

El dolor craneofacial engloba patologías complejas de abordar, no solo por la sintomatología que presentan sino también por los problemas asociados que conllevan. Se ha observado que, cada vez más, los sujetos con este tipo de dolor acuden a las consultas de fisioterapia en busca de tratamientos para mejorar su calidad de vida relacionada con la salud.

Actualmente, existen estudios científicos que nos muestran el complejo mecanismo fisiopatológico que engloba a dichas patologías, sin embargo aún quedan muchos frentes por resolver, entre los que destaca, la clínica y la investigación sobre los tratamientos para sujetos que presentan este tipo de dolor.

La fisioterapia, aunque se ha establecido como una opción válida de tratamiento, no cuenta con un respaldo de evidencia científica suficiente y de buena calidad que demuestre el papel del fisioterapeuta y de su tratamiento sobre la región cervical y orofacial, concretamente, en los sujetos que presentan simultáneamente migraña crónica y TTM. Además, hasta este momento, no se ha estudiado la influencia del tratamiento de la zona orofacial sobre la migraña a través de la fisioterapia, siendo éste el motivo principal de esta tesis doctoral.

Siguiendo en esta línea de investigación, también se ha estudiado la asociación entre las variables sensoriomotoras y los factores psicológicos y de discapacidad característicos de los sujetos que presentan dicha comorbilidad.

2. Hipótesis y Objetivos

2.1 Estudio I

La hipótesis evaluada en el presente estudio fue que los pacientes que presentan de forma simultánea migraña crónica y TTM, comparado con un grupo de sujetos asintomáticos:

- Presentarían hiperalgesia mecánica en regiones trigeminales y extra-trigeminales.
- Se observaría una asociación entre las variables somatosensoriales, factores psicológicos, de dolor y discapacidad.

Objetivo principal:

Evaluar la hiperalgesia mecánica en regiones trigeminales y extra-trigeminales en pacientes con migraña crónica y TTM comparado con un grupo de sujetos asintomáticos.

Objetivo secundario:

Determinar la asociación entre el umbral de dolor a la presión en zonas trigeminales y extra-trigeminales, la máxima apertura interincisal libre de dolor y los factores psicológicos, de dolor y discapacidad en pacientes que presentan simultáneamente migraña crónica y TTM.

2.2 Estudio II

La hipótesis evaluada en el presente estudio fue que la aplicación de un tratamiento de fisioterapia en la región cervical y orofacial en pacientes con migraña crónica y trastornos temporomandibulares, comparado con un tratamiento de fisioterapia en la región cervical:

- Disminuiría significativamente el impacto de la cefalea en la vida diaria del paciente.
- Aumentaría significativamente el umbral de dolor a la presión en áreas trigeminales y extra-trigeminales.
- Aumentaría significativamente la máxima apertura interincisal libre de dolor.
- Disminuiría significativamente los niveles de dolor.
- Disminuiría significativamente la discapacidad y el dolor craneofacial.
- Disminuiría significativamente los niveles de kinesiofobia.

Objetivo principal:

Determinar si la aplicación de un tratamiento de fisioterapia en la región cervical y orofacial es capaz de conseguir una disminución del impacto de la cefalea en la vida diaria de los pacientes que presentan simultáneamente migraña crónica y TTM.

Objetivos secundarios:

Determinar si la aplicación de un tratamiento de fisioterapia en la región cervical y orofacial es capaz de producir un aumento de los umbrales de dolor a la presión en áreas trigeminales y extra-trigeminales y de la máxima apertura interincisal libre de dolor en pacientes que presentan simultáneamente migraña crónica y TTM.

Determinar si la aplicación de un tratamiento de fisioterapia en la región cervical y orofacial es capaz de producir una disminución de los niveles de dolor, discapacidad y kinesiofobia en pacientes que presentan simultáneamente migraña crónica y TTM.

3. Metodología

Para llevar a cabo la tesis doctoral, se realizaron 2 estudios con diseños metodológicos diferentes (**Tabla 6**). Los sujetos de ambos estudios fueron reclutados en el Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS) de Zaragoza y los sujetos asintomáticos fueron reclutados en el campus universitario de la Universidad San Jorge y en el HUMS. Los procedimientos de investigación de esta tesis doctoral se realizaron bajo los requerimientos éticos establecidos en la Declaración de Helsinki y los estudios fueron aprobados por el Comité ético de Aragón (CEICA) y del HUMS. Todos los participantes incluidos en los estudios fueron convenientemente informados sobre la naturaleza de su participación en el estudio y firmaron un documento de consentimiento informado. Este estudio ha sido registrado en el Clinical Trial (Nº de registro NCT02627014)

En la siguiente tabla se puede observar un breve de resumen de ambos estudios.

	Estudio I	Estudio II
Tamaño de la muestra	82 sujetos GMCyTTM: 52 GC: 30	45 sujetos GCO: 23 GCerv: 22
Características de la muestra	GMCyTTM: sujetos con migraña crónica y TTM de tipo miofascial GC: sujetos asintomáticos	Migraña crónica y TTM de tipo miofascial
Edad: media y (desviación típica) años	GMCyTTM: 46.2 (9.5) GC: 47.4 (10)	GCO: 46 (9.1) GCerv: 48.2 (11.3)
Diseño del estudio	Estudio descriptivo, observacional, transversal.	Ensayo clínico aleatorizado controlado
VARIABLES somatosensoriales y motoras	UDP MAI EVA	UDP MAI EVA
Medidas de auto-informe	HIT-6 CF-PDI PCS HAD's (ansiedad y depresión)	HIT-6 CF-PDI TSK-11
Intervenciones		GCO: TM y ET región cervical y orofacial GCerv: TM y ET región cervical

Tabla 6. Resumen de los estudios realizados.

Abreviaturas: CF-PDI, cuestionario sobre dolor y discapacidad craneofacial; ET, ejercicio terapéutico; EVA, escala visual análoga; GC, grupo control; GCerv, grupo cervical; GCO, grupo cervical + orofacial; GMCyTTM, grupo de pacientes con migraña crónica y TTM; HAD, cuestionario sobre ansiedad y depresión; HIT-6, cuestionario sobre el impacto de la cefalea; MAI, máxima apertura bucal; PCS, escala de catastrofismo ante el dolor; TM, terapia manual; TTM, trastorno temporomandibular; TSK-11, escala Tampa de kinesiofobia; UDP, umbral de dolor a la presión.

3.1 Participantes

La muestra de ambos estudios se reclutó en las consultas externas de Neurología del HUMS y en la Universidad San Jorge de Zaragoza. Los sujetos sintomáticos presentaban migraña crónica diagnosticada por un neurólogo especialista en cefaleas y siguiendo los criterios diagnósticos establecidos por la IHS en la ICHD-III (Headache Classification Committee of the International Headache, 2013), el diagnóstico del TTM se llevó a cabo por un fisioterapeuta especializado en dolor cervico-cráneo-facial y siguiendo los criterios diagnósticos establecidos en la RDC/TMD (Dworkin & Leresche, 1992), es un instrumento que se utiliza para diagnosticar los TTM, aceptado universalmente y validado para utilizar en el ámbito científico y clínico. Este instrumento identifica la compleja interacción entre las dimensiones físicas y psicológicas de dolor crónico, como un intento de proporcionar una medición fiable de los signos y síntomas de ATM, así como los factores psicológicos y psicosociales asociados (Dworkin & Leresche, 1992). Todos los participantes incluidos en los estudios eran mayores de 18 y menores de 65 años.

La muestra del **estudio I** estuvo representada por sujetos con migraña crónica y TTM de tipo miofascial. Los criterios de exclusión adoptados para este estudio fueron: a) otras enfermedades crónicas; b) enfermedades neurológicas; c) problemas dentales; d) trastornos cognitivos, emocionales y/o psicológicos. En este estudio se comparó con sujetos asintomáticos, sin historia médica sobre cefaleas, dolor facial, problemas dentales o trastornos cognitivos, emocionales y/o psicológicos.

El **estudio II** contó con una muestra de sujetos diagnosticados de migraña crónica y TTM de tipo miofascial (**Figura 4**). Los sujetos que presentaban: a) otro tipo de TTM;

b) concomitancia con otras cefaleas primarias; c) otras enfermedades crónicas; d) enfermedades neurológicas; e) problemas dentales; f) trastornos cognitivos, emocionales y/o psicológicos; f) traumatismo o intervención quirúrgica en la región orofacial; g) tratamiento odontológico y/o fisioterápico en los últimos 6 meses, fueron excluidos del estudio.

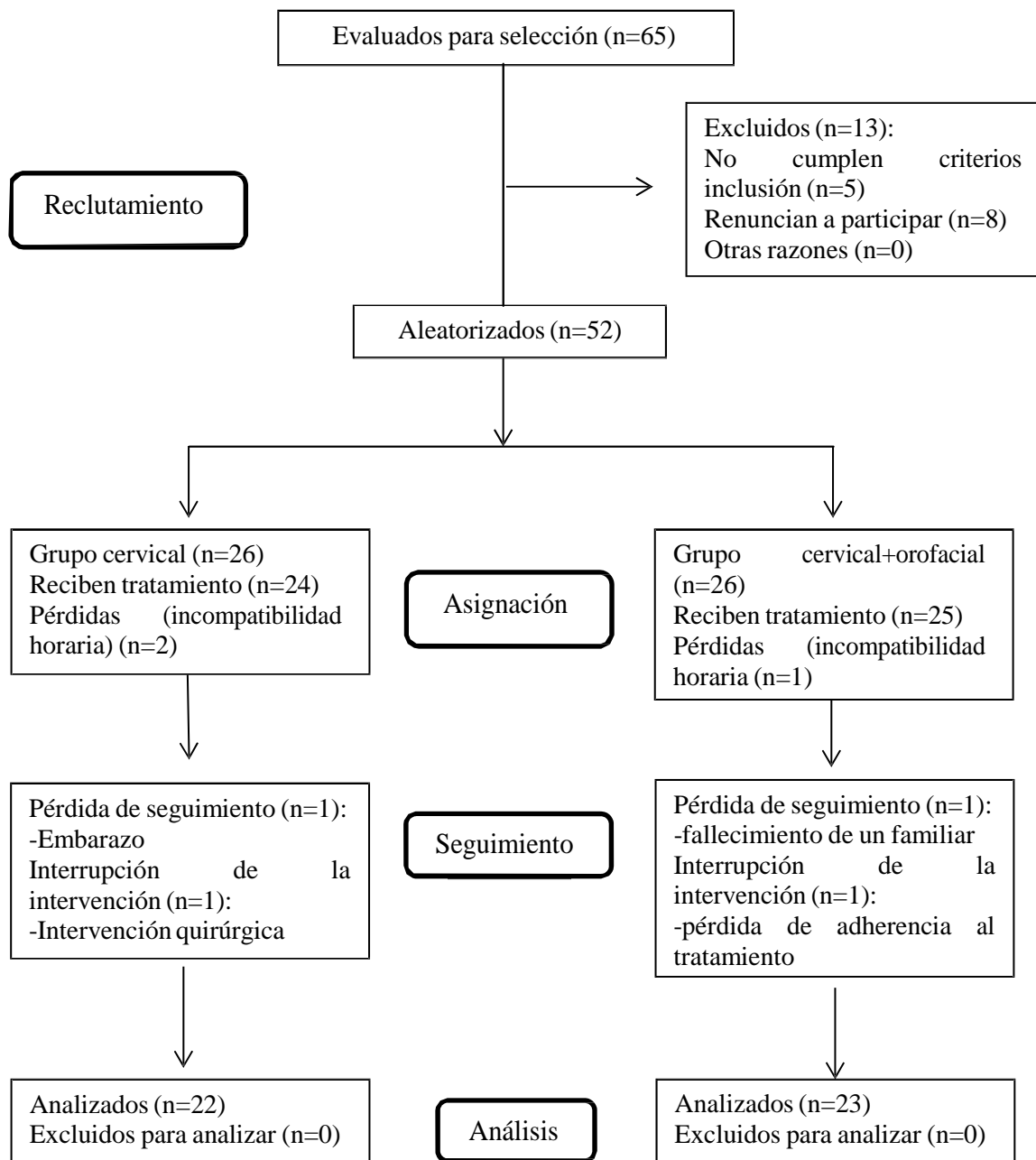


Figura 4. Diagrama de Flujo de CONSORT del Estudio II

3.2 Variables

En ambos estudios se registraron una serie de variables sociodemográficas como la edad, el peso, la altura, el índice de masa corporal (IMC), duración del dolor, nivel de estudios y el estado laboral. Además de las variables sociodemográficas, también se evaluaron variables somatosensoriales, motoras, psicológicas y de discapacidad utilizando instrumentación y cuestionarios especializados y validados científicamente.

3.2.1 Medidas de auto-informe

Impacto de la cefalea en la vida diaria

Se utilizó la versión española del *Headache Impact Test* (HIT-6) (Bjorner *et al.*, 2003; Gandek *et al.*, 2003) para evaluar el impacto y la severidad de la cefalea en la vida del paciente. Este cuestionario consta de 6 ítems, ha demostrado propiedades psicométricas aceptables (Martin *et al.*, 2004) y ha sido validado en sujetos con migraña crónica (Rendas-Baum *et al.*, 2014). Los resultados que se obtienen de este cuestionario, que oscilan entre una puntuación mínima de 36 y máxima de 78, se pueden dividir en cuatro grados dependiendo del grado de impacto: poco o ningún impacto (HIT-6 puntuación: 36-49), impacto moderado (HIT-6 puntuación: 50-55), impacto importante (HIT-6 puntuación: 56-59) e impacto severo (HIT-6 puntuación 60-78). El mínimo cambio clínicamente relevante en el HIT-6 en sujetos con cefalea crónica diaria se estima entre 2.3 y 2.7 (Coeytaux *et al.*, 2006; Yang *et al.*, 2011).

Catastrofismo ante el dolor

Se utilizó la versión española del *Pain Catastrophizing Scale* (PCS) (García Campayo *et al.*, 2008) para evaluar el grado de catastrofización ante el dolor. El PCS está conformado por 13 ítems que comprende tres dimensiones: rumiación, magnificación y desesperanza (Sullivan *et al.*, 1995). Cada ítem se puntúa de 0 (nunca) a 4 (siempre), y la puntuación va desde 0 a 52, siendo las puntuaciones más elevadas donde se encuentra el mayor grado de catastrofización. Esta escala ha demostrado propiedades psicométricas aceptables (García Campayo *et al.*, 2008).

Síntomas de depresión y ansiedad

La versión española del cuestionario *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HAD's) (Zigmond & Snaith, 1983; Herrero *et al.*, 2003) se utilizó para valorar los síntomas de depresión y ansiedad que presentaban los participantes. Esta escala está compuesta por 14 ítems, los cuales están estratificados por una escala tipo Likert que puntúa de 0 a 4. La depresión y la ansiedad se evalúan de forma independiente, donde la obtención de una puntuación mayor se identifica con un nivel más elevado de depresión y ansiedad.

Dolor y discapacidad craneofacial

Para evaluar el dolor, la discapacidad y el estado funcional de la regiones craneofaciales se utilizó el *CranioFacial Pain Dissability Index* (CF-PDI) (La Touche *et al.*, 2014). Es un cuestionario que consta de 21 ítems, con una puntuación de 0 a 63, en las puntuaciones más elevadas es donde se encuentra el mayor grado de dolor y discapacidad craneofacial. Es una herramienta objetiva para evaluar el dolor y la discapacidad en sujetos con dolor craneofacial (La Touche *et al.*, 2014).

Miedo al movimiento

La versión española de la *Tampa Scale of Kinesiophobia* (TSK-11) (Gomez-Perez *et al.*, 2011) se utilizó para evaluar el dolor y miedo al movimiento. Esta escala consta de 11 ítems, la puntuación total se encuentra entre 11 y 44 puntos y cada ítem presenta una escala Likert que puntúa del 1 al 4 (1= totalmente en desacuerdo y 4= totalmente de acuerdo). Las puntuaciones más altas indican mayor miedo al movimiento y al dolor. El TSK-11 presenta dos sub-escalas: evitación de actividad y daño. Esta escala ha demostrado propiedades psicométricas aceptables (Gomez-Perez *et al.*, 2011).

3.2.2 Medidas somatosensoriales y motoras

Intensidad del dolor

Para medir la intensidad del dolor percibida por el paciente se utilizó la *Escala Visual Analógica del Dolor* (EVA) o *Visual Analogue Scale* (VAS) (Bijur *et al.*, 2001) que consiste en una línea horizontal de 10 cm; el lado izquierdo representado con un 0 se interpreta como “ningún dolor” y el derecho, donde aparece el 10, se interpreta como “el peor dolor imaginable”. Los sujetos colocan una marca donde sienten que se identifican con la intensidad del dolor. Se ha comprobado que este instrumento tiene buena fiabilidad, y es válido para la medición del dolor y sensible a los cambios clínicos en el dolor (Jensen *et al.*, 1999; Bijur *et al.*, 2001). El cambio clínicamente relevante es entre 1.1 -1.2 cm e indicaría una mejoría mínima con respecto al dolor (Emshoff *et al.*, 2011).

Umbral de dolor a la presión (UDP) o *Pressure Pain Threshold (PPT)*

Para valorar el UDP se utilizó un algómetro analógico (Wagner Instruments, Greenwich, EE.UU.) (**Figura 5**). El instrumento consta de un cabezal de goma de 1cm² de diámetro unido a un manómetro medidor de la presión o fuerza ejercida. El manómetro está calibrado en kg/cm² y el rango de fuerza ejercida va desde 0 a 10kg, con divisiones de 0.1kg. En estudios anteriores se ha corroborado que el algómetro es un instrumento que ha demostrado alta fiabilidad para medir la presión ejercida [ICC = 0.91 (intervalo de confianza del 95%, 0.82 a 0.97)] (Chesterton *et al.*, 2007) (La Touche *et al.*, 2011).

Previamente a la medición, se marcaron las áreas cutáneas a evaluar (**Figura 6**) con un lápiz apto para la piel. Las mediciones se realizaron en área trigeminal (músculatura masticatoria) y área extra-trigeminal (zona de la muñeca). Se marcaron las regiones a evaluar bilateralmente en las fibras anteriores del músculo temporal (T1) y sobre el músculo masetero, exactamente 2.5cm anterior al trago y 1.5 cm inferior al arco cigomático (M1) y el otro punto que se utilizó en el masetero estaba situado 1 cm por encima y 2 cm anteriores al ángulo mandibular (M2) (La Touche *et al.*, 2011). El punto extratrigeminal que se utilizó estaba localizado a nivel de la muñeca, en la región palmar a nivel del punto medio de la articulación radio-cubital distal (PC). Durante las mediciones, el algómetro siempre se mantuvo en posición perpendicular a la piel del participante al cual se le informó de que debía alertar de forma inmediata al evaluador cuando la presión se convertía en una sensación dolorosa y, era en ese preciso instante cuando el evaluador interrumpía la presión (La Touche *et al.*, 2011; La Touche *et al.*, 2015).

Se realizaron tres mediciones consecutivas por el mismo evaluador, con un intervalo de 30 segundos entre cada una de ellas. El UDP definitivo se corresponde a la media de las tres mediciones para cada punto expuesto anteriormente (La Touche *et al.*, 2011; La Touche *et al.*, 2015).



Figura 5. Algómetro analógico: instrumento de medición del umbral de dolor a la presión.

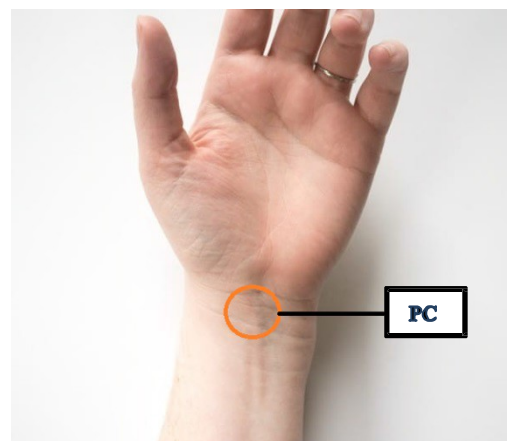
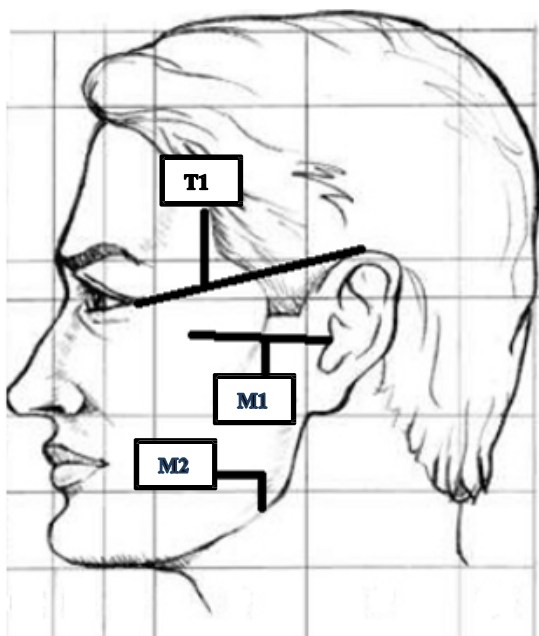


Figura 6. Representación gráfica de los puntos trigeminales y extratrigeminales donde se midieron los umbrales de dolor a la presión mediante el algómetro.

Máxima apertura interincisal o *Maximal Mouth Opening free-pain (MMO)*

La máxima apertura interincisal (MAI) sin dolor se registró utilizando un calibre digital (**Figura 7**) colocado entre los bordes del incisivo superior y el inferior, medido en milímetros (Cuccia *et al.*, 2010; Goncalves *et al.*, 2013a). Manteniendo una posición neutra de la cabeza (Cuccia *et al.*, 2010), la instrucción que se le dio al paciente fue “por favor, abre la boca lo máximo que puedas sin que esto cause dolor o malestar”. La MAI corresponde a la última medición de las tres realizadas por parte del paciente (Goncalves *et al.*, 2013a).



Figura 7. Calibre digital: instrumento de medición de la máxima apertura interincisal.

3.3 Procedimiento

3.3.1 Estudio I

Se reclutó a los sujetos sintomáticos y asintomáticos y, tras dar su consentimiento para participar en el estudio, se registraron las variables sociodemográficas, los autoinformes, la intensidad del dolor y, finalmente, se procedió con la medición del UDP y la MAI.

3.3.2 Estudio II

Los sujetos con diagnóstico de migraña crónica y TTM fueron aleatorizados por bloques de edad y sexo utilizando un programa informático.

Se realizaron 4 evaluaciones a cada uno de los sujetos del estudio y fueron llevadas a cabo por un fisioterapeuta especializado en dolor cervico-cráneo-facial, el cual era ciego al tratamiento que iba a recibir cada uno de los sujetos. En todas las evaluaciones se registraron las variables de auto-informes, el UDP, la MAI y la EVA, y en la primera evaluación se recogieron también los datos sociodemográficos. La primera evaluación se realizó antes de empezar con los tratamientos y previamente a la aleatorización, al término de las sesiones de fisioterapia se llevó a cabo la segunda evaluación, a las 6 y a las 12 semanas de haber finalizado el tratamiento se realizaron los periodos de seguimiento (tercera y cuarta evaluación).

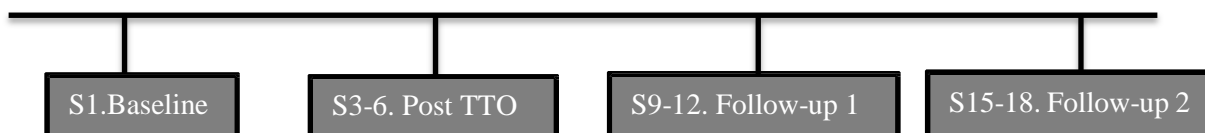


Figura 8. Línea del tiempo.

Abreviaturas: S, Semana; TTO, Tratamiento

Las sesiones de fisioterapia fueron administradas por un fisioterapeuta experimentado en el campo del dolor orofacial y la duración de las sesiones fue de 30min, en total se administraron 6 sesiones de tratamiento distribuidas entre 21 y 42 días.

Una vez evaluados por primera vez y ubicados en su grupo, cada paciente recibió el tratamiento correspondiente:

Grupo cervical:

- Terapia manual en la región cervical superior
- Ejercicio terapéutico en la región cervical
- Tratamiento farmacológico de base (consultar apartado 1.3.5)
- Ejercicios a domicilio (**Anexo 7**)

Grupo cervical +orofacial:

- Terapia manual en la región cervical superior y mandibular
- Ejercicio terapéutico en la región cervical y orofacial
- Tratamiento farmacológico de base (consultar apartado 1.3.5)
- Ejercicios a domicilio (**Anexo 7 y 8**)

Independientemente del grupo de tratamiento que se asignase al paciente, en la primera sesión de tratamiento, el fisioterapeuta le informaba sobre consejos de ergonomía postural y auto-cuidados, ejercicios de relajación y estiramientos; se hizo hincapié en la importancia de la implicación de forma activa por parte del paciente en el transcurso del tratamiento para optimizar los beneficios. Asimismo, a los sujetos ubicados en el grupo cervical + orofacial, se les informó de cómo disminuir las parafunciones de los músculos cráneo-faciales. (**Anexo 8**)

Todos los sujetos realizaron ejercicios a domicilio, 5 veces/semana, a modo de auto-tratamiento y con el objetivo de reforzar el tratamiento realizado en la consulta. Al paciente se le entregó un folleto con ilustraciones e instrucciones (**Anexos 7 y 8**) de los ejercicios a realizar además de una serie de consejos sobre auto-cuidados y de ergonomía. La primera vez ejecutaba los ejercicios junto con el fisioterapeuta con el fin de asegurarse de que el paciente no tenía dudas y realizaba el ejercicio de forma

correcta, al mismo tiempo se le informaba de las series, repeticiones, periodos de descanso, frecuencia y errores típicos de cada uno de los ejercicios.

Sesión tras sesión el fisioterapeuta se aseguraba de que el paciente había realizado correctamente los ejercicios en su domicilio y que éste no tenía dudas sobre la ejecución.

Todos los sujetos siguieron con su tratamiento farmacológico de base establecido por el neurólogo.

3.4 Tratamiento de Fisioterapia

Como se ha descrito anteriormente, en el estudio II, se aplicó tratamiento fisioterapéutico a los participantes del estudio. Dicho tratamiento se expone a continuación.

Grupo cervical:

- Terapia manual en la región cervical superior:

Consistió en una combinación de movilizaciones articulares y tratamiento de la musculatura. El objetivo de esta técnica fue ganar movilidad de las vértebras cervicales y relajar la musculatura. Las técnicas específicas que se utilizaron fueron:

- a. Inducción miofascial de la musculatura suboccipital: el paciente se acomoda en decúbito supino y el fisioterapeuta, sentado a la cabeza del paciente, con los codos apoyados sobre la camilla. El fisioterapeuta sitúa

ambas manos por debajo de la cabeza del paciente, con las palmas hacia arriba y con las falanges flexionadas, las más distales se colocan sobre el arco posterior del atlas, por debajo de hueso occipital y el paciente deja caer el peso de la cabeza sobre las manos del fisioterapeuta. La fuerza se aplica a través de la punta de los dedos, en dirección al techo y ejerciendo una ligera tracción craneal, la duración de la técnica es aproximadamente de 2 minutos (Quintana Aparicio *et al.*, 2009; Oliveira-Campelo *et al.*, 2010). Esta técnica se aplica con el fin de conseguir la relajación de la musculatura suboccipital (**Figura 9**).



Figura 9: Técnica de inducción miofascial de la musculatura suboccipital

- b.** Movilizaciones de la región cervical superior: dicha movilización se define como una técnica de baja velocidad y gran amplitud que consiste en realizar un movimiento del cual dispone la articulación dentro del rango fisiológico normal (Abboud *et al.*, 2013). En nuestro estudio se emplearon técnicas de movilización en decúbito supino y movilizaciones postero-anteriores a través de la espinosa de C2 en decúbito prono con el

fin de mejorar el movimiento de flexo-extensión cráneo-cervical (Gross *et al.*, 2010; Beltran-Alacreu *et al.*, 2015) (**Figura 10**).



Figura 10: Técnicas de movilización de la región cervical superior

- Ejercicio terapéutico: se utilizaron ejercicios de baja carga para mejorar la activación de la musculatura estabilizadora de la región cervical superior y minimizar la activación de la musculatura superficial del cuello con el objetivo de restaurar la función normal musculo-esquelética, reducir el dolor y mejorar la sensación de bienestar (American Physical Therapy, 2001; Jull *et al.*, 2002; Jull *et al.*, 2009). Se realizaron ejercicios con progresión, pasando de descarga completa, carga parcial, carga completa y contra-resistencia utilizando un *thera-band* (Thera-Band®, Resistive Exercise Systems; Hygenic Corporation, Akron, OH, USA) (van Ettehoven & Lucas, 2006). (**Figuras 11, 12, 13 y 14**)



Figura 11: Activación musculatura flexora cráneo-cervical



Figura 12: Posición inicial y final del ejercicio de activación de la musculatura extensora cráneo-cervical



Figura 13: Posición inicial y final del ejercicio de activación de la musculatura cervical profunda

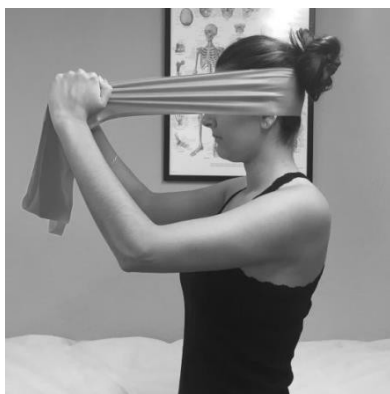


Figura 14: Posición inicial y final del ejercicio sinérgico para la musculatura flexora cervical profunda

- Ejercicios a domicilio (**Anexo 7**): a cada paciente se le entregó un folleto donde aparecían, de forma gráfica, los ejercicios a realizar durante esa semana junto con las series, repeticiones, frecuencia y periodos de descanso. Dependiendo de la adherencia al tratamiento y de la evolución, el fisioterapeuta iba incrementado la dificultad de estos ejercicios. Una vez tratada la interfaz mecánica y con el objetivo de mejorar el deslizamiento neural, posiblemente disminuido por un fallo mecánico o por un problema de compresión de la interfaz que atraviesa el nervio, el paciente también realizó ejercicios de neurodinámica.

Grupo Cervical + Orofacial:

Además de las técnicas anteriormente expuestas, a los sujetos emplazados en este grupo de tratamiento, se les aplicaron también técnicas dirigidas a la región orofacial.

- Las técnicas de terapia manual que se aplicaron sobre la ATM incluyeron movilizaciones de dicha articulación y tratamiento del tejido blando de la región orofacial, principalmente sobre la musculatura masticatoria. Esta terapia es reversible, no invasiva, disminuye el espasmo muscular, cambia el patrón de apertura y cierre bucal y mejora la coordinación de la musculatura masticatoria (Tuncer *et al.*, 2013). Las técnicas específicas que se utilizaron fueron:
 - a. Movilización bilateral, longitudinal, caudal: técnica extraoral, el fisioterapeuta se sitúa a la cabeza del paciente que se encuentra en decúbito supino y con la boca ligeramente abierta. Los pulgares del fisioterapeuta se colocan en la parte frontal, las palmas en los parietales y temporales y el resto de dedos en las ramas mandibulares con ligera

flexión interfalángica. La técnica consiste en hacer un movimiento caudal extendiendo las interfalángica de los metacarpianos de ambas manos, provocando así una movilización de la ATM a través de las ramas mandibulares. El movimiento es muy pequeño y debe realizarse con cuidado y lentamente para evitar dolor o espasmos musculares (Von Piekartz, 2007). Esta técnica disminuye los inputs provenientes de la región orofacial derivados de la ATM y tiene efectos neurodinámicos de la rama mandibular y de la auriculotemporal (Von Piekartz, 2007) (Figura 15).

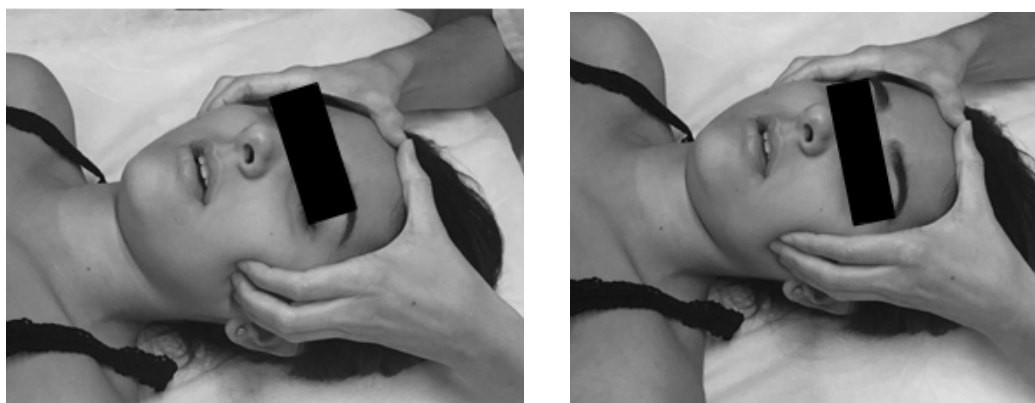


Figura 15: Posición de inicio y fin de la técnica de Movilización bilateral, longitudinal, caudal de la ATM

- b.** Técnica neuromuscular aplicada sobre los músculos maseteros: Con el objetivo de tratar el tejido acortado y devolverle la elasticidad a dicho músculo, el paciente se coloca decúbito supino, con rotación cervical, dejando en la parte superior el músculo que va a recibir el tratamiento. El fisioterapeuta coloca el pulgar sobre la inserción cigomática del masetero

y realiza pases en sentido caudal en dirección hacia el borde mandibular. La otra mano se coloca por encima del hueso cigomático para actuar como punto de fijación de la piel (Fernández de las Peñas, 2010) (**Figura 16**).

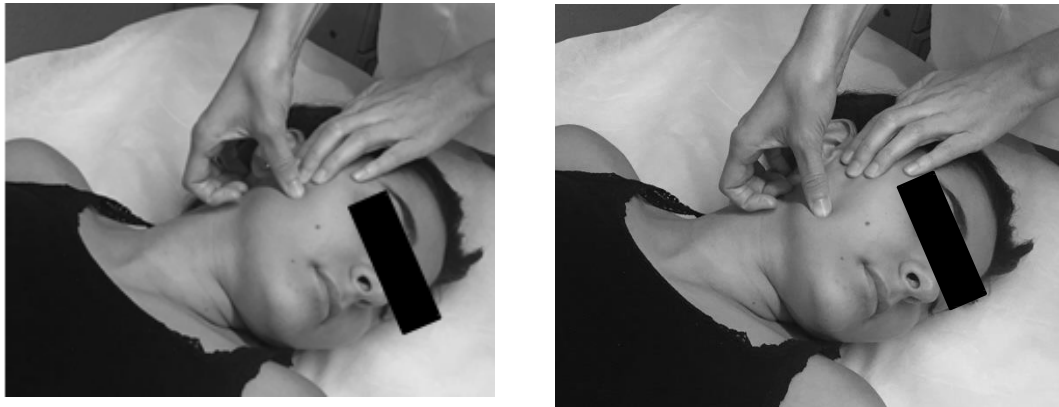


Figura 16: posición de inicio y fin de la técnica neuromuscular sobre el músculo masetero

- c. Técnica neuromuscular aplicada sobre el músculo frontal: El paciente se coloca decúbito supino y el fisioterapeuta se sitúa a la cabeza del paciente. Los talones de las manos ubicadas sobre la línea media de la frente y, a partir de ahí, realiza pases sobre el hueso frontal en dirección al hueso esfenoides de forma unilateral. Una mano realiza los pases y la otra actúa como punto de anclaje para la piel (Fernández de las Peñas, 2010) (**Figura 17**).



Figura 17: posición de inicio y fin de la técnica neuromuscular sobre el músculo frontal

- Ejercicio terapéutico: se basó en el reentrenamiento de la muscular orofacial, con el objetivo de restaurar la función normal musculo-esquelética y/o reducir el dolor, así como mejorar la sensación de bienestar (American Physical Therapy, 2001). Las técnicas específicas que se utilizaron para conseguir una relajación muscular, estiramiento de la musculatura, mejorar rango de movimiento y la coordinación de la musculatura orofacial, fueron:
 - a. Ejercicios activos de coordinación isométricos e isotónicos: rigiéndonos por los principios neurofisiológicos de la contracción isométrica donde se aumenta la fuerza muscular y la resistencia y los ejercicios isotónicos que nos facilitan la mejora del rango de movimiento, aumentan el estiramiento y la coordinación muscular (Richardson *et al.*, 2012), el paciente, sentado delante de un espejo y focalizando toda su atención en la zona bucal, realizó movimientos lentos de apertura y cierre con guía lingual (ápice lingual situado en la parte posterior de los incisivos superiores) (Nicolakis *et al.*, 2000; Nicolakis *et al.*, 2002a; Michelotti *et al.*, 2004). También se realizaron ejercicios isométricos contra resistencia de baja intensidad en apertura, cierre y laterotrusiones. Se realizaron aproximadamente de 5-10 repeticiones por ejercicio, dependiendo de la

fatiga muscular y del dolor que presentaba el paciente (Richardson *et al.*, 2012); (Santiesteban, 1989). **(Figura 18)**

- b. Ejercicios de estiramiento y relajación: el objetivo de estos ejercicios es disminuir la tensión de las fibras musculares (Clark, 2008) y están indicados cuando existe una limitación de la apertura bucal y el paciente presenta dolor (McNeely *et al.*, 2006; Friction, 2007). Los músculos elevadores o de cierre se estiran haciendo el movimiento de apertura, es un ejercicio de tipo isotónico ya que presenta un trabajo dinámico del músculo, con alternancia rítmica de contracción relajación (Michelotti *et al.*, 2004; Michelotti *et al.*, 2005). Una de las técnicas más utilizadas para conseguir la relajación de la musculatura orofacial elevadora es cuando se sitúa el ápice lingual sobre la parte posterior de los incisivos superiores y con la boca ligeramente abierta (Clark, 2008). La realización de este ejercicio ayuda a la relajación de la musculatura (Michelotti *et al.*, 2005; Friction, 2007). Es necesario realizarlo varias veces al día para que se convierta en un hábito (Clark, 2008). **(Figura 19)**.



Figura 18: Ejercicios isométricos contra-resistencia



Figura 19: Ejercicio de apertura con guía lingual.

- Ejercicios a domicilio (Anexo 8): Incluyeron auto-cuidados, educación del paciente, modificación del estilo de vida y se intentó que el paciente fuera consciente de cuáles son los factores que agravan la patología. Especialmente incluye movimientos activos de mandíbula, estiramientos y corrección de patrón de apertura y cierre. Estos ejercicios son baratos comparados con otro tipo de tratamientos y relativamente simples, y además incluye al paciente como parte activa de tratamiento. Dependiendo del grado de adhesión al tratamiento por parte del paciente, el fisioterapeuta podía ir incrementando la dificultad de los ejercicios realizados en el domicilio, semana tras semana, supervisados y con feedback visual. Una vez tratada la interfaz mecánica, el tratamiento se completó con una técnica de neurodinámica.

Grupo Cervical Técnicas dirigidas únicamente a la región cervical	Grupo Cervical + Orofacial Técnicas que se aplicaron al grupo cervical + técnicas añadidas sobre la región orofacial:
Terapia Manual cervical: <ul style="list-style-type: none"> - Inducción miofascial - Movilizaciones cervicales superiores 	Terapia Manual orofacial: <ul style="list-style-type: none"> - Movilización bilateral longitudinal caudal ATM - Técnica neuromuscular sobre maseteros y frontal
Ejercicio Terapéutico cervical: <ul style="list-style-type: none"> - Co-contracción musculatura flexora y extensora cráneo-cervical 	Ejercicio Terapéutico orofacial: <ul style="list-style-type: none"> - Ejercicios de coordinación isométricos e isotónicos - Estiramientos y relajación
Ejercicios a domicilio: (Anexo 7) <ul style="list-style-type: none"> - Ejercicio terapéutico - Neurodinámica 	Ejercicios a domicilio: (Anexo 7 y 8) <ul style="list-style-type: none"> - Ejercicio terapéutico - Neurodinámica

Tabla 7. Resumen de las técnicas de fisioterapia empleadas en cada uno de los grupos del estudio II.

3.5 Tamaño de la muestra

3.5.1 Estudio I:

El tamaño de la muestra se estimó con el Software G*Power para Windows de la Universidad de Düsseldorf (Faul, 2007). Se consideró un cálculo de potencia para detectar diferencias intergrupales en el UDP en la región trigeminal. Se utilizó la prueba t-Student para muestras independientes para detectar la diferencia de medias entre los grupos ya que era el principal factor de interés. Se utilizó un tamaño del efecto de 0.65 (medio) basado en un estudio piloto con una muestra de 14 sujetos (7 del grupo de

pacientes y 7 sujetos asintomáticos). Se utilizó un tamaño de efecto medio de 0,65 para obtener una potencia estadística del 80% (probabilidad de error de $1 - \beta$) con una probabilidad de error de 0.05, lo que sugiere un tamaño de muestra de 60 participantes (30 por grupo). Dado que el objetivo secundario era evaluar la asociación entre variables a través del análisis de regresión, fue necesario ampliar la muestra considerando que se utilizarían cinco predictores. Se estimó que se requeriría un total de 50 participantes para cada uno de los grupos. Para el análisis de regresión, se aplicó la regla de 10 casos por variable para obtener estimaciones razonablemente estables de los coeficientes de regresión (Peduzzi, 1996).

3.5.2 Estudio II:

Para calcular el tamaño de la muestra se utilizó el Software G*Power para Windows de la Universidad de Düsseldorf (Faul, 2007). Se utilizó la discapacidad craneofacial como variable principal de resultado. Considerando un error alfa de 0,05 y con un poder estadístico del 80%, se necesitaron un mínimo de 22 pacientes para detectar un tamaño del efecto de 0.73, teniendo en cuenta la diferencia de medias y la desviación típica del resultado midiendo un pre y un post en cada grupo. Para detectar este tamaño del efecto se utilizaron los datos de un estudio piloto realizado con 6 sujetos por cada grupo. Teniendo en cuenta la posibilidad de que se produzcan un 20% de pérdidas, se estimó que el tamaño de la muestra requerido para este estudio fuera de 52 pacientes (26 por grupo).

3.6 Análisis estadístico

3.6.1 Estudio I:

El análisis de los datos se hizo con la versión 21.0 del programa estadístico SPSS para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL) a un nivel de α de 0,05. Se utilizó estadística descriptiva para el análisis de las variables sociodemográficas, psicológicas, somatosensoriales y motoras. Las variables continuas se presentan en los resultados como media \pm desviación estándar (DS) y rangos, y las variables categóricas se presentan como números absolutos y frecuencia relativa (porcentaje). La normalidad de las variables se evaluó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

La prueba t de Student se utilizó para analizar las muestras independientes y comparar los resultados entre los dos grupos. El tamaño del efecto (d de Cohen) se calculó para las variables somatosensoriales y motoras donde, según el método Cohen, la magnitud del efecto se puede clasificar en pequeño (0.20-0.49), medio (0.50-0.79) o grande (+ de 0.8) (Cohen, 1988).

La relación entre las medidas somatosensoriales (UDP y MAI) y los auto-informes relacionados con el dolor y aspectos psicológicos se realizó utilizando los coeficientes de correlación de Pearson. El resultado nos puede indicar que existe una asociación fuerte (mayor que 0.60), correlación moderada (entre 0.30 y 0.60) y correlación débil (menor de 0.30) (Hinkle, 1988).

También se realizó un análisis de regresión lineal múltiple para estimar la fuerza de las asociaciones entre los resultados de las variables somatosensoriales y motoras. Se utilizaron 4 modelos; resultados del UDP del músculo masetero (modelo 1), resultados del UDP del músculo temporal (modelo 2), resultados del UDP del punto control

(modelo 3) y la MAI (modelo 4). Las variables psicológicas se utilizaron como variables predictoras y se calcularon los factores de inflación de la varianza (FIVs) para determinar si existían problemas de multicolinealidad en cualquiera de los modelos. La fuerza de asociación fue examinada usando los coeficientes de regresión (β), los valores de p, y se ajustó R². Se introdujeron los coeficientes β estandarizados para cada variable predictora incluida para permitir la comparación directa entre las variables predictoras en el modelo de regresión y la variable criterio que se está analizando.

3.6.2 Estudio II:

El análisis de los datos se hizo con la versión 21.0 del programa estadístico SPSS para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL) a un nivel de α de 0,05 para todas las pruebas. La normalidad de las variables se comprobó mediante la prueba de Kolmogorov-Sminov. Se utilizó estadística descriptiva para el análisis de las variables continuas que se presentan con valores de media \pm desviación estándar (DS) e intervalo de confianza (95%); las variables categóricas se presentan como números absolutos y frecuencia relativa (porcentaje). Para comparar las variables categóricas se utilizó la prueba estadística del chi-cuadrado. Se utilizó el ANOVA de medidas repetidas de dos factores para comparar las variables de resultado continuo. Los factores que se analizaron fueron: grupo (grupo cervical y grupo cervical y orofacial) y tiempo (baseline, post-tratamiento, follow-up1 y 2). También se analizó la interacción tiempo x grupo, que era la hipótesis de interés. La eta-cuadrado (η^2_p) se calculó como una medida del tamaño del efecto para cada uno de los efectos principales e interacción en el ANOVA: 0.01 – 0.059 representa pequeño efecto; 0.06 – 0.139 efecto medio y > 0.14 gran efecto (Cohen, 1973). Se realizó un análisis post hoc con corrección de Bonferroni

en el caso de hallazgos significativos de ANOVA para comparaciones múltiples entre variables. Los tamaños de efecto (d) se calcularon según el método de Cohen, en el que la magnitud del efecto se clasificó como pequeña (0,20 a 0,49), media (0,50 a 0,79) o grande (0,8) (Cohen, 1988).

4. Resultados

4.1 Estudio I

Garrigós-Pedron M, La Touche R, Navarro-Desentre P, Gracia-Naya M, Segura-Ortí E. Widespread mechanical pain hypersensitivity in patients with chronic migraine and temporomandibular disorders: Relationship between psychological and sensorimotor variables.

Objetivo: El objetivo de este estudio fue evaluar la hiperalgesia mecánica en regiones trigeminales y extra-trigeminales de los sujetos con migraña crónica y TTM y analizar la relación entre las variables sensoriomotoras y los factores psicológicos y de discapacidad evaluados.

Resultados:

- No se encontraron diferencias significativas entre grupos en cuanto a los datos sociodemográficos
- Se encontraron diferencias significativas ($p < 0.01$) entre grupos al analizar las variables somatosensoriales, motoras, psicológicas y de discapacidad. Lo más característico fue la diferencia significativa que se encontró cuando se comparó los UDP en áreas trigeminales y extra-trigeminales.
- Correlación de Pearson: Se encontró una correlación negativa ligera-moderada entre las variables motoras (UDP y MAI) y las variables psicológicas, de dolor y discapacidad.
- Regresión múltiple lineal: Los síntomas depresivos fueron predictores del cambio del UDP en la región del trigémino (M1), y explicaron el 18% del cambio en esta variable. La discapacidad y dolor craneofacial

fueron predictores del cambio del UDP en la región del trigémino (T1), y explicaron el 20% del cambio en esta variable. Los síntomas depresivos fueron predictores del cambio del UDP en la región extra-trigeminal (PC), y explicaron el 10% del cambio en esta variable. Finalmente, la discapacidad y dolor craneofacial fueron predictores del cambio de la MAI libre de dolor, y explicaron el 24% del cambio en esta variable.

Conclusiones: Nuestros hallazgos sugieren que los sujetos con migraña crónica y TTM presentan una hiperalgesia mecánica generalizada. Además, también se observa una asociación entre las variables sensoriomotoras, psicológicas y de discapacidad.

Widespread mechanical pain hypersensitivity in patients with chronic migraine and temporomandibular disorders: Relationship between psychological and sensoriomotor variables (Artículo en Revisión por el *Journal of Clinical Neurology*)

Authors: Miriam Garrigós Pedrón^{1,*}, MSc; Roy La Touche^{2,3}, PhD; Pablo Navarro Desentre⁴, PT; Manuel Gracia Naya⁵, MD; Eva Segura Ortí⁶, PhD.

1 Professor and Doctoral Student, Faculty of Health Science, Department of Physiotherapy, Universidad San Jorge, Villanueva de Gállego, Zaragoza, Spain

2 Professor, Faculty of Health Science, Department of Physiotherapy, the Center for Advanced Studies Universidad La Salle. Universidad Autónoma de Madrid, Aravaca, Madrid, Spain

3 Researcher in Group on Movement and Behavioral Science and Study of Pain, the Center for Advanced Studies

Universidad La Salle, Universidad Autónoma de Madrid;

4 Physical Therapist in Trauma Aragón, Zaragoza, Spain

5 Department of Neurology, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, Spain

6 Professor, Faculty of Health Science, Department of Physiotherapy, Universidad Cardenal Herrera-CEU, Moncada, Valencia, Spain

* Corresponding author: Miriam Garrigós Pedrón. Facultad de Ciencias de la Salud, Departamento de Fisioterapia. Universidad San Jorge, Campus Universitario Villanueva de Gállego - Autovía A-23 Zaragoza-Huesca Km. 299, Spain. Tel.: (+34) 976 060 100, Fax (+34) 976077581. E-mail address: miriamgarrigos@hotmail.com; mgarrigos@usj.es

Funding sources: No financial support was received

Conflicts of interests: No conflicts of interested

Acknowledgements: The authors are grateful to the patients and asymptomatic subjects who participated in this study.

Abstract:

Objective: The primary aim of this study was to assess mechanical hyperalgesia in the trigeminal and extra-trigeminal regions in a group of patients with chronic migraine and temporomandibular disorders (TMD) and to compare it with asymptomatic subjects, and the secondary aim was to determine the association between the pressure pain threshold (PPT) in the trigeminal and extra-trigeminal regions and psychological and disability factors in this group of patients.

Methods: A total of 52 subjects with concomitant chronic migraine and TMD (92.3% female), aged between 21 and 65 years, and 30 asymptomatic subjects (aged between 21 and 65 years) were included in the study. The PPT in the trigeminal and extra-trigeminal regions, maximal mouth opening (MMO) and a series of self-reported factors were measured and compared.

Results: Differences were found between patients with chronic migraine and TMD and the group of asymptomatic subjects ($p < 0.01$) when comparing the PPTs in the trigeminal and extra-trigeminal regions. The PPTs for the trigeminal region was predicted by depressive symptoms (variance of 18%) and disability and craniofacial pain (variance of 20%). The extra-trigeminal region was predicted by depressive symptoms (variance of 10%), and the pain-free MMO was predicted by disability and craniofacial pain (variance of 24%).

Conclusions: Our findings suggest that patients with chronic migraine and TMD present a generalized mechanical hyperalgesia. In addition, an association between sensorimotor, psychological and disability variables is also observed.

Key words: Chronic migraine, temporomandibular disorders, hyperalgesia, central sensitization.

INTRODUCTION

Headaches, facial pain and temporomandibular disorders (TMD) of a chronic nature are highly prevalent conditions in the general population. These disorders represent a genuine health problem. All of them present cognitive, emotional and behavioral interactions [1-7]. Also, these conditions can cause cutaneous allodynia and the sensitization of neurons in the trigeminocervical complex. Allodynia is the most obvious clinical sign of the existence of a central sensitization process [8-12]. It is defined as a phenomenon in which alteration of the central nervous system (CNS) provoke neuronal hyperexcitability, which can appear with harmful or non-harmful stimuli. The pain hypersensitivity can be evaluated by determining thermal and mechanical pain thresholds in widespread body sites [13].

Both conditions are associated with disability, have a marked socioeconomic and personal impact and decrease the patient's health-related quality of life [14, 15]. The majority of cases occur in females [1, 16, 17]. In addition to the physical symptomatology, psychological disorders are also present. In those TMD in which the pain located at masticatory muscles, temporomandibular joint (TMJ) and/or neighboring structures is the main symptom [17], patients suffer from more stress, depression and anxiety than control groups [6, 18, 19]. These patients also present higher levels of catastrophization with regard to pain [5]. Patients with chronic migraine present high levels of anxiety and depression [20].

As such, some degree of association between primary headaches and TMD has been suggested [16, 21]. Epidemiological studies have shown that TMD are commonly found in migraine patients. Indeed, these studies have shown that the prevalence of migraine increases in patients with TMD [16, 22] with respect to control groups [4] and that the signs and symptoms of TMD are more common in patients with chronic migraine than

in the general population [22, 23]. Recent studies have shown that primary headache and TMD are related and can therefore be considered to be different entities that act on each other, perpetuating and worsening the factors [22]. A similar study showed that migraine and TMD are often found in the same person [24]. There is therefore some evidence that TMD may be a risk factor for the increased frequency of headaches in patients with chronic migraine [25, 26]. Myofascial TMD is the most common type of TMD found in patients with chronic migraine [27].

The relationship between these two conditions is complex. Consequently, some theories have attempted to explain this relationship from an anatomical and pathophysiological viewpoint through the trigeminal complex [17, 21, 28-31].

Recent studies have shown a weak correlation between pain intensity and Pressure Pain Threshold (PPT) in patients with TMD. As such, central sensitization factors and psychological variables have been suggested to be of particular relevance for explaining the pain experience in these patients [32]. Other studies have shown that patients with TMD present generalized hyperalgesia [33-35].

The primary aim of this study was to assess mechanical hyperalgesia in the trigeminal and extra-trigeminal regions of a group of patients with chronic migraine and TMD and to compare it with a control group. The secondary aim was to determine the association between the PPT in the trigeminal and extra-trigeminal regions and psychological and disability factors in this cohort. The hypothesis of this study was that patients with chronic migraine and TMD show significantly higher mechanical generalized hyperalgesia than a healthy control group.

MATERIALS AND METHODS

Study Design

This research was a cross-sectional design with a non-probabilistic sample. We compared two groups, one group of patients with chronic migraine and myofascial TMD and another group of asymptomatic subjects as a control group (CG). After receiving detailed information about the study, participants provided written informed consent. All procedures used in this study were planned under the ethical guidelines of the Declaration of Helsinki and were approved by the local ethics committee of the University Hospital Miguel Servet in Zaragoza, Spain, with approval number CP03/2015. This study follows the “Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology” (STROBE statement) [36].

Recruitment of participants

Patients were recruited between January and September 2015 at the Neurology Department of the University Hospital Miguel Servet in Zaragoza (Spain). The inclusion criteria were: a) diagnosis of chronic migraine assessed by a neurologist specialized in headache and based on the criteria of the International Classification Headache Disorders-III (ICHD-III) [37]; of the International Headache Society (IHS), b) patients aged between 21 and 65 years; and c) myofascial TMD according to the Research Diagnostic Criteria for TMD (RDC/TMD) [9].

The exclusion criteria of this study were crisis of chronic migraine at the time of assessment, presence of other headache, other chronic disease, history of neurological disease, dental problems, and cognitive, emotional and psychological disturbances.

Healthy controls were recruited volunteers from the hospital and university environment. Subjects were aged between 21 and 65 years, and the exclusion criteria

were a history of facial and/or head pain, dental problems, and cognitive, emotional and psychological disturbances.

Procedure

After consenting to the study, patients fulfilled a battery of questionnaires on the day of the evaluation. These included various self-reports for demographic data and pain-related variables. The sociodemographic questionnaire collected information about the following variables: age, gender, height, weight and duration of pain. Measures of pain catastrophizing were assessed using the Pain Catastrophizing Scale (PCS) [38], pain related with disability in the craniomandibular and facial region was collected using the *Craniofacial Pain and Disability Inventory* (CF-PDI) [39], the impact and severity of headache were quantified using the Spanish version of the *Headache Impact Test-6* (HIT-6) [40, 41], and the presence of signs and symptoms of depression and anxiety was assessed using the Spanish version of the *Hospital Anxiety and Depression scale* (HADS) [42, 43]. Once patients had completed all self-reports, researchers proceeded to evaluate the PPT and maximal mouth opening (MMO) without pain. PPTs were measured bilaterally over the masseter and temporalis muscles (trigeminal regions) [44] and the wrist (extra-trigeminal region) [33].

Pain and Psychological Self-reports

The Spanish version of the HIT-6 [40, 41] was used to assess the impact and severity of headache on the patient's life. This questionnaire consists of six items and has demonstrated acceptable psychometric proprieties [45]. Furthermore, this instrument has been validated for patients with chronic migraine [46]. The results are stratified into four grades of impact classes: little or no impact (HIT 6 score: 36-49), moderate impact (HIT-6 score: 50-55), important impact (HIT-6 score: 56-59) and severe impact (HIT-6

score: 60-78). The minimally important difference of the HIT-6 in patients with chronic daily headache was estimated to be between 2.3 and 2.7 [47, 48].

The Spanish version of the PCS [38] was used to assess the degree of pain catastrophizing. The PCS has 13 items that comprise three dimensions: rumination, magnification and helplessness [49]. Each item is scored from 0 (not at all) to 4 (always), and scores range from 0 to 52, with higher scores indicating more catastrophizing. This scale has demonstrated acceptable psychometric proprieties [49].

The Spanish version of the HADS [42, 43] was used to assess the presence of depression and anxiety in patients. This scale comprises 14 items, which are rated on a four-point Likert-type scale. Two subscales assessed depression and anxiety independently.

The CF-PDI [39] was used to assess pain, disability and functional status of the mandibular and craniofacial regions. This self-administered questionnaire consists of 21 items, with a score ranging from 0 to 63. The CF-PDI is an objective tool for assessing pain and disability in craniofacial pain patients [39].

Outcome Measures

An analogue algometer was used to assess the PPT (Wagner Instruments, Greenwich, USA.). This instrument consists of a 1 cm diameter hard rubber tip attached to the plunger of a pressure (force) gauge. The dial of the gauge is calibrated in kg/cm^2 and the range of the algometer is 0 to 10 kg with 0.1 kg divisions. Previous research has shown that the reliability of pressure algometry is as high as [ICC=0.91 (95% confidence interval, CI 0.82-0.97)] [44, 50].

Before the evaluation, two specific cutaneous regions around the temporalis and masseter were marked with a pencil. The PPT was assessed bilaterally on the anterior fibers of the temporalis muscle (T1) and the masseter muscle, exactly 2.5 cm anterior to the tragus and 1.5 cm inferior to the zygomatic arch (M1). The extra-trigeminal point was established in the palmar region at the wrist, in the middle point of the distal part between ulnar and radius. The algometer was held perpendicular to the skin and participants were told to immediately alert the assessor when pressure turned into pain, and pressure at that point was recorded [44, 51].

Three measurements were taken by the same evaluator for each point bilaterally, with an interval of 30 seconds between measurements. The mean of three measures for each point was calculated and used for analysis [44, 51].

The MMO without pain was registered using a digital pachymeter placed between the edges of the maxillary and mandibular incisors [52]. Participants were told to: “open your mouth as wide as possible without causing pain or discomfort” [44]. The vertical range of motion corresponds to the last measurement of three opening movements made by the patients [52].

Sample Size

The sample size was estimated with G*Power 3.1.7 for Windows (G*Power© from University of Dusseldorf, Germany) [53]. It was considered to be a power calculation to detect inter-group differences in the PPT (trigeminal region). A Student's t-test analysis for independent samples was used to detect the mean difference between groups as this was the main factor of interest. This used an effect size of 0.65 (medium) based on a pilot study with a sample of 14 subjects (seven from the patient group and seven from the control group). A medium effect size of 0.65 was used to obtain a statistical power

of 80% ($1-\beta$ error probability) with an α error level probability of 0.05, thus suggesting a sample size of 60 participants (30 per group). Given that the secondary aim is to assess the association between variables through regression analysis, it was necessary to expand the sample considering that five predictors would be used. It was estimated that a total of 50 participants per patient group would be required. For the regression analysis, the rule of 10 cases per variable was applied to obtain reasonably stable estimates of the regression coefficients [54].

Data Analysis

Descriptive statistics were generated for the sociodemographic, psychological, and pain-related variables and sensorimotor measures. Continuous variables are presented as means \pm standard deviation (SD) and ranges, and categorical variables are presented as absolute numbers and relative frequency (percentage). The normality of variables was evaluated using the Kolmogorov–Smirnov test.

A Student's t-test for independent samples was used to compare the outcomes between the two groups. Effect-sizes (Cohen's d) were calculated for outcome variables. According to Cohen's method, the magnitude of the effect was classified as small (0.20 to 0.49), medium (0.50 to 0.79), or large (0.8) [55].

The relationship between sensorimotor measures (PPT and MMO) and self-reported pain-related and psychological measures was examined using Pearson correlation coefficients. A Pearson correlation coefficient greater than 0.60 indicated a strong correlation, a coefficient between 0.30 and 0.60 indicated a moderate correlation, and a coefficient below 0.30 indicated a low or very low correlation [56].

A stepwise multiple linear regression analysis was performed to estimate the strength of the associations between the results of M1 (point trigeminal region) [model 1], T1 (point trigeminal region) [model 2], PC (point extra-trigeminal region) [model 3], and

MMO [model 4] (criterion variables). Psychological and pain-related variables were used as predictor variables. Variance inflation factors (VIFs) were calculated to determine whether there were any multi-collinearity issues in any of the three models. The strength of association was examined using regression coefficients (β), P values, and adjusted R^2 . Standardized beta coefficients were reported for each predictor variable included in the final reduced models to allow direct comparison between the predictor variables in the regression model and the criterion variable being studied. All data analyses were performed using SPSS for Windows, Version 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) at an α level of 0.05.

RESULTS

The general sociodemographic and pain-related data of the sample are summarized in table 1. Of 61 patients assessed, 52 (4 males and 48 females) met the inclusion criteria and nine were excluded. The causes for exclusion were: suffering other chronic diseases (n=4), dental problems (n=2) or concomitant diagnosis of RCD/TMD (n=3) and 30 matched controls. Table 1 shows no statistically significant differences between the two groups in relation to any of the sociodemographic variables. Table 2 shows statistically significant differences between the two groups in relation to psychological and physical variables. We found that the HIT-6, PCS and CF-PDI questionnaires show a difference of more than 20 points between groups, and the PPT show a difference above 0.4kg/cm² between groups.

Correlations analysis

The results of Pearson's correlations coefficient examining the bivariate relationship among self-questionnaire for pain-related and psychological variables and

sensorimotor variables such as PPT and pain-free MMO analyzed in this study are given in the Table 3. A relationship was found between the psychological variables and PPT T1 and M1. The PPT CP was found to be related to HADs Depression and Anxiety. Finally, the pain-free MMO was found to exhibit a moderate relationship with CF-PDI ($r=-0.507$; $p<0.01$) and HIT-6 ($r=-0.410$; $p<0.01$) and a lower association with HADs Depression ($r=-0.346$; $p<0.05$), PPT T1 with CF-PDI ($r=-0.461$; $p<0.01$) and PPT M1 with HADs Depression ($r=-0.438$; $p<0.01$). All correlations were negative.

Multiple linear regression analysis

A linear regression analysis was performed to evaluate contributors to PPT M1, PPT CP, PPT T1, and pain-free MMO taking into account all the self-reported results for pain-related and psychological measures and the sensorimotor variables measured in the patient group with chronic migraine and TMD. The results are presented in table 4. The criterion variable PPT M1 was predicted by HADs Depression ($p=0.001$; explaining 18% of the variance). This variable was not significant for the remainder. The PPT T1 was predicted by CF-PDI ($p=0.001$; 20% of the variance) and none of the other variables were significant. The PPT CP was predicted by HADs Depression ($p=0.011$; 10% of the variance). None of the other variables were significant predictors. Finally, the pain-free MMO was predicted by CF-PDI ($p=<0.001$; 24% of the variance), with the remaining variables not being significant.

DISCUSSION

This study confirms our hypothesis, showing generalized hyperalgesia in the trigeminal and extra-trigeminal regions of patients with chronic migraine and TMD with respect to healthy subjects. These results suggest that patients with chronic migraine and TMD show signs compatible with a central sensitization process. It should also be noted that

the PPT for the trigeminal and extra-trigeminal regions was predicted by depressive symptoms, disability and craniofacial and craniomandibular pain, with this latter variable also being predictive for the MMO according to the multiple linear regression analysis.

It has been proposed that the pathophysiology of migraine may be associated with a central sensitization process [57-59]. Neurophysiologically, the reception of nociceptive afferents in the CNS forms part of central sensitization, which is a key process in the onset and maintenance of chronic pain. Central sensitization is the process by way of which the stimulus required to produce a response decreases and the response produced by that stimulus is greater than if there were no sensitization. In migraine, this process takes place in the caudate nucleus of the trigeminal, where the extra-cranial trigeminal nociceptive inputs derived from craniofacial structures also converge [17, 21, 28-30]. From a clinical viewpoint, allodynia is considered to be the perception of a non-painful stimulus as painful and hyperalgesia as painful stimuli being perceived in an exaggerated manner [31]. Migraine-related allodynia develops at the site where headache occurs, normally in the ophthalmic region of the trigeminal nerve, and propagates throughout the face, scalp, body and upper and lower limbs [58]. There is now widespread evidence to show that patients with TMD present a generalized hyperalgesia [33-35]. This supports the view that central sensitization mechanisms govern both conditions. Indeed, both these conditions share the same central pathways involved in pain modulation, such as the thalamus, brain stem, sensory cortex, and limbic system [30]. These theories could explain our findings for the PPTs in the trigeminal region, which are in agreement with numerous other authors [59-61]. In this regard, Pinto [63] agrees with our findings by reporting a lower PPT in patients with migraine and myofascial pain in the masticatory muscles with respect to asymptomatic

subjects. Some authors have separately reported a decrease in the PPT in both trigeminal and extra-trigeminal regions in patients with migraine [64], as well as in patients with TMD, when compared with a control group of asymptomatic subjects [65,66].

In our study we found various associations between the physical, psychological and disability variables. Thus, the PPTs recorded in the trigeminal regions above two points for the masticatory muscles are negatively correlated with the HIT-6, PCS, CF-PDI and HADs. A previous study demonstrated that those patients with the highest sensitivity presented a strongly positive correlation with headache frequency [67]. Other studies showed that patients with TMD suffer more stress, depression and anxiety than asymptomatic subjects [6, 18, 19] and exhibit higher levels of pain-related catastrophization [5]. The most predominant psychological aspects in patients with chronic migraine are anxiety and depression [20]. Both chronic pain and TMD have a negative effect on the emotional health of individuals with psychosocial factors maintaining and worsening pain symptoms. Similarly, psychological and emotional alterations are often comorbid with chronic pain [68]. Other studies have demonstrated a relationship between depression, anxiety and chronic pain [7], and in this regard it should be noted that our results show that depressive symptoms are predictors for some of the points at which the PPT was measured in migraine patients, these points are M1 and CP. It is important to note that psychological factors may be responsible for increasing the severity and intensity of headaches [20].

A possible explanation for the significant correlations that we found between physical, psychological and disability factors could be the central sensitization process found in patients with chronic migraine and TMD.

Facial pain covers the masticatory muscles and the TMJ, both of which are regions in which TMD can occur, along with other signs and symptoms such as headache, joint sounds at the TMJ, and deviations or restrictions in the range of movement of the jaw [69]. Migraine pain manifests in the ophthalmic branch (V1) of the trigeminal nerve, whereas the symptoms that appear in the upper (V2) and lower jaws (V3) are pain regions characteristic of TMD. Migraine patients often present pain in the TMJ region and neighboring structures in addition to the characteristic headaches [69]. This highlights the importance of evaluating and taking into account the orofacial region in patients with chronic migraine. Our study found a negative correlation between the pain-free MMO, and the HIT-6, CF-PDI and, to a lesser extent, depression. Several previous studies have found association between TMD and headache [16, 21-23]. Indeed, headache attributed to temporomandibular disorder can be found as a secondary headache in the ICHD-III [37], and one of the possible diagnostic criteria for such headaches is a limited range of movement of the lower jaw [37]. As such, we should consider the possibility that some patients with chronic migraine may present comorbidity with a TMD-related headache. However, it should also be noted that other patients with various types of craniofacial pain, such as trigeminal neuralgia, also present pain and limited function and range of movement of the lower jaw [4],[70]. Another study performed in patients with fibromyalgia and who also presented TMD found a reduction in mouth opening compared with a group of healthy subjects [71]. It is important to note that craniofacial and craniomandibular pain and disability was a predictor for MMO with an explained variance of 24%. We believe that the possible limitation of the MMO occurs due to onset of the TMD rather than the migraine, although future studies should clarify it.

The results obtained demonstrate the existence of an association between mandibular movement, craniofacial sensitivity and psychosocial and disability factors in patients with chronic migraine and TMD. As such, the craniofacial region must be evaluated and a multidisciplinary treatment model established by incorporating the biopsychosocial perspective in the treatment of chronic pain.

Our study has several limitations. The first of these is the gender of the sample and, with only a small sample of males being included in the study. However, the scientific evidence suggests a high prevalence of migraine and craniofacial pain in females [1, 15, 16, 23]. The other limitation is the number of healthy subjects that appears relatively small. This study has a cross-sectional design; therefore future longitudinal studies are necessary to establish causality relationships. This study has compared different variables for a group of patients with chronic migraine and TMD and another group of asymptomatic subjects. However, no comparison with chronic migraine patients without TMD or patients who presented TMD alone was made. As such, it would be interesting in future studies to include other groups to establish a more accurate and specific conclusion.

Finally, the conclusions of this study were that patients with chronic migraine and TMD present a generalized mechanical hyperalgesia in the trigeminal and extra-trigeminal regions compared with a group of asymptomatic subjects. Moreover, an association is observed between the sensorimotor, psychological and disability variables analyzed in this study. Therefore, this study confirms the hypothesis that patients with migraine and TMD present worst levels of mechanical hyperalgesia than healthy counterparts, suggesting the presence of central sensitization process.

REFERENCES

1. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, *et al.* Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology* 2007;68:343-349.
2. de Godoi Goncalves DA, Dal Fabbro AL, Duarte Bonini Campos JA, *et al.* Symptoms of Temporomandibular Disorders in the Population: An Epidemiological Study. *J Orofac Pain* 2010;24:270-278.
3. Okeson JP, de Leeuw R. Differential diagnosis of temporomandibular disorders and other orofacial pain disorders. *Dent Clin North Am* 2011;55:105-120.
4. Ciancaglini R, Radaelli G. The relationship between headache and symptoms of temporomandibular disorder in the general population. *J Dent* 2001;29:93-98.
5. Costa YM, Porporatti AL, Stuginski-Barbosa J, *et al.* Additional effect of occlusal splints on the improvement of psychological aspects in temporomandibular disorder subjects: A randomized controlled trial. *Arch Oral Biol* 2015;60:738-744.
6. Giannakopoulos NN, Keller L, Rammelsberg P, *et al.* Anxiety and depression in patients with chronic temporomandibular pain and in controls. *J Dent* 2010;38:369-376.
7. Kaiser RS, Mooreville M, Kannan K. Psychological Interventions for the Management of Chronic Pain: a Review of Current Evidence. *Curr Pain Headache* 2015;19:8.
8. Watts PG, Peet KMS, Juniper RP. Migraine and the temporomandibular-joint - the final answer. *Br Dent J* 1986;161:170-173.
9. Dworkin SF, Leresche L. Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: Review, criteria, examinations and specifications, critique. *J CraniomandibDisord* 1992;6:301-355.

10. Bevilacqua-Grossi D, Lipton RB, Napchan U, *et al.* Temporomandibular disorders and cutaneous allodynia are associated in individuals with migraine. *Cephalalgia* 2010;30:425-432.
11. Ashina S, Lyngberg A, Jensen R. Headache characteristics and chronification of migraine and tension-type headache: A population-based study. *Cephalalgia* 2010;30:943-952.
12. Fernandez-de-las-Penas C, Cuadrado ML, Arendt-Nielsen L, *et al.* Side-to-side differences in pressure pain thresholds and pericranial muscle tenderness in strictly unilateral migraine. *Eur J Neurol* 2008;15:162-168.
13. Neblett R, Cohen H, Choi Y, *et al.* The Central Sensitization Inventory (CSI): Establishing Clinically Significant Values for Identifying Central Sensitivity Syndromes in an Outpatient Chronic Pain Sample. *J Pain* 2013;14:438-445.
14. Levin M. The International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition (ICHD III) - Changes and Challenges. *Headache* 2013;53:1383-1395.
15. Blumenfeld AM, Varon SF, Wilcox TK, *et al.* Disability, HRQoL and resource use among chronic and episodic migraineurs: Results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *Cephalalgia* 2011;31:301-315.
16. Goncalves DAG, Bigal ME, Jales LCF, *et al.* Headache and Symptoms of Temporomandibular Disorder: An Epidemiological Study. *Headache* 2010;50:231-241.
17. Speciali JG, Dach F. Temporomandibular Dysfunction and Headache Disorder. *Headache* 2015;55:72-83.
18. Jones DA, Rollman GB, Brooke RI. The cortisol response to psychological stress in temporomandibular dysfunction. *Pain* 1997;72:171-182.

19. List T, Wahlund K, Larsson B. Psychosocial functioning and dental factors in adolescents with temporomandibular disorders: A case-control study. *J Orofac Pain* 2001;15:218-227.
20. Tarantino S, De Ranieri C, Dionisi C, *et al.* Clinical features, anger management and anxiety: a possible correlation in migraine children. *J Headache Pain* 2013;14.
21. Romero-Reyes M, Uyanik JM. Orofacial pain management: current perspectives. *J Pain Res* 2014;7:99-115.
22. Franco AL, Goncalves DAG, Castanharo SM, *et al.* Migraine is the Most Prevalent Primary Headache in Individuals with Temporomandibular Disorders. *J Orofac Pain* 2010;24:287-292.
23. Frago YD, Carvalho Alves HH, Garcia SO, *et al.* Prevalence of parafunctional habits and temporomandibular dysfunction symptoms in patients attending a tertiary headache clinic. *Arq Neuro-Psiquiat* 2010;68:377-380.
24. Liljestrom MR, Le Bell Y, Laimi K, *et al.* Are signs of temporomandibular disorders stable and predictable in adolescents with headache? *Cephalalgia* 2008;28:619-625.
25. Goncalves DAG, Camparis CM, Speciali JG, *et al.* Temporomandibular Disorders Are Differentially Associated With Headache Diagnoses A Controlled Study. *Clin J Pain* 2011;27:611-615.
26. Bigal ME, Ashina S, Burstein R, *et al.* Prevalence and characteristics of allodynia in headache sufferers - A population study. *Neurology* 2008;70:1525-1533.
27. Goncalves MC, Florencio LL, Chaves TC, *et al.* Do women with migraine have higher prevalence of temporomandibular disorders? *Rev Bras Fisioter* 2013;17:64-68.

28. Goncalves DG, Speciali JG, Camparis CM, *et al.* Temporomandibular symptoms, migraine and chronic daily headaches in the population. *Cephalalgia* 2009;29:60-60.
29. Fernandes G, Franco AL, de Godoi Goncalves DA, *et al.* Temporomandibular Disorders, Sleep Bruxism, and Primary Headaches Are Mutually Associated. *J OrofacPain* 2013;27:14-20.
30. La Touche R, Fernandez-de-las-Penas C, Fernandez-Carnero J, *et al.* Bilateral Mechanical-Pain Sensitivity Over the Trigeminal Region in Patients With Chronic Mechanical Neck Pain. *J Pain* 2010;11:256-263.
31. Filatova E, Latysheva N, Kurenkov A. Evidence of persistent central sensitization in chronic headaches: a multi-method study. *J Headache Pain* 2008;9:295-300.
32. Stuginski-Barbosa J, Silva RS, Cunha CO, *et al.* Pressure pain threshold and pain perception in temporomandibular disorder patients: is there any correlation? *Rev Dor* 2015;16:22-26.
33. Fernandez-de-las-Penas C, Galan-del-Rio F, Ortega-Santiago R, *et al.* Bilateral thermal hyperalgesia in trigeminal and extra-trigeminal regions in patients with myofascial temporomandibular disorders. *Exp Brain Res* 2010;202:171-179.
34. Ramalho D, Macedo L, Goffredo G, *et al.* Correlation between the levels of non-specific physical symptoms and pressure pain thresholds measured by algometry in patients with temporomandibular disorders. *J Oral Rehabil* 2015;42:120-126.
35. Curatolo M, Arendt-Nielsen L. Central Hypersensitivity in Chronic Musculoskeletal Pain. *Phys Med Reh Clin N* 2015;26:175.

36. Von Elm E, Altman DG, Egger M, *et al.* The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: Guidelines for reporting observational studies. *Int J Surg* 2014;12:1495-1499.
37. Headache Classification Committee of the International Headache S. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013;33:629-808.
38. Garcia Campayo J, Rodero B, Alda M, *et al.* Validation of the Spanish version of the Pain Catastrophizing Scale in fibromyalgia. *Med Clin-Barcelona* 2008;131:487-492.
39. La Touche R, Pardo-Montero J, Gil-Martinez A, *et al.* Craniofacial Pain and Disability Inventory (CF-PDI): Development and Psychometric Validation of a New Questionnaire. *Pain Physician* 2014;17:95-108.
40. Bjorner JB, Kosinski M, Ware JE. Calibration of an item pool for assessing the burden of headaches: An application of item response theory to the Headache Impact Test (HIT (TM)). *Qual Life Res* 2003;12:913-933.
41. Gandek B, Alacoque J, Uzun V, Andrew-Hobbs M, Davis K. Translating the short-form headache impact test (HIT-6) in 27 countries: Methodological and conceptual issues. *Qual Life Res* 2003;12:975-979.
42. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67:361-370.
43. Herrero MJ, Blanch J, Peri JM, De Pablo J, Pintor L, Bulbena A. A validation study of the hospital anxiety and depression scale (HADS) in a Spanish population. *Gen Hosp Psychiatry* 2003;25:277-283.

44. La Touche R, Paris-Alemanly A, von Piekartz H, *et al.* The Influence of Cranio-cervical Posture on Maximal Mouth Opening and Pressure Pain Threshold in Patients With Myofascial Temporomandibular Pain Disorders. *Clin J Pain* 2011;27:48-55.
45. Martin M, Blaisdell B, Kwong JW, *et al.* The short-form headache impact test (HIT-6) was psychometrically equivalent in nine languages. *J Clin Epidemiol* 2004;57:1271-1278.
46. Rendas-Baum R, Yang M, Varon SF, *et al.* Validation of the Headache Impact Test (HIT-6) in patients with chronic migraine. *Health Qual Life Outcomes* 2014;12.
47. Coeytaux RR, Kaufman JS, Chao R, *et al.* Four methods of estimating the minimal important difference score were compared to establish a clinically significant change in Headache Impact Test. *J Clin Epidemiol* 2006;59:374-380.
48. Yang M, Rendas-Baum R, Varon SF, *et al.* Validation of the Headache Impact Test (HIT-6 (TM)) across episodic and chronic migraine. *Cephalalgia* 2011;31:357-367.
49. Sullivan MJL, Bishop SR, Pivik J. The Pain Catastrophizing Scale: Development and validation. *Psychol Assessment* 1995;7:524-532.
50. Chesterton LS, Sim J, Wright CC, *et al.* Interrater reliability of algometry in measuring pressure pain thresholds in healthy humans, using multiple raters. *Clin Pain* 2007;23:760-766.
51. La Touche R, Paris-Alemanly A, Gil-Martinez A, *et al.* Masticatory sensory-motor changes after an experimental chewing test influenced by pain catastrophizing and neck-pain-related disability in patients with headache attributed to temporomandibular disorders. *J Headache Pain* 2015;16:500-500.

52. Goncalves DAG, Camparis CM, Speciali JG, *et al.* Treatment of Comorbid Migraine and Temporomandibular Disorders: A Factorial, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *J Orofac Pain* 2013;27:325-335.
53. Faul F, Erdfelder E, Lang A-G, *et al.* G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods* 2007;39:175-191.
54. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, *et al.* A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol* 1996;49:1373-1379.
55. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral-sciences - . Eds. *Perceptual and Motor Skills*. 1988;67-107
56. Hinkle D, Jurs S, Wiersma W. Applied statistics for the behavioral sciences. Eds. *Houghton-Mifflin*. Boston 1998
57. Chaves TC, Dach F, Florencio LL, *et al.* Concomitant migraine and temporomandibular disorders are associated with higher heat pain hyperalgesia and cephalic cutaneous allodynia. *Clin J Pain* 2016
58. Burstein R. Deconstructing migraine headache into peripheral and central sensitization. *Pain* 2001;89:107-110.
59. Burstein R, Jakubowski M, Garcia-Nicas E, *et al.* Thalamic Sensitization Transforms Localized Pain into Widespread Allodynia. *Anns Neurol* 2010;68:81-91.
60. Grossi DB, Chaves TC, Goncalves MC, *et al.* Pressure pain threshold in the craniocervical muscles of women with episodic and chronic migraine A controlled study. *Arq Neuro-Psiquiat* 2011;69:607-612.
61. Fernandez-de-las-Penas C, Madeleine P, Cuadrado ML, *et al.* Pressure pain sensitivity mapping of the temporalis muscle revealed bilateral pressure hyperalgesia in patients with strictly unilateral migraine. *Cephalalgia* 2009;29:670-676.

62. Florencio LL, Merli Giantomassi MC, Carvalho GF, *et al.* Generalized Pressure Pain Hypersensitivity in the Cervical Muscles in Women with Migraine. *Pain Med* 2015;16:1629-1634.
63. Pinto LMS, de Carvalho JJF, Cunha CO, *et al.* Influence of Myofascial Pain on the Pressure Pain Threshold of Masticatory Muscles in Women With Migraine. *Clin J Pain* 2013;29:362-365.
64. Grosu O, Moldovanu I, Diaconu N. Cranial and extracranial pain pressure thresholds evaluated in chronic and episodic migraine. *J Neurol* 2012;259:S143-S144.
65. Feldreich A, Ernberg M, Lund B, *et al.* Increased beta-Endorphin Levels and Generalized Decreased Pain Thresholds in Patients With Limited Jaw Opening and Movement-Evoked Pain From the Temporomandibular Joint. *J Oral Maxil Surg* 2012;70:547-556.
66. Bragatto MM, Bevilaqua-Grossi D, Regalo SCH, *et al.* Associations among temporomandibular disorders, chronic neck pain and neck pain disability in computer office workers: a pilot study. *J Oral Rehabil* 2016;43:321-332.
67. Jensen R, Rasmussen BK, Pedersen B, *et al.* Muscle tenderness and pressure pain thresholds in headache - a population study. *Pain* 1993;52:193-199.
68. Campi LB, Camparis CM, Jordani PC, *et al.* Influence of biopsychosocial approaches and self-care to control chronic pain and temporomandibular disorders. *Revista Dor* 2013;14:219-222.
69. Goncalves DAG, Camparis CM, Franco AL, *et al.* How to Investigate and Treat: Migraine in Patients with Temporomandibular Disorders. *Curr Pain Headache R* 2012;16:359-364.

70. Ichida MC, da Silva LA, Teixeira MJ, *et al.* Functional and sensory evaluation of patients with idiopathic trigeminal neuralgia: Comparison with controls. *Clin Neurol Neurosur* 2015;130:114-121.
71. Garcia-Moya E-J, Montiel-Company J-M, Almerich-Silla J-M. Case-control study of craniomandibular disorders in patients with fibromyalgia. *J Clin Exp Dent* 2015;7:293-298.

TABLES

Table 1. General Data for the Patients Analyzed			
Demographic and Clinical Data	CM and TMD (n=52)	CG (n=30)	P value
Age, mean \pm SD (y)	46.2 \pm 9.5	47.4 \pm 10	0.59
Gender n (%)			0.16
Male	48 (92.3)	24 (80)	
Female	4 (7.7)	6 (20)	
Weight, mean \pm SD (kg)	66.9 \pm 11.6	68.3 \pm 9.7	0.58
Height, mean \pm SD (cm)	164.6 \pm 6.8	168.3 \pm 7	0.19
Body Mass Index, mean \pm SD (Kg/m ²)	24.7 \pm 4.1	24 \pm 2.7	0.45
Duration of pain, mean \pm SD (y)	25.1 \pm 10.5	-	-
VAS, mean \pm SD (mm)	72.6 \pm 12.8	-	-

Abbreviations: *CG* Control Group, *CM* Chronic Migraine, *SD* Standard Deviation, *TMD*

Temporomandibular Disorders, *VAS* Visual Analogue Scale, *Y* years.

Table 2: Descriptive Statistics for psychological variables, PPT and MMO					
Variables	CM and TMD (n=52)	CG (n=30)	mean differences	95% CI (lower; higher)	effect size (<i>d</i>)
	Mean ± SD	Mean ± SD			
HIT-6	66.25 ± 5.55	38.43 ± 4.05	-27.82	(-30.12; -25.51) **	5.5
PCS	28.79 ± 11.25	4.83 ± 9.89	-23.95	(-28.87; -19.04) **	2.22
CF-PDI	22.85 ± 12.13	1.83 ± 1.51	-21.13	(-25.45; -16.57) **	2.16
HADs depression	6.27 ± 5.33	2.80 ± 3.16	-3.47	(-5.59; -1.34) **	0.74
HADs anxiety	8.29 ± 4.85	4.13 ± 3.08	-4.15	(-6.11; -2.19) **	0.97
PPT (kg/cm ²)					
T1	1.95 ± 0.52	2.44 ± 0.37	0.49	(0.27; 0.70) **	1.04
M1	1.83 ± 0.46	2.31 ± 0.44	0.47	(0.27; 0.68) **	1.06
CP	3.30 ± 0.84	3.74 ± 0.50	0.44	(0.15; 0.74) **	0.6
Pain-free MMO (mm)	32.17 ± 8.85	43.63 ± 6.75	11.46	(7.74; 15.18) **	1.41

**p<0.01; *p<0.05

Abbreviations: *CF-PDI* Craniofacial and Disability Inventory, *CG* Control Group, *CM* Chronic Migraine, *CP* Control Point, *HADs* Hospital Anxiety and Depression scale, *HIT-6* Headache Impact Test, *MI* masseter muscle, *MMO* Maximal Mouth Opening, *PCS* Pain Catastrophizing Scale, *PPT* Pressure Pain Threshold, *SD* Standard Deviation, *T1* temporal muscle, *TMD* Temporomandibular Disorders.

Table 3: Pearson's correlations coefficient between the different variables analyzed in the study				
Psychological/ physical variables (n=52)	PPT T1	PPT M1	PPT CP	Pain-free MMO
HIT-6	-0.383**	-0.407**	-0.258	-0.410**
PCS	-0.342*	-0.278*	-0.242	-0.144
CF-PDI	-0.461**	-0.283*	-0.140	-0.507**
HADs depression	-0.372**	-0.438**	-0.349*	-0.346*
HADs anxiety	-0.288*	-0.282*	-0.324*	-0.173

**p<0.01; *p<0.05

Abbreviations: *CF-PDI* Craniofacial and Disability Inventory, *CP* Control Point, *HADs* Hospital Anxiety and Depression scale, *HIT-6* Headache Impact Test, *M1* masseter muscle, *MMO* Maximal Mouth Opening, *PCS* Pain Catastrophizing Scale, *PPT* Pressure Pain Threshold, *T1* temporal muscle.

Table 4: Multiple linear regression analysis. Patients with CM and TMD (n=52)						
Criterion Variable	Predictor Variables	Regression coefficient (B)	Standardized coefficient (β)	Significance (p)	VIF	Adjusted R ²
PPT MI	HADs Depression	-0.038	-0.438	0.001	1.000	0.18
	Excluded variables					
	PCS	-	-0.042	0.79	1.484	-
	CF-PDI	-	-0.12	0.397	1.215	-
	HADs Anxiety	-	0.059	0.75	2.024	-
	HIT-6	-	-0.259	0.071	1.275	-
	Pain-free MMO	-	0.157	0.249	1.136	-
PPT CP	HADs Depression	-0.055	-0.349	0.011	1.000	0.10
	Excluded variables					
	PCS	-	-0.063	0.701	1.484	-
	CF-PDI	-	0.008	0.957	1.215	-
	HADs Anxiety	-	-0.153	0.422	2.024	-
	HIT-6	-	-0.122	0.421	1.275	-
	Pain-free MMO	-	-0.092	0.518	1.136	-
PPT T1	CF-PDI	-0.02	-0.461	0.001	1.000	0.20
	Excluded variables					
	PCS	-	-0.138	0.353	1.376	-
	HADs Depression	-	-0.216	0.12	1.215	-
	HADs Anxiety	-	-0.121	0.385	1.196	-
	HIT-6	-	-0.238	0.082	1.186	-
	Pain-free MMO	-	0.122	0.408	1.346	-
Pain-free MMO	CF-PDI	-0.37	-0.507	<0.001	1.000	0.24
	Excluded variables					
	PCS	-	0.167	0.247	1.376	-
	HADs Depression	-	-0.162	0.231	1.215	-
	HADs Anxiety	-	0.038	0.778	1.196	-
	HIT-6	-	-0.248	0.061	1.186	-

Abbreviations: *CF-PDI* Craniofacial and Disability Inventory, *CM* Chronic Migraine, *CP* Control Point, *HADs* Hospital Anxiety and Depression scale, *HIT-6* Headache Impact Test, *MI* masseter muscle, *MMO* Maximal Mouth Opening, *PCS* Pain

Catastrophizing Scale, *PPT* Pressure Pain Threshold, *TI* temporal muscle, *TMD* Temporomandibular Disorders.

4.2 Estudio II

Garrigós-Pedró M, La Touche R, Navarro-Desentre P, Gracia-Naya M, Segura-Ortí E. Effects of a physical therapy protocol in patients with chronic migraine and temporomandibular disorders: a randomized, single blind, clinical trial.

Objetivo: El objetivo de este estudio fue investigar el efecto del tratamiento de fisioterapia cervical y orofacial, comparado con el tratamiento de la región cervical, en pacientes con migraña crónica y TTM.

Resultados:

- Ambos grupos reportaron una mejoría significativa en el dolor, impacto de la cefalea en la vida diaria del paciente y en la discapacidad craneofacial ($p < 0.05$).
- Los UDP registrados en la región trigeminal y la MAI libre de dolor, aumentaron significativamente en los pacientes que recibieron el tratamiento cervical y orofacial, la diferencia entre grupos se observó en el último seguimiento. No se encontraron cambios en los UDP extra-trigeminales.
- No se encontraron diferencias significativas en la variable de kinesiofobia.

Conclusiones: Nuestros hallazgos sugieren que el tratamiento cervical y orofacial es más eficaz que el tratamiento único de la región cervical para aumentar los UDP en la región trigeminal y la MAI libre de dolor; se ha observado que ambos tratamientos son eficaces para disminuir el dolor, la discapacidad craneofacial y reducir el impacto de la cefalea en la vida diaria del paciente. Finalmente, el tratamiento de fisioterapia por sí solo no es capaz de disminuir los niveles de kinesiofobia en pacientes con migraña crónica y TTM.

ORIGINAL ARTICLE

Effects of a physical therapy protocol in patients with chronic migraine and temporomandibular disorders: a randomized, single blind, clinical trial.

(Artículo en Revisión por el *Journal of Oral and Facial Pain and Headache*)

Authors: Miriam Garrigós-Pedron, PT-MSc^{1,*}; Roy La Touche, PT-PhD^{2,3}; Pablo Navarro-Desentre, PT⁴; Manuel Gracia-Naya, MD⁵; Eva Segura-Ortí, PT-PhD⁶

1 Faculty of Health Science, Department of Physiotherapy, iPhysio Research Group, Universidad San Jorge, 50830 Villanueva de Gállego, Zaragoza (Spain).

2 Faculty of Health Science, Department of Physiotherapy, the Center for Advanced Studies Universidad La Salle. Universidad Autónoma de Madrid, Calle La Salle, 10 28023 Madrid (Spain).

3 Research Group on Movement and Behavioral Science and Study of Pain, The Center for Advanced Studies Universidad La Salle, Universidad Autónoma de Madrid. Calle La Salle, 10 28023 Madrid (Spain).

4 Physical Therapist in Trauma Aragón Calle Francisco Ferrer, 9-11, 50018 Zaragoza (Spain).

5 Department of Neurology, Hospital Universitario Miguel Servet, Paseo Isabel la Católica, 1-3, 50009 Zaragoza (Spain).

6 Faculty of Health Science, Department of Physiotherapy, Universidad Cardenal Herrera-CEU, Avenida Seminario, s/n 46113 Moncada, Valencia (Spain).

* Corresponding author: Miriam Garrigós Pedrón. Facultad de Ciencias de la Salud, Departamento de Fisioterapia. Universidad San Jorge, Campus Universitario Villanueva de Gállego - Autovía A-23 Zaragoza-Huesca Km. 299, Spain. Tel.: (+34) 976 060 100, Fax (+34) 976077581. E-mail address: miriamgarrigos@hotmail.com; mgarrigos@usj.es

Abstract

AIM: To investigate the effects of adding orofacial treatment to cervical physical therapy in patients with chronic migraine and temporomandibular disorders (TMD).

METHODS: Fifty-two patients with chronic migraine and TMD aged 21 to 65 years were randomized into two groups: cervical group (CG) and cervical and orofacial group (COG). Both groups received medication for migraine treatment and treatment of physical therapy. The CG received physical therapy in the cervical region and the COG received the cervical region treatment and specific orofacial treatment. Both groups received six sessions of treatment that consisted of manual therapy and therapeutic exercise. A blinded examiner assessed the pain and psychological outcomes measures of headache impact, craniofacial pain, disability, and kinesiophobia, in addition to the primary outcomes of pressure pain threshold (PPTs), visual analogue scale and maximal mouth opening (MMO). Data were recorded at baseline, post-treatment and after 12 weeks of follow-up.

RESULTS: Both groups reported a significant improvement in pain, the impact of headache on daily life, and craniofacial disability ($p < 0.05$). PPTs at trigeminal region and pain-free MMO increased significantly in COG patients, but statistical differences between groups were only observed at the last follow-up, the application of physical therapy in cervical or cervical and orofacial region does not produce changes in extra-trigeminal PPTs.

CONCLUSION: Cervical and orofacial treatment is more effective than cervical treatment alone for increasing PPTs in the trigeminal region and producing pain-free MMO. Physical therapy treatment alone is not effective for decreasing the level of kinesiophobia.

Clinical Trials Register: NCT02627014.

Key words: Physical therapy, migraine, temporomandibular disorders, manual

therapy, therapeutic exercise.

INTRODUCTION

Temporomandibular disorders (TMD) and chronic migraine are common and result in important public healthcare concerns.¹⁻⁵ Subjects presenting both disorders have reduced health-related quality of life (QOL) and severe disabilities, which result in a great economic burden and affect not only individuals but also their families and society.^{6,7}

The association between migraine and TMD has been demonstrated in various studies.^{8,9} These disorders present similar signs, symptoms, and pain mechanisms, including cutaneous allodynia and the sensitization of neurons in the trigemino-cervical complex.⁹⁻¹³ Previous studies have demonstrated that TMD is a risk factor for increased headache frequency and migraine chronification.^{8,14} It has been suggested that these conditions are separate problems but may aggravate or sustain each other.¹⁵

Treatment of migraine may be more complicated when the patients present with comorbidities versus those who don't. In clinical practice, when migraine and TMD occur in the same person, each disorder is treated separately, and it is unclear whether the combined administration of treatment results in better outcomes.¹⁶

Physical therapy addressing the cervical regions has demonstrated beneficial effects for patients with migraine. Recent reviews of manual therapy for migraine suggested that combined modalities of physical therapy such as a massage, myofascial release, trigger point's treatment, stretching, mobilization, and manipulation techniques provide significant improvement in headache intensity and frequency.¹⁷⁻²⁰

Therapeutic exercise has also been demonstrated to be beneficial for patients with migraine, since it results in reduction of pain intensity and frequency, drug use, and improvement of health-related QOL.²¹

Manual therapy and therapeutic exercises in patients with TMD result in decreased pain and increased pain-free maximal mouth opening (MMO).²²⁻²⁵ A previous study

showed that manual therapy and therapeutic exercise in the cervical region in patients with myofascial TMD resulted in reduced facial pain, increased pain pressure thresholds (PPTs) in the masticatory muscle, and increased the pain-free MMO.²⁶

It has been suggested that if TMD may be influencing headache, TMD treatment could be used to help reduce headache.^{27, 28}

Physical therapy in the cervical and orofacial regions in patients presenting both cervicogenic headache and TMD decreased headache intensity when compared with a control group that received only treatment in the cervical region.²⁷ Therefore, adding treatment to the orofacial region in patients suffering from both headache and TMD resulted in significant improvement when compared with cervical treatment alone.²⁸

It is also important to evaluate the effects of physical therapy in cervical and orofacial regions in patients with chronic migraine and TMD.

The aim of this study was to determine if the application of physical therapy in cervical and orofacial regions was more effective than physical therapy in the cervical region alone as determined by several parameters: 1) decreased pain; 2) impact of headache; 3) craniofacial disability; 4) kinesiophobia; 5) increase in the trigeminal and extra-trigeminal region PPTs; and 6) pain-free MMO.

METHODS

Study Design

This study was conducted as a randomized clinical trial (RCT). The sample consisted of two groups of patients diagnosed with chronic migraine and myofascial TMDs. The first group received treatment at the cervical region (CG patients) and the second group received treatment at both the cervical and orofacial regions (COG patients).

All procedures used in this study followed the ethical guidelines of the Declaration of

Helsinki and were approved by the local ethics committee of the Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS) in Zaragoza-Spain and Ethics Committee for Clinical Research of Aragon-Spain, with approval date 18/02/2015. This study adhered to the CONSORT statement. All subjects provided written informed consent. This study is registered in ClinicalTrials.gov with the identifier: NCT02627014.

Recruitment of participants

The participants were recruited between July 2015 and March 2016 after specialized headache consultations in the Neurology Department of the HUMS. The inclusion criteria consisted of three main parameters: 1) diagnosis of chronic migraine by a neurologist specialized in headaches and based on the criteria of the International Classification Headache Disorders-III (ICHD-III) of the International Headache Society (IHS);²⁹ 2) age between 21 and 65 years; and 3) myofascial TMD according to the Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (RDC/TMD).¹¹

Participants were excluded if they presented with several other conditions: 1) TMD due to disc displacement, osteoarthritis, or inflammatory arthritis of temporomandibular joint (TMJ); 2) other chronic diseases; 3) other headaches, neurological diseases or, dental problems; 4) cognitive, emotional, and psychological disturbances; 5) surgery or trauma in the orofacial region; and 6) orthodontic or physical therapy treatment in the last six months.

Randomization

After consenting, subjects were randomized using a randomized computer program, grouped according to age and sex, and assigned to either of the two groups (CG or COG) by a study member who was not involved in the participant's assessment or treatment.

Blinding

The assessor was blinded to the subject's group assignments, and they were asked not

to make any comments regarding treatment.

Interventions

Both groups received a total of six treatments. The duration of each treatment session was 30 min, and the treatment interval had to be delivered within minimum of a three and maximum of a six weeks period.^{27,28,30} The treatment techniques were applied by the same physical therapist who had more than three years of clinical experience in craniofacial techniques. This physiotherapist also received specific training regarding the study treatment. All patients received a handout with exercises to be performed daily, which were explained in detail with pictures and a series of self-care techniques.

Cervical Group (CG)

Subjects in this group received treatment for the cervical region.²⁸ In these sessions, participants were taught how to perform each exercise, and all of the details of the training program were explained (sets, repetitions, rest periods, frequency, and common mistakes for each of the exercises). Treatment in this group combined manual therapy and both therapeutic and home exercises. Treatment consisted of several techniques: 1) sub-occipital muscle inhibition (Figure 1, Technique 1); 2) cervical joint passive mobilization in supine and prone (Figure 1, Technique 2); and 3) co-contraction of flexors and extensors, increasing the difficulty and resistance using a latex band (Thera-Band®, Resistive Exercise Systems; Hygenic Corporation, Akron, OH, USA) (Figure 1, Exercises 1–4);³¹ nerve tissue techniques (Figure 1, Exercise 5). Subjects performed three sets of 10 repetitions for each exercise. In addition, these patients received self-care tips: 1) be aware the position of the head during the day; 2) avoids working in a tilted head; and 3) maintain good cervical ergonomics. Exercises to be performed at home were explained and practiced in consultation with the physical therapist and performed once a day, five days per week.

Cervical + Orofacial Group (COG)

Subjects in this group underwent cervical treatment and also received an additional intervention based in the orofacial region.^{27,28} Participants were taught each exercise and all the details of the training program were explained (sets, repetitions, rest periods, frequency, and common mistakes). The additional treatment included several techniques: 1) longitudinal caudal bilateral technique in TMJ (Figure 2, technique 1);³² 2) neuromuscular technique masseter and frontal muscle (Figure 2, technique 2 and 3);³³ and 3) coordination exercise of masticatory muscle, increasing the difficulty and resistance (Figure 2, exercise 1A–E) with nerve tissue techniques (Figure 2, Exercise 2).²² Subjects performed three sets of 10 repetitions for each exercise. In addition, these patients received several self-care tips: 1) avoid eating hard foods; 2) avoid maximum aperture; 3) no chewing gum; 4) no sleeping on the affected side; 5) yawning with lingual appliance; and 6.) keep the tongue in the upper incisors. Home exercises were explained and practiced in consultation with the physical therapist and performed once a day, five days per week.

Procedure

During the study period, both groups continued their medication regimens.¹⁹

A blinded investigator performed four assessments of all measurements, which included baseline, post treatment, and six and 12 weeks after the last treatment.

On assessment days, participants completed several questionnaires. These included various self-reports for pain-related variables. The baseline measure included a sociodemographic questionnaire that collected information regarding age, gender, height, weight, duration of pain, educational level, and work status. Pain related to disability in the craniomandibular and facial region was collected using the *Craniofacial Pain and Disability Inventory* (CF-PDI).³⁴ The impact and severity of headache were quantified using the Spanish version of the *Headache Impact Test-6*

(HIT-6),^{35,36} and the Spanish version of the *Tampa Scale for Kinesiophobia* (TSK-11) were used to assess the fear of pain and movement.³⁷

Once subjects had completed all self-reports, the assessor proceeded to evaluate pain intensity with the Visual Analogue Scale (VAS), PPTs, and MMO without pain. PPT was measured bilaterally over the masseter and temporalis muscles (trigeminal regions) and wrist (extra-trigeminal region).

Self-report measures

CF-PDI was used to assess pain, disability, and functional status of the mandibular and craniofacial regions. It is an objective tool for assessing pain and disability in craniofacial pain patients. This self-administered questionnaire consisted of 21 items, with a score ranging from 0 to 63, which indicated increasing levels of punctuation, pain, and disability in the craniofacial region.³⁴

The Spanish version of the HIT-6 was used to assess the impact and severity of headache on the patient's life.^{35,36} This questionnaire consists of six items that assess headaches' interference with daily life and has demonstrated acceptable psychometric proprieties.³⁸ Furthermore, this instrument has been validated for patients with chronic migraine.³⁹ The total score ranges from 36 to 78, and the results are stratified into four impact grades: 1) little or no impact (HIT 6 score of 36–49); 2) moderate impact (HIT-6 score of 50–55); 3) important impact (HIT-6 score of 56–59); and 4) severe impact (HIT-6 score of 60–78). The minimally important difference in the HIT-6 scores in patients with chronic daily headache was estimated to be between 2.3 and 2.7.^{40,41}

The Spanish version of the TSK-11 was used to assess fear of re-injury due to movement. This questionnaire has 11-item and a 2-factor structure, which include activity avoidance and harm and demonstration of acceptable psychometric properties.³⁷ The total score ranges from 11 to 44 points, and each item is rated on a

four-point Likert-type scale of 1 to 4 (1 = strongly disagree and 4 = strongly agree). High scores indicate greater fear of re-injury due to movement.

Pain and functional variables

The VAS was used to measure the intensity of pain perceived by the patient.⁴² The VAS is a 10 cm horizontal line anchored at one end with 0 indicating no pain and 10 indicating the worst pain imaginable. Patient placed a mark along the line corresponding to the intensity of their pain. This scale has demonstrated to be a reliable and valid measure of pain intensity, and it is sensitive to clinical changes in pain.^{43,44} Changes of 1.1 to 1.2 cm indicate a minimal clinical improvement.⁴⁵

An analogue algometer was used to assess PPT (Wagner Instruments, Greenwich, USA.). This instrument consists of a 1 cm diameter hard rubber tip attached to the plunger of a pressure (force) gauge. The dial of the gauge is calibrated in kg/cm², and the range of the algometer is 0 to 10 kg with 0.1 kg increments.

PPT was measured at three intra-trigeminal sites. One was at the anterior fibers of the temporalis muscle (T1), and two were at the masseter muscle, 2.5 cm anterior to the tragus and 1.5 cm inferior to the zygomatic arch (M1) and 1cm superior and 2 cm anterior from the mandibular angle (M2).⁴⁶ The extra-trigeminal point was established in the palmar region at the wrist, in the middle point of the distal part between ulnar and radius. Three measurements were taken by the same evaluator for each point with an interval of 30 sec between measurements. Bilateral data per each point were analysed, and no significant differences were found. The PPT corresponded to the mean of three measures for each point and the mean of both sides of the patient.^{46,47} During the measurements, the algometer was held perpendicular to the skin and the patient was told to immediately alert the assessor when pressure turned into pain.^{46, 47} Previous research has shown a high reliability during this test (ICC=0.91; 95% confidence interval, [CI] 0.82–0.97).^{46, 48}

The MMO without pain was registered using a digital calibrated caliper placed between the edges of the maxillary and mandibular incisors.^{16,49} Measurements were made when the subject was seated with his/her back supported and feet resting on the floor.^{49,50} The instruction given to the subject was, “Open your mouth as wide as possible without causing pain or discomfort”.^{46,49} The vertical range of motion corresponds to the last measurement of three opening movements made by the patients.^{16, 49}

Sample

The G* Power Software of the University of Düsseldorf was used to calculate the correct sample size.⁵¹ Craniofacial disability was used as the main outcome variable. Considering an alpha error of 0.05 and a statistical power of 80%, a minimum of 22 patients were required to detect an effect size of 0.73 while taking into account the mean difference and standard deviation of the result by using a pre- and a post-measurement in each group. To detect the effects of size, data from a pilot study with six subjects per group were used. Taking into account the possibility of a 20% loss, the sample size required for this study was 52 patients (26 per group).

Data analysis

The Statistical Package for Social Sciences (SPSS 21, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) software was used for statistical analysis. The normality of the variables was evaluated by the Kolmogorov Smirnov Test. Descriptive statistics were used to summarize the data for continuous variables and are presented as mean±standard deviation (SD), 95% CI, categorical as an absolute (number), and relative frequency (percentage). A chi-square test with residual analysis was used to compare categorical variables. Two-way repeated-measures ANOVA were used to compare continuous outcome variables. The factors analyzed were group (CG and COG) and time (baseline, post-test, and follow ups 1 and 2). The time x group interaction, which is

the hypothesis of interest, was also analyzed. Partial eta-squared (η^2_p) was calculated as a measure of effect size (strength of association) for each main effect and interaction in the ANOVAs: 0.01–0.059 represented a small effect, 0.06–0.139 a medium effect, and >0.14 a large effect.⁵² Post hoc analysis with Bonferroni correction was performed in cases of significant ANOVA findings for multiple comparisons between variables. Effect sizes (d) were calculated according to Cohen's method, in which the magnitude of the effect was classified as small (0.20–0.49), medium (0.50–0.79), or large (0.8).⁵³ The α level was set at 0.05 for all tests.

RESULTS

Fifty-two subjects were included in the study and assigned to one of two groups. Forty-five participants (39 females and six males) with chronic migraine and TMD, aged 21 to 65 years, were included for the final analysis. Twenty-two subjects were allocated to the CG, and 23 subjects to the COG. Figure 3 shows progression of participants through the study. No adverse effects were reported as a result of the intervention. Sociodemographic data of the samples do not present statistically significant differences ($p > 0.05$) between groups for age, weight, height, duration of pain, pain intensity, educational level, and employment status. The demographic and clinical data are summarized in Table 1. The descriptive statistics for psychological variables, PPT and MMO, at baseline assessment were not significantly different (table 2).

Pain and functional variables

Maximal Mouth Opening pain-free (MMO-pain free).

Statistically significant differences were found for group x time interaction ($F=12.01$; $p < 0.001$; $\eta^2_p = 0.22$). The *post hoc* analysis showed no statistically significant differences in the CG ($p > 0.05$). However, statistically significant differences were

found between baseline, post-treatment, and follow-ups 1 and 2 ($p < 0.001$) in the COG. Statistically significant differences were observed between groups in post-treatment ($p=0.014$) and follow-ups 1 and 2 ($p= 0.003$ and 0.01 , respectively).

Descriptive data and *post hoc* results are shown in table 3.

Visual Analogue Scale (VAS).

ANOVA revealed statistically significant differences for group x time interaction ($F= 21.41$; $p < 0.001$; $\eta^2_p = 0.33$). For CG, the *post hoc* analysis showed statistically significant differences between baseline, post-treatment, and follow-up 1 ($p < 0.05$), whereas no statistically significant differences were found between baseline and follow-up 2. Statistically significant differences were found between baseline, post-treatment, and follow-ups 1 and 2 ($p < 0.001$) in the COG. Statistically significant differences were found between groups in follow-up 2 ($p=0.001$). Descriptive data and *post hoc* results are shown in table 4.

Pressure Pain Thresholds (PPT) in trigeminal and extra-trigeminal regions.

In temporal muscle (T1), ANOVA disclosed statistically significant differences for group x time interaction ($F= 15.12$; $p < 0.001$; $\eta^2_p = 0.26$). The *post hoc* analysis showed no statistically significant differences ($p > 0.05$) in the CG. By contrast, statistically significant differences were found between baseline and post-treatment ($p < 0.001$), baseline and follow-up 1 ($p= 0.002$), and baseline and follow-up 2 ($p < 0.001$) in the COG.

For the masseter muscle (M1) first time point, ANOVA showed statistically significant differences for group x time interaction ($F= 6.83$; $p= 0.001$; $\eta^2_p = 0.14$). The *post hoc* analysis showed no statistically significant differences in the CG ($p > 0.05$). Nevertheless, statistically significant differences between baseline and post-treatment ($p=0.001$), baseline and follow-up 1 ($p= 0.018$), and baseline and follow-up 2 ($p=0.001$) were found in the COG.

In addition, for the second point of the masseter muscle (M2), ANOVA revealed that significant differences are present for group x time interaction ($F= 10.67$; $p< 0.001$; $\eta^2_p= 0.20$). The *post hoc* analysis disclosed no statistically significant differences in the CG ($p >0.05$). However, statistically significant differences between baseline and post-treatment ($p=0.001$) and follow-ups 1 and 2 ($p <0.001$) were found in the COG. When analyzing the three points, statistically significant differences were found between groups at the follow-up 2 time point ($p <0.05$).

Finally, no statistically significant differences were found in the control point for group x time interaction ($F=2.79$; $p=0.55$; $\eta^2_p= 0.061$).

The descriptive data and multiple comparisons are summarized in table 3.

Self-reports measures

Headache Impact Test-6 (HIT-6).

Statistically significant differences were found for group x time interaction follow-up 2 ($F= 9.83$; $p<0.001$; $\eta^2_p=0.19$). The *post hoc* analysis showed statistically significant differences between baseline and post-treatment ($p <0.001$) and both baseline and follow-ups 1 and 2 ($p <0.05$) for the CG. Furthermore, statistically significant difference were found between baseline, post-treatment, and follow-ups 1 and 2 ($p <0.001$) in the COG. Statistically significant difference were found between groups at follow-up 2 ($p=0.002$).

Descriptive data and *post hoc* results are shown in table 4.

Craniofacial Pain Disability Index (CF-PDI).

The ANOVA revealed statistically significant differences for group x time interaction ($F= 3.49$; $p= 0.027$; $\eta^2_p= 0.075$). The *post hoc* analysis showed no statistically significant differences between baseline and post-treatment ($p >0.05$), whereas statistically significant differences between baseline and follow-ups 1 and 2 ($p <0.05$) were found for the CG. Additionally, statistically significant differences were found

between baseline and post-treatment ($p=0.001$) and baseline and follow-ups 1 and 2 ($p <0.001$) in the COG. Statistically significant differences were found between groups at follow-up 2 ($p=0.042$).

Descriptive data and *post hoc* results are shown in table 4.

Tampa Scale of Kinesiophobia (TSK-11).

The ANOVA disclosed no statistically significant differences for group x time interaction ($F= 1.01$; $p= 0.37$; $\eta^2_p= 0.023$). Descriptive data and *post hoc* results are shown in table 4.

DISCUSSION

This study was designed to investigate whether the combination of orofacial and cervical physical therapy treatment would confer any additional benefits compared to cervical physical therapy alone for patients with chronic migraine and TMD, and to provide new evidence regarding the effects of manual therapy and therapeutic exercises in subjects with comorbidity.

Regarding pain-free MMO, our results revealed statistically significant differences only in the COG with respect to each measurement, and statistically significant differences were also observed between groups in post-treatment and follow-ups 1 and 2. Previous evidence showed that the application of orofacial and cervical physical therapy in patients with cervicogenic headache and TMD increases pain-free MMO.²⁷ A similar finding was shown when educational treatment, manual therapy, and therapeutic exercises in the cervical and orofacial region are applied to patients with bilateral disc displacement without reduction of the TMJ.⁵⁰ Furthermore, other researchers, demonstrated that only the application of manual therapy and exercises at the cervical spine increased the MMO in patients with myofascial TMD.²⁶ A possible explanation for different results could be differences in the type of patients.

PPT results at the trigeminal region showed statistically significant differences only for the COG. In addition, statistically significant differences were revealed between groups in the last follow-up period. This result is in agreement with previous studies in which increased PPTs in this region after cervicofacial physical therapy in patients with headache and TMD were found.²⁷ This was also in agreement with patients with migraine and cervical pain and also in patients with myofascial TMD after applying manual therapy and exercises at the cervical spine.^{26,54}

In relation to the extra-trigeminal site, evidence has shown a general hypersensitivity in subjects with concomitant migraine and TMD compared to subjects suffering only from migraine or from TMD; this finding could be related to central modifications in pain pathways.⁵⁵ The results of our study indicated that physical therapy at either the cervical or cervical and orofacial regions produced a localized hypoalgesic effect, but did not produce changes in the extra-trigeminal PPTs. In agreement with our results, previous studies obtained hypoalgesia only in the area where treatment was applied.^{56,57} However, others studies, have shown that the application of manual therapy and therapeutic exercises produced generalized hypoalgesia.⁵⁸⁻⁶¹ If we analyzed the samples included in these studies, we could conclude that when subjects presented with more than one disorder (such as chronic cervical pain and TMD), it was more difficult to successfully treat symptoms with physical therapy alone.

Our results showed overall positive outcomes for muscle pain, since an increase in PPT at the temporal anterior fibers (area of migraine pain) and at the masseter muscle (area of TMD pain) was found.

Regarding VAS, HIT-6, and CF-PDI variables, our results revealed statistically significant differences for both groups, although the results were better in the group receiving cervical and orofacial treatment. A statistically significant difference between groups was found in the last follow-up period. These results suggest that

both treatments were effective for reducing pain, craniofacial disabilities, and the impact of headache on daily life in patients with chronic migraine and TMD.

Regarding the VAS variable, our results are in agreement with other studies that demonstrated a reduction in pain after applying multimodal physiotherapy treatment in chronic tension-type headache, cervical manual therapy in chronic neck pain, and cervical and orofacial treatment in TMD.^{50,62,63} Nevertheless, our results do not agree with those obtained by Von Piekartz et al, who compared cervical treatment versus cervical and orofacial treatment in patients with cervicogenic headache and TMD.²⁷ They found that only the cervical and orofacial treatment significantly decreased pain, as measured through the CAS (colored analogue scale); this is a pain intensity scale similar to the visual analogue scale that was designed especially for patients with headache of different age categories.^{27, 64}

In relation to HIT-6, our results are in agreement with previous studies. Multimodal physiotherapy at the cervical region in chronic tension-type headache, and cervical and orofacial physical therapy in migraine and chronic neck pain decreased the impact of headache on patients' daily lives.^{54,62}

Finally, the results of our study indicate that physical therapy in either the cervical or cervical and orofacial regions did not produce changes in kinesiophobia. Prior evidence demonstrated that the application of cervical mobilization and manipulation techniques did not cause changes in kinesiophobia.⁶⁵ Tellez-García et al. demonstrated that the implementation of a neuroscience educational program to improve kinesiophobia in chronic low back pain patients is needed.⁶⁶

Practical and Scientific Implications

To the best of our knowledge, the present study is the first one that has investigated the effects of manual therapy and therapeutic exercises for the combined cervical and orofacial regions in patients suffering from chronic migraine and TMD.

In summary, this study's clinical implications indicate that physical therapy is able to improve sensorimotor variables, pain levels, and craniofacial disabilities. There is evidence that physical therapy can be effective in reducing nociceptive inputs of cervico-facial regions. Therefore, this type of therapy should be considered as a preventive treatment for these patients.

We suggest that the patients suffering from the combination of both chronic migraine and TMD should receive treatment for both conditions with aim of improving the symptomatology. Future studies should include a multimodal program based on therapeutic education and physical therapy aimed at decreasing kinesiophobia.

Study Limitations

The major study limitation was the absence of a control group, which would allow a comparison with the natural course of the disease. Future studies should include a control group and a long term follow-up because we have seen that most changes between groups were observed at the last follow-up. Another limitation is that patients did not stop pharmacological treatments during the course of the study.

CONCLUSIONS:

- Cervical and orofacial treatment is more effective than cervical treatment alone for increasing PPTs in the trigeminal region and producing pain-free MMO.
- Both treatments are effective for decreasing VAS, CF-PDI, and the HIT-6.
- Physical therapy treatment alone is not effective for decreasing the level of kinesiophobia (TSK-11).

REFERENCES

1. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF, et al. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*. 2007;68(5):343-9.
2. de Godoi Goncalves DA, Dal Fabbro AL, Duarte Bonini Campos JA, Bigal ME, Speciali JG. Symptoms of Temporomandibular Disorders in the Population: An Epidemiological Study. *Journal of Orofacial Pain*. 2010;24(3):270-8.
3. Stovner LJ, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton RB, Scher AI, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*. 2007;27(3):193-210.
4. Ciancaglini R, Radaelli G. The relationship between headache and symptoms of temporomandibular disorder in the general population. *Journal of Dentistry*. 2001;29(2):93-8.
5. Okeson JP, de Leeuw R. Differential diagnosis of temporomandibular disorders and other orofacial pain disorders. *Dental clinics of North America*. 2011;55(1):105-20.
6. Blumenfeld AM, Varon SF, Wilcox TK, Buse DC, Kawata AK, Manack A, et al. Disability, HRQoL and resource use among chronic and episodic migraineurs: Results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *Cephalalgia*. 2011;31(3):301-15.
7. Levin M. The International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition (ICHD III) - Changes and Challenges. *Headache*. 2013;53(8):1383-95.
8. Goncalves DAG, Camparis CM, Speciali JG, Franco AL, Castanharo SM, Bigal ME. Temporomandibular Disorders Are Differentially Associated With Headache Diagnoses A Controlled Study. *Clinical Journal of Pain*. 2011;27(7):611-5.

9. Bevilaqua-Grossi D, Lipton RB, Napchan U, Grosberg B, Ashina S, Bigal ME. Temporomandibular disorders and cutaneous allodynia are associated in individuals with migraine. *Cephalalgia*. 2010;30(4):425-32.
10. Watts PG, Peet KMS, Juniper RP. MIGRAINE AND THE TEMPOROMANDIBULAR-JOINT - THE FINAL ANSWER. *British Dental Journal*. 1986;161(5):170-3.
11. Dworkin SF, Leresche L. Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: Review, criteria, examinations and specifications, critique. *Journal of Craniomandibular Disorders*. 1992;6(4):301-55.
12. Burstein R, Yarnitsky D, Goor-Aryeh I, Ransil BJ, Bajwa ZH. An association between migraine and cutaneous allodynia. *Annals of Neurology*. 2000;47(5):614-24.
13. Bigal ME, Ashina S, Burstein R, Reed ML, Buse D, Serrano D, et al. Prevalence and characteristics of allodynia in headache sufferers - A population study. *Neurology*. 2008;70(17):1525-33.
14. Bigal ME, Serrano D, Buse D, Scher A, Stewart WF, Lipton RB. Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: A longitudinal population-based study. *Headache*. 2008;48(8):1157-68.
15. Franco AL, Goncalves DAG, Castanharo SM, Speciali JG, Bigal ME, Camparis CM. Migraine is the Most Prevalent Primary Headache in Individuals with Temporomandibular Disorders. *Journal of Orofacial Pain*. 2010;24(3):287-92.
16. Goncalves DAG, Camparis CM, Speciali JG, Castanharo SM, Ujikawa LT, Lipton RB, et al. Treatment of Comorbid Migraine and Temporomandibular Disorders: A Factorial, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Journal of Orofacial Pain*. 2013;27(4):325-35.

17. Chaibi A, Tuchin PJ, Russell MB. Manual therapies for migraine: a systematic review. *Journal of Headache and Pain*. 2011;12(2):127-33.
18. Chaibi A, Saltyte Benth J, Tuchin PJ, Russell MB. Chiropractic spinal manipulative therapy for migraine: a study protocol of a single-blinded placebo-controlled randomised clinical trial. *BMJ open*. 2015;5(11):e008095.
19. Hernandez-Reif M, Dieter J, Field T, Swerdlow B, Diego M. Migraine headaches are reduced by massage therapy. *International Journal of Neuroscience*. 1998;96(1-2):1-11.
20. Tuchin PJ, Pollard H, Bonello R. A randomized controlled trial of chiropractic spinal manipulative therapy for migraine. *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics*. 2000;23(2):91-5.
21. Gil-Martinez A, Kindelan-Calvo P, Agudo-Carmona D, Munoz-Plata R, Lopez-de-Uralde-Villanueva I, La Touche R. Therapeutic exercise as treatment for migraine and tension-type headaches: a systematic review of randomised clinical trials. *Revista De Neurologia*. 2013;57(10):433-43.
22. Michelotti A, De Wijer A, Steenks M, Farella M. Home-exercise regimes for the management of non-specific temporomandibular disorders. *Journal of Oral Rehabilitation*. 2005;32(11):779-85.
23. Wirianski A, Deall S, Whittle T, Wong M, Murray GM, Peck CC. Isotonic resistance jaw exercise alters jaw muscle coordination during jaw movements. *Journal of Oral Rehabilitation*. 2014;41(5):353-66.
24. Moraes AdR, Sanches ML, Ribeiro EC, Guimarães AS. Therapeutic exercises for the control of temporomandibular disorders. *Dental Press Journal of Orthodontics*. 2013;18(5):134-9.

25. Tuncer AB, Ergun N, Tuncer AH, Karahan S. Effectiveness of manual therapy and home physical therapy in patients with temporomandibular disorders: A randomized controlled trial. *Journal of bodywork and movement therapies*. 2013;17(3):302-8.
26. La Touche R, Fernandez-De-Las-Penas C, Fernandez-Carnero J, Escalante K, Angulo-Diaz-Parreno S, Paris-Aleman A, et al. The effects of manual therapy and exercise directed at the cervical spine on pain and pressure pain sensitivity in patients with myofascial temporomandibular disorders. *Journal of Oral Rehabilitation*. 2009;36(9):644-52.
27. von Piekartz H, Ludtke K. Effect of Treatment of Temporomandibular Disorders (TMD) in Patients with Cervicogenic Headache: A Single-Blind, Randomized Controlled Study. *Cranio-the Journal of Craniomandibular Practice*. 2011;29(1):43-56.
28. von Piekartz H, Hall T. Orofacial manual therapy improves cervical movement impairment associated with headache and features of temporomandibular dysfunction: A randomized controlled trial. *Manual Therapy*. 2013;18(4):345-50.
29. Headache Classification Committee of the International Headache S. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2013;33(9):629-808.
30. De Hertogh WJ, Vaes PH, Devroey D, Truijen S, Duquet W, Oostendorp R. Management of headache disorders: design of a randomised clinical trial screening for prognostic patient characteristics. *Bmc Musculoskeletal Disorders*. 2007;8:8.
31. van Ettehoven H, Lucas C. Efficacy of physiotherapy including a craniocervical training programme for tension-type headache; a randomized clinical trial. *Cephalalgia*. 2006;26(8):983-91.

32. Von Piekartz HJM. Craniofacial pain: neuromusculoskeletal assessment, treatment and management. Butterworth-Heinemann, Elsevier; 2007.
33. Fernandez-de-las-peñas C, Arendt-Nielsen L, Gerwin RD. Cefalea tensional y de origen cervical: Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. 1ªed. Barcelona: Elsevier Masson; 2010.
34. La Touche R, Pardo-Montero J, Gil-Martinez A, Paris-Alemanly A, Angulo-Diaz-Parreno S, Carlos Suarez-Falcon J, et al. Craniofacial Pain and Disability Inventory (CF-PDI): Development and Psychometric Validation of a New Questionnaire. *Pain Physician*. 2014;17(1):95-108.
35. Bjorner JB, Kosinski M, Ware JE. Calibration of an item pool for assessing the burden of headaches: An application of item response theory to the Headache Impact Test (HIT (TM)). *Quality of Life Research*. 2003;12(8):913-33.
36. Gandek B, Alacoque J, Uzun V, Andrew-Hobbs M, Davis K. Translating the short-form headache impact test (HIT-6) in 27 countries: Methodological and conceptual issues. *Quality of Life Research*. 2003;12(8):975-9.
37. Gomez-Perez L, Lopez-Martinez AE, Ruiz-Parraga GT. Psychometric Properties of the Spanish Version of the Tampa Scale for Kinesiophobia (TSK). *Journal of Pain*. 2011;12(4):425-35.
38. Martin M, Blaisdell B, Kwong JW, Bjorner JB. The short-form headache impact test (HIT-6) was psychometrically equivalent in nine languages. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2004;57(12):1271-8.
39. Rendas-Baum R, Yang M, Varon SF, Bloudek LM, DeGryse RE, Kosinski M. Validation of the Headache Impact Test (HIT-6) in patients with chronic migraine. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2014;12.

40. Coeytaux RR, Kaufman JS, Chao R, Mann JD, DeVellis RF. Four methods of estimating the minimal important difference score were compared to establish a clinically significant change in Headache Impact Test. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2006;59(4):374-80.
41. Yang M, Rendas-Baum R, Varon SF, Kosinski M. Validation of the Headache Impact Test (HIT-6 (TM)) across episodic and chronic migraine. *Cephalalgia*. 2011;31(3):357-67.
42. Huskisso.Ec. MEASUREMENT OF PAIN. *Lancet*. 1974;2(7889):1127-31.
43. Bijur PE, Silver W, Gallagher EJ. Reliability of the visual analog scale for measurement of acute pain. *Academic Emergency Medicine*. 2001;8(12):1153-7.
44. Jensen MP, Turner JA, Romano JM, Fisher LD. Comparative reliability and validity of chronic pain intensity measures. *Pain*. 1999;83(2):157-62.
45. Emshoff R, Bertram S, Emshoff I. Clinically important difference thresholds of the visual analog scale: A conceptual model for identifying meaningful intraindividual changes for pain intensity. *Pain*. 2011;152(10):2277-82.
46. La Touche R, Paris-Alemany A, von Piekartz H, Mannheimer JS, Fernandez-Carnero J, Rocabado M. The Influence of Cranio-cervical Posture on Maximal Mouth Opening and Pressure Pain Threshold in Patients With Myofascial Temporomandibular Pain Disorders. *Clinical Journal of Pain*. 2011;27(1):48-55.
47. La Touche R, Paris-Alemany A, Gil-Martinez A, Pardo-Montero J, Angulo-Diaz-Parreno S, Fernandez-Carnero J. Masticatory sensory-motor changes after an experimental chewing test influenced by pain catastrophizing and neck-pain-related disability in patients with headache attributed to temporomandibular disorders. *The journal of headache and pain*. 2015;16(1):500-.

48. Chesterton LS, Sim J, Wright CC, Foster NE. Interrater reliability of algometry in measuring pressure pain thresholds in healthy humans, using multiple raters. *Clinical Journal of Pain*. 2007;23(9):760-6.
49. Heredia-Rizo AM, Rodriguez-Blanco C, Oliva-Pascual-Vaca A, Torres-Lagares D, Albornoz-Cabello M, Pina-Pozo F, et al. Masticatory mechanosensitivity, mouth opening and impact of headache in subjects with a history of orthodontics use: a cross-sectional study. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*. 2014;50(4):411-8.
50. Cleland J, Palmer J. Effectiveness of manual physical therapy, therapeutic exercise, and patient education on bilateral disc displacement without reduction of the temporomandibular joint: A single-case design. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*. 2004;34(9):535-48.
51. Faul F, Erdfelder E, Lang A-G, et al. G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods* 2007;39:175-191.
52. Cohen J. Eta-squared and partial eta-squared in fixed factor ANOVA designs. *Educ Psychol Meas*. 1973;33:107–12.
53. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. Lawrence Erlbaum Associates Inc., editor. Hillsdale; 1988
54. Bevilaqua-Grossi D, Goncalves MC, Carvalho GF, Florencio LL, Dach F, Speciali JG, et al. Additional Effects of a Physical Therapy Protocol on Headache Frequency, Pressure Pain Threshold, and Improvement Perception in Patients With Migraine and Associated Neck Pain: A Randomized Controlled Trial. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2016;97(6):866-74.

55. Chaves TC, Dach F, Florencio LL, Carvalho GF, Goncalves MC, Bigal ME, et al. Concomitant Migraine and Temporomandibular Disorders are Associated With Higher Heat Pain Hyperalgesia and Cephalic Cutaneous Allodynia. *The Clinical journal of pain*. 2016;32(10):882-8.
56. Costa YM, Porporatti AL, Stuginski-Barbosa J, Bonjardim LR, Speciali JG, Conti PCR. Headache attributed to masticatory myofascial pain: impact on facial pain and pressure pain threshold. *Journal of Oral Rehabilitation*. 2016;43(3):161-8.
57. Sterling M, Jull G, Wright A. Cervical mobilisation: concurrent effects on pain, sympathetic nervous system activity and motor activity. *Manual Therapy*. 2001;6(2):72-81.
58. Cleland JA, Childs MJD, McRae M, Palmer JA, Stowell T. Immediate effects of thoracic manipulation in patients with neck pain: a randomized clinical trial. *Manual Therapy*. 2005;10(2):127-35.
59. Cleland JA, Glynn P, Whitman JM, Eberhart SL, MacDonald C, Childs JD. Short-term effects of thrust versus nonthrust mobilization/manipulation directed at the thoracic spine in patients with neck pain: A randomized clinical trial. *Physical Therapy*. 2007;87(4):431-40.
60. Vicenzino B, Collins D, Wright A. The initial effects of a cervical spine manipulative physiotherapy treatment on the pain and dysfunction of lateral epicondylalgia. *Pain*. 1996;68(1):69-74.
61. Andersen LL, Andersen CH, Sundstrup E, Jakobsen MD, Mortensen OS, Zebis MK. Central Adaptation of Pain Perception in Response to Rehabilitation of Musculoskeletal Pain: Randomized Controlled Trial. *Pain Physician*. 2012;15(5):385-93.

62. Beltran-Alacreu H, Lopez-de-Uralde-Villanueva I, La Touche R. Multimodal Physiotherapy Based on a Biobehavioral Approach as a Treatment for Chronic Tension-Type Headache: A Case Report. *Anesthesiology and pain medicine*. 2015;5(6):32697-e.
63. Izquierdo Perez H, Alonso Perez JL, Martinez AG, La Touche R, Lerma-Lara S, Commeaux Gonzalez N, et al. Is one better than another?: A randomized clinical trial of manual therapy for patients with chronic neck pain. *Manual Therapy*. 2014;19(3):215-21.
64. McGrath P, Seifert CE, Speechley KN, Booth JC, Stitt L, Gibson MC. A new analogue scale for assessing children's pain: An initial validation study. *Pain*. 1996;64(3):435-43.
65. Lopez-Lopez A, Perez JLA, Gutierrez JLG, La Touche R, Lara SL, Izquierdo H, et al. Mobilization versus manipulations versus sustain apophyseal natural glide techniques and interaction with psychological factors for patients with chronic neck pain: randomized controlled trial. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*. 2015;51(2):121-32.
66. Tellez-Garcia M, de-la-Llave-Rincon AI, Salom-Moreno J, Palacios-Cena M, Ortega-Santiago R, Fernandez-de-Las-Penas C. Neuroscience education in addition to trigger point dry needling for the management of patients with mechanical chronic low back pain: A preliminary clinical trial. *Journal of bodywork and movement therapies*. 2015;19(3):464-72.

Figure 1: Technique and exercises that were used in cervical group

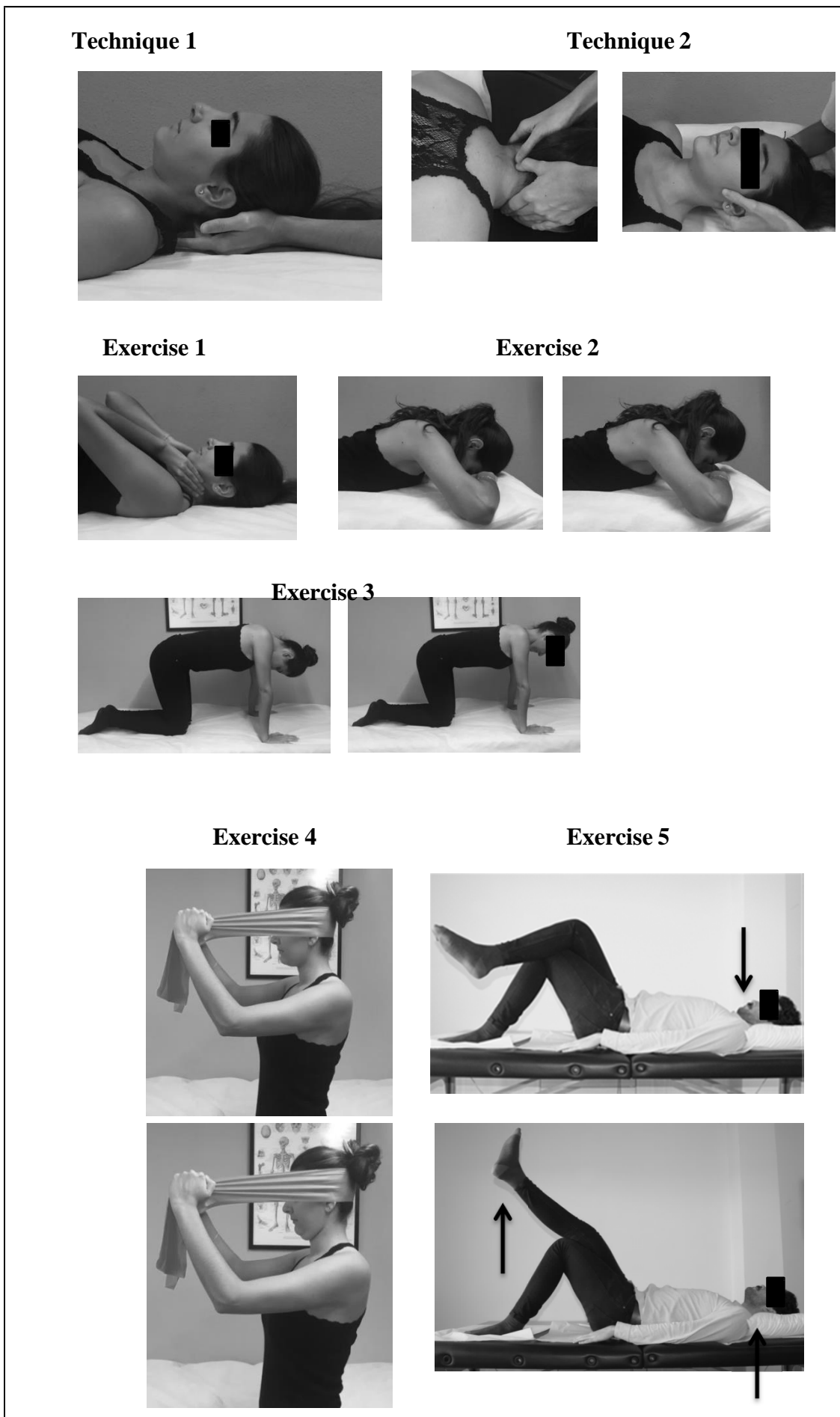


Figure 2: Technique and exercise that were added to cervical group and were utilized in cervical and orofacial group.

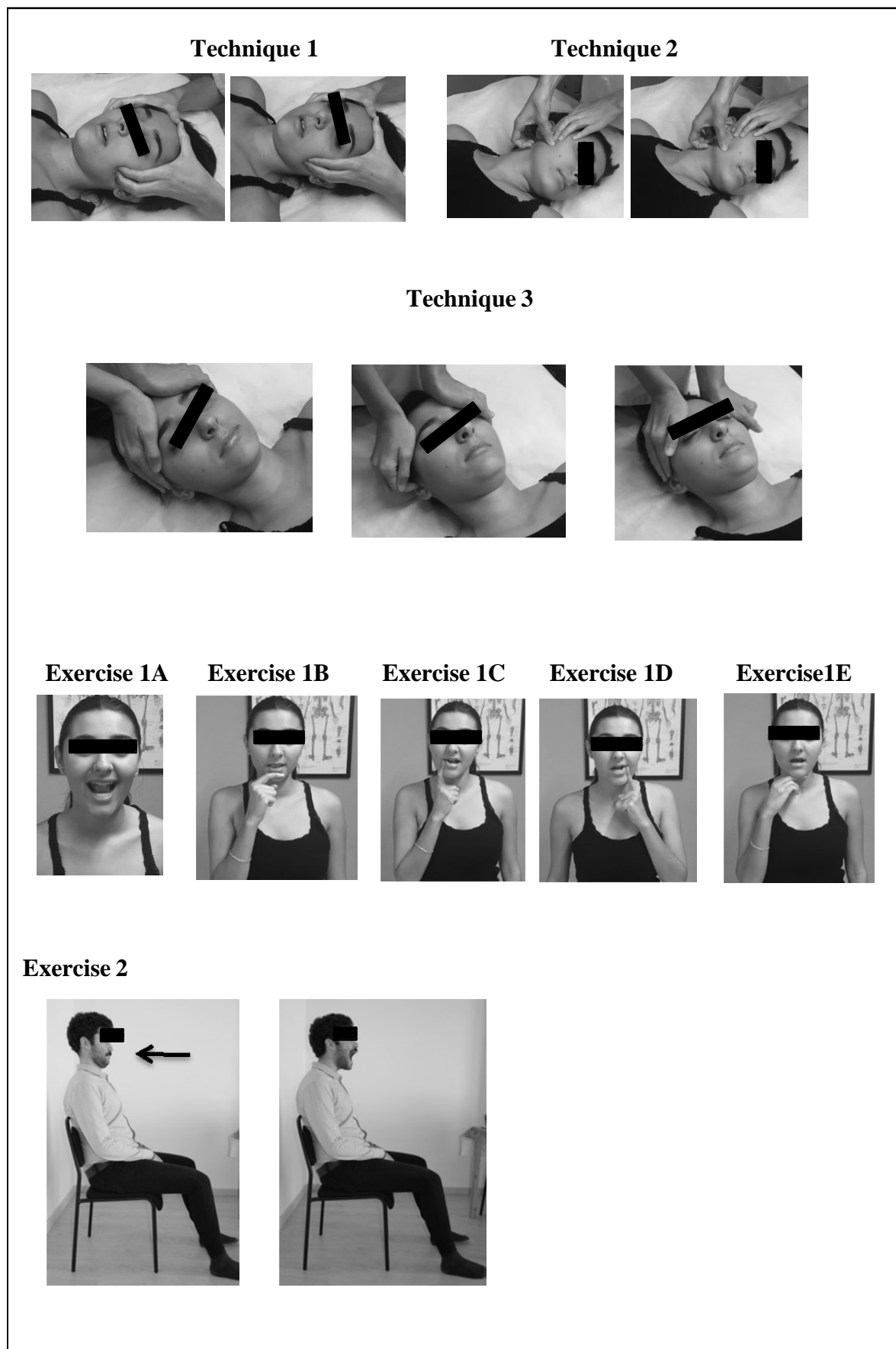


Figure 3: Flow diagram of progression of participants through the study.

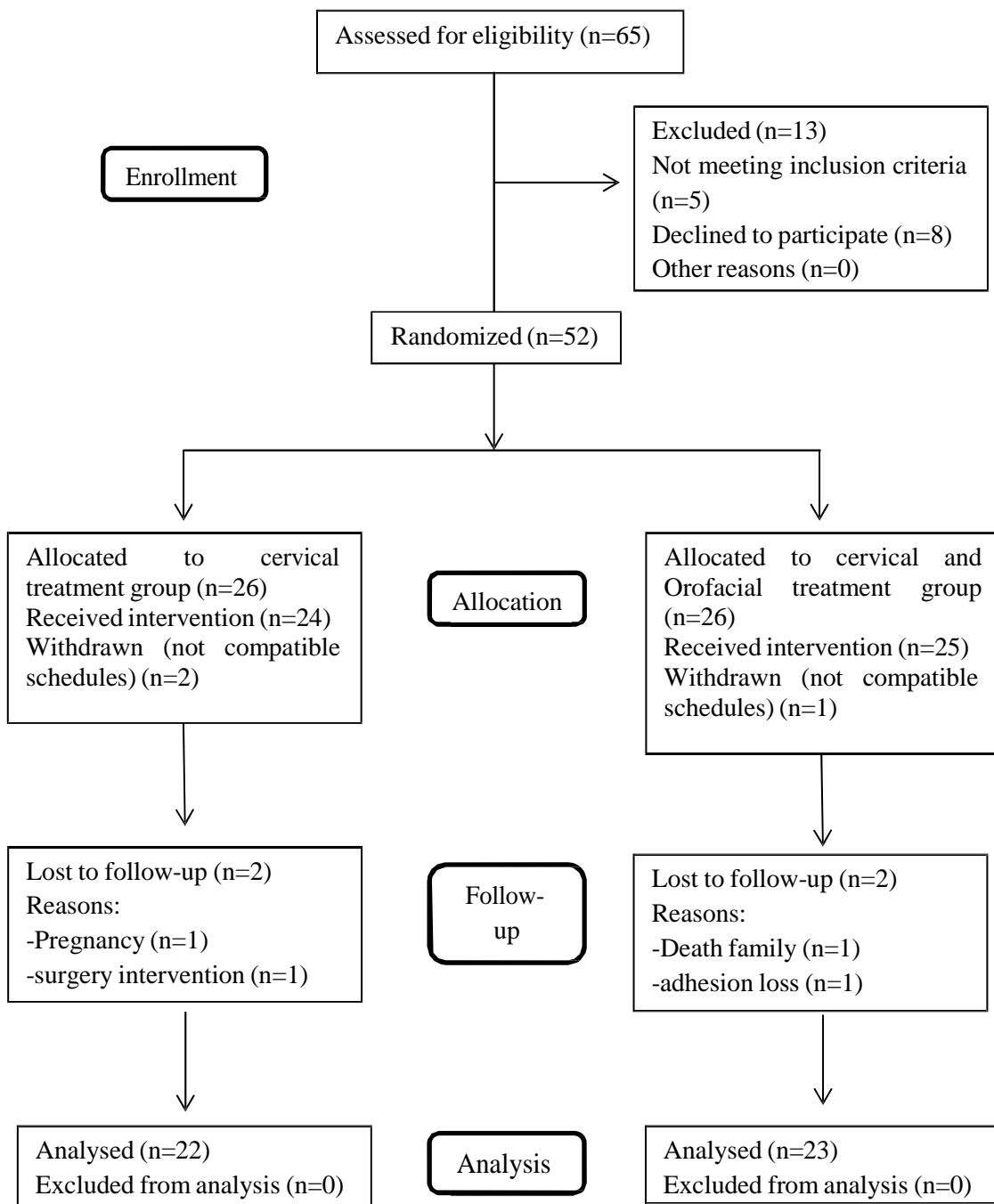


Table 1. Summary of demographic and clinical data. Values are mean, (SD) and n (%)			
Measure	Cervical group (n=22)	Cervical + Orofacial group (n=23)	P value
Age, mean (SD) (y)	48.2 (11.3)	46 (9.1)	0.47
Gender n (%)			
Male	3 (13.6)	3(13)	1.00
Female	19 (86.4)	20 (87)	
Weight, mean (SD) (kg)	66.9 (11.9)	69.8 (12.6)	0.43
Height, mean (SD) (cm)	164.1 (5.5)	165.7 (8.9)	0.45
Body Mass Index, mean (SD) (Kg/m2)	24.6 (3.9)	25.4 (4.4)	0.56
Duration of pain, mean (SD)(y)	28.1 (12)	22.6 (12)	0.13
VAS, mean (SD) (mm)	69.6 (12.8)	73.5 (13)	0.34
Educational Level, n (%)			0.32
Low	7 (31.8)	3(13)	
Middle	9 (40.9)	12 (52.2)	
High	6 (27.3)	8 (34.8)	
Employment Status, n (%)			0.49
Active worker	12 (54.6)	10 (43.5)	
Unemployed	8 (36.4)	8 (34.8)	
Others (sick leave, unable, retired)	2 (9.1)	5 (21.7)	

Abbreviations: *SD* Standard Deviation, *VAS* Visual Analogue Scale.

Table 2: Descriptive Statistics for psychological variables, PPT and MMO at baseline						
	Cervical group (n=22)	Cervical + Orofacial group (n=23)				
Variables	Mean (SD)	Mean (SD)	mean differences	95% CI (lower; higher)	effect size (<i>d</i>)	P value
HIT-6 (points)	66.59 (6.05)	65.52 (3.69)	1.07	(-1.93;4.07)	2.22	0.48
TSK-11 (points)	26.09 (9.19)	25.48 (9.15)	0.61	(-4.90;6.13)	0.07	0.82
CF-PDI (points)	21.45 (8.37)	21.35 (11.68)	0.10	(-6.03;6.24)	0.01	0.97
VAS (mm)	69.32 (12.75)	76.30 (11.60)	-6.99	(-14.31;0.34)	0.57	0.06
PPT (kg/cm ²)						
T1	2.08 (0.50)	1.81 (0.45)	0.27	(-0.02; 0.56)	0.57	0.06
M1	1.89 (0.54)	1.78 (0.43)	0.11	(-0.18;0.41)	0.23	0.45
M2	1.55 (0.36)	1.44 (0.31)	0.11	(-0.09;0.31)	0.33	0.27
CP	3.47 ± 1.18	3.16 ± 0.85	0.32	(-0.30;0.93)	0.30	0.31
MMO free-pain (mm)	31.41 (8.75)	32.87 (7.16)	-1.46	(-6.26;3.34)	0.18	0.54

Abbreviations: *CF-PDI* Craniofacial and Disability Inventory, *CP* Control Point, *HIT-6* Headache Impact Test, *IC* Interval Confidence, *MMO* Maximal Mouth Opening, *M1* origin masseter muscle, *M2* insertion masseter muscle, *PPT* Pressure Pain Threshold, *SD* Standard Deviation, *T1* temporal muscle, *TSK-11* Tampa Scale for Kinesiophobia, *VAS* Visual Analogue Scale.

Table 3. Descriptive data and multiple comparisons of the outcome measures

Measure	Group	Mean ± SD		Mean differences (95% CI); Effect size (d); Pre-post	Mean ± SD		Mean differences (95% CI); Effect size (d); Pre-Follow up 1	Mean ± SD		Mean differences (95% CI); Effect size (d); Pre-Follow up 2
		Pre	Post		Follow up 1	Follow up 2				
MMO pain-free	Cervical	31.41 (8.75)	31.64 (8.48)	-0.23 (-2.28 to 1.82) d= 0.03	32.32 (8.76)	-0.91 (-3.32 to 1.50) d= 0.10	32.36 (9.58)	-0.96 (-4.33 to 2.42) d= 0.11		
	Orofacial Cervical	+ 32.87 (7.16)	37.22 (5.98)	-4.35 (-6.35 to -2.34)** d= 0.61	39.13 (5.67)	-6.26 (-8.62 to -3.90)** d= 0.87	41.13 (6.49)	-8.26 (-11.56 to -4.96)** d= 1.15		
	Mean differences (95% CI); Effect size (d)	-1.46 (-6.26 to 3.34) d= 0.18	-5.58 (-9.98 to -1.19)* d= 0.76		-6.81 (-11.23 to -2.40)* d= 0.93		-8.77 (-13.67 to -3.87)** d= 1.08			
PPT T1	Cervical	2.08 (0.50)	2.03 (0.50)	0.06 (-0.12 to 0.23) d= 0.10	1.91 (0.46)	0.18 (-0.08 to 0.43) d= 0.34	1.85 (0.48)	0.24 (-0.03 to 0.50) d= 0.46		
	Orofacial Cervical	+ 1.81 (0.45)	2.18 (0.58)	-0.37 (-0.54 to -0.20)** d= 0.82	2.15 (0.59)	-0.34 (-0.59 to -0.10)* d= 0.76	2.32 (0.61)	-0.50 (-0.76 to -0.24)** d= 1.13		
	Mean differences (95% CI); Effect size (d)	0.27 (-0.02 to 0.56) d= 0.57	-0.15 (-0.48 to 0.17) d= 0.28		-0.25 (-0.56 to 0.07) d= 0.45		-0.47 (-0.80 to -0.14)* d= 0.85			
PPT M1	Cervical	1.89 (0.54)	1.96 (0.54)	-0.08 (-0.28 to 0.13) d= 0.13	1.90 (0.59)	-0.01 (-0.28 to 0.26) d= 0.02	1.75 (0.57)	0.13 (-0.16 to 0.42) d= 0.26		
	Orofacial Cervical	+ 1.78 (0.43)	2.09 (0.63)	-0.31 (-0.51 to -0.11)* d= 0.72	2.08 (0.54)	-0.30 (-0.57 to -0.03)* d= 0.70	2.19 (0.63)	-0.42 (-0.70 to -0.13)* d= 0.95		
	Mean differences (95% CI); Effect size (d)	0.11 (-0.18 to 0.41) d= 0.23	-0.12 (-0.49 to 0.23) d= 0.22		-0.18 (-0.52 to 0.16) d= 0.319		-0.44 (-0.80 to -0.08)* d= 0.73			
PPT M2	Cervical	1.55 (0.36)	1.57 (0.44)	-0.02 (-0.19 to 0.15) d= 0.06	1.53 (0.43)	0.02 (-0.17 to 0.21) d= 0.06	1.47 (0.39)	0.08 (-0.16 to 0.31) d= 0.22		
	Orofacial Cervical	+ 1.44 (0.31)	1.69 (0.48)	-0.25 (-0.42 to -0.09)* d= 0.81	1.74 (0.45)	-0.30 (-0.50 to -0.12)** d= 0.97	1.87 (0.48)	-0.43 (-0.66 to -0.20)** d= 1.39		
	Mean differences (95% CI); Effect size (d)	0.11 (-0.09 to 0.31) d= 0.33	-0.12 (-0.40 to 0.16) d= 0.26		-0.21 (-0.48 to 0.05) d= 0.48		-0.40 (-0.66 to -0.14)* d= 0.91			

PPT CP	Cervical	3.47 (1.18)	3.44 (1.06)	0.04 (-0.29 to 0.36) <i>d</i> = 0.03	3.34 (1.06)	0.13 (-0.31 to 0.58) <i>d</i> = 0.11	3.18 (1.01)	0.29 (-0.17 to 0.74) <i>d</i> = 0.25
	Orofacial Cervical +	3.16 (0.85)	3.47 (0.91)	-0.32 (-0.63 to -0.001)* <i>d</i> = 0.37	3.35 (0.85)	-0.19 (-0.62 to 0.24) <i>d</i> = 0.22	3.42 (0.91)	-0.27 (-0.71 to 0.18) <i>d</i> = 0.31
Mean differences (95% CI); Effect size (<i>d</i>)		0.32 (-0.30 to 0.93) <i>d</i> = 0.30	-0.04 (-0.63 to 0.56) <i>d</i> = 0.03		-0.01 (-0.58 to 0.57) <i>d</i> = 0.01		-0.24 (-0.82 to 0.34) <i>d</i> = 0.25	

** $p < 0.001$; * $p < 0.05$

Abbreviations: *CP* Control Point, *IC* Interval Confidence, *MMO* Maximal Mouth Opening, *MI* origin masseter muscle, *M2* insertion masseter muscle, *PPT* Pressure Pain Threshold, *SD* Standard Deviation, *TI* temporal muscle.

Table 4. Descriptive data and multiple comparisons of the Pain and Psychological outcome measures

Measure	Group	Mean (SD)		Mean differences (95% CI); Effect size (d). Pre-post	Mean (SD)		Mean differences (95% CI); Effect size (d).Pre-Follow up 1	Mean (SD)		Mean differences (95% CI); Effect size (d).Pre-Follow up 2
		Pre	Post		Follow up 1	Follow up 2				
HIT-6	Cervical	66.59 (6.05)	62.23 (6.23)	4.36 (1.61 to 7.12)** d= 0.72	61.59 (8.12)	5.0 (1.24 to 8.76)* d= 0.83	61.50 (8.92)	5.09 (0.36 to 9.82)* d= 0.84		
	Orofacial Cervical +	65.52 (3.69)	60.87(6.68)	4.65 (1.96 to 7.35)** d= 1.26	56.96 (8.73)	8.57 (4.9 to 12.24)** d= 2.32	51.83 (10.87)	13.70 (9.1 to 18.32)** d= 3.71		
	Mean differences (95% CI); Effect size (d)	1.07 (-1.93 to 4.07) d= 2.22	1.36 (-2.53 to 5.25) d=0.21		4.63 (-0.44 to 9.71) d= 0.55		9.674 (3.68 to 15.67)* d= 0.97			
CF-PDI	Cervical	21.45 (8.37)	18.95 (6.77)	2.5 (-1.05 to 6.05) d= 0.30	16.86 (7.84)	4.6 (0.74 to 8.45)* d= 0.55	17.14 (8.12)	4.32 (0.43 to 8.21)* d= 0.52		
	Orofacial Cervical +	21.35 (11.68)	16.22 (11.20)	5.13 (1.66 to 8.6)* d= 0.44	13.78 (9.59)	7.57 (3.80 to 11.34)** d= 0.65	11.61 (9.49)	9.74 (5.94 to 13.54)** d=0.83		
	Mean differences (95% CI); Effect size (d)	0.10 (-6.03 to 6.24) d= 0.01	2.74 (-2.86 to 8.33) d= 0.29		3.08 (-2.20 to 8.36) d= 0.35		5.53 (0.21 to 10.85)* d=0.63			
VAS	Cervical	69.32 (12.75)	59.86 (16.21)	9.46 (2.38 to 16.54)* d= 0.74	59.55 (18.60)	9.77 (1.61 to 17.93)* d= 0.77	64.05 (19.82)	5.27 (-4.49 to 15.04) d= 0.41		
	Orofacial Cervical +	76.30 (11.60)	59.65 (14.26)	16.65 (9.73 to 23.58)** d= 1.31	53.83 (17.35)	22.48 (14.50 to 30.46)** d=1.76	41.26 (21.50)	35.04 (25.50 to 44.59)** d=2.75		
	Mean differences (95% CI); Effect size (d)	-6.99 (-14.31 to 0.34) d= 0.57	0.21 (-8.96 to 9.38) d= 0.01		5.72 (-5.09 to 16.53) d= 0.32		22.79 (10.34 to 35.23)** d=1.10			
TSK-11	Cervical	26.09 (9.19)	25.05 (7.76)	1.04 (-2.23 to 4.33) d= 0.11	23.95 (7.02)	2.14 (-1.92 to 6.19) d= 0.23	23.73 (6.23)	2.36 (-1.79 to 6.52) d= 0.26		
	Orofacial Cervical +	25.48 (9.15)	23.30 (7.99)	2.18 (-1.03 to 5.38) d= 0.24	22.30 (8.25)	3.18 (-0.79 to 7.14) d=0.35	20.22 (9.01)	5.26 (1.20 to 9.33)* d= 0.58		
	Mean differences (95% CI); Effect size (d)	0.61(-4.90 to 6.13) d= 0.07	1.75 (-3.00 to 6.48) d= 0.22		1.65 (-2.97 to 6.27) d= 0.22		3.51 (-1.17 to 8.19) d= 0.45			

****p<0.001; *p<0.05**

Abbreviations: *CF-PDI* Craniofacial and Disability Inventory, *HIT-6* Headache Impact Test, *IC* Interval Confidence, *SD* Standard Deviation, *TSK-11* Tampa Scale for Kinesiophobia, *VAS* Visual Analogue Scale.

5. Discusión

En la presente investigación se analizan las variables sensoriomotoras, psicológicas, de dolor y discapacidad que presentan los sujetos afectos de migraña crónica y TTM y se complementa con una intervención fisioterapéutica dirigida principalmente a la región cervical y orofacial, utilizando un protocolo de tratamiento basado en técnicas de terapia manual y ejercicio terapéutico, diseñado específicamente para la realización de este trabajo. Este es el primer estudio que compara los efectos de una intervención fisioterapéutica que combina tratamiento en la región cervical y orofacial, frente a un tratamiento dirigido exclusivamente a la región cervical en pacientes con migraña crónica y TTM.

Se ha comprobado que existe una hiperalgesia generalizada en los sujetos que presentan la comorbilidad y que existe una correlación entre las variables sensoriomotoras, psicológicas, de dolor y discapacidad.

Se ha observado también que los tratamientos aplicados sobre la región cervical o cervical y orofacial, tienen efectos positivos sobre las variables sensoriomotoras, de dolor y discapacidad, no siendo así sobre las variables de carácter psicosocial como es el caso de la kinesiofobia. Éstos resultados nos transmiten que la fisioterapia puede ayudar, en gran medida, a los sujetos que presentan migraña crónica y TTM. Los resultados obtenidos en esta tesis doctoral coinciden en gran parte con los obtenidos por otros estudios publicados recientemente.

A continuación se discuten en profundidad los resultados obtenidos según los objetivos planteados en la tesis doctoral.

5.1 Hiperalgnesia mecánica generalizada en sujetos con migraña crónica y TTM.

En los umbrales de dolor a la presión trigeminales y extra-trigeminales analizados en el estudio I, nuestros resultados muestran diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.01$) entre grupos. Los sujetos asintomáticos presentaban un UDP mayor que los sujetos con comorbilidad. El valor fue de, aproximadamente, 0.5kg/cm^2 más en cada uno de los puntos evaluados.

En investigaciones anteriores, se ha propuesto que la fisiopatología de la migraña puede estar asociada con un proceso de sensibilización central (Burstein, 2001; Burstein *et al.*, 2010) que es un proceso clave en la aparición y mantenimiento del dolor crónico. El término de sensibilización central puede describirse como un proceso donde el estímulo requerido para producir una respuesta disminuye y la respuesta producida al estímulo es mayor que en condiciones normales. En la migraña, este proceso tiene lugar en el núcleo caudal del trigémino, donde convergen las entradas nociceptivas extracraneales y las derivadas de las estructuras craneofaciales (Goncalves *et al.*, 2009; La Touche *et al.*, 2010; Fernandes *et al.*, 2013; Romero-Reyes & Uyanik, 2014; Speciali & Dach, 2015). Desde un punto de vista clínico, la sensibilización central puede provocar un dolor espontáneo o persistente; disminución del umbral del dolor de manera que los estímulos que normalmente no producían dolor empiezan a resultar dolorosos, conocido como Alodinia; o la capacidad de respuesta aumentada, de manera que los estímulos nocivos producen un dolor exagerado y prolongado en el tiempo, conocido como Hiperalgnesia (Filatova *et al.*, 2008). La alodinia que presentan los sujetos con migraña aparece principalmente sobre la región oftálmica del nervio trigémino y se propaga hacia el resto de la cara, cuero cabelludo, cuerpo, extremidades superiores e inferiores (Burstein,

2001). En la actualidad existe amplia evidencia científica que demuestra que los pacientes con TTM de tipo crónico también presentan una hiperalgesia mecánica generalizada (Fernandez-de-las-Peñas *et al.*, 2010a; Curatolo & Arendt-Nielsen, 2015; Ramalho *et al.*, 2015). Con lo cual, se puede sugerir que ambas condiciones están gobernadas por mecanismos centrales de sensibilización, además de compartir las mismas vías centrales implicadas en la modulación del dolor como son el tálamo, tronco cerebral, corteza sensorial y el sistema límbico (La Touche *et al.*, 2010).

Éstas podrían ser las teorías anatómicas y fisiopatológicas que pueden explicar nuestros hallazgos obtenidos en los UDP medidos en la región trigeminal y extratrigeminal (Fernandez-de-las-Peñas *et al.*, 2009; Burstein *et al.*, 2010; Grossi *et al.*, 2011), coincidimos con la literatura donde se evalúan los UDP en sujetos con migraña (Grosu *et al.*, 2012), con TTM (Feldreich *et al.*, 2012; Bragatto *et al.*, 2016) o en sujetos que presentan de forma simultánea migraña y TTM (Pinto *et al.*, 2013; Chaves *et al.*, 2016).

5.2 Asociación entre las variables somatosensoriales, factores psicológicos, de dolor y discapacidad en sujetos con migraña crónica y TTM.

En el estudio I hemos encontrado varias asociaciones moderadas entre las variables físicas, psicológicas y de discapacidad. Se ha demostrado que los UDP evaluados en el músculo masetero y temporal están correlacionados de manera negativa con los cuestionarios HIT-6, PCS, CF-PDI y el HAD. Los sujetos sintomáticos evaluados en este estudio presentan niveles más elevados de catastrofismo, depresión, ansiedad, disfunción craneofacial y mayor índice de cefalea que los sujetos sanos. Las patologías de tipo crónico, como son las que estamos abordando en esta tesis doctoral, provocan un efecto negativo sobre la salud emocional del individuo, pudiendo ser la causa de la presencia de algunos de los factores psicosociales. Del mismo modo, los factores psicosociales se presentan conjuntamente con el dolor crónico (Campi *et al.*, 2013). Nuestros hallazgos coinciden con los obtenidos por otros autores donde ya describían los factores psicosociales que presentan los sujetos con TTM (Jones *et al.*, 1997; List *et al.*, 2001; Giannakopoulos *et al.*, 2010; Costa *et al.*, 2015) y sujetos con migraña crónica (Tarantino *et al.*, 2013). Otros estudios han demostrado una relación entre la depresión, la ansiedad y el dolor crónico (Kaiser *et al.*, 2015) y, siguiendo en esta línea, cabe destacar nuestro resultado obtenido en el análisis estadístico de la regresión. Nuestros resultados sugieren que los síntomas depresivos pueden ser predictores de alguno de los puntos de UDP. Es importante tener en cuenta que los factores psicológicos pueden ser los responsables del aumento de la gravedad y la intensidad de las cefaleas (Tarantino *et al.*, 2013). Una posible explicación a las correlaciones entre

los factores físicos, psicológicos y de discapacidad podría ser al fenómeno de sensibilización central que presentan los pacientes con migraña crónica y TTM.

Si nos centramos en la variable MAI libre de dolor, encontramos diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.01$) entre los sujetos sintomáticos y sanos. Éstos últimos presentan una mayor apertura bucal libre de dolor, de aproximadamente, 11cm más que el grupo sintomático. Ésta diferencia puede estar causada por el TTM ya que incluye dolor sobre los músculos de la masticación, la ATM, aparición de cefalea, ruidos articulares de la ATM, desviación mandibular y/o restricción del rango de movimiento mandibular (Goncalves *et al.*, 2012). De todos modos, cabe destacar que los pacientes con migraña también pueden presentar dolor en la zona de la ATM (Goncalves *et al.*, 2012).

En el estudio I encontramos una correlación negativa entre la MAI libre de dolor y el HIT-6, CF-PDI y, en menor medida, con la depresión.

Como se ha comentado anteriormente, los sujetos con migraña crónica y TTM presentan una limitación de la apertura bucal cuando se compara con un grupo de sujetos sanos. Ésta característica es típica de la cefalea atribuida a TTM que se encuentra descrita como una cefalea secundaria en el ICHD-III (Headache Classification Committee of the International Headache, 2013). Como tal, deberíamos considerar la posibilidad de que algunos pacientes con migraña crónica puedan presentar comorbilidad con una cefalea atribuida al TTM. Asimismo, también hay que señalar que los pacientes con otro tipo de disfunción craneofacial, como puede ser la neuralgia del trigémino, también pueden presentar dolor y rango de movilidad limitado en la mandíbula inferior (Ciancaglini & Radaelli, 2001; Ichida *et al.*, 2015).

La discapacidad y dolor craneofacial fueron predictores del cambio de la MAI libre de dolor, y explicaron el 24% del cambio en esta variable. Sugerimos que la posible limitación de la MAI libre de dolor se produce principalmente debido al TTM que presenta el paciente y no a la migraña, aunque futuros estudios deberían clarificarlo.

Los resultados obtenidos ponen de manifiesto la existencia de una asociación entre los movimientos mandibulares, la sensibilidad craneofacial y los factores psicosociales y de discapacidad en pacientes con migraña crónica y TTM. Por consecuencia, en pacientes con migraña crónica, la región craneofacial debería ser evaluada y establecer un modelo de tratamiento multidisciplinar mediante la incorporación de la perspectiva biopsicosocial en el tratamiento del dolor crónico.

5.3 Efectividad del tratamiento de fisioterapia sobre las variables somatosensoriales en sujetos con migraña crónica y TTM.

En el estudio II se diseñó un tratamiento de fisioterapia que incluía técnicas de terapia manual y ejercicio terapéutico dirigido a la zona cervical o cervical y orofacial. Todos los participantes recibieron tratamiento fisioterapéutico; un grupo sobre la región cervical (GCerv) y el otro grupo sobre la región cervical y orofacial (GCO).

Si nos fijamos en la variable MAI libre de dolor, nuestros resultados muestran que existen diferencias estadísticamente significativas solo en el GCO y también se encontraron entre grupos en cada una de las mediciones realizadas. Estudios anteriores demostraron que la aplicación de la fisioterapia cervical y orofacial en pacientes con cefalea de origen cervical y TTM aumentaba la MAI libre de dolor (von Piekartz & Ludtke, 2011). Esto mismo ocurre cuando se aplica un tratamiento multidisciplinar (educación terapéutica, terapia manual y ejercicio terapéutico) a la región cervical y orofacial en pacientes con desplazamiento bilateral del disco sin reducción en la ATM (Cleland & Palmer, 2004). En otros estudios se ha observado, que la aplicación de la terapia manual y ejercicio terapéutico de forma única sobre la región cervical es suficiente para el aumento de la MAI libre de dolor en pacientes con TTM de tipo miofascial (La Touche *et al.*, 2009). Sugerimos que esta diferencia puede ser debida al tipo de sujeto evaluado.

En cuanto a los resultados obtenidos en los UDP en la región del trigémino, nuestros hallazgos muestran que solo existen diferencias significativas en el grupo GCO y se encontraron diferencias significativas entre grupos solo en el último seguimiento. Existe

evidencia científica previa que apoya el aumento de los UDP sobre la región trigeminal en pacientes con cefalea y TTM (von Piekartz & Ludtke, 2011) y en pacientes con migraña y dolor cervical (Bevilaqua-Grossi *et al.*, 2016) tras la aplicación de fisioterapia sobre la región cervical y orofacial. Finalmente, también se ha encontrado evidencia que muestra que se produce hipoalgesia sobre la región orofacial con aplicación de terapia manual y ejercicio terapéutico sobre la columna cervical en pacientes con TTM de tipo miofascial (La Touche *et al.*, 2009).

La evidencia ha demostrado que los pacientes con migraña crónica y TTM presentan una hipersensibilidad generalizada cuando se compara con sujetos que presentan solo migraña crónica o sólo TTM (Chaves *et al.*, 2016), lo cual puede estar relacionado con modificaciones centrales de las vías del dolor. En relación al UDP que se midió sobre la región extra-trigeminal establecida a nivel de la muñeca, nuestros resultados indican que la aplicación de fisioterapia no produce cambios a nivel extra-trigeminal.

A modo de conclusión, podríamos decir que la fisioterapia combinada dirigida a la región cervical y orofacial produce hipoalgesia localizada. Coinciden con nuestros hallazgos otros autores que solo encontraron hipoalgesia en la zona donde se aplicó tratamiento (Sterling *et al.*, 2001; Costa *et al.*, 2016). En cambio, existen otros autores que en sus estudios encontraron que, tanto la terapia manual como el ejercicio terapéutico, pueden producir hipoalgesia generalizada (Vicenzino *et al.*, 1996; Cleland *et al.*, 2005; Cleland *et al.*, 2007; Andersen *et al.*, 2012).

Nuestros resultados coinciden con los resultados obtenidos en otras investigaciones donde han evaluado a pacientes con comorbilidad entre varios trastornos, mientras que nuestros resultados difieren de los obtenidos en otros estudios donde los pacientes presentaban un único problema. Esta conclusión refuerza la hipótesis de que los

pacientes con comorbilidad de tipo crónico son más difíciles de tratar y se necesita un tratamiento multidisciplinar donde se combine la educación terapéutica y la fisioterapia para poder producir cambios a nivel general.

Teniendo en cuenta la evidencia científica existente sobre la relación entre la migraña crónica y los TTM, el impacto negativo sobre el paciente y la relación anatómica que existe a través del SNCT, sugerimos que nuestros resultados pueden ser positivos en general con respecto al dolor muscular ya que se ha obtenido hipoalgesia en la zona del temporal (área de dolor de la migraña) y sobre el músculo masetero (área de dolor del TTM).

5.4 Efectividad del tratamiento de fisioterapia sobre las variables psicológicas, de dolor y/o discapacidad en sujetos con migraña crónica y TTM.

En el estudio II se observó el efecto del tratamiento de fisioterapia sobre las variables de tipo psicosocial, de dolor, discapacidad y sobre el impacto de la cefalea en la vida diaria del paciente.

Los resultados que obtuvimos en relación al VAS, HIT-6 y el CF-PDI, muestran diferencias significativas en ambos grupos, aunque cabe destacar que los obtenidos en el grupo que recibió tratamiento fisioterapéutico sobre la región cervical y orofacial fueron mejores. La diferencia entre grupos se encontró únicamente en el último seguimiento. Estos resultados sugieren que ambos tratamientos son efectivos para la disminución del dolor, la discapacidad craneofacial y el impacto de la cefalea en la vida diaria del paciente afecto de migraña crónica y TTM.

Si pasamos a analizar cada una de las variables de forma aislada, encontramos que en la VAS nuestros resultados coinciden con los obtenidos en estudios previos donde se observó una disminución del dolor tras la aplicación de un tratamiento multidisciplinar en pacientes con cefalea de tipo tensional (Beltran-Alacreu *et al.*, 2015), tras la aplicación de terapia manual cervical en pacientes con dolor cervical de tipo crónico (Izquierdo Perez *et al.*, 2014) y tratamiento cervical y orofacial en pacientes con TTM (Cleland & Palmer, 2004). Sin embargo, nuestros hallazgos no coinciden con los obtenidos por Von Piekartz *et al.* (von Piekartz & Ludtke, 2011), donde se comparó un tratamiento cervical vs cervical y orofacial en pacientes con cefalea cervicogénica y

TTM. Ellos encontraron que únicamente el tratamiento combinado en la región cervical y orofacial conseguía una disminución significativa del dolor, medida con el CAS (escala análoga de color; es una escala que mide la intensidad del dolor, similar a la escala visual análoga, que está diseñada especialmente para pacientes de diferentes edades con cefalea) (McGrath *et al.*, 1996; von Piekartz & Ludtke, 2011)

En relación al HIT-6, nuestros resultados coinciden con los obtenidos en estudios previos. El tratamiento multidisciplinar dirigido a la región cervical en pacientes con cefalea tensional (Beltran-Alacreu *et al.*, 2015) y el tratamiento dirigido a la zona cervical y orofacial en pacientes con migraña y dolor cervical crónico (Bevilaqua-Grossi *et al.*, 2016), consiguen disminuir el impacto de la cefalea en la vida diaria de los pacientes.

Finalmente, los resultados obtenidos en relación a la kinesiophobia muestran que la fisioterapia en la región cervical o cervical y orofacial no produce cambios en esta variable. Evidencia científica anterior ha demostrado que la aplicación de movilizaciones y manipulaciones cervicales no producen cambios sobre la kinesiophobia (Lopez-Lopez *et al.*, 2015). Tellez-García *et al.* demostró que es necesario el abordaje desde un punto de vista educacional para disminuir los niveles de kinesiophobia en pacientes con dolor lumbar crónico (Tellez-Garcia *et al.*, 2015).

5.5 Implicaciones clínicas

Teniendo en cuenta los resultados de los estudios que conforman esta tesis doctoral podemos afirmar que los pacientes con migraña crónica y TTM presentan una hiperalgesia mecánica generalizada además de una asociación entre las variables de tipo psicosocial, somatosensorial de dolor y discapacidad. Estos hallazgos ponen de manifiesto la interacción entre las variables de tipo somatosensorial con variables de tipo psicológico y debería considerarse como un factor determinante a la hora de plantear una valoración o de diseñar una intervención terapéutica. En pacientes que presentan dolor crónico, concretamente migraña crónica y TTM de tipo crónico, es fundamental reconocer los aspectos psicosociales que pueden estar influyendo y/o perpetuando la sintomatología del paciente ya que pueden ser los causantes de la ausencia de recuperación. Así pues, dichas conclusiones nos invitan a reflexionar sobre un abordaje basado en educación terapéutica y fisioterapia para realizar un tratamiento completo a nuestros pacientes.

Desde el punto de vista del tratamiento, se ha observado que plantear un tratamiento multidisciplinar donde se aborden tanto aspectos físicos como psicosociales en pacientes con migraña crónica y TTM podría resultar beneficioso ya que hemos observado que la fisioterapia por sí sola actúa sobre las variables de tipo físico o de dolor, pero no tiene influencia sobre las variables de tipo psicosocial. Consideramos que sería positivo para el paciente incluir un tratamiento de fisioterapia en las consultas cuando se presente un paciente con estas características ya que se ha conseguido producir hipoalgesia en la zona localizada del dolor.

5.6 Limitaciones y futuros estudios:

Estudio I:

Este estudio tiene un diseño transversal, por lo tanto serían necesarios futuros estudios longitudinales para establecer relaciones de causalidad. Además, el estudio estuvo compuesto mayoritariamente por el género femenino, coincidiendo con la evidencia científica que sugiere la alta prevalencia de migraña y dolor craneofacial en mujeres (Lipton *et al.*, 2007; Fragoso *et al.*, 2010; Goncalves *et al.*, 2010; Blumenfeld *et al.*, 2011), sin embargo, sería interesante, para futuras investigaciones, aumentar la muestra de género masculino. En nuestro estudio solo se compararon dos grupos de sujetos, por un lado sujetos con migraña crónica y trastornos temporomandibular y, por otra parte, un grupo de sujetos asintomáticos pero no se comparó un grupo de sujetos con migraña crónica sin TTM o solo con TTM. Sería interesante incluir estos grupos para futuros estudios y así establecer una conclusión más precisa y específica. Asimismo, se debería aumentar el tamaño de la muestra de los sujetos asintomáticos.

Estudio II:

La principal limitación fue la ausencia de un grupo control sin aplicación de tratamiento de fisioterapia, en futuras investigaciones sería interesante incluirlo para conocer el curso natural de la enfermedad. La evidencia científica sobre los tratamientos de fisioterapia en sujetos con migraña crónica es escasa y de baja calidad metodológica, lo cual ha dificultado la búsqueda de información y la realización de este estudio. Los sujetos con migraña crónica, además de presentar TTM, presentan otras patologías asociadas como pueden ser el asma o el dolor crónico de cuello que no se tuvieron en cuenta en este estudio. Durante el programa

de auto-tratamiento no hubo un control real sobre la cumplimentación del programa ni posibilidad de corregir la ejecución de los ejercicios en el domicilio del paciente. Se ha observado que las mayores diferencias entre los grupos se obtuvieron en el último seguimiento, con este dato deducimos que, hubiese sido de gran interés prolongar el estudio en el tiempo y ver a las 24-30 semanas de seguimiento la tendencia de los resultados. Finalmente, los pacientes continuaron con su pauta de tratamiento farmacológico y bajo la supervisión del médico especialista, por lo tanto, no podemos descartar que parte de los efectos observados en el estudio hayan sido consecuencia del tratamiento farmacológico.

6. Conclusiones

Conclusiones:

1. Los sujetos que presentan de forma simultánea migraña crónica y trastornos temporomandibulares, comparado con sujetos asintomáticos, presentan hiperalgesia mecánica generalizada..
2. Los sujetos que presentan de forma simultánea migraña crónica y trastornos temporomandibulares, comparado con sujetos asintomáticos, presentan una asociación entre los factores psicosociales, de dolor y discapacidad y las variables sensoriomotoras..
3. La aplicación de un tratamiento de fisioterapia en la región cervical y orofacial en pacientes con migraña crónica y trastornos tempormandibulares es más eficaz que el tratamiento de la región cervical por sí solo para aumentar los umbrales de dolor a la presión en la región trigéminal y mejorar la máxima apertura interincisal libre de dolor.
4. La aplicación de un tratamiento de fisioterapia en la región cervical y orofacial en pacientes con migraña crónica y trastornos tempormandibulares produce los mismos efecto que el tratamiento de la región cervical para disminuir el dolor, la discapacidad craneofacial y reducir el impacto de la cefalea en la vida diaria.
5. El tratamiento de fisioterapia por sí solo no es capaz de disminuir los niveles de kinesiofobia presentes en pacientes con migraña crónica y trastornos tempormandibulares.

7. Bibliografía

- Abboud, J., Marchand, A.-A., Sorra, K. & Descarreaux, M. (2013) Musculoskeletal physical outcome measures in individuals with tension-type headache: A scoping review. *Cephalalgia*, **33**, 1319-1336.
- Akerman, S., Holland, P.R. & Goadsby, P.J. (2011) Diencephalic and brainstem mechanisms in migraine. *Nature Reviews Neuroscience*, **12**, 570-584.
- Ambrosini, A., D'Alessio, C., Magis, D. & Schoenen, J. (2015) Targeting pericranial nerve branches to treat migraine: Current approaches and perspectives. *Cephalalgia*, **35**, 1308-1322.
- American Physical Therapy, A. (2001) Guide to Physical Therapist Practice. Second Edition. American Physical Therapy Association. *Physical therapy*, **81**, 9-746.
- Andersen, L.L., Andersen, C.H., Sundstrup, E., Jakobsen, M.D., Mortensen, O.S. & Zebis, M.K. (2012) Central Adaptation of Pain Perception in Response to Rehabilitation of Musculoskeletal Pain: Randomized Controlled Trial. *Pain Physician*, **15**, 385-393.
- Aoki, K.R. (2005) Review of a proposed mechanism for the antinociceptive action of botulinum toxin type A. *Neurotoxicology*, **26**, 785-793.
- Armijo-Olivo, S., Pitance, L., Singh, V., Neto, F., Thie, N. & Michelotti, A. (2016) Effectiveness of Manual Therapy and Therapeutic Exercise for Temporomandibular Disorders: Systematic Review and Meta-Analysis. *Physical Therapy*, **96**, 9-25.
- Ashina, S., Bendtsen, L., Lyngberg, AC., et al. (2015) Prevalence of neck pain in migraine and tension-type headache: A population study. *Cephalalgia*, **35**, 211-219.
- Ashina, S., Lyngberg, A. & Jensen, R. (2010) Headache characteristics and chronification of migraine and tension-type headache: A population-based study. *Cephalalgia*, **30**, 943-952.

- Astonjones, G. & Bloom, F.E. (1981) activity of norepinephrine-containing locus coeruleus neurons in behaving rats anticipates fluctuations in the sleep-waking cycle. *Journal of Neuroscience*, **1**, 876-886.
- Bahra, A., Matharu, M.S., Buchel, C., Frackowiak, R.S.J. & Goadsby, P.J. (2001) Brainstem activation specific to migraine headache. *Lancet*, **357**, 1016-1017.
- Baños-diez, J.E., & Navarro-Acebes, X. (1996) Aspectos actuales de la transmisión nociceptiva: mecanismos periféricos y modulación espinal. *Rev. Neurología*, **24**, 769-778
- Bartsch, T. (2005) Migraine and the neck: new insights from basic data. *Current pain and headache reports*, **9**, 191-196.
- Bartsch, T. & Goadsby, P.J. (2003a) Increased responses in trigeminocervical nociceptive neurons to cervical input after stimulation of the dura mater. *Brain*, **126**, 1801-1813.
- Bartsch, T. & Goadsby, P.J. (2003b) The trigeminocervical complex and migraine: current concepts and synthesis. *Current pain and headache reports*, **7**, 371-376.
- Bathla, G. & Hegde, A.N. (2013) The trigeminal nerve: An illustrated review of its imaging anatomy and pathology. *Clinical Radiology*, **68**, 203-213.
- Beecher, H.K. (1946) pain in men wounded in battle. *Annals of Surgery*, **123**, 96-105.
- Beltran-Alacreu, H., Lopez-de-Uralde-Villanueva, I. & La Touche, R. (2015) Multimodal Physiotherapy Based on a Biobehavioral Approach as a Treatment for Chronic Tension-Type Headache: A Case Report. *Anesthesiology and pain medicine*, **5**, e32697-e32697.
- Benjamin, L., Levy, M.J., Lasalandra, M.P., Knight, Y.E., Akerman, S., Classey, J.D. & Goadsby, P.J. (2004) Hypothalamic activation after stimulation of the superior sagittal sinus in the cat: a Fos study. *Neurobiology of Disease*, **16**, 500-505.

- Bevilaqua-Grossi, D., Goncalves, M.C., Carvalho, G.F., Florencio, L.L., Dach, F., Speciali, J.G., Bigal, M.E. & Chaves, T.C. (2016) Additional Effects of a Physical Therapy Protocol on Headache Frequency, Pressure Pain Threshold, and Improvement Perception in Patients With Migraine and Associated Neck Pain: A Randomized Controlled Trial. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, **97**, 866-874.
- Bevilaqua-Grossi, D., Lipton, R.B., Napchan, U., Grosberg, B., Ashina, S. & Bigal, M.E. (2010) Temporomandibular disorders and cutaneous allodynia are associated in individuals with migraine. *Cephalalgia*, **30**, 425-432.
- Bigal, M.E., Ashina, S., Burstein, R., Reed, M.L., Buse, D., Serrano, D., Lipton, R.B. & Behalf, A.G. (2008a) Prevalence and characteristics of allodynia in headache sufferers - A population study. *Neurology*, **70**, 1525-1533.
- Bigal, M.E., Serrano, D., Buse, D., Scher, A., Stewart, W.F. & Lipton, R.B. (2008b) Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: A longitudinal population-based study. *Headache*, **48**, 1157-1168.
- Bigal, M.E., Serrano, D., Reed, M. & Lipton, R.B. (2008c) Chronic migraine in the population - Burden, diagnosis, and satisfaction with treatment. *Neurology*, **71**, 559-566.
- Bijur, P.E., Silver, W. & Gallagher, E.J. (2001) Reliability of the visual analog scale for measurement of acute pain. *Academic Emergency Medicine*, **8**, 1153-1157.
- Binder, W.J., Brin, M.F., Blitzer, A., Schoenrock, L.D. & Pogoda, J.M. (2000) Botulinum toxin type A (BOTOX) for treatment of migraine headaches: An open-label study. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, **123**, 669-676.
- Biondi, D.M. (2005) Physical treatments for headache: A structured review. *Headache*, **45**, 738-746.

- Bjorner, J.B., Kosinski, M. & Ware, J.E. (2003) Calibration of an item pool for assessing the burden of headaches: An application of item response theory to the Headache Impact Test (HIT (TM)). *Quality of Life Research*, **12**, 913-933.
- Blumenfeld, A., Silberstein, S.D., Dodick, D.W., Aurora, S.K., Turkel, C.C. & Binder, W.J. (2010) Method of Injection of OnabotulinumtoxinA for Chronic Migraine: A Safe, Well-Tolerated, and Effective Treatment Paradigm Based on the PREEMPT Clinical Program. *Headache*, **50**, 1406-1418.
- Blumenfeld, A.M., Varon, S.F., Wilcox, T.K., Buse, D.C., Kawata, A.K., Manack, A., Goadsby, P.J. & Lipton, R.B. (2011) Disability, HRQoL and resource use among chronic and episodic migraineurs: Results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *Cephalalgia*, **31**, 301-315.
- Bragatto, M.M., Bevilaqua-Grossi, D., Regalo, S.C.H., Sousa, J.D. & Chaves, T.C. (2016) Associations among temporomandibular disorders, chronic neck pain and neck pain disability in computer office workers: a pilot study. *Journal of Oral Rehabilitation*, **43**, 321-332.
- Bronfort, G., Nilsson, N., Haas, M., Evans, R., Goldsmith, C.H., Assendelft, W.J.J. & Bouter, L.M. (2004) Non-invasive physical treatments for chronic/recurrent headache. *The Cochrane database of systematic reviews*, CD001878-CD001878.
- Bulut, S., Berilgen, M.S., Baran, A., Tekatas, A., Atmaca, M. & Mungen, B. (2004) Venlafaxine versus amitriptyline in the prophylactic treatment of migraine: randomized, double-blind, crossover study. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, **107**, 44-48.
- Burgess, P.R. & Perl, E.R. (1967) myelinated afferent fibres responding specifically to noxious stimulation of skin. *Journal of Physiology-London*, **190**, 541-&.
- Burstein, R. (2001) Deconstructing migraine headache into peripheral and central sensitization. *Pain*, **89**, 107-110.

- Burstein, R., Jakubowski, M., Garcia-Nicas, E., Kainz, V., Bajwa, Z., Hargreaves, R., Becerra, L. & Borsook, D. (2010) Thalamic Sensitization Transforms Localized Pain into Widespread Allodynia. *Annals of Neurology*, **68**, 81-91.
- Busch, V., Jakob, W., Juergens, T., Schulte-Mattler, W., Kaube, H. & May, A. (2006) Functional connectivity between trigeminal and occipital nerves revealed by occipital nerve blockade and nociceptive blink reflexes. *Cephalalgia*, **26**, 50-55.
- Buse, D.C., Manack, A.N., Fanning, K.M., Serrano, D., Reed, M.L., Turkel, C.C. & Lipton, R.B. (2012) Chronic Migraine Prevalence, Disability, and Sociodemographic Factors: Results From the American Migraine Prevalence and Prevention Study. *Headache*, **52**, 1456-1470.
- Campi, L.B., Camparis, C.M., Jordani, P.C. & Gonçalves, D.A.d.G. (2013) Influence of biopsychosocial approaches and self-care to control chronic pain and temporomandibular disorders
Influência de abordagens biopsicossociais e autocuidados no controle das disfunções temporomandibulares crônicas. *Revista Dor*, **14**, 219-222.
- Capellini, V.K., de Souza, G.S. & de Faria, C.R.S. (2006) Massage therapy in the management of myogenic TMD: a pilot study. *Journal of applied oral science : revista FOB*, **14**, 21-26.
- Carlson, C.R., Reid, K.I., Curran, S.L., Studts, J., Okeson, J.P., Falace, D., Nitz, A. & Bertrand, P.M. (1998) Psychological and physiological parameters of masticatory muscle pain. *Pain*, **76**, 297-307.
- Castillo, J., Munoz, P., Guitera, V. & Pascual, J. (1999) Epidemiology of chronic daily headache in the general population. *Headache*, **39**, 190-196.
- Chaibi, A., Saltyte Benth, J., Tuchin, P.J. & Russell, M.B. (2015) Chiropractic spinal manipulative therapy for migraine: a study protocol of a single-blinded placebo-controlled randomised clinical trial. *BMJ open*, **5**, e008095.

- Chaibi, A., Tuchin, P.J. & Russell, M.B. (2011) Manual therapies for migraine: a systematic review. *Journal of Headache and Pain*, **12**, 127-133.
- Chaves, T.C., Dach, F., Florencio, L.L., Carvalho, G.F., Goncalves, M.C., Bigal, M.E., Speciali, J.G. & Bevilaqua-Grossi, D. (2016) Concomitant Migraine and Temporomandibular Disorders are Associated With Higher Heat Pain Hyperalgesia and Cephalic Cutaneous Allodynia. *The Clinical journal of pain*, **32**, 882-888.
- Chen, X.J., Tanner, K. & Levine, J.D. (1999) Mechanical sensitization of cutaneous C-fiber nociceptors by prostaglandin E-2 in the rat. *Neuroscience Letters*, **267**, 105-108.
- 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**, 760-766.
- Chiba, M. & Echigo, S. (2005) Longitudinal MRI follow-up of temporomandibular joint internal derangement with closed lock after successful disk reduction with mandibular manipulation. *Dentomaxillofacial Radiology*, **34**, 106-111.
- Chronicle, E. & Mulleners, W. (2004) Anticonvulsant drugs for migraine prophylaxis. *The Cochrane database of systematic reviews*, CD003226-CD003226.
- Ciancaglini, R. & Radaelli, G. (2001) The relationship between headache and symptoms of temporomandibular disorder in the general population. *Journal of Dentistry*, **29**, 93-98.
- Clark, G.T. (2008) Classification, causation and treatment of masticatory myogenous pain and dysfunction. *Oral and maxillofacial surgery clinics of North America*, **20**, 145-v.

- Cleland, J. & Palmer, J. (2004) Effectiveness of manual physical therapy, therapeutic exercise, and patient education on bilateral disc displacement without reduction of the temporomandibular joint: A single-case design. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*, **34**, 535-548.
- Cleland, J.A., Childs, M.J.D., McRae, M., Palmer, J.A. & Stowell, T. (2005) Immediate effects of thoracic manipulation in patients with neck pain: a randomized clinical trial. *Manual Therapy*, **10**, 127-135.
- Cleland, J.A., Glynn, P., Whitman, J.M., Eberhart, S.L., MacDonald, C. & Childs, J.D. (2007) Short-term effects of thrust versus nonthrust mobilization/manipulation directed at the thoracic spine in patients with neck pain: A randomized clinical trial. *Physical Therapy*, **87**, 431-440.
- Coeytaux, R.R., Kaufman, J.S., Chao, R., Mann, J.D. & DeVellis, R.F. (2006) Four methods of estimating the minimal important difference score were compared to establish a clinically significant change in Headache Impact Test. *Journal of Clinical Epidemiology*, **59**, 374-380.
- Cohen J. (1973) Eta-squared and partial eta-squared in fixed factor ANOVA designs. *Educ Psychol Meas*, **33**, 107-12.
- Cohen, J. (1988) statistical power analysis for the behavioral-sciences. *Perceptual and Motor Skills*, **67**, 1007-1007.
- Costa, Y.M., Porporatti, A.L., Stuginski-Barbosa, J., Bonjardim, L.R. & Rodrigues Conti, P.C. (2015) Additional effect of occlusal splints on the improvement of psychological aspects in temporomandibular disorder subjects: A randomized controlled trial. *Archives of Oral Biology*, **60**, 738-744.
- Costa, Y.M., Porporatti, A.L., Stuginski-Barbosa, J., Bonjardim, L.R., Speciali, J.G. & Conti, P.C.R. (2016) Headache attributed to masticatory myofascial pain: impact

- on facial pain and pressure pain threshold. *Journal of Oral Rehabilitation*, **43**, 161-168.
- Costigan, M., Scholz, J. & Woolf, C.J. (2009) Neuropathic Pain: A Maladaptive Response of the Nervous System to Damage. *Annual Review of Neuroscience*, **32**, 1-32.
- Covenas, R., Marcos, P., Belda, M., de Leon, M., Narvaez, J.A., Aguirre, J.A. & Gonzalez-Barron, S. (2001) Neuropeptides in the raphe nuclei: An immunocytochemical study. *Revista De Neurologia*, **33**, 131-137.
- Cuccia, A.M., Caradonna, C., Annunziata, V. & Caradonna, D. (2010) Osteopathic manual therapy versus conventional conservative therapy in the treatment of temporomandibular disorders: a randomized controlled trial. *Journal of bodywork and movement therapies*, **14**, 179-184.
- Curatolo, M. & Arendt-Nielsen, L. (2015) Central Hypersensitivity in Chronic Musculoskeletal Pain. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*, **26**, 175-+.
- Cutrer, F.M. (2010) Pathophysiology of Migraine. *Seminars in Neurology*, **30**, 120-130.
- Daenen, L., Varkey, E., Kellmann, M. & Nijs, J. (2015) Exercise, Not to Exercise, or How to Exercise in Patients With Chronic Pain? Applying Science to Practice. *Clinical Journal of Pain*, **31**, 108-114.
- Dahlof, C., Ekbom, K. & Persson, L. (1994) clinical-experiences from sweden on the use of subcutaneously administered sumatriptan in migraine and cluster headache. *Archives of Neurology*, **51**, 1256-1261.
- Dahlof, C.G.H., Dodick, D., Dowson, A.J. & Pascual, J. (2002) How does almotriptan compare with other triptans? A review of data from placebo-controlled clinical trials. *Headache*, **42**, 99-113.

- Dahlof, C.G.H. & Mathew, N. (1998) Cardiovascular safety of 5HT(1B/1D) agonists - Is there a cause for concern? *Cephalalgia*, **18**, 539-545.
- Dalessio, D.J. (1985) Is there a difference between classic and common migraine - what is migraine, after all. *Archives of Neurology*, **42**, 275-276.
- de Godoi Goncalves, D.A., Dal Fabbro, A.L., Duarte Bonini Campos, J.A., Bigal, M.E. & Speciali, J.G. (2010) Symptoms of Temporomandibular Disorders in the Population: An Epidemiological Study. *Journal of Orofacial Pain*, **24**, 270-278.
- deBont, L.G.M., Dijkgraaf, L.C. & Stegenga, B. (1997) Epidemiology and natural progression of articular temporomandibular disorders. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontics*, **83**, 72-76.
- del Rio, M.S. & Linera, J.A. (2004) Functional neuroimaging of headaches. *Lancet Neurology*, **3**, 645-651.
- Diamond, M. & Cady, R. (2005) Initiating and optimizing acute therapy for migraine: the role of patient-centered stratified care. *American Journal of Medicine*, **118**, 18S-27S.
- Diener, H.-C., Solbach, K., Holle, D. & Gaul, C. (2015) Integrated care for chronic migraine patients: epidemiology, burden, diagnosis and treatment options. *Clinical Medicine*, **15**, 344-350.
- Diener, H.C., Bussone, G., Van Oene, J.C., Lahaye, M., Schwalen, S., Goadsby, P.J. & Study, T.M.T.C. (2007) Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia*, **27**, 814-823.
- Diener, H.C., Dodick, D.W., Goadsby, P.J., Lipton, R.B., Olesen, J. & Silberstein, S.D. (2012) Chronic migraine-classification, characteristics and treatment. *Nature Reviews Neurology*, **8**, 162-171.

- Diener, H.C., Pfaffenrath, V., Pageler, L., Peil, H. & Aicher, B. (2005) The fixed combination of acetylsalicylic acid, paracetamol and caffeine is more effective than single substances and dual combination for the treatment of headache: a multicentre, randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled parallel group study. *Cephalalgia*, **25**, 776-787.
- Dodick, D.W. (2006) Clinical practice - Chronic daily headache. *New England Journal of Medicine*, **354**, 158-165.
- Dworkin, S.F. & Leresche, L. (1992) Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: Review, criteria, examinations and specifications, critique. *Journal of Craniomandibular Disorders*, **6**, 301-355.
- Emshoff, R., Bertram, S. & Emshoff, I. (2011) Clinically important difference thresholds of the visual analog scale: A conceptual model for identifying meaningful intraindividual changes for pain intensity. *Pain*, **152**, 2277-2282.
- Evers, S., Vollmer-Haase, J., Schwaag, S., Rahmann, A., Husstedt, I.W. & Frese, A. (2004) Botulinum toxin A in the prophylactic treatment of migraine - a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia*, **24**, 838-843.
- Faul F, Erdfelder E, Lang A-G, et al. (2007) G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods*, **39**, 175-191.
- Feldreich, A., Ernberg, M., Lund, B. & Rosen, A. (2012) Increased beta-Endorphin Levels and Generalized Decreased Pain Thresholds in Patients With Limited Jaw Opening and Movement-Evoked Pain From the Temporomandibular Joint. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, **70**, 547-556.
- Fernandes, G., Franco, A.L., de Godoi Goncalves, D.A., Speciali, J.G., Bigal, M.E. & Camparis, C.M. (2013) Temporomandibular Disorders, Sleep Bruxism, and

Primary Headaches Are Mutually Associated. *Journal of Orofacial Pain*, **27**, 14-20.

Fernandez-de-las- Peñas, C. (2008) Physical therapy and exercise in headache. *Cephalalgia*, **28**, 36-38.

Fernandez-de-las-peñas C, Arendt-Nielsen L, Gerwin RD. *Cefalea tensional y de origen cervical: Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento*. 1ªed. Barcelona: Elsevier Masson; 2010.

Fernandez-de-Las- Peñas, C. & Courtney, C.A. (2014) Clinical reasoning for manual therapy management of tension type and cervicogenic headache. *The Journal of manual & manipulative therapy*, **22**, 44-50.

Fernandez-de-las-Peñas, C. & Cuadrado, M.L. (2015) Physical therapy for headache. *Cephalalgia*, **0(0)** , 1-9.

Fernandez-de-las- Peñas, C., Cuadrado, M.L., Arendt-Nielsen, L. & Pareja, J.A. (2008) Side-to-side differences in pressure pain thresholds and pericranial muscle tenderness in strictly unilateral migraine. *European Journal of Neurology*, **15**, 162-168.

Fernandez-de-las- Peñas, C., Galan-del-Rio, F., Ortega-Santiago, R., Jimenez-Garcia, R., Arendt-Nielsen, L. & Svensson, P. (2010a) Bilateral thermal hyperalgesia in trigeminal and extra-trigeminal regions in patients with myofascial temporomandibular disorders. *Experimental Brain Research*, **202**, 171-179.

Fernandez-de-las-Peñas, C., Hernandez-Barrera, V., Carrasco-Garrido, P., Alonso-Blanco, C., Palacios-Cena, D., Jimenez-Sanchez, S. & Jimenez-Garcia, R. (2010b) Population-based study of migraine in Spanish adults: relation to socio-demographic factors, lifestyle and co-morbidity with other conditions. *Journal of Headache and Pain*, **11**, 97-104.

Fernandez-de-las-Peñas, C., Madeleine, P., Cuadrado, M.L., Ge, H.Y., Arendt-Nielsen, L. & Pareja, J.A. (2009) Pressure pain sensitivity mapping of the temporalis

muscle revealed bilateral pressure hyperalgesia in patients with strictly unilateral migraine. *Cephalalgia*, **29**, 670-676.

Ferrari, M.D., Roon, K.I., Lipton, R.B. & Goadsby, P.J. (2001) Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D} agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet*, **358**, 1668-1675.

Filatova, E., Latysheva, N. & Kurenkov, A. (2008) Evidence of persistent central sensitization in chronic headaches: a multi-method study. *Journal of Headache and Pain*, **9**, 295-300.

Fragoso, Y.D., Carvalho Alves, H.H., Garcia, S.O. & Finkelsztejn, A. (2010) Prevalence of parafunctional habits and temporomandibular dysfunction symptoms in patients attending a tertiary headache clinic. *Arquivos De Neuro-Psiquiatria*, **68**, 377-380.

Franco, A.L., Goncalves, D.A.G., Castanharo, S.M., Speciali, J.G., Bigal, M.E. & Camparis, C.M. (2010) Migraine is the Most Prevalent Primary Headache in Individuals with Temporomandibular Disorders. *Journal of Orofacial Pain*, **24**, 287-292.

Freitag, F.G., Diamond, S., Diamond, M. & Urban, G. (2008) Botulinum toxin type A in the treatment of chronic migraine without medication overuse. *Headache*, **48**, 201-209.

Fricton, J. (2007) Myogenous temporomandibular disorders: diagnostic and management considerations. *Dental clinics of North America*, **51**, 61-vi.

Furto, E.S., Cleland, J.A., Whitman, J.M. & Olson, K.A. (2006) Manual physical therapy interventions and exercise for patients with temporomandibular disorders. *Cranio-the Journal of Craniomandibular Practice*, **24**, 283-291.

- Fusco, M., D'Andrea, G., Micciche, F., Stecca, A., Bernardini, D. & Cananzi, A.L. (2003) Neurogenic inflammation in primary headaches. *Neurological Sciences*, **24**, S61-S64.
- Gandek, B., Alacoque, J., Uzun, V., Andrew-Hobbs, M. & Davis, K. (2003) Translating the short-form headache impact test (HIT-6) in 27 countries: Methodological and conceptual issues. *Quality of Life Research*, **12**, 975-979.
- Garcia Campayo, J., Rodero, B., Alda, M., Sobradiel, N., Montero, J. & Moreno, S. (2008) Validation of the Spanish version of the Pain Catastrophizing Scale in fibromyalgia. *Medicina clinica*, **131**, 487-492.
- Gaul, C., Liesering-Latta, E., Schäfer, B., Fritsche, G. & Holle, D. (2015) Integrated multidisciplinary care of headache disorders: A narrative review. *Cephalalgia*, **0** (0), 1-11.
- Gazerani, P., Staahl, C., Drewes, A.M. & Arendt-Nielson, L. (2006) The effects of Botulinum Toxin type A on capsaicin-evoked pain, flare, and secondary hyperalgesia in an experimental human model of trigeminal sensitization. *Pain*, **122**, 315-325.
- Giannakopoulos, N.N., Keller, L., Rammelsberg, P., Kronmueller, K.-T. & Schmitter, M. (2010) Anxiety and depression in patients with chronic temporomandibular pain and in controls. *Journal of Dentistry*, **38**, 369-376.
- Gil-Martinez, A., Kindelan-Calvo, P., Agudo-Carmona, D., Munoz-Plata, R., Lopez-de-Uralde-Villanueva, I. & La Touche, R. (2013) Therapeutic exercise as treatment for migraine and tension-type headaches: a systematic review of randomised clinical trials. *Revista De Neurologia*, **57**, 433-443.
- Goadsby, P.J. (2002) Pathophysiology of cluster headache: a trigeminal autonomic cephalgia. *Lancet Neurology*, **1**, 251-257.

- Goadsby, P.J. (2003) Migraine: diagnosis and management. *Internal Medicine Journal*, **33**, 436-442.
- Goadsby, P.J. (2005) Advances in the understanding of headache. *British Medical Bulletin*, **73-74**, 83-92.
- Goadsby, P.J., Bartsch, T. & Dodick, D.W. (2008) Occipital nerve stimulation for headache: Mechanisms and efficacy. *Headache*, **48**, 313-318.
- Goadsby, P.J., Lipton, R.B. & Ferrari, M.D. (2002) Drug therapy: Migraine - Current understanding and treatment. *New England Journal of Medicine*, **346**, 257-270.
- Gomez-Perez, L., Lopez-Martinez, A.E. & Ruiz-Parraga, G.T. (2011) Psychometric Properties of the Spanish Version of the Tampa Scale for Kinesiophobia (TSK). *Journal of Pain*, **12**, 425-435.
- Goncalves, D.A.G., Bigal, M.E., Jales, L.C.F., Camparis, C.M. & Speciali, J.G. (2010) Headache and Symptoms of Temporomandibular Disorder: An Epidemiological Study. *Headache*, **50**, 231-241.
- Goncalves, D.A.G., Camparis, C.M., Franco, A.L., Fernandes, G., Speciali, J.G. & Bigal, M.E. (2012) How to Investigate and Treat: Migraine in Patients with Temporomandibular Disorders. *Current Pain and Headache Reports*, **16**, 359-364.
- Goncalves, D.A.G., Camparis, C.M., Speciali, J.G., Castanharo, S.M., Ujikawa, L.T., Lipton, R.B. & Bigal, M.E. (2013a) Treatment of Comorbid Migraine and Temporomandibular Disorders: A Factorial, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Journal of Orofacial Pain*, **27**, 325-335.
- Goncalves, D.A.G., Camparis, C.M., Speciali, J.G., Franco, A.L., Castanharo, S.M. & Bigal, M.E. (2011) Temporomandibular Disorders Are Differentially Associated

With Headache Diagnoses A Controlled Study. *Clinical Journal of Pain*, **27**, 611-615.

Goncalves, D.G., Speciali, J.G., Camparis, C.M. & Bigal, M.E. (2009) Temporomandibular symptoms, migraine and chronic daily headaches in the population. *Cephalalgia*, **29**, 60-60.

Goncalves, M.C., Florencio, L.L., Chaves, T.C., Speciali, J.G., Bigal, M.E. & Bevilaqua-Grossi, D. (2013b) Do women with migraine have higher prevalence of temporomandibular disorders? *Revista Brasileira De Fisioterapia*, **17**, 64-68.

Graham, J.R. & Wolff, H.G. (1938) Mechanism of migraine headache and action of ergotamine tartrate. *Archives of Neurology and Psychiatry*, **39**, 737-763.

Grant, T. & Niere, K. (2000) Techniques used by manipulative physiotherapists in the management of headaches. *Australian Journal of Physiotherapy*, **46**, 215-222.

Grichnik, K.P. & Ferrante, F.M. (1991) the difference between acute and chronic pain. *Mount Sinai Journal of Medicine*, **58**, 217-220.

Gross, A., Miller, J., D'Sylva, J., Burnie, S.J., Goldsmith, C.H., Graham, N., Haines, T., Bronfort, G., Hoving, J.L. & Cog (2010) Manipulation or mobilisation for neck pain: A Cochrane Review. *Manual Therapy*, **15**, 315-333.

Grossi, D.B., Chaves, T.C., Goncalves, M.C., Moreira, V.C., Canonica, A.C., Florencio, L.L., Bordini, C.A., Speciali, J.G. & Bigal, M.E. (2011) Pressure pain threshold in the craniocervical muscles of women with episodic and chronic migraine A controlled study. *Arquivos De Neuro-Psiquiatria*, **69**, 607-612.

Grosu, O., Moldovanu, I. & Diaconu, N. (2012) Cranial and extracranial pain pressure thresholds evaluated in chronic and episodic migraine. *Journal of Neurology*, **259**, S143-S144.

- Guenther, S., Reeh, P.W. & Kress, M. (1999) Rises in Ca²⁺ (i) mediate capsaicin- and proton-induced heat sensitization of rat primary nociceptive neurons. *European Journal of Neuroscience*, **11**, 3143-3150.
- Headache Classification Committee of the International Headache, S. (2013) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia : an international journal of headache*, **33**, 629-808.
- Hernandez-Reif, M., Dieter, J., Field, T., Swerdlow, B. & Diego, M. (1998) Migraine headaches are reduced by massage therapy. *International Journal of Neuroscience*, **96**, 1-11.
- Herrero, M.J., Blanch, J., Peri, J.M., De Pablo, J., Pintor, L. & Bulbena, A. (2003) A validation study of the hospital anxiety and depression scale (HADS) in a Spanish population. *General Hospital Psychiatry*, **25**, 277-283.
- Hinkle D, Jurs S, Wiersma W. *Applied statistics for the behavioral sciences*. 2^oed. Boston: Houghton-Mifflin; 1988.
- Hughes, D.I., Scott, D.T., Todd, A.J. & Riddell, J.S. (2003) Lack of evidence for sprouting of A beta afferents into the superficial laminae of the spinal cord dorsal horn after nerve section. *Journal of Neuroscience*, **23**, 9491-9499.
- Ichida, M.C., da Silva, L.A., Teixeira, M.J., de Siqueira, J.T.T. & de Siqueira, S. (2015) Functional and sensory evaluation of patients with idiopathic trigeminal neuralgia: Comparison with controls. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, **130**, 114-121.
- Isler, H. (1986) willis,thomas 2 chapters on headache of 1672 - a 1st attempt to apply the new science to this topic. *Headache*, **26**, 95-98.
- Izquierdo Perez, H., Alonso Perez, J.L., Martinez, A.G., La Touche, R., Lerma-Lara, S., Commeaux Gonzalez, N., Arribas Perez, H., Bishop, M.D. & Fernandez-Carnero, J. (2014) Is one better than another?: A randomized clinical trial of

manual therapy for patients with chronic neck pain. *Manual Therapy*, **19**, 215-221.

Javier Carod-Artal, F. (2014) Tackling chronic migraine: current perspectives. *Journal of Pain Research*, **7**, 185-194.

Jensen, M.P., Turner, J.A., Romano, J.M. & Fisher, L.D. (1999) Comparative reliability and validity of chronic pain intensity measures. *Pain*, **83**, 157-162.

Jones, D.A., Rollman, G.B. & Brooke, R.I. (1997) The cortisol response to psychological stress in temporomandibular dysfunction. *Pain*, **72**, 171-182.

Jull, G., Trott, P., Potter, H., Zito, G., Niere, K., Shirley, D., Emberson, J., Marschner, I. & Richardson, C. (2002) A randomized controlled trial of exercise and manipulative therapy for cervicogenic headache. *Spine*, **27**, 1835-1843.

Jull, G.A., Falla, D., Vicenzino, B. & Hodges, P.W. (2009) The effect of therapeutic exercise on activation of the deep cervical flexor muscles in people with chronic neck pain. *Manual Therapy*, **14**, 696-701.

Kaiser, R.S., Mooreville, M. & Kannan, K. (2015) Psychological Interventions for the Management of Chronic Pain: a Review of Current Evidence. *Current Pain and Headache Reports*, **19**, 8.

Kelman, L. & Tanis, D. (2006) The relationship between migraine pain and other associated symptoms. *Cephalalgia*, **26**, 548-553.

Kraaijenga, S., van der Molen, L., van Tinteren, H., Hilgers, F. & Smeele, L. (2014) Treatment of myogenic temporomandibular disorder: a prospective randomized clinical trial, comparing a mechanical stretching device (TheraBite (R)) with standard physical therapy exercise. *Cranio-the Journal of Craniomandibular Practice*, **32**, 208-216.

- Krymchantowski, A.V. & Moreira, P.F. (2001) Clinical presentation of transformed migraine: possible differences among male and female patients. *Cephalalgia*, **21**, 558-566.
- La Touche, R., Fernandez-de-las-Peñas, C., Fernandez-Carnero, J., Diaz-Parreno, S., Paris-Aleman, A. & Arendt-Nielsen, L. (2010) Bilateral Mechanical-Pain Sensitivity Over the Trigeminal Region in Patients With Chronic Mechanical Neck Pain. *Journal of Pain*, **11**, 256-263.
- La Touche, R., Fernandez-De-Las-Peñas, C., Fernandez-Carnero, J., Escalante, K., Angulo-Diaz-Parreno, S., Paris-Aleman, A. & Cleland, J.A. (2009) The effects of manual therapy and exercise directed at the cervical spine on pain and pressure pain sensitivity in patients with myofascial temporomandibular disorders. *Journal of Oral Rehabilitation*, **36**, 644-652.
- La Touche, R., Pardo-Montero, J., Gil-Martinez, A., Paris-Aleman, A., Angulo-Diaz-Parreno, S., Carlos Suarez-Falcon, J., Lara-Lara, M. & Fernandez-Carnero, J. (2014) Craniofacial Pain and Disability Inventory (CF-PDI): Development and Psychometric Validation of a New Questionnaire. *Pain Physician*, **17**, 95-108.
- La Touche, R., Paris-Aleman, A., Gil-Martinez, A., Pardo-Montero, J., Angulo-Diaz-Parreno, S. & Fernandez-Carnero, J. (2015) Masticatory sensory-motor changes after an experimental chewing test influenced by pain catastrophizing and neck-pain-related disability in patients with headache attributed to temporomandibular disorders. *The journal of headache and pain*, **16**, 500-500.
- La Touche, R., Paris-Aleman, A., Mannheimer, J.S., Angulo-Diaz-Parreno, S., Bishop, M.D., Lopez-Valverde-Centeno, A., von Piekartz, H. & Fernandez-Carnero, J. (2013) Does Mobilization of the Upper Cervical Spine Affect Pain Sensitivity and Autonomic Nervous System Function in Patients With Cervico-craniofacial Pain? A Randomized-controlled Trial. *Clinical Journal of Pain*, **29**, 205-215.

- La Touche, R., Paris-Aleman, A., von Piekartz, H., Mannheimer, J.S., Fernandez-Carnero, J. & Rocabado, M. (2011) The Influence of Cranio-cervical Posture on Maximal Mouth Opening and Pressure Pain Threshold in Patients With Myofascial Temporomandibular Pain Disorders. *Clinical Journal of Pain*, **27**, 48-55.
- Lance, J.W. (2000) 2: Headache and face pain. *Medical Journal of Australia*, **172**, 450-455.
- Lashley, K.S. (1941) Patterns of cerebral integration indicated by the scotomas of migraine. *Archives of Neurology and Psychiatry*, **46**, 331-339.
- Latremoliere, A. & Woolf, C.J. (2009) Central Sensitization: A Generator of Pain Hypersensitivity by Central Neural Plasticity. *Journal of Pain*, **10**, 895-926.
- Leao, A.A.P. (1944) Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *Journal of Neurophysiology*, **7**, 359-390.
- Levin, M. (2013) The International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition (ICHD III) - Changes and Challenges. *Headache*, **53**, 1383-1395.
- Liljestrom, M.R., Le Bell, Y., Laimi, K., Anttila, P., Aromaa, M., Jamsa, T., Metsahonkala, L., Vahlberg, T., Viander, S., Alanen, P. & Sillanpaa, M. (2008) Are signs of temporomandibular disorders stable and predictable in adolescents with headache? *Cephalalgia*, **28**, 619-625.
- Linde, M. (2006) Migraine: a review and future directions for treatment. *Acta Neurologica Scandinavica*, **114**, 71-83.
- Lipton, R.B. (2009) Tracing transformation Chronic migraine classification, progression, and epidemiology. *Neurology*, **72**, S3-S7.

- Lipton, R.B. (2011) Chronic Migraine, Classification, Differential Diagnosis, and Epidemiology. *Headache*, **51**, 77-83.
- Lipton, R.B., Bigal, M.E., Diamond, M., Freitag, F., Reed, M.L., Stewart, W.F. & Grp, A.A. (2007) Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*, **68**, 343-349.
- Lipton, R.B., Diamond, S., Reed, M., Diamond, M.L. & Stewart, W.F. (2001a) Migraine diagnosis and treatment: Results from the American Migraine Study II. *Headache*, **41**, 638-645.
- Lipton, R.B., Stewart, W.F., Diamond, S., Diamond, M.L. & Reed, M. (2001b) Prevalence and burden of migraine in the United States: Data from the American Migraine Study II. *Headache*, **41**, 646-657.
- List, T., Wahlund, K. & Larsson, B. (2001) Psychosocial functioning and dental factors in adolescents with temporomandibular disorders: A case-control study. *Journal of Orofacial Pain*, **15**, 218-227.
- Loder, E. & Biondi, D. (2005) General principles of migraine management: The changing role of prevention. *Headache*, **45**, S33-S47.
- Lopez-Lopez, A., Perez, J.L.A., Gutierrez, J.L.G., La Touche, R., Lara, S.L., Izquierdo, H. & Fernandez-Carnero, J. (2015) Mobilization versus manipulations versus sustain apophyseal natural glide techniques and interaction with psychological factors for patients with chronic neck pain: randomized controlled trial. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*, **51**, 121-132.
- Louter, M.A., Bosker, J.E., van Oosterhout, W.P.J., van Zwet, E.W., Zitman, F.G., Ferrari, M.D. & Terwindt, G.M. (2013) Cutaneous allodynia as a predictor of migraine chronification. *Brain*, **136**, 3489-3496.

- Lu, G.W., Bennett, G.J., Nishikawa, N. & Dubner, R. (1985) spinal neurons with branched axons traveling in both the dorsal and dorsolateral funiculi. *Experimental Neurology*, **87**, 571-577.
- Luedtke, K., Allers, A., Schulte, L.H. & May, A. (2016) Efficacy of interventions used by physiotherapists for patients with headache and migraine-systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*, **36**, 474-492.
- Maixner, W., Fillingim, R., Sigurdsson, A., Kincaid, S. & Silva, S. (1998) Sensitivity of patients with painful temporomandibular disorders to experimentally evoked pain: evidence for altered temporal summation of pain. *Pain*, **76**, 71-81.
- Maluf, S.A., Moreno, B.G.D., Crivello, O., Cabral, C.M.N., Bortolotti, G. & Marques, A.P. (2010) global postural reeducation and static stretching exercises in the treatment of myogenic temporomandibular disorders: a randomized study. *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics*, **33**, 500-507.
- Manfredini, D., Guarda-Nardini, L., Winocur, E., Piccotti, F., Ahlberg, J. & Lobbezoo, F. (2011) Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: a systematic review of axis I epidemiologic findings. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontology*, **112**, 453-462.
- Maniyar, F.H., Sprenger, T., Monteith, T., Schankin, C. & Goadsby, P.J. (2014) Brain activations in the premonitory phase of nitroglycerin-triggered migraine attacks. *Brain*, **137**, 232-241.
- Martin, M., Blaisdell, B., Kwong, J.W. & Bjorner, J.B. (2004) The short-form headache impact test (HIT-6) was psychometrically equivalent in nine languages. *Journal of Clinical Epidemiology*, **57**, 1271-1278.
- Mathew, N.T. (2011) Pathophysiology of Chronic Migraine and Mode of Action of Preventive Medications. *Headache*, **51**, 84-92.

- Mathew, N.T., Frishberg, B.M., Gawel, M., Dimitrova, R., Gibson, J. & Turkel, C. (2005) Botulinum toxin type A (BOTOX (R)) for the prophylactic treatment of chronic daily headache: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache*, **45**, 293-307.
- Matias-Guiu, J., Porta-Etessam, J., Mateos, V., Diaz-Insa, S., Lopez-Gil, A., Fernandez, C. & Sci Comm, P.P. (2011) One-year prevalence of migraine in Spain: A nationwide population-based survey. *Cephalalgia*, **31**, 463-470.
- Mayer, D.J. & Price, D.D. (1976) central nervous-system mechanisms of analgesia. *Pain*, **2**, 379-404.
- McGrath, P., Seifert, C.E., Speechley, K.N., Booth, J.C., Stitt, L. & Gibson, M.C. (1996) A new analogue scale for assessing children's pain: An initial validation study. *Pain*, **64**, 435-443.
- McNeely, M.L., Olivo, S.A. & Magee, D.J. (2006) A systematic review of the effectiveness of physical therapy interventions for temporomandibular disorders. *Physical Therapy*, **86**, 710-725.
- Merikangas, K.R. (2013) Contributions of Epidemiology to Our Understanding of Migraine. *Headache*, **53**, 230-246.
- Merskey, H. (1986) CLASSIFICATION OF CHRONIC PAIN DESCRIPTIONS OF CHRONIC PAIN SYNDROMES AND DEFINITIONS OF PAIN TERMS. *Pain*, S1-S226.
- Michelotti, A., De Wijer, A., Steenks, M. & Farella, M. (2005) Home-exercise regimes for the management of non-specific temporomandibular disorders. *Journal of Oral Rehabilitation*, **32**, 779-785.
- Michelotti, A., Steenks, M.H., Farella, M., Parisini, F., Cimino, R. & Martina, R. (2004) The additional value of a home physical therapy regimen versus patient

- education only for the treatment of myofascial pain of the jaw muscles: Short-term results of a randomized clinical trial. *Journal of Orofacial Pain*, **18**, 114-125.
- Mongini, F., Evangelista, A., Milani, C., Ferrero, L., Ciccone, G., Ugolini, A., Piedimonte, A., Sigaudó, M., Carlino, E., Banzatti, E. & Galassi, C. (2012) An Educational and Physical Program to Reduce Headache, Neck/Shoulder Pain in a Working Community: A Cluster-Randomized Controlled Trial. *Plos One*, **7**.
- Moraes, A.d.R., Sanches, M.L., Ribeiro, E.C. & Guimarães, A.S. (2013) Therapeutic exercises for the control of temporomandibular disorders. *Dental Press Journal of Orthodontics*, **18**, 134-139.
- Morillo, L.E. (2004) Migraine headache. *Clinical evidence*, 1696-1719.
- Natoli, J.L., Manack, A., Dean, B., Butler, Q., Turkel, C.C., Stovner, L. & Lipton, R.B. (2010) Global prevalence of chronic migraine: A systematic review. *Cephalalgia*, **30**, 599-609.
- Neblett, R., Cohen, H., Choi, Y., Hartzell, M.M., Williams, M., Mayer, T.G. & Gatchel, R.J. (2013) The Central Sensitization Inventory (CSI): Establishing Clinically Significant Values for Identifying Central Sensitivity Syndromes in an Outpatient Chronic Pain Sample. *Journal of Pain*, **14**, 438-445.
- Nelson, C.F., Bronfort, G., Evans, R., Boline, P., Goldsmith, C. & Anderson, A.V. (1998) The efficacy of spinal manipulation, amitriptyline and the combination of both therapies for the prophylaxis of migraine headache. *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics*, **21**, 511-519.
- Nijs, J. & Van Houdenhove, B. (2009) From acute musculoskeletal pain to chronic widespread pain and fibromyalgia: Application of pain neurophysiology in manual therapy practice. *Manual Therapy*, **14**, 3-12.

- Nijs, J., Van Houdenhove, B. & Oostendorp, R.A.B. (2010) Recognition of central sensitization in patients with musculoskeletal pain: Application of pain neurophysiology in manual therapy practice. *Manual Therapy*, **15**, 135-141.
- Nozaki, K., Boccalini, P. & Moskowitz, M.A. (1992) expression of c-fos-like immunoreactivity in brain-stem after meningeal irritation by blood in the subarachnoid space. *Neuroscience*, **49**, 669-680.
- O'Leary, S., Falla, D., Hodges, P.W., Jull, G. & Vicenzino, B. (2007) Specific therapeutic exercise of the neck induces immediate local hypoalgesia. *Journal of Pain*, **8**, 832-839.
- Okeson, JP. *Orofacial Pain. Guidelines for assessment, diagnosis and management*. Chicago: Quintessence Publishing Co. 1996, p113-184.
- Okeson, J.P. & de Leeuw, R. (2011) Differential diagnosis of temporomandibular disorders and other orofacial pain disorders. *Dental clinics of North America*, **55**, 105-120.
- Oliveira-Campelo, N.M., Rubens-Rebelatto, J., Martin-Vallejo, F.J., Albuquerque-Sendin, F. & Fernandez-de-las-Peñas, C. (2010) The Immediate Effects of Atlanto-occipital Joint Manipulation and Suboccipital Muscle Inhibition Technique on Active Mouth Opening and Pressure Pain Sensitivity Over Latent Myofascial Trigger Points in the Masticatory Muscles. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*, **40**, 310-317.
- Peduzzi P, Concato J, Kemper E, *et al.* (1996) A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol*, **49**, 1373-1379.
- Petho, G., Derow, A. & Reeh, P.W. (2001) Bradykinin-induced nociceptor sensitization to heat is mediated by cyclooxygenase products in isolated rat skin. *European Journal of Neuroscience*, **14**, 210-218.

- Perena, M.J., Perena, M.F., Rodrigo-Royo, M.D. & Romera, E. (2007) Neuroanatomy of pain. *Rev Soc Esp Dolor*; **7**: Supl. II, 5-10.
- Pernkopf E. Atlas of topographical and applied human anatomy. Vol. I, Head and neck. Baltimore; Urban and Schwarzenberg; 1980.
- Pinto, L.M.S., de Carvalho, J.J.F., Cunha, C.O., Silva, R.D., Fiamengui, J.F. & Conti, P.C.R. (2013) Influence of Myofascial Pain on the Pressure Pain Threshold of Masticatory Muscles in Women With Migraine. *Clinical Journal of Pain*, **29**, 362-365.
- Piovesan, E.J., Kowacs, P.A. & Oshinsky, M.L. (2003) Convergence of cervical and trigeminal sensory afferents. *Current pain and headache reports*, **7**, 377-383.
- Piovesan, E.J., Kowacs, P.A., Tatsui, C.E., Lange, M.C., Ribas, L.C. & Werneck, L.C. (2001) Referred pain after painful stimulation of the greater occipital nerve in humans: evidence of convergence of cervical afferences on trigeminal nuclei. *Cephalalgia*, **21**, 107-109.
- Posadzki, P. & Ernst, E. (2011) Spinal manipulations for the treatment of migraine: A systematic review of randomized clinical trials. *Cephalalgia*, **31**, 964-970.
- Proietti Cecchini, A. & Grazzi, L. (2014) Emerging therapies for chronic migraine. *Current pain and headache reports*, **18**, 408-408.
- Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, LaMantia AS, McNamara JO, Williams SM. *Neurociencia*. 3ªed. Madrid: Panamericana; 2014. p.232.
- Putz R, Pabst R. *Sobotta Atlas of Human Anatomy*. 22nd. Munich: ©Elsevier GmbH, Urban & Fischer; 2009. P.79.

- Quintana Aparicio, E., Borrallo Quirante, L., Rodriguez Blanco, C. & Albuquerque Sendin, F. (2009) immediate effects of the suboccipital muscle inhibition technique in subjects with short hamstring syndrome. *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics*, **32**, 262-269.
- Ramadan, N.M. (2004) Prophylactic migraine therapy: mechanisms and evidence. *Current pain and headache reports*, **8**, 91-95.
- Ramadan, N.M., Schultz, L.L. & Gilkey, S.J. (1997) Migraine prophylactic drugs: Proof of efficacy, utilization and cost. *Cephalalgia*, **17**, 73-80.
- Ramalho, D., Macedo, L., Goffredo, G., Goes, C. & Tesch, R. (2015) Correlation between the levels of non-specific physical symptoms and pressure pain thresholds measured by algometry in patients with temporomandibular disorders. *Journal of Oral Rehabilitation*, **42**, 120-126.
- Rendas-Baum, R., Yang, M., Varon, S.F., Bloudek, L.M., DeGryse, R.E. & Kosinski, M. (2014) Validation of the Headache Impact Test (HIT-6) in patients with chronic migraine. *Health and Quality of Life Outcomes*, **12**.
- Richardson, K., Gonzalez, Y., Crow, H. & Sussman, J. (2012) The effect of oral motor exercises on patients with myofascial pain of masticatory system. Case series report. *The New York state dental journal*, **78**, 32-37.
- Romero-Reyes, M. & Uyanik, J.M. (2014) Orofacial pain management: current perspectives. *Journal of pain research*, **7**, 99-115.
- Sandor, P.S., Ambrosini, A., Agosti, R.M. & Schoenen, J. (2002) Genetics of migraine: Possible links to neurophysiological abnormalities. *Headache*, **42**, 365-377.
- Santiesteban, A.J. (1989) isometric exercises and a simple appliance for temporomandibular-joint dysfunction - a case-report. *Physical Therapy*, **69**, 463-466.

- Saper, J.R., Mathew, N.T., Loder, E.W., DeGryse, R., VanDenburgh, A.M. & Bo, N.T.A.S.G. (2007) A double-blind, randomized, placebo-controlled comparison of botulinum toxin type A injection sites and doses in the prevention of episodic migraine. *Pain Medicine*, **8**, 478-485.
- Scher, A.I., Midgette, L.A. & Lipton, R.B. (2008a) Risk factors for headache chronification. *Headache*, **48**, 16-25.
- Scher, A.I., Stewart, W.F., Buse, D., Krantz, D.S. & Lipton, R.B. (2008b) Major life changes before and after the onset of chronic daily headache: a population-based study. *Cephalalgia*, **28**, 868-876.
- Schwedt, T.J., Chong, C.D., Wu, T., Gaw, N., Fu, Y. & Li, J. (2015) Accurate Classification of Chronic Migraine via Brain Magnetic Resonance Imaging. *Headache*, **55**, 762-777.
- Sessle, B.J. (2005) Peripheral and central mechanisms of orofacial pain and their clinical correlates. *Minerva anesthesiologica*, **71**, 117-136.
- Sessle, B.J., Hu, J.W., Amano, N. & Zhong, G. (1986) Convergence of cutaneous, tooth-pulp, visceral, neck and muscle afferents onto nociceptive and nonnociceptive neurons in trigeminal subnucleus caudalis (medullary dorsal horn) and its implications for referred pain. *Pain*, **27**, 219-235.
- Silberstein, S.D. (1995) migraine symptoms - results of a survey of self-reported migraineurs. *Headache*, **35**, 387-396.
- Silberstein, S.D. & Consortium, U.S.H. (2000) Practice parameter: Evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review) - Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, **55**, 754-762.

- Silberstein, S.D. & Goadsby, P.J. (2002) Migraine: preventive treatment. *Cephalalgia*, **22**, 491-512.
- Silberstein, S.D., Goadsby, P.J. & Lipton, R.B. (2000) Management of migraine: An algorithmic approach. *Neurology*, **55**, S46-S52.
- Silberstein, S.D., Lipton, R.B., Dodick, D.W., Freitag, F.G., Ramadan, N., Mathew, N., Brandes, J.L., Bigal, M., Saper, J., Ascher, S., Jordan, D.M., Greenberg, S.J. & Hulihan, J. (2007) Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache*, **47**, 170-180.
- Simons DG, Travell JG, Simons LS, et al. *Travell and Simons » Myofascial Pain and Dysfunction : The Trigger Point Manual*. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins; 1998, vol 1, p103-164.
- Speciali, J.G. & Dach, F. (2015) Temporomandibular Dysfunction and Headache Disorder. *Headache*, **55**, 72-83.
- Spierings, E.L.H., Schroevers, M., Honkoop, P.C. & Sorbi, M. (1998) Presentation of chronic daily headache: A clinical study. *Headache*, **38**, 191-196.
- Stamford, J.A. (1995) descending control of pain. *British Journal of Anaesthesia*, **75**, 217-227.
- Sterling, M., Jull, G. & Wright, A. (2001) Cervical mobilisation: concurrent effects on pain, sympathetic nervous system activity and motor activity. *Manual Therapy*, **6**, 72-81.
- Stovner, L.J., Hagen, K., Jensen, R., Katsarava, Z., Lipton, R.B., Scher, A.I., Steiner, T.J. & Zwart, J.A. (2007) The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*, **27**, 193-210.

- Strassman, A.M., Raymond, S.A. & Burstein, R. (1996) Sensitization of meningeal sensory neurons and the origin of headaches. *Nature*, **384**, 560-564.
- Stuginski-Barbosa, J., Silva, R.S., Cunha, C.O., Bonjardim, L.R., Conti, A.C.d.C.F. & Conti, P.C.R. (2015) Pressure pain threshold and pain perception in temporomandibular disorder patients: is there any correlation? *Revista Dor*, **16**, 22-26.
- Sturdivant, J. & Fricton, J.R. (1991) Physical therapy for temporomandibular disorders and orofacial pain. *Current opinion in dentistry*, **1**, 485-496.
- Sullivan, G.M., Coplan, J.D., Kent, J.M. & Gorman, J.M. (1999) The noradrenergic system in pathological anxiety: A focus on panic with relevance to generalized anxiety and phobias. *Biological Psychiatry*, **46**, 1205-1218.
- Sullivan, M.J.L., Bishop, S.R. & Pivik, J. (1995) The Pain Catastrophizing Scale: Development and validation. *Psychological Assessment*, **7**, 524-532.
- Surmeier, D.J., Honda, C.N. & Willis, W.D. (1988) natural groupings of primate spinothalamic neurons based on cutaneous stimulation - physiological and anatomical features. *Journal of Neurophysiology*, **59**, 833-860.
- Tarantino, S., De Ranieri, C., Dionisi, C., Citti, M., Capuano, A., Galli, F., Guidetti, V., Vigeveno, F., Gentile, S., Presaghi, F. & Valeriani, M. (2013) Clinical features, anger management and anxiety: a possible correlation in migraine children. *Journal of Headache and Pain*, **14**.
- Tellez-Garcia, M., de-la-Llave-Rincon, A.I., Salom-Moreno, J., Palacios-Cena, M., Ortega-Santiago, R. & Fernandez-de-Las-Peñas, C. (2015) Neuroscience education in addition to trigger point dry needling for the management of patients with mechanical chronic low back pain: A preliminary clinical trial. *Journal of bodywork and movement therapies*, **19**, 464-472.

- Tfelt-Hansen, P., De Vries, P. & Saxena, P.R. (2000) Triptans in migraine - A comparative review of pharmacology, pharmacokinetics and efficacy. *Drugs*, **60**, 1259-1287.
- Tfelt-Hansen, P.C. & Koehler, P.J. (2008) History of the use of ergotamine and dihydroergotamine in migraine from 1906 and onward. *Cephalalgia*, **28**, 877-886.
- Tomkins, G.E., Jackson, J.L., O'Malley, P.G., Balden, E. & Santoro, J.E. (2001) Treatment of chronic headache with antidepressants: A meta-analysis. *American Journal of Medicine*, **111**, 54-63.
- Tuchin, P.J., Pollard, H. & Bonello, R. (2000) A randomized controlled trial of chiropractic spinal manipulative therapy for migraine. *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics*, **23**, 91-95.
- Tuncer, A.B., Ergun, N., Tuncer, A.H. & Karahan, S. (2013) Effectiveness of manual therapy and home physical therapy in patients with temporomandibular disorders: A randomized controlled trial. *Journal of bodywork and movement therapies*, **17**, 302-308.
- Turp, J.C., Kowalski, C.J., O'Leary, N. & Stohler, C.S. (1998) Pain maps from facial pain patients indicate a broad pain geography. *Journal of Dental Research*, **77**, 1465-1472.
- Vaegter, H.B., Handberg, G. & Graven-Nielsen, T. (2014) Similarities between exercise-induced hypoalgesia and conditioned pain modulation in humans. *Pain*, **155**, 158-167.
- van Ettehoven, H. & Lucas, C. (2006) Efficacy of physiotherapy including a craniocervical training programme for tension-type headache; a randomized clinical trial. *Cephalalgia*, **26**, 983-991.

- Varkey, E., Cider, A., Carlsson, J. & Linde, M. (2011) Exercise as migraine prophylaxis: A randomized study using relaxation and topiramate as controls. *Cephalalgia*, **31**, 1428-1438.
- Velly, A.M., Gornitsky, M. & Philippe, P. (2003) Contributing factors to chronic myofascial pain: a case-control study. *Pain*, **104**, 491-499.
- Vicenzino, B., Collins, D. & Wright, A. (1996) The initial effects of a cervical spine manipulative physiotherapy treatment on the pain and dysfunction of lateral epicondylalgia. *Pain*, **68**, 69-74.
- von Piekartz, H. & Hall, T. (2013) Orofacial manual therapy improves cervical movement impairment associated with headache and features of temporomandibular dysfunction: A randomized controlled trial. *Manual Therapy*, **18**, 345-350.
- von Piekartz, H. & Ludtke, K. (2011) Effect of Treatment of Temporomandibular Disorders (TMD) in Patients with Cervicogenic Headache: A Single-Blind, Randomized Controlled Study. *Cranio-the Journal of Craniomandibular Practice*, **29**, 43-56.
- Von Piekartz HJM. *Craniofacial pain: neuromusculoskeletal assessment, treatment and management*. Butterworth-Heinemann, Elsevier; 2007.
- Watts, P.G., Peet, K.M.S. & Juniper, R.P. (1986) migraine and the temporomandibular-joint - the final answer. *British Dental Journal*, **161**, 170-173.
- Weiller, C., May, A., Limmroth, V., Juptner, M., Kaube, H., Vonschayck, R., Coenen, H.H. & Diener, H.C. (1995) brain-stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nature Medicine*, **1**, 658-660.
- Welch, K.M.A. (2003) Contemporary concepts of migraine pathogenesis. *Neurology*, **61**, S2-S8.

- Welch, K.M.A., Mathew, N.T., Stone, P., Rosamond, W., Sainers, J. & Gutterman, D. (2000) Tolerability of sumatriptan: clinical trials and post-marketing experience. *Cephalalgia*, **20**, 687-695.
- Williams, L.S., Schmalfuss, I.M., Siström, C.L., Inoue, T., Tanaka, R., Seoane, E.R. & Mancuso, A.A. (2003) MR imaging of the trigeminal ganglion, nerve, and the perineural vascular plexus: Normal appearance and variants with correlation to cadaver specimens. *American Journal of Neuroradiology*, **24**, 1317-1323.
- Wirianski, A., Deall, S., Whittle, T., Wong, M., Murray, G.M. & Peck, C.C. (2014) Isotonic resistance jaw exercise alters jaw muscle coordination during jaw movements. *Journal of Oral Rehabilitation*, **41**, 353-366.
- Woolf, C.J. (2004) Pain: Moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. *Annals of Internal Medicine*, **140**, 441-451.
- Woolf, C.J. (2011) Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*, **152**, S2-S15.
- Yang, M., Rendas-Baum, R., Varon, S.F. & Kosinski, M. (2011) Validation of the Headache Impact Test (HIT-6 (TM)) across episodic and chronic migraine. *Cephalalgia*, **31**, 357-367.
- Young, W.B., Siow, H.C. & Silberstein, S.D. (2004) Anticonvulsants in migraine. *Current pain and headache reports*, **8**, 244-250.
- Yunus, M.B. (2007) Fibromyalgia and overlapping disorders: The unifying concept of central sensitivity syndromes. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, **36**, 339-356.
- Zakrzewska, J.M. (2013) Multi-dimensionality of chronic pain of the oral cavity and face. *Journal of Headache and Pain*, **14**.

Zigmond, A.S. & Snaith, R.P. (1983) the hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, **67**, 361-370.

8. Anexos

ANEXO 1: CONSENTIMIENTO INFORMADO

Código estudio: CM_TMD_02

Fecha __/__/__

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Ud. es libre de aceptar o no la solicitud de participar en este proyecto. Si decide hacerlo, le rogamos que otorgue su consentimiento informado por escrito mediante la firma de este documento.

Yo, _____, con DNI_____ acepto plena y libremente a participar en el protocolo titulado: “Eficacia de la Terapia Manual en la Articulación Temporomandibular en pacientes con Migraña Crónica y Trastornos Temporomandibulares”

Aseguro que he leído la hoja de información que se me ha entregado, el propósito y objetivos de este proyecto me han sido completamente explicados por: _____ y que he tenido oportunidad de discutir este asunto con Miriam Garrigós (IP). En consecuencia, permito a los fisioterapeutas llevar a cabo las pruebas y controles que deberé realizar durante el período de seguimiento.

Acepto participar en todas las pruebas señaladas (dejar en blanco las que no acepta):

- Cuestionarios
- Evaluación
- Tratamiento

Así mismo, la participación en el estudio es enteramente libre y no he sido obligado a ello bajo ningún concepto pudiendo decidir en cualquier momento retirarme del estudio, sin dar explicaciones y sin que esta decisión repercuta en mis cuidados médicos.

Deseo ser informado sobre los resultados del estudio

Si

No

Declaro haber recibido una copia firmada de este Consentimiento Informado.

Zaragoza, _____ de _____ del 20 _____

Firma del paciente:

Firma del Investigador:

ANEXO 2: HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Código estudio: CM_TMD_01_Versión 2

Fecha / /

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

TÍTULO DEL ESTUDIO: Eficacia de la Terapia Manual en la Articulación Temporomandibular en pacientes con Migraña Crónica y Trastornos Temporomandibulares.

INVESTIGADORA RESPONSABLE: Miriam Garrigós Pedrón

Los objetivos de este proyecto son:

- Determinar si el tratamiento de la articulación temporomandibular añadido al tratamiento del grupo control y al tratamiento farmacológico de base del paciente es más efectivo que el uso único del tratamiento del grupo control y del tratamiento farmacológico en pacientes con migraña crónica para disminuir el dolor y la frecuencia de los ataques de migraña y así mejorar la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes.
- Determinar si la aplicación de técnicas de fisioterapia en la articulación temporomandibular disminuye el umbral de dolor a la presión en los músculos masticatorios.
- Determinar si la aplicación de técnicas de fisioterapia en la articulación temporomandibular aumenta la calidad del sueño de los pacientes.
- Determinar si la aplicación de técnicas de fisioterapia en la articulación temporomandibular mejora los aspectos psicosociales de los pacientes.

- Determinar si la aplicación de técnicas de fisioterapia en la articulación temporomandibular mejora el dolor cráneo-facial.
- Determinar si la aplicación de técnicas de fisioterapia en la articulación temporomandibular aumenta la apertura bucal.
- Determinar si la aplicación de técnicas de fisioterapia en la articulación temporomandibular disminuye el miedo al dolor y al movimiento.

Para recopilar la información necesaria se solicitará la realización de una serie de cuestionarios y el paciente se someterá a una serie de evaluaciones en la zona orofacial:

- RDC/TMD
- Reflejo Mandibular (Test de Conducción Nerviosa del Nervio Trigémico)
- EVA
- Umbral de dolor a la presión
- HIT – 6
- SF-36
- Pittsburg
- HAD
- CF-PDI
- Escala de Catastrofización (PCS) ante el dolor
- Escala Tampa de kinesiophobia (TSK-11)

La metodología sigue el siguiente esquema:

- Primera toma de contacto con el paciente, donde se pasará el cuestionario de RDC/TMD
- Si el paciente cumple con los criterios de inclusión establecidos en el proyecto de investigación, el paciente contestará a los cuestionarios y a las evaluaciones oportunas y será en este momento cuando se realizará la evaluación inicial.
- Se procederá a la aleatorización para ubicar al paciente en un grupo.

En caso de dudas o aclaraciones llamar al teléfono ----- y preguntar por la fisioterapeuta Miriam Garrigós Pedrón.

Los datos obtenidos serán registrados informáticamente bajo la responsabilidad del investigador principal, así como del personal técnico designado, y su confidencialidad será estrictamente respetada en todo momento. Además debe saber Ud. que:

1. La hoja de consentimiento otorgado con su firma, así como los resultados obtenidos, se guardarán en un archivo especial seguro que no forma parte de su historia clínica.
2. Representantes del Comité Ético de Investigación clínica en Aragón (CEICA) podrán tener acceso a sus registros médicos con el fin de controlar y garantizar la correcta realización del estudio.
3. Los resultados del proyecto de investigación podrán ser comunicados en reuniones científicas, congresos médicos o publicaciones científicas. En todo caso se mantendrá una estricta confidencialidad sobre la identidad de los pacientes.

El lugar donde se atenderá a los pacientes y se ejecutará la intervención del proyecto será en las Consultas Externas de Neurología del Hospital Universitario Miguel Servet.

ANEXO 3: HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL MÉDICO

Código estudio: CM_TMD_01_Versión 2

Fecha / /

El Paciente _____

Con DNI _____ ha aceptado, de forma libre y voluntariamente, participar en el estudio titulado: “Eficacia de la Terapia Manual en la Articulación Temporomandibular en pacientes con Migraña Crónica y Trastornos Temporomandibulares”.

Mediante este documento se hace constar que el tratamiento fisioterápico que se aplicará no interfiere de manera negativa en la patología del paciente. Así mismo, el tratamiento que se aplicará a los pacientes será:

- Grupo control: Terapia manual y ejercicios terapéuticos en la región cervical.
- Grupo intervención: Terapia manual y ejercicios terapéuticos en la región cervical y mandibular.

Todos los pacientes continuarán con su tratamiento farmacológico de base.

Ante cualquier duda o consulta, puede ponerse en contacto con Miriam Garrigós Pedrón (IP) vía e-mail: migape5@hotmail.com o mgarrigos@usj.es o vía telefónica:

Zaragoza, _____ de _____ del 20 _____

Firma del Facultativo:

Firma del Investigador:

**ANEXO 4a: CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA PUBLICACIÓN
DE IMÁGENES**

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, P. _____ con DNI _____, autorizo a Miriam Garrigós Pedrón con DNI _____ para la publicación de mis imágenes en la tesis doctoral titulada: Variables somatosensoriales, psicológicas, de dolor y discapacidad y los efectos de la intervención fisioterapéutica en pacientes con migraña crónica y trastornos temporomandibulares.

Como condición para la publicación de las imágenes, me han garantizado la absoluta reserva de identidad, conservando mi dignidad y no se publicará ninguna imagen que se considere inadecuada para tal propósito.

Adicionalmente, se me ha explicado el objetivo y la finalidad de este trabajo, el cual no tiene ningún propósito económico ni comercial y será distribuido únicamente con fines docentes y académicos.

Por lo anterior y por medio de este documento, otorgo mi consentimiento de forma libre y voluntariamente para la publicación de las imágenes.

Declaro haber recibido una copia firmada de este Consentimiento Informado.

Zaragoza, 9 de noviembre del 2016

Firmado:

Firmado:



Autorizado por Don P.

Dña. Miriam Garrigós Pedrón

**ANEXO 4b: CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA PUBLICACIÓN
DE IMÁGENES**

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, **R.** _____ con **DNI** _____, autorizo a Miriam Garrigós Pedrón con DNI _____ para la publicación de mis imágenes en la tesis doctoral titulada: Variables somatosensoriales, psicológicas, de dolor y discapacidad y los efectos de la intervención fisioterapéutica en pacientes con migraña crónica y trastornos temporomandibulares.

Como condición para la publicación de las imágenes, me han garantizado la absoluta reserva de identidad, conservando mi dignidad y no se publicará ninguna imagen que se considere inadecuada para tal propósito.

Adicionalmente, se me ha explicado el objetivo y la finalidad de este trabajo, el cual no tiene ningún propósito económico ni comercial y será distribuido únicamente con fines docentes y académicos.

Por lo anterior y por medio de este documento, otorgo mi consentimiento de forma libre y voluntariamente para la publicación de las imágenes.

Declaro haber recibido una copia firmada de este Consentimiento Informado.

Zaragoza, 9 de noviembre del 2016

Firmado:

Firmado:



Autorizado por Doña R.

Dña. Miriam Garrigós Pedrón

ANEXO 5: COMITÉ DE ÉTICA



Informe Dictamen Favorable Proyecto Investigación Biomédica

C.P. - C.I. PI15/0008

18 de febrero de 2015

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 18/02/2015, Acta Nº CP03/2015 ha evaluado la propuesta del investigador referida al estudio:

Título: Eficacia de la Terapia Manual en la Articulación Temporomandibular en pacientes con Migraña Crónica y Trastornos Temporomandibulares..
Investigador Principal: Miriam Garrigós Pedrón. Universidad San Jorge

Versión protocolo: v 2.0, febrero/2015

Versión Hoja de información a los participantes y consentimiento informado: v 2.0, febrero/2015

2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

3º. Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE** a la realización del proyecto.

Lo que firmo en Zaragoza, a 18 de febrero de 2015

Fdo:

Dña. María González Hinjos
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

ANEXO 6: AUTORIZACIÓN DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO

MIGUEL SERVET



NOTA INTERIOR

N/REF: MCM/ih

FECHA: 10 de febrero de 2015

ASUNTO:

REMITENTE: DIRECCIÓN DE HOSPITAL UNIVERSITARIO MIGUEL SERVET. Dr.^a M^a C. Moliner Robredo

DESTINATARIO: JEFE DE SERVICIO DE NEUROLOGIA. Dr. J.R. Ara Callizo

Con copia: JEFE DE UNIDAD DE DOCUMENTACIÓN CLINICA Y ARCHIVOS. Dr. M. Moreno Vernis

Estimado compañero:

A propósito de la solicitud de autorización de D^a Miriam Garrigós Pedrón para la realización de un proyecto de investigación en pacientes con Migraña Crónica y Trastornos Temporomandibulares en el Servicio de Neurología, esta Dirección no tiene inconveniente en concederla condicionada al V^oB^o del CEICA.

Te ruego traslades esta decisión a la interesada y me lo notifiques una vez recibida dicha autorización.



Fdo. M^a C. Moliner Robredo
LA DIRECTORA DE HOSPITAL

P^{ta} Isabella Católica, 1-3
50009 ZARAGOZA
Tel.: 976 765500

ANEXO 7: FOLLETOS INFORMATIVOS PARA LOS PACIENTES DEL GRUPO CERVICAL

EJERCICIOS A DOMICILIO A REALIZAR DIARIAMENTE

EJERCICIO 1: Relajación de la musculatura sub-occipital

- Material:
 - Toalla

Cogemos la toalla y la enrollamos

A continuación, en una habitación oscura y silenciosa, usted se colocará de la siguiente manera:



Entre su cuello y la almohada, usted colocará la toalla

- Duración: 5 -10 minutos

CONSEJOS DE AUTOCUIDADO:

- Evitar trabajar con la cabeza adelantada.
- Mantener una correcta postura cervical.

EJERCICIO 2: Ejercicio terapéutico cráneo-cervical.

10 repeticiones

1. Activación musculatura flexora cráneo-cervical



2. Activación de la musculatura extensora cráneo-cervical:



EJERCICIO 3: Neurodinámica

5 repeticiones

Posición Inicial: Escondemos mentón, sin despegar la cabeza de la almohada.



Posición final: sacamos mentón sin despegar la cabeza de la almohada y levantamos pie.



EJERCICIOS A DOMICILIO A REALIZAR DIARIAMENTE

EJERCICIO 1: Relajación de la musculatura sub-occipital

- Material:
 - Toalla

Cogemos la toalla y la enrollamos

A continuación, en una habitación oscura y silenciosa, usted se colocará de la siguiente manera:



Entre su cuello y la almohada, usted colocará la toalla.

- Duración: 5 -10 minutos

CONSEJOS DE AUTOCUIDADO:

- Evitar trabajar con la cabeza adelantada
- Mantener una correcta postura cervical

EJERCICIO 2: Ejercicio terapéutico cráneo-cervical.

3 series de 10 repeticiones

Posición inicial y final del ejercicio de activación de la musculatura cervical profunda



EJERCICIO 3: Neurodinámica

10 repeticiones

Posición Inicial: Escondemos mentón, sin despegar la cabeza de la almohada.



Posición final: sacamos mentón sin despegar la cabeza de la almohada y levantamos pie.



EJERCICIOS A DOMICILIO A REALIZAR DIARIAMENTE

EJERCICIO 1: Relajación de la musculatura sub-occipital

- Material:
 - Toalla

Cogemos la toalla y la enrollamos

A continuación, en una habitación oscura y silenciosa, usted se colocará de la siguiente manera:



Entre su cuello y la almohada, usted colocará la toalla.

- Duración: 5 -10 minutos

CONSEJOS DE AUTOCUIDADO:

- Evitar trabajar con la cabeza adelantada
- Mantener una correcta postura cervical

EJERCICIO 2: Ejercicio terapéutico cráneo-cervical.

3 series de 10 repeticiones

Posición inicial y final del ejercicio sinérgico para la musculatura flexora cervical profunda

1)



2)



EJERCICIO 3: Neurodinámica

10 repeticiones

Posición inicial: escondemos mentón, sin despegar la cabeza de la almohada



Posición final: sacamos mentón sin despegar la cabeza de la almohada y levantamos pie



ANEXO 8: FOLLETOS INFORMATIVOS ESPECÍFICOS PARA LOS PACIENTES DEL GRUPO CERVICAL Y OROFACIAL

EJERCICIOS A DOMICILIO A REALIZAR DIARIAMENTE

EJERCICIO 1: Ejercicio de apertura con guía lingual

Delante de un espejo. 3 series de 10 repeticiones lentas.

PASO 1: Colocamos la lengua en el paladar

PASO 2: Abrimos la boca, lentamente, manteniendo la lengua en el paladar y controlando que el movimiento se realiza de forma armónica.



PASO 3: Cerramos la boca, lentamente, manteniendo la lengua en el paladar y controlando que el movimiento se realiza de forma armónica.



EJERCICIO 2: Neurodinámica

5 repeticiones lentas

PASO 1: Escondemos mentón.



PASO 2: Sacamos mentón y abrimos la boca.



AUTOCUIDADOS:

- Evitar comer alimentos duros
- Evitar la apertura máxima
- No mascar chicle
- No dormir sobre el lado problemático
- Bostezar con la lengua apoyada en el paladar
- En reposo, mantener la lengua en el paladar.

EJERCICIOS A DOMICILIO A REALIZAR DIARIAMENTE

EJERCICIO 1: Ejercicio de apertura con guía lingual

Delante de un espejo. 3 series de 10 repeticiones lentas

PASO 1: Colocamos la lengua en el paladar

PASO 2: Abrimos la boca, lentamente, manteniendo la lengua en el paladar y controlando que el movimiento se realiza de forma armónica.



PASO 3: Cerramos la boca, lentamente, manteniendo la lengua en el paladar y controlando que el movimiento se realiza de forma armónica.



EJERCICIO 2: Ejercicio isométrico contra resistencia

Delante de un espejo. 10 repeticiones por cada uno de los movimientos.

1 y 2)



3 y 4)



EJERCICIO 3: Neurodinámica

10 repeticiones lentas

1) Escondemos mentón



2) Sacar mentón y abrir la boca



AUTOCUIDADOS:

- Evitar comer alimentos duros
- Evitar la apertura máxima
- No mascar chicle
- No dormir sobre el lado problemático
- Bostezar con la lengua apoyada en el paladar
- En reposo, mantener la lengua en el paladar.

**ANEXO 9: AUTORIZACIÓN DE USO DE IMÁGENES EN LA
TESIS (Editoriales y artículos científicos)**

Autorización del uso de la imagen que aparece en la página: 25



**SINAUER ASSOCIATES, Inc. Publishers. P.O. Box 407, 23 Plumtree Rd.
Sunderland, MA 01375**

Telephone: (413) 549-4300

Fax: (413) 549-1118

Email: permissions@sinauer.com

PERMISSIONS AGREEMENT

November 17, 2016

Permission granted to:

Miriam Garrigós Pedrón
Campus de Villanueva de Gállego
Autov. A-23 Zaragoza-Huesca, km 299
50830 Villanueva de Gállego-Zaragoza
SPAIN

Email: mgarrigos@usj.es

Material to be reproduced:

Purves et al: *Neuroscience, Third Edition* (English version)
Figure 9.3 B, page 214

To be reproduced in the work:

Miriam Garrigós Pedrón's PhD Thesis entitled "Somatosensory, psychological, pain and disability variables and the effects of physiotherapeutic intervention in patients with chronic migraine and temporomandibular disorders".

Sinauer Associates owns copyright to the material described above and hereby grants permission for the one-time use of the material as specified, and for nonexclusive world rights provided that full and appropriate credit is given to the original source and that the work is for NON-COMMERCIAL use only. Please request permission for further use in subsequent editions, translations, or revisions of the work.



Sherri L. Ellsworth
Permissions Coordinator

Please acknowledge your acceptance of these terms by signing one copy of this form and returning it to Sinauer Associates. **Permission Agreement is not valid until signed by applicant and received by Sinauer Associates.**



Miriam Garrigós
Signature of Applicant

Autorización del uso de la imagen que aparece en la página: 30

De: Korz, Cathrin (ELS-MUN) <C.Korz@elsevier.com>

Enviado el: miércoles, 09 de noviembre de 2016 9:43

Para: mgarrigos@usj.es

Asunto: WG: Authorization to use images

Importancia: Alta

Dear Miriam,

Thank you very much for your inquiry.

We'll grant you the non-exclusive right to print and reproduce the figure 129 of our *Sobotta Atlas of Human anatomy* in your doctoral thesis.

This right is not transferable. Please cite the original source, if possible directly under the illustration as follows:

Putz, Pabst, Sobotta Atlas of Human Anatomy, 22nd Edition 2009 ©Elsevier GmbH, Urban & Fischer, Munich.

If you need further information please don't hesitate to contact me.

All the best

Cathrin

Dr. Cathrin Korz

Lizenzen | Foreign Rights

ELSEVIER

EMEALA Health

Hackerbruecke 6 | 80335 Munich | Germany

T: +49 89 53 83-557

E: c.korz@elsevier.com

www.elsevier.com



Please don't print this e-mail unless you really need to. Minimize your waste.

Autorización del uso de la imagen que aparece en la página: 45

JOHN WILEY AND SONS LICENSE TERMS AND CONDITIONS

This Agreement between Miriam Garrigos ("You") and John Wiley and Sons ("John Wiley and Sons") consists of your license details and the terms and conditions provided by John Wiley and Sons and Copyright Clearance Center.

License Number	3982430515733
License date	Nov 05, 2016
Licensed Content Publisher	John Wiley and Sons
Licensed Content Publication	Headache
Licensed Content Title	Accurate Classification of Chronic Migraine via Brain Magnetic Resonance Imaging
Licensed Content Author	Todd J. Schwedt,Catherine D. Chong,Teresa Wu,Nathan Gaw,Yinlin Fu,Jing Li
Licensed Content Date	Jun 18, 2015
Licensed Content Pages	16
Type of use	Dissertation/Thesis
Requestor type	University/Academic
Format	Print and electronic
Portion	Figure/table
Number of figures/tables	1
Original Wiley figure/table number(s):	The image of regions that comprise the chronic migraine vs healthy control classifiers
Will you be translating?	No
Title of your thesis /dissertation	Variables somatosensoriales, psicológicas, de dolor y discapacidad y los efectos de la intervención fisioterapéutica en pacientes con migraña crónica y trastornos temporomandibulares.
Expected completion date	Nov 2016
Expected size (number of pages)	200
Requestor Location	Miriam Garrigos; Campus de Villanueva de Gállego; Autov. A-23 Zaragoza-Huesca, km 299. Villanueva de Gállego -Zaragoza (Spain), 50830 Spain. Attn: Miriam Garrigos
Publisher Tax ID	EU826007151
Billing Type	Invoice
Billing Address	Miriam Garrigos; Campus de Villanueva de Gállego; Autov. A-23 Zaragoza-Huesca, km 299. Villanueva de Gállego -Zaragoza (Spain), 50830 Spain. Attn: Miriam Garrigos

ANEXO 10: ASISTENCIA A CONGRESOS



E.U. de Enfermería
y Fisioterapia
de Toledo



D./Dña. **MIRIAM GARRIGÓS PEDRÓN**

Ha asistido a

CONGRESO FISIOTERAPIA UCLM *"25 años formando profesionales"*

Celebrado en Toledo del 23 de Octubre al 25 de Octubre del 2015

Expediente P-2015-6003/ Acreditación 8/2015 (24/09/2015)

Actividad acreditada por la E.U. de Enfermería y Fisioterapia de la Universidad de Castilla-La Mancha con **1 Crédito ECTS** y por la Comisión de Formación Continuada de Castilla-La Mancha del Sistema de Acreditación de la Formación Continuada de las profesiones sanitarias en el Sistema Nacional de Salud con **1,6 Créditos**.

En Toledo, a 25 de Octubre de 2015

Presidente del Comité Científico
Dr. Juan Avendaño Coy



Presidente del Comité Organizador
Dr. Julio Gómez-Soriano





E.U. de Enfermería
y Fisioterapia
de Toledo



Los autores **Miriam Garrigós Pedrón, Dr. Roy La Touche Arbizu, Pablo Navarro Desentre, Dr. Manuel Gracia Naya y Dra. Eva Segura Ortí**

Han presentado la **comunicación** tipo cartel titulada **ASOCIACIÓN ENTRE VARIABLES SENSORIOMOTORAS Y FACTORES PSICOLÓGICOS Y DE DISCAPACIDAD EN PACIENTES CON MIGRAÑA CRÓNICA Y TRASTORNOS TEMPOROMANDIBULARES**

en el

CONGRESO FISIOTERAPIA UCLM ***"25 años formando profesionales"***

Celebrado en Toledo del 23 de Octubre al 25 de Octubre del 2015

Actividad acreditada por la E.U. de Enfermería y Fisioterapia de la Universidad de Castilla-La Mancha con **1 Crédito ECTS** y por la Comisión de Formación Continuada de Castilla-La Mancha del Sistema de Acreditación de la Formación Continuada de las profesiones sanitarias en el Sistema Nacional de Salud con **1,6 Créditos**.

En Toledo, a 24 de Octubre de 2015

Presidente del Comité Científico



Presidente del Comité Organizador





Miriam Garrigós Pedrón

ha asistido al

"111 Congreso Internacional de Dolor Musculoesquelético y Movimiento"



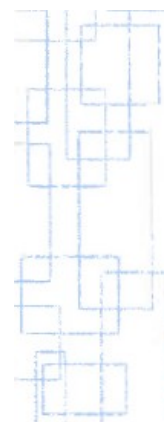
organizada por el Centro Superior de Estudios Universitario La Salle, adscrito a la Universidad Autónoma de Madrid.

Madrid, a 23 de abril de 2016

 **LASALLE**
centro universitario

Fdo.: Diego Agudo Carmona

Decano de la Facultad de CC de la Salud del Centro Superior de Estudios Universitarios La Salle



Don DIEGO AGUDO CARMONA, Decano de la Facultad de Ciencias de la Salud del Centro Superior de Estudios Universitarios La Salle

CERTIFICO: Que, **Dña. Miriam Garrigós Pedrón, D. Pablo Navarro Desentre, D. Manuel Gracia Naya y Dña. Eva Segura Ortí** han presentado la comunicación oral titulada, **“Hipersensibilidad generalizada en pacientes con trastornos temporomandibulares y migraña crónica: Relación entre variables psicológicas y sensoriomotoras.”** en el III Congreso Internacional de Dolor Musculoesquelético y movimiento,

Organizado por el Centro Superior de Estudios Universitarios La Salle, Adscrito a la Universidad Autónoma de Madrid.

Lo que se comunica a los efectos consiguientes.

Madrid, 23 de abril de 2016



LASALLE
campusmadrid
centro superior de estudios universitarios
adscrito a la U.A.M. de Madrid

Diego Agudo Carmona

Decano de la Facultad de CC de la Salud del CSEULS

9. Agradecimientos

A mi marido, Juanma, por su paciencia, comprensión, apoyo, templanza, amor y cariño incondicional. Él es, sin duda, la persona que más ha padecido las exigencias de este trabajo de investigación. Gracias por todo lo que aportas a mi día a día, por estar siempre a mi lado y por entender mi dedicación a la investigación.

A mis padres, Vicenta y Jovi, y a mi hermana, Raquel. Ellos son los verdaderos protagonistas de esta tesis doctoral ya que sin su esfuerzo constante y sacrificio yo no hubiese conseguido llegar hasta aquí. Con su vida ejemplar, me han enseñado que siendo constante, humilde, perseverante y con esfuerzo todos los sueños pueden hacerse realidad. Gracias, mucha gracias, por haber hecho de mi la persona que soy y por ser mi ejemplo a seguir. A mi hermana, a la cual he conseguido contagiarle mi amor y pasión por nuestra profesión, le agradezco sus ánimos, su constante motivación y su apoyo de forma incondicional. Gracias por estar siempre a mi lado, sois un pilar fundamental en mi vida.

A mis directores de tesis, los doctores, Dña. Eva Segura Ortí y D. Roy La Touche Arbizu, les agradezco su confianza depositada en mi trabajo, sus constantes ánimos, su apoyo, su capacidad y su conocimiento para guiar mis ideas. Gracias por vuestro tiempo y dedicación, por todo lo que me habeis aportado en el desarrollo de este trabajo y por haber aceptado recorrer conmigo este largo camino de la tesis doctoral.

A mi familia, todos y cada uno de ellos me han aportado su granito de arena para que este camino fuese lo más llano posible, gracias de corazón.

A mis compañeros de la Universidad San Jorge, a ellos les agradezco su incesante motivación, sus ánimos y sus palabras de valentía que han servido de energía en los momentos más duros. Gracias por toda vuestra ayuda, es una gran suerte formar parte de este grupo de grandes personas.

Al Dr. José Ramón Ara, Jefe de Neurología, Carmen y Merche, enfermeras de la planta de Neurología, Dr. Manuel Gracia Naya, Neurólogo, todos ellos pertenecientes al Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza y a Pablo Navarro, compañero y gran profesional. Gracias por la confianza depositada en mí a la hora de empezar este proyecto, por la profesionalidad y entusiasmo. Sin ellos nunca hubiese sido posible llevar a cabo esta investigación.

Finalmente, y no por ello menos importante, a todos y cada uno de los participantes que aceptaron amablemente a colaborar en los estudios de investigación de esta tesis doctoral, sin ellos este trabajo no hubiese sido posible. Espero y deseo que el conocimiento que hemos generado sirva de alguna manera para mejorar su calidad de vida y, como no, motivar a otros investigadores a que continúen en esta línea de investigación.

A todos y cada uno de ellos, muchas gracias de corazón.

