

Descripción de una serie de 65 pacientes con migraña crónica: patrón clínico y evolución

Description of a series of 65 patients with chronic migraine: clinical pattern and evolution

López, María del Valle¹; Pareja, Javier²; Ramírez, María del Carmen²; Jiménez, María Dolores¹

¹Servicio Neurología, Hospital Virgen del Rocío de Sevilla

²Grupo de investigación en Tecnologías de la Ciencia de la Salud, Dpto. Biotecnología-Biología Vegetal ETSIAAB. Universidad Politécnica Madrid

Resumen

Objetivos. Evaluar la estrategia terapéutica realizada, analizando la evolución de los pacientes. Analizar aspectos clínicos y epidemiológicos involucrados en el desarrollo y evolución de la enfermedad.

Métodos. Se incluyeron en el estudio 65 pacientes (57 mujeres y 8 hombres) con diagnóstico de migraña crónica, 49 de ellos con abuso de medicación, en seguimiento por el Servicio de Neurología entre 2009 y 2014. El tiempo medio de seguimiento fue de 19 meses. Las variables han sido determinadas como frecuencias absolutas y porcentajes.

Resultados. La migraña crónica ha resultado ser más frecuente en mujeres (87,7%); el intervalo de edad más frecuente ha sido 41-50 años (26,2%). El 33,8% de los pacientes presentan depresión o ansiedad; el 26,2%, trastorno del sueño; el 23,1%, fibromialgia.

El abuso de medicación sintomática tiene lugar en el 75,4% de los pacientes. El tratamiento preventivo más eficaz es la combinación de neuromodulador y antidepresivo (16,9%). La desintoxicación tiene lugar en el 65,3% de los pacientes que abusan de la medicación sintomática. En el 66,2% de los pacientes, la migraña crónica revierte a episódica.

Conclusiones. La migraña crónica es a menudo difícil de tratar. El abuso de la medicación analgésica es el factor predisponente de cronificación de migraña y de aparición de cefalea por abuso de medicación (CAM) más importante, por lo que la desintoxicación y un tratamiento adecuado son las medidas primordiales en el manejo de la enfermedad.

Abstract

Objectives. Evaluate the therapeutic strategy performed, analyzing the evolution of the patients. Analyze clinical and epidemiological aspects involved in the development and evolution of the disease.

Methods. 65 patients (57 women and 8 men) with a diagnosis of chronic migraine (CM)(49 of them with medication abuse) in follow-up by the Neurology Service between 2009 and 2014, were included in our study. The mean follow-up was 19 months. The variables have been determined by absolute frequencies and percentages.

Results. The chronic migraine is more frequent in females (87,7 %); the most frequent age range is 41-50 years (26,2%). 33.8% of the patients present depression or anxiety; 26,2%, sleep disorder; 23,1%, fibromyalgia. The abuse of symptomatic medication occurs in 75.4% of patients. The most effective preventive treatment is the combination of neuromodulator and antidepressant (16.9%).

Detoxification occurs in 65.3% of patients who abuse symptomatic medication. Chronic migraine reverts to episodic in 66.2% of patients.

Conclusions. Chronic migraine is often difficult to treat. The abuse of symptomatic medication is the most important predisposing factor for migraine chronification and occurrence of medication overuse headache (CAM), so abandoning the abuse and following an adequate treatment should be the primary measures for the management of the disease.

Palabras clave: Cronificación; abuso medicación sintomática; factores desencadenantes; comorbilidad.

Keywords: Chronification; symptomatic medication abuse; trigger factors; comorbidity.

INTRODUCCIÓN

La migraña es una de las cefaleas primarias más frecuentes, en la que están implicados múltiples factores, con un claro componente genético. Se caracteriza por ser una cefalea pulsátil, hemicraneal, acompañada de náuseas, vómitos, foto y fonofobia. Es más frecuente en la mujer, teniendo un papel muy importante las hormonas sexuales femeninas. Entre los factores desencadenantes están descritos la menstruación, alimentos ricos en histamina, cambios de presión atmosférica, aumento o supresión de horas de sueño, estrés, etc...

Los criterios diagnósticos dividen la migraña principalmente en función del número de días de cefalea por mes en migraña episódica (ME: <15 días / mes de cefalea) y migraña crónica (MC: ≥15 días / mes de cefalea durante > 3 meses, con características de migraña en ≥8 días / mes) (The International Classification of Headache Disorders, 2018).

Si el patrón episódico se vuelve incontrolado, se produce un proceso de cronificación por el cual la migraña episódica original se vuelve muy frecuente, más incapacitante y difícil de manejar.

La migraña crónica (CM) afecta al 1-2% de la población general, y sobre el 8% de pacientes con migraña. Los factores de riesgo modificables más importantes para la migraña crónica incluyen el uso excesivo de medicación sintomática, ineffectividad del tratamiento sintomático, la obesidad, la depresión y los eventos vitales estresantes. Además, la edad, el sexo femenino y el bajo nivel educativo aumentan el riesgo de migraña crónica (May et al, 2016).

Actualmente, uno de los riesgos más comunes en pacientes con MC es la aparición de la cefalea por abuso de medicación (CAM) por el uso frecuente de medicación sintomática. Se estima que entre el 30-72% de los pacientes con MC que acuden a clínicas terciarias tienen una cronificación asociada con CAM, cuyos criterios diagnósticos son el uso de medicación sintomática (10 o más, o 15 o más), días al mes según el medicamento durante más de tres meses (The International Classification of Headache Disorders, 2018).

De acuerdo con las pautas de la Federación Europea de Asociaciones de Enfermedades Neurológicas (EFNS), el tratamiento de la CAM debe incluir la educación del paciente sobre la naturaleza de la enfermedad, los factores de riesgo y las opciones de tratamiento; la retirada de la medicación de abuso; tratamiento preventivo y un enfoque multimodal que incluya apoyo psicológico, si es necesario (Evers et al, 2011).

A pesar de la gran repercusión personal y social, la fisiopatología y etiopatogenia de la CM siguen siendo desconocidas, aunque sí podemos describir toda una serie de mecanismos involucrados en su fisiopatología: centrales y periféricos.

La cronificación de la migraña puede ser un resultado de los mecanismos de estrés que generan la migraña o como consecuencia de cambios en el cerebro que surgen en respuesta a las crisis. Por lo tanto, si se pueden reducir los factores estresantes (por ejemplo, el dolor nociceptivo y la sensibilización central, posiblemente por trastornos musculoesqueléticos), esto puede aumentar la eficacia de las intervenciones existentes (Burstein et al, 2015).

La estrategia terapéutica abarca una serie de niveles, en el cual, el control y tratamiento de factores desencadenantes de crisis y de cronificación. Es imprescindible el cese del abuso de medicación en casos en que tenga lugar.

El manejo de la comorbilidad, como es el caso de patología psiquiátrica (ansiedad, depresión), que necesitan su propio tratamiento y técnicas de relajación.

En cuanto a tratamiento sintomático durante las crisis, si el dolor es de leve a moderado se prescribe AINE y si las crisis son de moderadas a graves se recomienda el uso de triptanes. A menudo ambos tratamientos se suelen combinar debido a su acción sinérgica.

El tratamiento de la migraña no sería completo para muchos pacientes si sólo fuese sintomático. Muchos de los pacientes migrañosos necesitan tratamiento preventivo, ya que ayuda a reducir la frecuencia de las crisis y a que sean más leves y, por tanto, más sencillas de manejar.

La migraña es un motivo de consulta muy frecuente, tanto en urgencias como en asistencia primaria o especializada, y sin duda alguna es uno de los problemas que tiene mayor repercusión en la persona que la padece, tanto por el sufrimiento que comporta por el dolor, como por las enormes implicaciones sanitarias y socio laborales que provoca, así como un elevado coste derivado de gastos directos e indirectos. Constituye una condición médica difícil de tratar y su curación resulta, en la gran mayoría de los casos, una tarea ardua, debido a la dificultad para lograr que el paciente abandone el abuso de la medicación, o se adhiera a la pauta de tratamiento indicada, entre otros inconvenientes.

El motivo de plantear este estudio es porque la migraña crónica es una cefalea de la que se ha hablado mucho en los últimos años y es un concepto muy polémico, porque los criterios diagnósticos son muy criticables. Con este estudio hemos querido caracterizar a esta población y saber cómo lo estamos haciendo en nuestro servicio. La finalidad de este trabajo es describir la población de migraña crónica en seguimiento en una Unidad de cefaleas de un hospital de tercer nivel.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se ha realizado un estudio observacional, retrospectivo, de una serie de pacientes con migraña crónica, en seguimiento por el Servicio de Neurología. La serie de pacientes está sacada de la base de datos que comenzó a realizarse en 2009 hasta 2014, e incluye a 65 pacientes (57 mujeres y 8 hombres). El tiempo medio de seguimiento fue de 19 meses. Los datos de los pacientes se obtuvieron de las revisiones de control, entrevistas telefónicas y sus registros clínicos. Todos los pacientes incluidos en el estudio habían sido informados previamente y se recogieron los consentimientos informados.

De los 65 pacientes, 49 cumplen criterios diagnósticos de CM y CAM y 16 pacientes, de CM según la Clasificación de la Sociedad Internacional de Cefaleas¹.

Se han estudiado una serie de variables implicadas en la evolución de la enfermedad (datos epidemiológicos, hábitos tóxicos, factores de riesgo y comorbilidades, síntomas relacionados con cefaleas, factores desencadenantes de la cefalea y de cronificación, frecuencia mensual de la crisis, período de evolución de la cefalea, tipo de medicación sintomática de abuso, frecuencia mensual del abuso); variables que favorecen la recuperación del paciente (tratamientos sintomáticos y preventivos prescritos y su eficacia) y variables que pueden empeorar el curso de la enfermedad (frecuencia mensual de consumo de medicación sintomática prescrita).

Para analizar los datos, se ha llevado a cabo un análisis estadístico: se ha construido una base de datos y se ha usado el programa estadístico SPSS (PASW Statistics 18). Las variables han sido presentadas en forma de frecuencia absoluta y porcentaje.

RESULTADOS

Características basales

Las características demográficas, comorbilidad y síntomas relacionados con las crisis se exponen en la tabla 1.

Se observa una mayor frecuencia de MC en mujeres (87,7%), el intervalo de edad más frecuente es 41-50 años.

Características		Frecuencia absoluta (%)
Demográficas		
Género	Hombre	8(12,3)
	Mujer	57 (87,7)
Edad	Intervalo	
	11-20	4 (6,2)
	21-30	11 (16,9)
	31-40	11 (16,9)
	41-50	17 (26,2)
	51-60	16 (24,6)
61-70	6 (9,2)	
Tabaco	Si	14 (21,5)
Alcohol	Si	19 (29,2)
Comorbilidades		
Patología musculoesquelética	Si	39 (38,2)
Patología gastrointestinal	Si	17 (16,7)
Hipertensión arterial	Si	20 (19,6)
Alteración psicológica (Síndrome ansioso-depresivo)	Si	22 (33,8)
Insomnio	Si	17 (26,2)
Fibromialgia	Si	11 (16,9)
Patología riesgo vascular	Si	11 (16,9)
Síntomas relacionados con las crisis		
Intensidad del dolor	Leve	3 (4,6)
	Moderada	8 (12,3)
	Grave	33 (50,8)
	N/A	21 (32,3)
Náuseas	Si	33 (50,8)
Vómitos	Si	25 (38,5)
Fotofobia	Si	42 (64,6)
Fonofobia	Si	43 (66,2)
Tiempo desde el inicio de la migraña	Intervalo	
	0-5 años	5 (11,4)
	6-10 años	7 (15,9)
	11-15 años	9 (20,5)
	16-20 años	23 (52,3)
Tiempo desde la cronificación de la migraña	Intervalo	
	0-5 años	22 (84,6)
	6-10 años	2 (7,7)
	11-16 años	2 (7,7)

Tabla 1. Características basales

En cuanto a comorbilidad, el 38,2% de los pacientes presenta patología musculoesquelética; el 33,8%, síndrome ansioso-depresivo; el 26,2%, insomnio. Con menor frecuencia, aparecen otras patologías comórbidas.

Gran parte de los pacientes presentan dolor de intensidad severa (50,8%) así como los síntomas de náuseas (50,8%), fotofobia (64,6%) y fonofobia (66,2%).

El 50,3% presenta migraña de muchos años de evolución (16-20 años) y el 84,6% un tiempo de cronificación de 0-5 años.

En cuanto a frecuencia mensual de crisis, un 55,4% de los pacientes presenta crisis diarias. (figura 1).

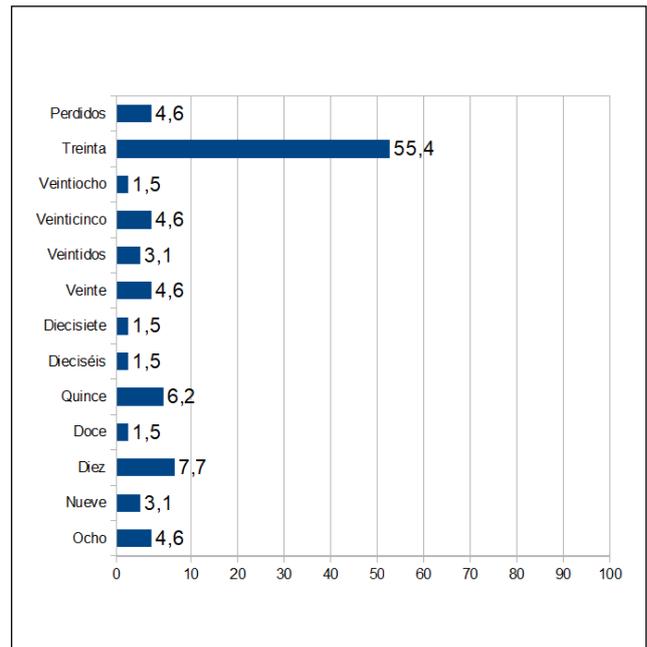


Figura 1. Frecuencia mensual de las crisis

Como medicación de abuso antes de prescribir el tratamiento, gran parte de los pacientes toma AINEs (32,3%), seguido de triptanes (23,1%), entre otros (figura 2).

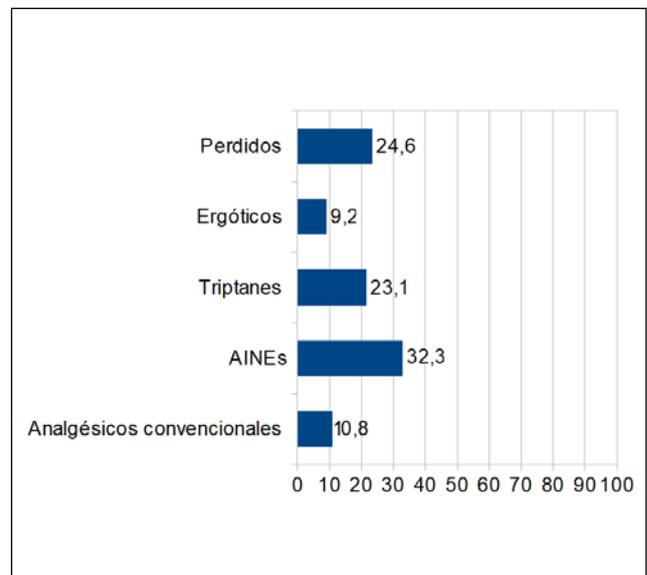


Figura 2. Medicación sintomática de abuso

Como factor predisponente de cronificación, el abuso de medicación sintomática lo es para el 75,4% de los pacientes y como desencadenantes de crisis, el estrés afecta al 36,9% de las pacientes, entre otros factores (tabla 2).

Desencadenantes de crisis de migraña		
Menstruación	Si	12 (18,5)
	N/A	8(12,3)
Estrés	Si	24 (36,9)
Cambios presión atmosférica	Si	3 (4,6)
Alimentos	Si	14 (21,5)
Esfuerzo físico	Si	8 (12,3)
Alcohol	Si	16 (24,6)
Predisponentes de cronificación de migraña		
Abuso medicación sintomática	Si	49 (75,4)

Tabla 2. Factores desencadenantes de crisis y predisponentes de cronificación

Eficacia del tratamiento. Reversión de la cronificación.

La prescripción de tratamientos se detalla en la tabla 3. El tratamiento sintomático prescrito más habitual es la asociación de un AINE y un triptán (35,4%).

Como primer preventivo simple destaca la amitriptilina, prescrita al 32,3%; como segundo preventivo simple, el topiramato (32,3%); como primer tratamiento de asociación de 2 fármacos preventivos, betabloqueante y antidepresivo (26,2%) y como segundo tratamiento de 2 preventivos, neuromodulador y antidepresivo (7,7%).

La gran mayoría de los pacientes (60%) recibe tratamiento preventivo tanto simple como en combinación a lo largo del estudio.

En cuanto a efectividad de preventivo simple, el topiramato es el más efectivo (13,8%), seguido del propranolol (10,8%). La dosis mínima efectiva del topiramato es 100 mg para el 83,3% de los pacientes en los que éste es efectivo (figura 3).

Como tratamiento de asociación de 2 preventivos, el topiramato más amitriptilina es el más efectivo (13,8%) (figura 4).

Globalmente, el tratamiento preventivo más efectivo es la asociación de neuromodulador y antidepresivo (16,9%), seguido de betabloqueante (13,8%) y neuromodulador (13,8%) (figura 5).

La infiltración con toxina botulínica se lleva a cabo en 23 pacientes (35,4 %), de los cuales, es efectiva en el 56,5%. Algunos pacientes reciben acupuntura como medicina alternativa (10,8%), pero con poca efectividad.

En cuanto a reversión de la cronificación, 43 pacientes (66,2%) mejoran. y su migraña crónica revierte a migraña episódica: 32 pacientes con CM y CAM y 11 pacientes con MC.

TRATAMIENTO SINTOMÁTICO	
Fármaco	Frecuencia absoluta (%)
Analgésico	4 (6,2)
AINE	13 (20)
Triptan	9 (13,8)
Ergótico	4 (6,2)
AINE+Triptan	23 (35,4)
Analgésico+AINE	9 (13,8)
AINE+Ergóticos	1 (1,5)
Analgésico+triptán+ ergótico	2 (3,1)
TRATAMIENTO PREVENTIVO	
Primer Tratamiento Preventivo Simple (un sólo fármaco)	
Fármaco	Frecuencia absoluta (%)
Amitriptilina	21 (32,3)
Propanolol	10 (15,4)
Nadolol	4 (6,2)
Metoprolol	1 (1,5)
Flunaricina	16 (24,6)
Topirato	6 (9,2)
Zonisamida	1 (1,5)
Ácido Valproico	1 (1,5)
Perdidos	5 (7,7)
Segundo Tratamiento Preventivo Simple (un sólo fármaco)	
Topirato	21 (32,3)
Propanolol	5 (7,7)
Nadolol	3 (4,6)
Metoprolol	1 (1,5)
Flunaricina	8 (12,3)
Valproico	2 (3,1)
Amitriptilina	6 (9,2)
Perdidos	19 (29,2)
Primer Tratamiento Preventivo de combinación (2 fármacos)	
Neuromodulador + antidepresivo	15 (23,1)
Neuromodulador + betabloqueante	3 (4,6)
Betabloqueante + antidepresivo	17 (26,2)
Calcioantagonista + antidepresivo	3 (4,6)
Betabloqueante + toxina	2 (3,1)
Neuromodulador + toxina	1 (1,5)
Antidepresivo + toxina	1 (1,5)
Perdidos	23 (35,4)
Segundo Tratamiento Preventivo de combinación (2 fármacos)	
Neuromodulador + antidepresivo	5 (7,7)
Neuromodulador + betabloqueante	3 (4,6)
Betabloqueante + antidepresivo	1 (1,5)
Betabloqueante + toxina	3 (4,6)
Perdidos	53 (81,5)
Primer Tratamiento Preventivo de combinación (3 fármacos)	
Betabloqueante + neuromodulador + antidepresivo	3 (4,6)
Neuromodulador + antidepresivo + toxina	1 (1,5)
Perdidos	61 (93,8)
Tipo tratamiento preventivo prescrito	
Simple	21 (32,3)
Combinado	5 (7,7)
Simple y combinado	39 (60)
Toxina botulínica	
Si	23 (35,4)
Medicina alternativa (Acupuntura)	
Si	7 (10,8)

Tabla 3. Tratamiento prescrito

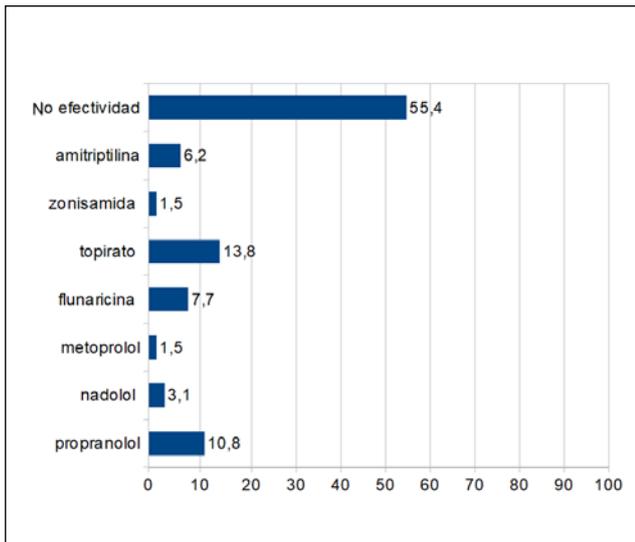


Figura 3. Efectividad tratamiento preventivo simple

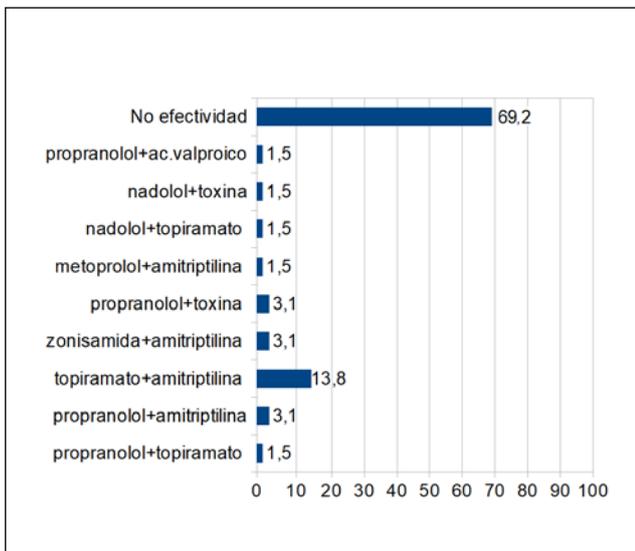


Figura 4. Efectividad tratamiento preventivo combinado

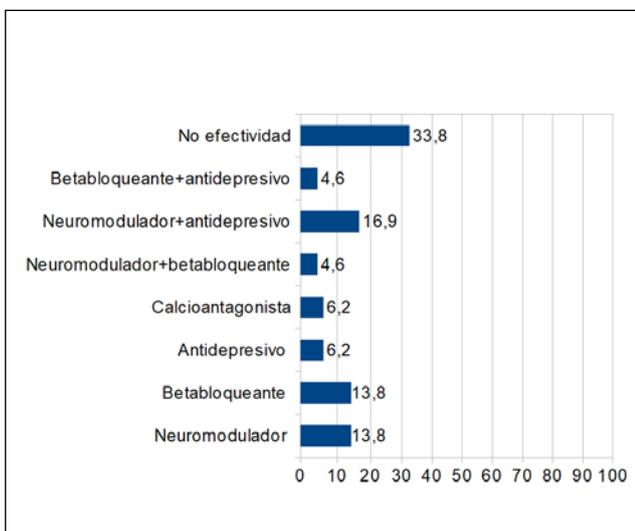


Figura 5. Efectividad tratamiento preventivo

El cese del abuso (detoxificación) tiene lugar previamente en los 32 pacientes con CAM y MC que mejoran (65,3% del total de pacientes con CAM y MC).

DISCUSIÓN

Existe una gran de evidencia sobre las diferencias de sexo en la prevalencia de la migraña, con proporciones entre mujeres y hombres que van de 2-3:1, y alcanza su punto máximo en la mediana edad. Gran parte de nuestros pacientes (87,7%) son mujeres. Se dispone de algunos datos sobre las diferencias de sexo en los síntomas asociados, la discapacidad y el deterioro relacionados con la cefalea y la utilización de recursos sanitarios en la migraña (Buse et al, 2013). Los estrógenos juegan un papel clave en esta variación epidemiológica. Las influencias hormonales (menarquia, uso de anticonceptivos orales, embarazo, perimenopausia y menopausia) tienen un impacto en la migraña y su patrón.

En cuanto a la edad, el pico de máxima prevalencia de la migraña episódica (ME) se alcanza entre los 30-40 años de edad, mientras que en la migraña crónica (MC) se retrasa una década. Así lo vemos en los resultados, pues la mayoría de estos pacientes con migraña crónica tienen entre 40-50 años. Estudios de epidemiología muestran resultados similares con máxima prevalencia de migraña en torno a este rango de edad (Young et al, 2019).

La cefalea generada por dolencias gástricas ya fue observada por los estudiosos de medicina persa. Hoy en día, se demuestra que los trastornos gastrointestinales tienen una alta comorbilidad con las migrañas; sin embargo, no se acepta una relación causal y las explicaciones fisiopatológicas de esta comorbilidad son escasas (Talafi et al, 2019). Nuestros resultados muestran que el 16,7% presenta esta dolencia.

Numerosos estudios han establecido que los trastornos del estado de ánimo son comórbidos con la migraña, con una frecuencia mayor a la que se esperaría por casualidad. En el caso de la depresión, podría existir una conexión biológica entre estos dos desórdenes, basándonos en la evidencia de que los neurotransmisores que se alteran en los trastornos depresivos son, en general, los mismos afectados en la cefalea.

Por ejemplo, la depresión mayor estuvo presente en el 8,6-47,9% de las personas con migraña en un estudio metanalítico (Antonaci et al, 2011); otro estudio encontró que los migrañosos tienen 4 o 5 veces más probabilidad de sufrir un trastorno de ansiedad generalizada (Breslau et al, 1998). Así, el 33,8% de nuestros pacientes padecen síndrome ansioso-depresivo.

Los trastornos del sueño se estudian con menos frecuencia entre comorbilidades de la migraña e incorporan una amplia gama de anomalías, como apnea del sueño, insomnio, trastornos del ritmo circadiano (es decir, sueño-vigilia) y trastornos del movimiento del sueño (Singh et al, 2013; Aguggia et al, 2011).

Síntomas de estos trastornos, como el sueño insuficiente, el sueño perturbado, el sueño excesivo y los ciclos de sueño inconsistentes (p. ej., trabajo por turnos, estilo de vida), a menudo se reportan como desencadenantes de migraña, pero se necesita más investigación para considerarlos como comorbilidad (Aguggia et al, 2011; Kelman et al, 2005; Zhu et al, 2013). Existe un solapamiento entre las vías involucradas en la migraña y en el sueño, sobre todo a nivel del tronco del encéfalo y diencefalo. La adenosina, la melatonina y la orexina son péptidos involucrados en ambos procesos, de tal manera que es probable que la disfunción en uno de los sistemas aumente la probabilidad de producir también disfunción en el otro. Nuestro estudio muestra un 26,2% de pacientes con insomnio.

Algunos cuadros dolorosos, por lo general musculoesqueléticos, son comórbidos con ciertas cefaleas, especialmente en edades jóvenes; el pronóstico de la cefalea es peor si existen dolores múltiples, y viceversa (El-Metwally et al, 2004).

No se conoce bien la razón de esta comorbilidad, pero se ha planteado que se podría tratar de una causalidad unidireccional (es decir, una enfermedad puede causar o agravar la otra) o bien que ciertos factores exógenos o endógenos, incluidos los genéticos, son comunes a ambos procesos y favorecen su aparición y desarrollo (Scher *et al.*, 2006), sin olvidar la existencia de una sensibilización central anormal.

Un estudio alemán reportó que el 93% de pacientes con migraña tenían al menos tres disfunciones musculoesqueléticas (Luedtke *et al.*, 2018), en nuestro caso ese porcentaje es del 38,2%.

Varios estudios muestran que la fibromialgia es comórbida en pacientes con migraña en un rango del 18-35,6% (Küçük-sen *et al.*, 2013; Marcus *et al.*, 2013). Nuestros resultados reportan un porcentaje del 16,9%. La sensibilización central es un mecanismo involucrado tanto en la fibromialgia como en la migraña crónica (Fitzcharles *et al.*, 2012). Ambos son trastornos dolorosos debilitantes y, por lo tanto, pueden aumentar la morbilidad del otro trastorno si se presentan juntos, afectando significativamente la calidad de vida en los pacientes.

Los factores genéticos, la edad, el sexo... son factores de riesgo no modificables para padecer la enfermedad. Sin embargo, los factores analizados a continuación son factores modificables, como es el caso de los cambios en la presión atmosférica, determinados alimentos, el alcohol, el estrés, la privación del sueño, la menstruación...

El estrés parece tener un importante efecto sobre el dolor, y dependiendo de la naturaleza del factor estresante, puede inducir tanto analgesia como hiperalgia (Burke *et al.*, 2017).

Uno de los desencadenantes más comunes de la migraña es el estrés (May *et al.*, 2016; Mateos *et al.*, 2012) tal como muestra nuestro estudio (36,9%).

Los efectos del estrés de tipo agudo inicialmente se manifiestan, a nivel fisiológico, mediante una respuesta de tipo nervioso. A través de órdenes desde el hipotálamo a las glándulas suprarrenales, comienza la secreción de adrenalina. El incremento en los niveles de las catecolaminas en plasma provoca la agregación de las plaquetas sanguíneas y, por consiguiente, un incremento de la serotonina plasmática liberada por éstas. Teniendo en cuenta que la serotonina es un potente vasoconstrictor, quedarían explicados los primeros síntomas de la migraña consistentes en trastornos neurológicos producidos por falta de riego sanguíneo.

Determinados alimentos desencadenan crisis en el 21,5% de nuestros pacientes; y el alcohol lo hace en un 24,6%. La literatura nos reporta que determinadas sustancias como el alcohol y los alimentos ricos en grasa, cacao, cafeína, histamina, lactosa, tiramina..., son importantes desencadenantes de migraña (Iliopoulos *et al.*, 2015). Así, por ejemplo, un estudio asiático mostró como el 44,2% de los pacientes migrañosos reportaba factores dietéticos como desencadenantes de crisis (Tai *et al.*, 2018).

El consumo de alcohol (depressor del SNC), puede tener como consecuencia la aparición de crisis de migraña en los pacientes. Un estudio reportó que altas dosis de etanol (3-4 vasos de vino) promueve la inflamación neurogénica en cobayas a través de la activación del receptor transitorio vanilloide 1 en los nociceptores trigeminales, liberando neuropéptidos (Nicoletti *et al.*, 2008). Sin embargo, los mecanismos por los cuales las bebidas alcohólicas pueden precipitar un ataque de migraña en humanos siguen siendo desconocidos.

Muy pocos (4,6%) son los pacientes a los que les afectan los cambios atmosféricos. El vínculo entre la migraña y el clima sigue siendo desconocido. Mientras que algunos migrañosos señalan de manera convincente al clima como un factor desencadenante exógeno de sus crisis, otros descartan cualquier influencia del clima. Los estudios clínicos apoyan estas observaciones contradictorias (Kelman *et al.*, 2007).

El esfuerzo físico resultó ser un desencadenante sólo en el 12,3% de los pacientes. No encontramos muchos estudios que muestren un vínculo entre esfuerzo físico y migraña. La práctica clínica habitual suele aconsejar a estos pacientes que no realicen esfuerzos de gran intensidad, pues puede ser un factor que favorece la aparición de las crisis de migraña. En un reciente estudio sueco en pacientes que asisten a un centro terciario de tratamiento de cefalea, en el que se les hizo una prueba de ejercicio, ocho (57%) de los 14 pacientes que completaron la prueba, informaron un ataque de migraña después del ejercicio aeróbico intensivo después de la primera prueba y 3 (21%) después de ambas pruebas (Varkey *et al.*, 2017).

Otro estudio indio reportó que el esfuerzo físico desencadenaba crisis en un 52,5% de los migrañosos (Yadav *et al.*, 2010).

Existe abundante literatura clínica que relaciona la migraña con factores hormonales endógenos: menarquia, ciclo menstrual, embarazo, menopausia. El mecanismo responsable de las migrañas asociadas al ciclo menstrual no es bien conocido.

Sabemos que existe una etiología hormonal en la migraña, particularmente relacionada con las vías metabólicas del estrógeno. De esta forma, la disminución de los estrógenos en fase lútea tardía no solo es un desencadenante de migraña (MacGregor *et al.*, 2006), sino que también causa un aumento de la intensidad del dolor. En estudios basados en población y en clínica, entre el 20-60% de las mujeres con migraña reportan una asociación con la menstruación (MacGregor *et al.*, 2015). En el caso de nuestras pacientes, la menstruación afectó al 18,5%.

En cuanto a factores relacionados con la cronificación de la migraña, múltiples estudios la relacionan con el consumo frecuente de analgésicos. La transición de EM a CM a menudo ocurre en asociación con un aumento progresivo en la ingesta de medicación sintomática, de modo que la gran mayoría de los pacientes con CM también cumplen con los criterios para el dolor de cabeza por uso excesivo de medicamentos (CAM), la cual está fuertemente asociada con la depresión mayor, la ansiedad, la fobia social, el trastorno de pánico y los trastornos de personalidad (Radat *et al.*, 2005).

El desarrollo de la sensibilización central y el aumento de la activación de las vías nociceptivas del trigémino pueden ser los motores en la cronificación de migraña y en la CAM.

Un estudio en pacientes con CAM, muestra que el 52% de los pacientes pasaron a migraña episódica tras la detoxificación (Cevoli *et al.*, 2017). Bottiroli (Bottiroli *et al.*, 2016) reportó que el 62,9% de los pacientes con CAM y CM abandonó el abuso y revirtió su migraña a episódica. Nuestros resultados así lo demuestran, ya que el 65,3% de los pacientes con CAM se desintoxican y reducen sus cefaleas al menos un 50%.

Por tanto, la línea inicial de tratamiento en pacientes con CM y CAM es la supresión de la medicación de abuso.

La migraña y la epilepsia comparten determinados aspectos de su fisiopatología. Es por eso que algunos antiepilepticos son eficaces como preventivos, y se denominan neuromoduladores. En el caso del topiramato, su acción antimigrañosa sería el resultado de diferentes mecanismos de acción en los que está implicado. La dosis mínima eficaz de topiramato es de 50-75 mg/día, siendo la dosis ideal en cuanto a balance eficacia/tolerabilidad la de 100 mg/día (El Berdei *et al.*, 2009), como muestran nuestros resultados (83,3%).

En un estudio de pacientes con CM, hubo una respuesta efectiva al tratamiento con topiramato independientemente de que hubiese o no abuso de fármacos, con reducción del número de crisis intensas (Gracia-Naya *et al.*, 2014). Nuestros resultados muestran que es el preventivo simple más efectivo (13,8%).

La evidencia sugiere que los niveles bajos de 5-HT facilitan la activación de la vía nociceptiva trigeminovascular (Hamel et al, 2007). La mayoría de los antidepresivos tienen como objetivo aumentar el nivel extracelular de la neurotransmisión de serotonina mediante la inhibición de su recaptación en la célula presináptica, y sus beneficios potenciales en la profilaxis de la migraña se han evaluado ampliamente. Los antidepresivos tricíclicos, destacando la amitriptilina fueron los primeros agentes que demostraron ser eficaces en la profilaxis de la cefalea (Lance et al, 1964) y han sido uno de los fármacos más comunes para la prevención de la migraña (Punay et al, 2003). Nuestros resultados muestran su efectividad, ya que junto al topiramato fue el tratamiento de combinación más efectivo (13,8%).

Los mecanismos de acción de los betabloqueantes en la prevención de la migraña no se conocen completamente. La inhibición de los efectos mediados por β_1 podría considerarse el principal mecanismo de acción. Es frecuente su uso como preventivos para la migraña por su favorable relación beneficio/daño (Shamliyan et al, 2013). Hemos observado que es el segundo tratamiento preventivo más eficaz (13,8%).

Varios estudios han observado que la combinación de tratamientos preventivos es de una efectividad superior al tratamiento profiláctico simple para reducir la frecuencia de las crisis (Casucci et al, 2012).

En la profilaxis de la migraña, la politerapia se reporta como un tratamiento más eficaz que la monoterapia, por ejemplo, en casos de ineficacia de ésta o si existe comorbilidad (Krymchantowski et al, 2012). De esta forma, observamos que el tratamiento más efectivo ha sido la combinación de dos preventivos (16,9%).

Al aprobarse en España y en otros países europeos la OnabotulinumtoxinA (OnabotA) (Botox®, Allergan), o toxina botulínica tipo A, ofrece una alternativa terapéutica en migraña refractaria a preventivos orales convencionales. Aunque su mecanismo de acción no está claro, los estudios han demostrado que la inyección de sitios específicos en la cabeza y el cuello producen efectos significativamente beneficiosos en los pacientes con MC.

Un estudio de pacientes con migraña crónica refractaria a tratamiento preventivo mostró respuesta en el 80% de los pacientes inyectados con la toxina, con disminución, tanto en intensidad del dolor como en días mensuales de incapacidad (Álvaro-González et al, 2012). En nuestro estudio, la toxina es efectiva en el 56,5% de los pacientes infiltrados.

CONCLUSIONES

El sexo femenino constituye un factor de riesgo para padecer migraña. Así, más de las tres cuartas partes de nuestros pacientes son mujeres.

Determinados factores como el estrés suponen un desencadenante de crisis para buena parte de los pacientes. A menor porcentaje de pacientes afectan otros factores como el alcohol, determinados alimentos o la menstruación.

En cuanto a cronificación de la migraña y aparición de CAM, el factor de riesgo de mayor influencia en los pacientes es el uso frecuente de analgésicos.

Esta enfermedad tiene un gran impacto sobre la calidad de vida de los pacientes, debido a la comorbilidad asociada, destacando la patología musculoesquelética, las alteraciones psicológicas y el insomnio entre otras patologías.

La mayor parte de los pacientes ha sido tratado tanto con tratamientos de preventivos simples como con combinaciones de preventivos, siendo elevado el número total de tratamien-

tos preventivos que reciben a lo largo de su historia de migraña. Esto viene a demostrar que la migraña crónica es a menudo difícil de tratar, pues muchos de los pacientes se hacen tolerantes a determinados tratamientos, presentan efectos adversos, la medicación deja de ser efectiva por haber tenido una historia de abuso de analgésicos...

La combinación de 2 fármacos preventivos (neuromodulador y antidepresivo) ha resultado el tratamiento más efectivo.

Para pacientes en los que han fracasado los diferentes tratamientos preventivos, la administración de toxina botulínica es una importante alternativa terapéutica.

El cese del abuso de medicación es de vital importancia para la mejoría y reversión a migraña episódica en pacientes con MC Y CAM.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses. No se percibió financiación externa de ningún tipo para el desarrollo de este estudio.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a los pacientes del estudio por haber aceptado participar y a los trabajadores del servicio de documentación clínica del Hospital Universitario Virgen del Rocío por su apoyo técnico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition Copyright. Cephalalgia. 2018;38(1):1–211.
2. May A, Schulte LH. Chronic migraine: risk factors, mechanisms and treatment. Nat Rev Neurol. 2016 Aug 8;12(8):455–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27389092>
3. Evers S, Jensen R. Treatment of medication overuse headache - guideline of the EFNS headache panel. Eur J Neurol. 2011 Sep 1;18(9):1115–21. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1468-1331.2011.03497.x>
4. Burstein R, Noseda R, Borsook D. Migraine: multiple processes, complex pathophysiology. J Neurosci. 2015 Apr 29;35(17):6619–29. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25926442>
5. Buse DC, Loder EW, Gorman JA, Stewart WF, Reed ML, Fanning KM, et al. Sex Differences in the Prevalence, Symptoms, and Associated Features of Migraine, Probable Migraine and Other Severe Headache: Results of the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study. Headache J Head Face Pain. 2013 Sep;53(8):1278–99. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23808666>
6. Young WB, Ivan Lopez J, Rothrock JF, Orejudos A, Manack Adams A, Lipton RB, et al. Effects of onabotulinumtoxinA treatment in chronic migraine patients with and without daily headache at baseline: results from the COMPEL Study. J Headache Pain. 2019 Dec 1;20(1):12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30709333>
7. Talafi Noghani M, Namdar H. Migraine associated with gastrointestinal disorders: A pathophysiological explanation. Med Hypotheses. 2019 Apr; 125:90–3. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0306987718311265>

8. Antonaci F, Nappi G, Galli F, Manzoni GC, Calabresi P, Costa A. Migraine and psychiatric comorbidity: a review of clinical findings. *J Headache Pain*. 2011 Apr 6;12(2):115–25. Available from: <https://thejournalofheadacheandpain.biomedcentral.com/articles/10.1007/s10194-010-0282-4>
9. Breslau N. Psychiatric comorbidity in migraine. *Cephalalgia*. 1998 Aug;18 Suppl 22:56-8; discussion 58-61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9793713>
10. Singh NN, Sahota P. Sleep-related headache and its management. *Curr Treat Options Neurol*. 2013 Dec 17;15(6):704–22. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11940-013-0258-1>
11. Aguggia M, Cavallini M, Divito N, Ferrero M, Lentini A, Montano V, et al. Sleep and primary headaches. *Neurol Sci*. 2011 May 30;32(S1):51–4. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10072-011-0524-5>
12. Kelman L, Rains JC. Headache and Sleep: Examination of Sleep Patterns and Complaints in a Large Clinical Sample of Migraineurs. *Headache J Head Face Pain*. 2005 Jul;45(7):904–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15985108>
13. Zhu Z, Fan X, Li X, Tan G, Chen L, Zhou J. Prevalence and predictive factors for poor sleep quality among migraineurs in a tertiary hospital headache clinic. *Acta Neurol Belg*. 2013 Sep 21;113(3):229–35. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s13760-012-0159-1>
14. El-Metwally A, Salminen JJ, Auvinen A, Kautiainen H, Mikkelsen M. Prognosis of non-specific musculoskeletal pain in preadolescents: A prospective 4-year follow-up study till adolescence. *Pain*. 2004 Aug;110(3):550–9.
15. Scher AI, Stewart WF, Lipton RB. The Comorbidity of Headache With Other Pain Syndromes. *Headache J Head Face Pain*. 2006 Oct 13;46(9):1416–23. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1526-4610.2006.00584.x>
16. Luedtke K, Starke W, May A. Musculoskeletal dysfunction in migraine patients. *Cephalalgia*. 2018 Apr 22;38(5):865–75. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0333102417716934>
17. Küçükşen S, Genç E, Yılmaz H, Sallı A, Gezer İA, Karahan AY, et al. The prevalence of fibromyalgia and its relation with headache characteristics in episodic migraine. *Clin Rheumatol*. 2013 Jul 27;32(7):983–90. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10067-013-2218-2>
18. Marcus DA, Bhowmick A. Fibromyalgia comorbidity in a community sample of adults with migraine. *Clin Rheumatol*. 2013 Oct 7;32(10):1553–6. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10067-013-2310-7>
19. Fitzcharles M-A, Yunus MB. The Clinical Concept of Fibromyalgia as a Changing Paradigm in the Past 20 Years. *Pain Res Treat*. 2012;2012:1–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22135738>
20. Burke NN, Finn DP, McGuire BE, Roche M. Psychological stress in early life as a predisposing factor for the development of chronic pain: Clinical and preclinical evidence and neurobiological mechanisms. *J Neurosci Res*. 2017 Jun;95(6):1257–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27402412>
21. Mateos V, Guerrero-Peral ÁL, García M, Armengol-Bertolín S, Plazas MJ, representación de los investigadores del estudio FACTOR. [Precipitating factors of migraine attacks in patients attended in neurology services. The FACTOR study]. *Rev Neurol*. 2012 Jun 1;54(11):641–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22627745>
22. Iliopoulos P, Damigos D, Kerezoudi E, Limpitaki G, Xifaras M, Skiada D, et al. Trigger factors in primary headaches subtypes: a cross-sectional study from a tertiary centre in Greece. *BMC Res Notes*. 2015 Sep 1;8(1):393. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1756-0500/8/393>
23. Tai M-LS, Yap JF, Goh CB. Dietary trigger factors of migraine and tension-type headache in a South East Asian country. *J Pain Res*. 2018 Jun; 11:1255–61. Available from: <https://www.dovepress.com/dietary-trigger-factors-of-migraine-and-tension-type-headache-in-a-sou-peer-reviewed-article-JPR>
24. Nicoletti P, Trevisani M, Manconi M, Gatti R, Siena G De, Zagli G, et al. Ethanol Causes Neurogenic Vasodilation by TRPV1 Activation and CGRP Release in the Trigeminovascular System of The Guinea Pig. *Cephalalgia*. 2008 Jan 20;28(1):9–17. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1111/j.1468-2982.2007.01448.x>
25. Kelman L. The triggers or precipitants of the acute migraine attack. *Cephalalgia*. 2007 May 26;27(5):394–402. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1111/j.1468-2982.2007.01303.x>
26. Varkey E, Grüner Sveälv B, Edin F, Ravn-Fischer A, Cider Å. Provocation of Migraine after Maximal Exercise: A Test-Retest Study. *Eur Neurol*. 2017;78(1–2):22–7. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/477166>
27. Yadav RK, Kalita J, Misra UK. A study of triggers of migraine in India. *Pain Med*. 2010 Jan 1;11(1):44–7. Available from: <https://academic.oup.com/painmedicine/article-lookup/doi/10.1111/j.1526-4637.2009.00725.x>
28. MacGregor EA, Frith A, Ellis J, Aspinall L, Hackshaw A. Incidence of migraine relative to menstrual cycle phases of rising and falling estrogen. *Neurology*. 2006 Dec 26;67(12):2154–8. Available from: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/01.wnl.0000233888.18228.19>
29. MacGregor EA. Migraine Management During Menstruation and Menopause. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2015 Aug;21(4 Headache):990–1003. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26252586>
30. Radat F, Creac’h C, Swendsen J, Lafittau M, Irachabal S, Dousset V, et al. Psychiatric Comorbidity in the Evolution From Migraine to Medication Overuse Headache. *Cephalalgia*. 2005 Jul 26;25(7):519–22. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1111/j.1468-2982.2005.00910.x>
31. Cevoli S, Giannini G, Favoni V, Terlizzi R, Sancisi E, Nicodemo M, et al. Treatment of withdrawal headache in patients with medication overuse headache: a pilot study. *J Headache Pain*. 2017 Dec 12;18(1):56. Available from: <https://thejournalofheadacheandpain.biomedcentral.com/articles/10.1186/s10194-017-0763-9>
32. Bottiroli S, Viana M, Sances G, Ghiotto N, Guaschino E, Galli F, et al. Psychological factors associated with failure of detoxification treatment in chronic headache associated with medication overuse. *Cephalalgia*. 2016 Dec 11;36(14):1356–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26879321>
33. Sociedad Española de Neurología. P, El Berdei Y, Rivas López MT, Riveira C, Conde Gómez A, Pascual Gómez J. Neurología : publicación oficial de la Sociedad Española de Neurología. Vol. 24, Neurología: Publicación oficial de la Sociedad Española de Neurología, ISSN 0213-4853, ISSN-e 1578-1968, Vol. 24, N.º. 9, 2009, págs. 808-810. Sociedad Española de Neurología; 2009. 808-810 p. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3143962>

34. Gracia-Naya M, Hernando-Quintana N, Latorre-Jimenez AM, Rios C, Artal-Roy J, Garcia-Gomara MJ, et al. [Does medication abuse in patients with chronic migraine influence the effectiveness of preventive treatment with topiramate?]. *Rev Neurol.* 2014 Nov 1;59(9):385–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25342051>
35. Hamel E, Currents H. Serotonin and Migraine: Biology and Clinical Implications. *Cephalalgia.* 2007 Nov 26;27(11):1293–300. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17970989>
36. LANCE JW, CURRAN DA. TREATMENT OF CHRONIC TENSION HEADACHE. *Lancet (London, England).* 1964 Jun 6;1(7345):1236–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14152626>
37. Punay NC, Couch JR. Antidepressants in the treatment of migraine headache. *Curr Pain Headache Rep.* 2003 Feb;7(1):51–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12525271>
38. Shamliyan TA, Choi J-Y, Ramakrishnan R, Miller JB, Wang S-Y, Taylor FR, et al. Preventive Pharmacologic Treatments for Episodic Migraine in Adults. *J Gen Intern Med.* 2013 Sep 17;28(9):1225–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23592242>
39. Casucci G, Villani V, Cologno D, D’Onofrio F. Polytherapy for migraine prophylaxis. *Neurol Sci.* 2012 May 30;33 Suppl 1(S1):S147-50. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10072-012-1060-7>
40. Krymchantowski AV, da Cunha Jevoux C, Bigal ME. Topiramate plus nortriptyline in the preventive treatment of migraine: a controlled study for nonresponders. *J Headache Pain.* 2012 Jan 19;13(1):53–9. Available from: <https://thejournalofheadacheandpain.biomedcentral.com/articles/10.1007/s10194-011-0395-4>
41. Álvaro-González LC, Fernández-García JM, Aranzábal-Alustiza I, Castillo-Calvo B, Iriondo-Etxenagusia I, Rodríguez-Antigüedad A. [Botulinum toxin A in chronic refractory migraine: premarketing experience]. *Rev Neurol.* 2012 Oct 1;55(7):385–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23011856>