



ORIGINAL

Fotofobia intercrítica en el paciente migrañoso. Propuesta de criterios diagnósticos



F. Ly-Yang*, V. Gómez-Calleja, P. Pérez-García, N. González-Gómez, J. Porta-Etessam y E. Santos-Bueso

Unidad de Neurooftalmología, Servicio de Oftalmología, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC), Madrid, España

Recibido el 12 de mayo de 2020; aceptado el 17 de diciembre de 2020
Accesible en línea el 20 de febrero de 2021

PALABRAS CLAVE

Fotofobia;
Migraña;
Cefalea;
Ciclasa;
Calcitonina;
Melanopsina

Resumen

Introducción: La fotofobia es un síntoma de intolerancia anómala a la luz sin sensación de dolor que requiere de una anamnesis y una exploración para el diagnóstico de una etiología subyacente.

Procedimiento básico: El presente artículo se centra en 30 casos clínicos con fotofobia intensa aislada y su revisión de la bibliografía.

Objetivo: El objetivo consiste en establecer unos criterios diagnósticos de la fotofobia.

Resultados: La etiología de la fotofobia parece encontrarse a nivel de las células ganglionares de la retina intrínsecamente fotosensibles, conocidas como las células de la melanopsina, y a un nivel neuroquímico mediado por el péptido relacionado con la calcitonina y el péptido pituitario activador de la ciclasa.

Conclusión: El tratamiento de la fotofobia podría consistir en anticuerpos monoclonales contra los péptidos relacionados con la calcitonina y/o el péptido pituitario activador de la ciclasa. Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Neurología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

KEYWORDS

Photophobia;
Migraine;
Headache;
Cyclase;
Calcitonin;
Melanopsin

Intercritical photophobia in the migraineous patient. Proposal for diagnostic criteria

Abstract

Introduction: Photophobia is a symptom of abnormal light intolerance without pain sensation that requires an anamnesis and an examination to diagnose an underlying etiology.

Basic procedure: This article focuses on 30 clinical cases with isolated intense photophobia and on the review of the literature.

Objective: The purpose of this article is to establish diagnostic criteria for photophobia.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fernandolyang@gmail.com (F. Ly-Yang).

Results: The etiology of photophobia appears to be at the level of the intrinsically photosensitive retinal ganglion cells known as melanopsin cells and at a neurochemical level mediated by calcitonin-related peptide and the pituitary activating peptide cyclase.

Conclusion: The treatment of photophobia could consist of monoclonal antibodies against calcitonin-related peptide and/or pituitary activating peptide cyclase.

Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Neurología. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introducción

La fotofobia es un síntoma de intolerancia anómala a la luz, sin dolor, que requiere de una anamnesis y una exploración clínica para diagnosticar la etiología subyacente. Normalmente la fotofobia se encuentra asociada al contexto de enfermedad oftalmológica (desde afección del segmento anterior, como el síndrome del ojo seco, la iritis y la blefaritis, hasta enfermedad del segmento posterior, como distrofias retinianas y la retinosis pigmentaria), enfermedad neurológica (desde cefaleas primarias, siendo la migraña la dolencia más representativa, hasta lesiones traumáticas cerebrales), enfermedad psiquiátrica (trastornos depresivos y trastornos de ansiedad) o fotofobia farmacológica (barbitúricos, benzodiacepinas o haloperidol)¹.

El presente artículo se centrará en la fotofobia relacionada con las cefaleas primarias en el contexto de la migraña. La fotofobia se presenta hasta en un 80% de los pacientes con migraña, pudiendo aparecer antes o durante los episodios migrañosos¹.

Normalmente en la migraña la fotofobia suele asociarse a otros síntomas característicos, como cefalea, fonofobia, sonofobia, náuseas y vómitos².

Basándonos en 30 casos clínicos y en la bibliografía publicada y revisada, planteamos unos criterios diagnósticos de la fotofobia intensa y aislada.

Material y métodos

Se presentan 30 casos de pacientes diagnosticados de fotofobia intensa y continua en la Unidad de Neurooftalmología del Hospital Clínico San Carlos, con exploración neurológica y oftalmológica normal. De los 30 casos, solo 3 fueron varones y el resto mujeres. La edad media fue de 38 años, teniendo la paciente de menor edad 38 años y la de mayor edad, 54 años (tabla 1).

La exploración oftalmológica fue normal en todos los pacientes (agudeza visual, biomicroscopia del polo anterior, presión intraocular, motilidad ocular extrínseca e intrínseca y fondo de ojo). La campimetría y la OCT fueron normales en todos los casos.

Los ataques agudos de fotofobia continua que presentaron todos los pacientes previamente diagnosticados de enfermedad migrañosa como migraña crónica y migrañas episódicas de alta y baja frecuencia se presentaron sin ningún síntoma preliminar de la migraña y sin ningún otro

síntoma acompañante de la migraña. Solo 5 pacientes presentaron aura migrañosa además de la fotofobia. En ningún caso se presentó ningún factor desencadenante ni estatus postmigrañoso (tabla 1).

Todos los pacientes fueron sometidos a pruebas complementarias de imagen, como tomografía computarizada y resonancia magnética cerebral, sin encontrarse enfermedad estructural.

En cuanto al tratamiento que recibieron los pacientes debido a la enfermedad migrañosa, se encontraban fármacos antiepilépticos como el topiramato, la zonisamida y la pregabalina, fármacos antidepressivos como la venlafaxina o la duloxetina, fármacos betabloqueantes como el nebivolol, y otros fármacos como el candersartán, magnesio, melatonina y botox (tabla 1).

Ninguno de los tratamientos producía mejoría de la fotofobia aislada e invalidante que manifestó toda la serie de nuestros pacientes. El paciente 2 había modificado todos sus hábitos rutinarios, tapando fuentes de luz (ventanas y balcones), limitando salidas diurnas a la calle e incluso adaptando los instrumentos emisores de luz, como el teléfono móvil (figs. 1 y 2).

Una vez descartadas enfermedades oftalmológicas, neurológicas, psiquiátricas o por yatrogenia farmacológica, los pacientes fueron diagnosticados de fotofobia intensa y persistente. La etiología de la fotofobia en nuestros pacientes tiene un origen funcional en el contexto de enfermedad migrañosa sin cefalea posterior.

Discusión

Los umbrales de sensibilidad a la luz son muy variables interpersonalmente. Los pacientes con migrañas o cefaleas tienen un umbral disminuido y, por lo tanto, son más sensibles. Diferentes longitudes de onda producen cierto grado de malestar. Distintos estudios³ refieren que longitudes de onda corta como la del color azul y longitudes de onda larga como la del color rojo son particularmente incómodas para pacientes migrañosos.

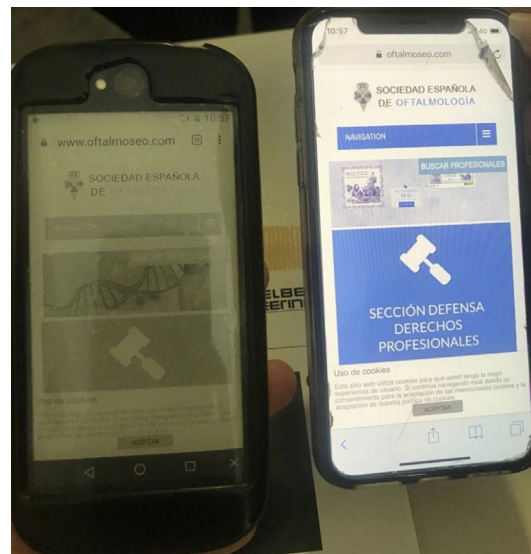
La disminución del umbral sensitivo a nivel cortical occipital y, por lo tanto, más susceptible a producir el fenómeno de la fotofobia ha sido estudiada mediante pruebas de neuroimagen como la resonancia magnética funcional⁴.

A nivel retiniano, la transducción de la luz en un estímulo molesto es llevada a cabo por las células ganglionares de la retina intrínsecamente fotosensible (IPRGC), también

Tabla 1 Presentación de los 30 casos de fotofobia intensa e invalidante

Sexo	Edad	Migraña	Aura	Tratamiento
Varón	38	MEAF	No	Triptanes
Mujer	54	MEBF	No	Magnesio
Mujer	36	MEBF	No	Triptanes
Mujer	42	MEBF	No	Triptanes
Mujer	27	MEBF	No	Melatonina
Mujer	52	MEBF	Sí	Melatonina
Mujer	45	MEBF	No	Topiramato
Mujer	32	MEAF	No	Nebivolol
Mujer	29	MEAF	No	Nebivolol
Mujer	54	MEAF	No	Zonisamida
Mujer	36	MEAF	No	Duloxetina, zonisamida, botox
Mujer	38	MC	No	Botox, venlafaxina, pregabalina, lisinopril
Mujer	37	MC	No	Pregabalina, lisinopril
Mujer	28	MEAF	No	Triptanes
Mujer	35	MEBF	No	Zonisamida
Mujer	45	MEAF	Sí	Zonisamida
Mujer	42	MEAF	Sí	Topiramato
Mujer	34	MEAF	Sí	Duloxetina
Mujer	43	MEAF	No	Melatonina, nebivolol
Mujer	35	MEAF	No	Botox, duloxetina
Mujer	34	MC	No	Botox
Mujer	42	MC	No	Magnesio, nebivolol
Mujer	36	MC	No	Duloxetina, topiramato
Varón	35	MC	No	Botox, melatonina, venlafaxina
Mujer	48	MC	No	Zonisamida, botox
Mujer	42	MEAF	No	Candessartán
Mujer	29	MEAF	No	Candessartán
Mujer	38	MC	Sí	Botox
Mujer	37	MC	No	Duloxetina, melatonina
Varón	31	MEAF	No	Nebivolol

MC: migraña crónica; MEAF: migraña episódica de alta frecuencia; MEBF: migraña episódica de baja frecuencia.

**Figura 1** Teléfono móvil sin color del paciente 2.**Figura 2** Teléfono móvil del paciente 2 (izquierda) comparado con uno normal (derecha).

conocidas como las células de la melanopsina⁵. A diferencia del resto de las células ganglionares que envían los axones al núcleo geniculado lateral, estas células envían los axones al núcleo supraquiasmático⁶ y al núcleo de Edinger-Westphal para el control de la respuesta pupilar a la luz¹. Además, en estudios en modelos animales^{3,7} se ha observado que las IPRGC proyectan conexiones a los centros del dolor del tálamo. Por lo tanto, se podría considerar que esta conexión existe en pacientes con fotofobia en el contexto migrañoso.

Las IPRGC contienen el pigmento fotosensible conocido como la melanopsina, por lo que son intrínsecamente fotosensibles, es decir que pueden ser estimuladas a través de

la luz en ausencia de los fotorreceptores tradicionales como los conos y los bastones⁶.

Estudios en modelos animales describen 3 posibles vías en las que las IPRGC transforman estímulos luminosos en sensaciones dolorosas a través de 3 circuitos distintos: el primer circuito involucra la luz activando el nervio trigeminal, lo que produce vasodilatación ocular y la activación del dolor

a ese nivel⁸. El segundo circuito consiste en una conexión directa de las IPRGC con los centros del dolor a nivel del tálamo^{3,7}, donde se produce la integración sensorial y las conexiones hacia la corteza somatosensitiva. El tercer circuito propuesto no involucra al nervio óptico⁹, ya que en modelos animales se seccionó el nervio óptico observándose fototransducción directa al sistema trigeminal.

En cuanto al sistema trigeminovascular, existen 2 neuropéptidos que modulan la transmisión en pacientes con migraña. Se trata del péptido relacionado con la calcitonina (CGRP) y el péptido pituitario activador de la ciclase (PACAP), siendo ambos vasodilatadores y desencadenantes del dolor^{10,11}. En estos modelos animales, mutaciones del receptor CGRP mostraron huida de la luz con la inyección de CGRP y aquellos animales con déficit del PACAP no mostraron huida de la luz¹². Ambos neuropéptidos podrían tratarse de las características únicas presentes en pacientes con migraña y no en controles sanos, que justifican la fotofobia¹³.

Considerando la fisiopatología de la fotofobia a nivel anatómico mediante pruebas de neuroimagen funcional de la corteza occipital, a nivel neurofisiológico con las células de la melanopsina y a nivel neuroquímico con los péptidos del sistema trigeminovascular, se podrían establecer unos criterios diagnósticos para la fotofobia aislada. Criterios diagnósticos Santos-Ly-Porta:

- Duración de más de 3 meses.
- Fotofobia continua más de 24 h.
- Cumplimiento de criterios de migraña episódica.
- Fotofobia aislada sin presencia de aura.
- No justificada por otra etiología médica (fármacos, enfermedad psiquiátrica, etc.).

Finalmente, es importante distinguir la afectación ocular de la fotofobia como síntoma migrañoso del aura visual que precede a la enfermedad migrañosa en sí. En la fotofobia la clínica se centra en molestias a la luz con visión perfecta y a nivel neuroquímico es fenómeno de CGRP y PACAP, mientras que el aura visual se presenta como una pérdida de visión dependiendo del tipo de aura visual y a nivel neuroquímico es un fenómeno dependiente del glutamato.

Como conclusiones, la fotofobia se considera un síntoma aislado de la migraña de prevalencia desconocida y cuyo conocimiento es fundamental por parte de neurólogos y oftalmólogos para un correcto diagnóstico y manejo de los pacientes. En nuestra serie de casos la gran mayoría fueron

mujeres de edad joven. El posible tratamiento de la fotofobia intensa y aislada podría estar basado en anticuerpos monoclonales contra los péptidos CGRP y PACAP.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Albilali A, Dilli E. Photophobia: When light hurts, a review. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2018;18:62.
2. Kelman L. Validation of the classification of migraine without aura (IHS A1.1) proposed in ICHD-2. *Headache.* 2005;45:1339–44.
3. Main A, Vlachonikolis I, Dowson A. The wavelength of light causing photophobia in migraine and tension-type headache between attacks. *Headache.* 2000;40:194–9.
4. Russo A, Silvestro M, Tesdechi G, Tessitore A. Physiopathology of migraine: What have we learned from functional imaging? *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017;17:95.
5. Hattar S, Liao H, Takao M, Berson D, Yau K. Melanopsin-containing retinal ganglion cells: Architecture, projections, and intrinsic photosensitivity. *Science.* 2002;295:1065–70.
6. Berson DM, Dunn FA, Takao M. Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. *Science.* 2002;295:1070–3.
7. Nosedá R, Constandil L, Bourgeois L, Chalus M, Villanueva L. Changes of meningeal excitability mediated by corticotrigeminal networks: A link for the endogenous modulation of migraine pain. *J Neurosci.* 2010;30:14420–9.
8. Okamoto K, Thompson R, Tashiro A, Chang Z, Bereiter DA. Bright light produces Fos-positive neurons in caudal trigeminal brainstem. *Neuroscience.* 2009;160:858–64.
9. Dolgonos S, Ayyala H, Evinger C. Light-induced trigeminal sensitization without central visual pathways: Another mechanism for photophobia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:7852–8.
10. Rossi HL, Recober A. Photophobia in primary headaches. *Headache.* 2015;55:600–4.
11. Sprenger T, Goadsby PJ. Migraine pathogenesis and state of pharmacological treatment options. *BMC Med.* 2009;7:71.
12. Gallin PF, Terman M, Remé CE, Rafferty B, Terman JS, Burde RM. Ophthalmologic examination of patients with seasonal affective disorder, before and after bright light therapy. *Am J Ophthalmol.* 1995;119:202–10.
13. Kelman L, Tanis D. The relationship between migraine pain and other associated symptoms. *Cephalalgia.* 2006;26:548–53.