

ORIGINAL

Frecuencia e impacto del trastorno por estrés postraumático y los eventos vitales traumáticos en pacientes con migraña



S. Pérez-Pereda^a, M. Toriello^a, C. Bailón^a, O. Umaran Alfageme^b, F. Hoyuela^c, V. González-Quintanilla^a y A. Oterino^{d,*}

^a Servicio de Neurología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla e Instituto de Investigación Sanitaria IDIVAL, Santander, Cantabria, España

^b Hospital de Día, Centro de Orientación y Tratamiento de Adicciones, Vitoria, Álava, España

^c Servicio de Psiquiatría, Hospital Sierrallana, Torrelavega, Cantabria, España

^d Servicio de Neurología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias, España

Recibido el 18 de febrero de 2021; aceptado el 4 de julio de 2021

Accesible en línea el 5 de octubre de 2021

PALABRAS CLAVE

Migraña crónica;
Trastorno por estrés postraumático;
Eventos vitales traumáticos;
Comorbilidades;
Migraña refractaria;
Violencia sexual

Resumen

Introducción: El trastorno por estrés postraumático (TEPT) se ha postulado como un factor de cronificación de la migraña. Nuestro objetivo fue investigar la frecuencia del TEPT y los eventos vitales traumáticos (ET) en pacientes con migraña episódica (ME) y crónica (MC) y su impacto sobre parámetros clínicos, otras comorbilidades y biomarcadores de migraña.

Material y métodos: Se reclutó a pacientes con ME y MC según CIC-3 β en una Unidad de Cefaleas y un centro de Atención Primaria. Se utilizaron cuestionarios validados para investigar TEPT, ET, síntomas autonómicos craneales, comorbilidades (depresión, ansiedad, fatiga), discapacidad, impacto de la migraña y calidad de vida. Se determinaron los niveles séricos basales de CGRP, VIP y PACAP por ELISA.

Resultados: Ciento dieciséis pacientes fueron incluidos: 35 ME y 81 MC; 19 sufrían migraña refractaria (MR). Se detectó TEPT en 23 casos (19,8%): 20 MC y 3 ME (χ^2 p=0,046; T de Fisher p=0,073). La frecuencia de ningún ET ni el número de ET por paciente fue diferente entre MC y ME; 5/19 MR habían sufrido violación (vs. 2/97 no MR; p=0,002). El TEPT se asoció con más síntomas autonómicos, mayor puntuación en escalas de ansiedad, depresión y fatiga, y menor calidad de vida, y no modificó los niveles de neuropéptidos.

Conclusiones: Este estudio sugiere que el TEPT es frecuente en pacientes con migraña, especialmente MC, también en nuestro medio, y que particularmente el antecedente de violencia

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: agustin.oterino@gmail.com (A. Oterino).

sexual es frecuente en MR. El TEPT impacta negativamente sobre la migraña, asociando más comorbilidades y peor calidad de vida, por lo que es preciso investigarlo en estos pacientes. © 2021 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-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Chronic migraine;
Post-traumatic stress disorder;
Traumatic life events;
Comorbidities;
Refractory migraine;
Sexual violence

Frequency and impact of post-traumatic stress disorder and traumatic life events in patients with migraine

Abstract

Introduction: Post-traumatic stress disorder (PTSD) has been proposed as a risk factor for migraine chronification. The aim of this study was to investigate the frequency of PTSD and traumatic life events (TE) in patients with episodic migraine (EM) and chronic migraine (CM) and their impact on clinical parameters, other comorbidities, and migraine biomarkers.

Material and methods: Patients with EM and CM ICHD-3Beta according to the International Classification of Headache Disorders (third edition; beta version) were recruited at a headache unit and a primary care centre. We used validated questionnaires to investigate PTSD, TE, cranial autonomic symptoms, comorbidities (depression, anxiety, and fatigue), disability, migraine impact, and quality of life. Baseline serum levels of CGRP, VIP, and PACAP were determined by ELISA.

Results: The study included 116 patients: 35 with EM and 81 with CM. Nineteen presented refractory migraine (RM). PTSD was detected in 23 patients (19.8%): 20 with CM and 3 with EM (chi-square: $P=.046$; Fisher $T: P=.073$). Neither the frequency of any TE nor the number of TEs per patient were different between CM and EM. A total of 5/19 patients with RM had experienced sexual violence (vs 2/97 with non-RM; $P=.002$). PTSD was associated with more autonomic symptoms; higher scores on anxiety, depression, and fatigue scales; and poorer quality of life; and it did not change neuropeptide levels.

Conclusions: Our results suggest that PTSD is frequent in patients with migraine, and especially CM, in our setting; history of sexual violence is particularly frequent in patients with RM. PTSD has a negative impact on migraine, with higher numbers of comorbidities and poorer quality of life; therefore, further research is needed in this patient group.

© 2021 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Neurología. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La migraña es una enfermedad neurológica que cursa en forma de crisis de cefalea de carácter incapacitante y que se sitúa entre las primeras enfermedades en términos de años vividos con discapacidad¹. Según la frecuencia de presentación se puede clasificar en migraña episódica (ME) o crónica (MC)². Los pacientes con MC presentan una mayor discapacidad^{3,4} no solo debido a la elevada frecuencia de los ataques, sino a que presentan con mayor frecuencia comorbilidades que empeoran el pronóstico de la enfermedad^{4,5}. Entre estas comorbilidades se encuentran los factores de riesgo vascular y algunas enfermedades respiratorias y psiquiátricas^{4,5}. De las últimas, la migraña se ha asociado con el trastorno depresivo mayor, el trastorno bipolar y los trastornos de ansiedad⁵. Un exhaustivo estudio americano reflejó que los pacientes con MC tienen el doble de riesgo de sufrir ansiedad y depresión a lo largo de la vida que los pacientes con ME⁴. Aunque la asociación con ansiedad y depresión han sido las más estudiadas, se han sugerido otras sobre las que existe un menor nivel de evidencia, como el trastorno por estrés postraumático (TEPT).

Algunos investigadores han encontrado una mayor frecuencia de TEPT en migrañosos que en la población general y han propuesto su influencia en la cronificación de la migraña⁶⁻⁸. Se ha demostrado, además, que la presencia de TEPT incrementa considerablemente la carga de enfermedad^{6,9}.

No está claro si la mera exposición a un evento traumático (ET) se asocia también con el riesgo de sufrir migraña. La vivencia de un ET es una condición necesaria para el desarrollo de un TEPT, el cual se caracteriza por síntomas intrusivos, conductas de evitación y alteraciones negativas en la cognición y el humor, que suelen aparecer en los 3 primeros meses tras el trauma, pero puede haber un lapso temporal de meses o años antes de que los síntomas se pongan de manifiesto¹⁰. Sin embargo, la exposición a un ET no es suficiente para sufrir un TEPT, como demuestran los estudios epidemiológicos en los que la prevalencia de un ET a lo largo de la vida en la población general oscila desde un 39,1% hasta un 89,6%¹¹, mientras que la prevalencia del TEPT varía entre un 1 y un 12,3% según el medio en el que se evalúe¹². Algunos estudios retrospectivos han encontrado una asociación entre ET infantiles y el desarrollo de migraña en la edad adulta, existiendo además una relación entre dichos ET y la

gravedad de la migraña^{13,14}. Otros autores, por el contrario, han sugerido que esta asociación ocurre únicamente ante ET repetidos¹⁵ y otros incluso que ni la exposición a un ET ni el número de ET, únicamente el TEPT, se asocia con el diagnóstico de migraña⁸.

La migraña se diagnostica por criterios clínicos², pero en los últimos años se ha avanzado en el estudio de posibles biomarcadores plasmáticos que podrían ayudar tanto al diagnóstico, como al seguimiento y el tratamiento de la enfermedad. El péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) es el neuropéptido que ha demostrado por el momento ser mejor candidato como biomarcador de la MC¹⁶. Otros, como el péptido intestinal vasoactivo (VIP) y el polipéptido activador de la adenilato ciclasa pituitaria (PACAP), que también han sido estudiados, no han demostrado tan buenos resultados¹⁶.

Nuestro objetivo principal fue investigar la frecuencia del TEPT y los ET en pacientes con migraña y las diferencias entre MC y ME. Como objetivo secundario nos propusimos evaluar el impacto del TEPT sobre variables clínicas, otras comorbilidades y biomarcadores de la migraña.

Material y métodos

Realizamos un estudio de corte transversal en pacientes con MC y ME según la tercera Clasificación Internacional de las Cefaleas versión β (CIC-3 β)², que fueron reclutados en una Unidad de Cefaleas (Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Cantabria) y un centro de Atención Primaria (AP) (Centro de Salud Camargo Costa, Camargo, Cantabria), de forma consecutiva, entre marzo del 2016 y mayo del 2019. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Cantabria y todos los pacientes firmaron el consentimiento informado antes de su participación. Los criterios de inclusión fueron pacientes entre 18 y 65 años con ME o MC de al menos un año de evolución. Se excluyó a pacientes con cefaleas de características migrañosas de origen secundario o cuyos calendarios de cefaleas aportaban insuficiente información clínica con respecto a los últimos 3 meses. Se definió la migraña refractaria (MR) según los criterios de la Federación Europea de Cefaleas como aquella migraña que ha fallado a todos los tratamientos preventivos disponibles y en la que hay al menos 8 días al mes de dolor de cabeza debilitante durante al menos 6 meses consecutivos¹⁷. En los pacientes que accedieron a participar en el estudio se investigó la frecuencia del TEPT y los ET, síntomas autonómicos craneales relacionados con la cefalea, las comorbilidades como la ansiedad, la depresión y la fatiga, percepción de la calidad de vida, y discapacidad e impacto de la migraña, mediante cuestionarios validados (tabla 1) que fueron administrados en una consulta programada con este objetivo. El equipo multidisciplinar estaba integrado por 2 neurólogos expertos en cefaleas y 2 psicólogos clínicos.

Descripción de los cuestionarios

MINI-Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional. Es una entrevista estructurada dividida en módulos que se identifican por letras y que exploran los principales trastornos

Tabla 1 Cuestionarios utilizados para la valoración de la discapacidad e impacto de la migraña, calidad de vida, TEPT, ET y comorbilidades

Variable a estudio	Escala utilizada
Discapacidad	MIDAS
Impacto de la migraña	HIT-6
Calidad de vida	SF-12
TEPT	MINI
ET	TQ
Depresión	BDI
Ansiedad	BAI
Fatiga	Escala de severidad de la fatiga

BAI: inventario de ansiedad de Beck; BDI: inventario de depresión de Beck; ET: eventos traumáticos; HIT-6: test de impacto de la cefalea; MIDAS: escala de discapacidad de la migraña; MINI: Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional; SF-12: cuestionario de salud SF-12; TEPT: trastorno por estrés postraumático, TQ: cuestionario para experiencias traumáticas.

psiquiátricos del eje I del DSM-IV¹⁸. El módulo I explora los síntomas de TEPT en el último mes y sus propiedades psicométricas se consideran válidas para su uso tanto en la práctica clínica como en investigación¹⁸.

Cuestionario para experiencias traumáticas (TQ). Consta de 3 apartados: el primero, de 18 ítems, investiga la experiencia de ET a lo largo de la vida, la edad a la que ocurrieron y su duración; el segundo apartado, de 9 ítems, explora las características del evento marcado por el paciente como el más desagradable, y el tercer apartado, evalúa las consecuencias de dicho evento, en cualquier momento después del suceso, a través de 18 ítems ligados a los criterios de TEPT del DSM-IV¹⁹. La versión española de este cuestionario ha demostrado unas adecuadas propiedades psicométricas²⁰.

Inventario de ansiedad de Beck (BAI). Es un inventario que consta de 21 ítems que exploran los síntomas somáticos de la ansiedad²¹. Los pacientes indican cuánto les ha molestado cada uno de los síntomas en la última semana. Las respuestas van desde 0 (nada) a 3 (severamente). La puntuación final es la suma de la puntuación de cada uno de los ítems, que va desde 0 a 63.

Inventario de depresión de Beck (BDI). Está compuesto por 21 categorías de síntomas y actitudes, que exploran las manifestaciones típicas de la depresión, calificadas del 0 al 3 para indicar el grado de severidad de cada síntoma. Estas categorías cubren los criterios diagnósticos de la depresión según el DSM-IV y la puntuación total va de 0 a 63 puntos. Es uno de los cuestionarios más utilizados para medir depresión²².

Síntomas autonómicos craneales relacionados con la cefalea. Utilizamos un cuestionario breve que interroga sobre síntomas autonómicos craneales (sensación de plenitud facial u ocular, lagrimeo, enrojecimiento del ojo o de la cara, ptosis, sensación de arenilla en el ojo, congestión nasal o rinorrea) antes o durante la cefalea y que el paciente debe responder si le ocurren nunca, alguna vez o a menudo.

Escala de severidad de la fatiga. Consiste en 9 ítems, seleccionados de entre las características definitorias de la fatiga, en las que el individuo debe expresar su grado de

acuerdo con una puntuación del 1 (totalmente de acuerdo) al 7 (totalmente en desacuerdo)²³.

Cuestionario de salud SF-12. Es una versión reducida del cuestionario de salud SF-36, que a través de 12 ítems explora la salud física y mental en referencia a las últimas 4 semanas²⁴.

Escala para la evaluación de la discapacidad de la migraña (MIDAS). Es una de las escalas más utilizadas para medir la discapacidad asociada a la migraña²⁵. Incluye 5 preguntas sobre limitaciones en diferentes aspectos de la vida cotidiana (laborales, tareas domésticas, actividades sociales, familiares o lúdicas) en un periodo de 3 meses.

Test de impacto de la cefalea (HIT-6). Es un cuestionario de 6 ítems, que cubre varias áreas de impacto como son el dolor, las limitaciones sociales, el funcionamiento cognitivo, el sufrimiento psicológico y la vitalidad, y que ha demostrado ser fiable para el cribado y la monitorización del impacto de las cefaleas²⁶.

Determinación de los neuropéptidos séricos

Se determinaron los niveles séricos de los neuropéptidos CGRP, VIP y PACAP en sangre periférica. Los pacientes de estudio fueron citados en la consulta de cefaleas para la extracción de muestras de 5 ml de sangre de la vena cubital en condiciones de ayunas. Los pacientes debían encontrarse en un periodo libre de migraña desde al menos 72 h antes. Las muestras fueron recogidas en tubos BD Vacutainer® sin EDTA (Becton, Dickinson and Company; Franklin Lakes, New Jersey, USA), centrifugadas a temperatura ambiente y 3.500 revoluciones en menos de 10 min desde su extracción, posteriormente alícuotadas y almacenadas en congelador a -80°C hasta su uso. El análisis de dichas muestras se realizó mediante kits de ELISA comercialmente disponibles: Blue-Gene Biotech Co kit (Pudong New District, Shanghai) para PACAP y Cloud-Clone Corp kit (Wuhan, China) para CGRP y VIP, siguiendo las instrucciones del fabricante. Los rangos de detección de los kits fueron 12,35-1.000 pg/ml para CGRP, 6,17-500 pg/ml para VIP y 0-1.000 pg/ml para PACAP. Este procedimiento forma parte de otro estudio que fue diseñado con el objetivo de evaluar el valor diagnóstico de estos neuropéptidos en migraña y cuyos resultados han sido previamente publicados²⁷.

Análisis estadístico

Utilizamos como estadísticos descriptivos la media y la desviación estándar para variables con distribución normal, y la mediana y el rango intercuartílico para variables con distribución no normal. Las variables cuantitativas con distribución normal se compararon usando el T test y las de distribución no normal mediante el test U de Mann-Whitney. Las variables cualitativas se compararon con el test de χ^2 o el test exacto de Fisher si $n < 5$. La correlación entre 2 variables se estudió mediante el test rho de Spearman para variables con distribución no normal. Para todas las comparaciones, se asumió un valor $\alpha = 0,05$.

Resultados

Descripción de la muestra

Se incluyó a 116 pacientes en el estudio, 81 con MC y 35 con ME. Existía un claro predominio femenino, siendo el 91% (106/116) de la muestra mujeres. No hubo diferencias estadísticamente significativas respecto a la distribución del sexo ni la edad entre los grupos. Un total de 19 pacientes en el grupo MC cumplían criterios de MR, 30 de los pacientes con MC presentaban cefalea por abuso de medicación (tabla 2).

Los pacientes con MC puntuaron más alto en la escala MIDAS ($71,05 \pm 71$ vs. $22,71 \pm 36,2$ en ME; $p < 0,001$) que los pacientes con ME, pero no hubo diferencias significativas en la escala HIT-6. Los pacientes con MC puntuaron también más alto en las escalas de ansiedad (18 [8-28] vs. 9 [5-14]; $p = 0,025$) y de fatiga (47 [34-60] vs. 23 [15-48]; $p < 0,001$), mientras que no hubo diferencias significativas en la escala de depresión. Los pacientes con MC reconocieron sufrir más síntomas autonómicos craneales relacionados con la cefalea (5 [1,7-7,0] vs. 1,5 [0-3]; $p < 0,001$). Los niveles séricos interictales de CGRP, VIP y PACAP fueron significativamente superiores en los pacientes con MC vs. ME (CGRP en MC = 19,771 [15,12-27,82] vs. ME = 12,785 [10,08-18,35]; VIP en MC = 137,414 [92,95-189,36] vs. ME = 63,586 [41,26-114,86], y PACAP en MC = 334,729 [117,67-640,62] vs. ME = 98,703 [69,16-142,25], $p < 0,001$ para todas las comparaciones) (tabla 2).

Frecuencia del TEPT y los ET

Un total de 23 pacientes de los 116 (19,8%) cumplían los criterios de TEPT en el último mes. De ellos, 20 pacientes (87%) presentaban MC y 3 (13%) ME, existiendo una tendencia hacia la mayor frecuencia de TEPT en pacientes con MC ($\chi^2 3,995$, $p = 0,046$; test exacto de Fisher $p = 0,073$) (tabla 2) (fig. 1).

Setenta y cinco pacientes del total (64,7%) reconocieron haber sufrido algún ET a lo largo de su vida, no existiendo diferencias entre los pacientes con MC y ME (49 MC vs. 26 ME; $\chi^2 2,034$, $p = 0,350$) (tabla 2). El ET más frecuente fue el fallecimiento inesperado de un ser querido, que fue informado en 53 casos (34 MC y 19 ME; $p = 0,222$).

No se observaron diferencias significativas en el tipo ni en el número total de ET vividos por paciente entre aquellos con MC y ME ($\chi^2 7,806$, 7 g.l., $p = 0,350$). Sí que hubo diferencias entre los pacientes con y sin TEPT. Los pacientes con TEPT en el último mes habían presentado con más frecuencia la amenaza seria o daño a un miembro de la familia o amigo íntimo (6/23 vs. 5/93; $p = 0,008$), abusos físicos (9/23 vs. 6/93; $p < 0,001$) y violación (4/23 vs. 3/93; $p = 0,028$). Los pacientes sin TEPT en el último mes referían con mayor frecuencia haber vivido un accidente de coche, tren o avión (20/93 vs. 11/23; $p = 0,011$), la muerte inesperada de un ser querido (35/93 vs. 18/23; $p = 0,001$) y haber estado próximos a ahogarse (10/93 vs. 7/23; $p = 0,025$). No hubo diferencias en la frecuencia del resto de los ET.

Se realizó un subanálisis de los ET tras estratificar a los pacientes según la refractariedad de la migraña (tabla 3). Observamos que el número total de ET sufridos por paciente

Tabla 2 Características demográficas, clínicas, comorbilidades y niveles de neuropéptidos séricos de los pacientes con MC y ME

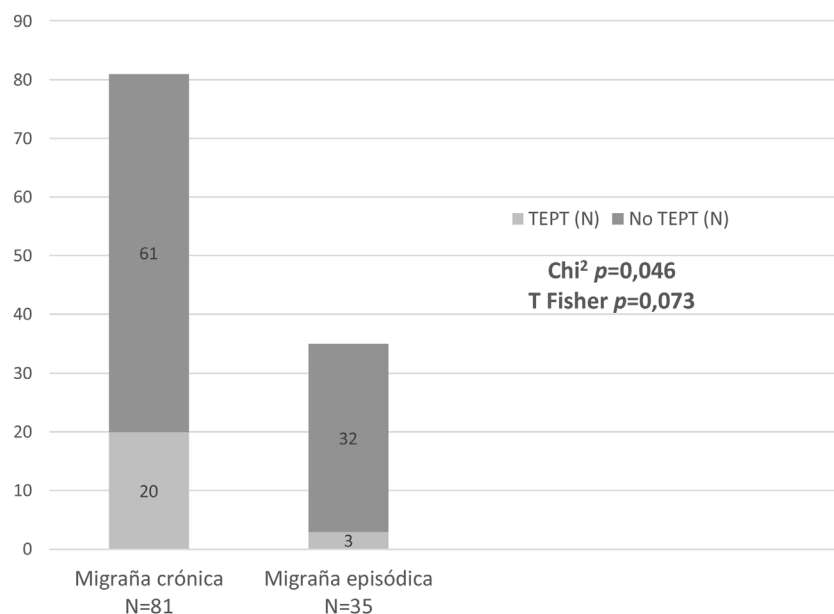
	MC (n = 81)	ME (n = 35)	p
Edad (años) ^a	44 (36,5-51,0)	44 (33,0-50,5)	0,592
Sexo femenino, n (%)	73 (90,1%)	33 (94,3)	0,463
Días de cefalea/90 días	47,66 ± 26,9	16,66 ± 22,4	< 0,001
MR, n (%)	19 (23,5)	0	< 0,001 ^c
CAM, n (%)	30 (37)	0	< 0,001 ^c
MIDAS ^a	71,05 ± 71,0	22,71 ± 36,2	< 0,001
HIT-6 ^a	59,17 ± 9,0	62,12 ± 13,6	0,342
BDI ^b	12 (7-24)	9 (5-14)	0,128
BAI ^b	18 (8-28)	9 (5-14)	0,025
Fatiga ^b	47 (34-60)	23 (15-48)	< 0,001
Síntomas autonómicos ^b	5 (1,75-7,0)	1,5 (0-3,0)	< 0,001
TEPT actual, n (%)	20 (25)	3 (8,6)	0,046
Al menos 1 ET, n (%)	49 (60)	26 (74)	0,350
Edad ET	32,94 ± 15,6	31,21 ± 16,3	0,730
CGRP ^b (pg/ml)	19,771 (15,12-27,82)	12,785 (10,08-18,35)	< 0,001
VIP ^b (pg/ml)	137,414 (92,95-189,36)	63,586 (41,26-114,86)	< 0,001
PACAP ^b (pg/ml)	334,729 (117,67-640,62)	98,703 (69,16-142,25)	< 0,001

BAI: inventario de ansiedad de Beck; BDI: inventario de depresión de Beck; CAM: cefalea por abuso de medicación; DE: desviación estándar; ET: evento traumático; HIT-6: test de impacto de la cefalea; MC: migraña crónica, ME: migraña episódica, MIDAS: escala de discapacidad de la migraña; MR: migraña refractaria; TEPT: trastorno por estrés postraumático.

^a Media ± DE.

^b Mediana y rango intercuartílico.

^c Test exacto de Fisher.

**Figura 1** Distribución del TEPT entre los pacientes con MC y ME.

no fue diferente entre aquellos con MR y los que no (χ^2 9,670, 7 g.l.; $p=0,208$). Sin embargo, analizando el tipo de ET, observamos que los pacientes con MR referían haber sufrido violación con mayor frecuencia que los pacientes sin MR. De

los 19 pacientes con MR, 5 (26%) habían sufrido violación, en comparación con 2/97 (2%) que no tenían MR ($p=0,002$). Este acontecimiento ocurrió de media a los $15,9 \pm 9,0$ años, una edad significativamente más precoz que los otros ET

Tabla 3 Distribución de los ET (TQ) entre los pacientes con y sin MR

Acontecimiento	MR N = 19	No MR N = 97	p
1. Accidente de coche, tren o avión	8	23	0,117
2. Accidente industrial o de trabajo	1	3	0,536
3. Pérdida del hogar por un incendio	0	0	N/A
4. Pérdida del hogar o de un miembro de la familia por inundaciones	1	0	0,172
5. Pérdida del hogar o de un miembro de la familia por un tornado o huracán	0	1	0,828
6. Pérdida del hogar o de un miembro de la familia por un terremoto	0	0	N/A
7. Amenaza seria o daño a un miembro de la familia o amigo íntimo	10	1	0,399
8. Muerte inesperada de un miembro de la familia o amigo íntimo	6	47	0,096
9. Estar próximo a ahogarse	2	15	0,733
10. Abuso físico	4	11	0,241
11. Sufrir graves quemaduras	0	2	0,684
12. Ser tomado como rehén	0	0	N/A
13. Combate	0	1	0,828
14. Agresión	3	11	0,448
15. Violación	5	2	0,002
16. Incesto	0	0	N/A
17. Secuestro	0	0	N/A
18. Otros ^a	3	26	0,395

ET: eventos traumáticos; MR: migraña refractaria; TQ: cuestionario para experiencias traumáticas.

^a Esta categoría incluye acoso laboral y escolar.

referidos que ocurrieron de media a los $33,26 \pm 15,58$ a ($p=0,050$). Ningún otro ET aislado fue más frecuente en la MR.

Comparación entre los pacientes con y sin TEPT

Se realizó una comparación de variables clínicas, otras comorbilidades y niveles séricos basales de neuropéptidos implicados en la fisiopatología de la migraña entre los pacientes con y sin TEPT en el último mes (tabla 4).

Encontramos que los pacientes con TEPT puntuaron más alto en las escalas de depresión (16 [11,5-32,5] vs. 12 [5-16,5]; $p < 0,001$), ansiedad (29 [14-37,5] vs. 12 [5-16,5]; $p < 0,001$) y fatiga (60 [53-63] vs. 37 [20-55]; $p < 0,001$) y reconocieron menor calidad de vida en las escalas SF-12 física ($33,30 \pm 10,79$ vs. $41,87 \pm 10,49$; $p=0,001$) y mental ($37,83 \pm 10,20$ vs. $44,45 \pm 11,48$; $p=0,013$). No encontramos diferencias en la frecuencia media de días de cefalea/90 días ni en las puntuaciones de las escalas MIDAS y HIT-6.

Los pacientes con TEPT reconocieron sufrir más síntomas autonómicos craneales relacionados con la cefalea (5,0 [3-95]) que los pacientes sin TEPT (2,0 [1-6]; $p=0,001$) (tabla 4).

No se encontraron diferencias significativas en los niveles séricos interictales de CGRP, VIP y PACAP según la presencia de TEPT o no (tabla 4). Los niveles de VIP ($\rho=0,247$; $p=0,011$) y de PACAP ($\rho=0,242$; $p=0,013$) mostraron una correlación positiva con la puntuación de los síntomas autonómicos.

Discusión

La importancia de las comorbilidades radica en la posible existencia de mecanismos fisiopatológicos comunes²⁸. En esta línea se ha propuesto que el TEPT tiene consecuencias sobre circuitos neuronales que participan en la respuesta al estrés y que están implicados también en la hiperexcitabilidad cerebral subyacente en la migraña²⁹. Por otra parte, la existencia de estas comorbilidades alberga la posibilidad de que identificando y abordando el TEPT de una manera específica pueda mejorar el pronóstico de la migraña, como se ha descrito en otras condiciones de dolor crónico³⁰.

En este estudio hemos investigado la frecuencia del TEPT, mediante la entrevista MINI que evalúa la presencia de síntomas en el último mes, en una muestra de pacientes con migraña reclutados en una consulta de Cefaleas y una consulta de AP, y hemos encontrado unas cifras superiores (19,8%) a las encontradas en la población general. En un gran estudio poblacional americano se observó una prevalencia de TEPT en el último año de entre un 2-5%, según el medio y el grupo de edad¹², mientras que en España se ha encontrado una prevalencia general del 0,6%³¹. La proporción de TEPT detectada en nuestro estudio en pacientes con migraña es similar a la informada en otros trabajos que investigaron el TEPT en este grupo de población (25%)^{6,8} y es aproximadamente el doble que en los controles sin migraña⁸. Los estudios previos fueron realizados mayoritariamente en EE. UU, donde la prevalencia del TEPT es mayor que en nuestro país, y esto podría condicionar un sesgo local. Sin embargo, nuestros resultados sugieren que las cifras son similares en

Tabla 4 Diferencias clínicas, comorbilidades y niveles basales de neuropéptidos séricos entre los pacientes con y sin TEPT

	TEPT actual (N = 23)	No TEPT actual (N = 93)	p
MC, n (%)	20 (87)	61 (66)	0,046 0,073 ^c
Edad inicio migraña (años) ^a	15,69 ± 9,2	17,53 ± 11,7	0,496
MR, n (%)	5 (21,7)	14 (15)	0,438
MIDAS ^a	68,72 ± 77,02	53,79 ± 64,12	0,395
Días de cefalea/90 días ^a	51,80 ± 26,77	38,25 ± 30,28	0,113
HIT-6 ^a	61,54 ± 11,11	61,24 ± 18,83	0,937
BDI ^b	16 (11,5-32,5)	12 (5-16,5)	< 0,001
BAI ^b	29 (14-37,5)	13 (6-22,5)	< 0,001
Fatiga ^b	60 (53-63)	37 (20-55)	< 0,001
Síntomas autonómicos ^b	5,0 (3-9,5)	2,0 (1-6)	0,001
SF-12- física ^a	33,30 ± 10,79	41,87 ± 10,49	0,001
SF-12- mental ^a	37,83 ± 10,20	44,45 ± 11,48	0,013
CGRP ^b (pg/ml)	19,75 (16,7-22,4)	17,42 (12,7-24,2)	0,641
VIP ^b (pg/ml)	130,34 (90,5-189,4)	123,71 (61,9-176,4)	0,352
PACAP ^b (pg/ml)	432,52 (106,3-660,3)	137,16 (94,4-474,7)	0,162

BAI: inventario de ansiedad de Beck; BDI: inventario de depresión de Beck; HIT-6: test de impacto de la cefalea; MC: migraña crónica, ME: migraña episódica, MIDAS: escala de discapacidad de la migraña; SF-12: escala de salud SF-12; TEPT: trastorno por estrés postraumático.

^a Media ± DE.

^b Mediana y rango intercuartílico.

^c Test exacto de Fisher.

nuestros pacientes con migraña y muestran también una frecuente comorbilidad entre estas 2 patologías en nuestro medio.

Además, hemos encontrado una tendencia a la mayor frecuencia del TEPT en el grupo de pacientes con MC (25%) que en ME (8,6%), pero que no alcanza significación con las pruebas estadísticas empleadas. Una mayor frecuencia de TEPT en MC que en ME ha sido descrita en trabajos anteriores, que han informado una frecuencia en MC de hasta un 43%⁷, sugiriendo el papel del TEPT como factor de cronificación de la migraña. En nuestro análisis, un pequeño tamaño de la muestra podría haber limitado la potencia de los resultados.

En cuanto al análisis de los ET, el más frecuente en global en este estudio fue el fallecimiento inesperado de un ser querido, coincidiendo con los resultados de estudios epidemiológicos^{10,31}. Este es un ET con un bajo riesgo condicional de TEPT³¹, como reflejan también nuestros resultados. Algunos ET, como la amenaza seria o el daño a un miembro de la familia o amigo íntimo, los abusos físicos y la violación, fueron más frecuentes en los pacientes con TEPT, indicando un mayor riesgo condicional de TEPT para este tipo de acontecimientos. No observamos diferencias en el número de pacientes que refieren haber sufrido al menos un ET a lo largo de la vida entre MC o ME, coincidiendo con otros autores⁷, y siendo el porcentaje encontrado similar al de la población general, en la que cerca de un 50% relata al menos un ET³¹. No encontramos tampoco ET estadísticamente más frecuentes en el grupo MC que en ME. Sin embargo, encontramos que haber sufrido violación es más frecuente en los pacientes con MR, suponiendo un 26% de los mismos. Este porcentaje es drásticamente superior al de la población general en nuestro país, donde estudios poblacionales muestran que la prevalencia de violencia sexual, que incluye acoso, abusos y violación, es de un 3,4% (en concreto

la prevalencia de violación un 0,4%) y que este es el ET con un mayor riesgo condicional de TEPT en mujeres (16,5%)³¹. En nuestro estudio, este evento ocurrió de media a una edad significativamente más precoz que el resto de los ET. Aunque no está clara la relación entre los ET y el riesgo de migraña, se sabe, que la vulnerabilidad a los efectos de un trauma es mayor a una edad temprana y parece existir una relación entre los ET en la infancia y el desarrollo de algunas psicopatologías y condiciones de dolor crónico en la edad adulta³². En esta línea, algunos estudios retrospectivos han encontrado una asociación entre los ET infantiles y el riesgo de migraña^{13,14}. Las mujeres migrañosas refieren ET (abusos físicos, psíquicos o sexuales, maltrato físico o psicológico, traumas familiares o domésticos) con mayor frecuencia que las no migrañosas y las puntuaciones en los cuestionarios de adversidad se correlacionan con la frecuencia de la migraña, siendo superiores en MC¹⁴.

En este trabajo, los pacientes que sufren TEPT en el último mes puntuaron más alto en las escalas de depresión, ansiedad y fatiga, y peor en las de calidad de vida, coincidiendo con lo encontrado por otros autores^{6,9}, excepto la fatiga, que no ha sido evaluada con anterioridad. En un trabajo que agrupó a los migrañosos según las constelaciones de comorbilidades que presentan, se observó que el grupo de pacientes que asocian ansiedad y depresión ha sufrido con mayor frecuencia abusos sexuales, físicos y emocionales, y este grupo es el que puntúa más alto en las escalas de discapacidad relacionada con la cefalea y peor en las de calidad de vida¹³. Por el contrario, en nuestro estudio, los pacientes con TEPT no tenían más días de cefalea ni puntuaron más alto en las escalas de discapacidad e impacto de la migraña, lo que indica, a la luz de nuestros resultados, que estos pacientes podrían sufrir mayor carga de enfermedad a expensas de más comorbilidades y afectación de la calidad

de vida, pero no a expensas de parámetros específicos de la migraña. No obstante, en nuestro estudio la frecuencia de la cefalea es una variable derivada del MIDAS, que está sujeta a un sesgo de recuerdo respecto a hacer un calendario y esto podría representar un sesgo a la hora de interpretar que no hay diferencias en la frecuencia de días de cefalea entre pacientes con y sin TEPT.

En la misma línea, no hemos encontrado tampoco diferencias en los niveles séricos interictales de CGRP, VIP y PACAP entre los pacientes con y sin TEPT, por lo que no parece existir un impacto directo del TEPT sobre potenciales biomarcadores de la migraña. No hay estudios previos que hayan evaluado las consecuencias del TEPT sobre los niveles de CGRP y VIP, mientras que sí se ha estudiado su relación con PACAP. Este es un péptido parasimpático que desempeña un papel clave en los circuitos neuronales que median la respuesta al estrés³³ y sus niveles plasmáticos han demostrado una correlación positiva con la severidad de los síntomas del TEPT en mujeres³⁴. A diferencia de este último trabajo, en nuestro estudio, aunque la muestra estuvo mayoritariamente formada por mujeres (91%), no se realizó un análisis estratificado según el sexo y el TEPT se evaluó de forma cualitativa (sí/no) y no cuantitativa, no observando diferencias en los niveles basales de PACAP.

En cuanto a los síntomas autonómicos craneales, encontramos que fueron más numerosos en los pacientes con TEPT. Algunos síntomas autonómicos, como el incremento del calor facial³⁵ y la variabilidad en la frecuencia cardiaca y la presión arterial, son habituales en el TEPT³³. Según reflejan nuestros resultados, es posible que estos pacientes presenten también más síntomas autonómicos craneales relacionados con la cefalea que los migrañosos sin TEPT. Sin embargo, esta clase de síntomas son ampliamente reconocidos también por los pacientes con MC³⁶, por lo que la sobrerrepresentación de MC en el grupo de TEPT en nuestro estudio (87%) podría sesgar este resultado. A favor de ello, los niveles séricos tanto de VIP, como de PACAP, péptidos parasimpáticos implicados en la regulación de la respuesta autonómica^{33,37}, se correlacionaron con la cantidad de síntomas autonómicos, pero no se encontraron elevados basalmente en el TEPT, mientras que sí lo estaban en la MC.

Este estudio cuenta con algunas limitaciones. 1) debido a la ausencia de un grupo control, los resultados se han comparado con las cifras de prevalencia de TEPT y ET encontradas en la población general sin migraña, que varían según el medio, y podrían no ser generalizables a la población de nuestra región; en cualquier caso, nuestros resultados son consistentes con los previamente publicados; 2) aunque podría existir un sesgo de participación que sobrestime las cifras de TEPT y ET, la evaluación retrospectiva de los ET está sujeta a un sesgo de recuerdo³², lo que podría compensar, al menos en parte, lo anterior; 3) el tamaño final de la muestra es pequeño, lo cual limita la interpretación de los resultados, no obstante, se han realizado algunas observaciones que sientan las bases para futuros estudios, y 4) en el análisis de los neuropéptidos séricos, son bien conocidas las dificultades metodológicas en la técnica de determinación³⁸, pero cabe destacar que se ha realizado un gran esfuerzo por minimizar los tiempos de procesamiento de las muestras y se han utilizado los mismos kits de ELISA empleados anteriormente por otros autores. Como punto fuerte de este

estudio, se debe destacar la obtención de una parte de la muestra en un centro de AP para evitar el sesgo de selección de los pacientes con migraña más severamente afectados que se atienden habitualmente en las Unidades de Cefaleas.

En conclusión, este estudio aporta nuevos datos que sugieren que el TEPT es frecuente en los pacientes con migraña, especialmente crónica, y que esta es una comorbilidad frecuente también en nuestro medio. En particular, hemos observado que el antecedente de violencia sexual es llamativamente frecuente en los pacientes con MR. La presencia de TEPT, aunque no modifica parámetros específicos de la migraña, impacta de forma negativa en el pronóstico de estos pacientes, al asociarse con más comorbilidades y peor calidad de vida, por lo que es preciso investigarlo y abordarlo de forma específica en la consulta de cefaleas. Estos resultados plantean la necesidad de realizar nuevos estudios, con un mayor tamaño muestral, que aclaren la relación entre el TEPT y los ET, y las formas más graves de migraña.

Financiación

Este trabajo ha recibido financiación del Instituto de Salud Carlos III, Madrid, (Beca FISS PI15/01285) y Fondos Privados del Instituto de Investigación Sanitaria IDIVAL, Santander.

Conflicto de intereses

Los autores de este manuscrito declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. GBD, 2017 Disease, Injury Incidence, Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Lond Engl*. 2018;392:1789–858.
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia Int J Headache*. 2018;38:1–211.
3. Adams AM, Serrano D, Buse DC, Reed ML, Marske V, Fanning KM, et al. The impact of chronic migraine: The Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study methods and baseline results. *Cephalalgia Int J Headache*. 2015;35:563–78.
4. Buse DC, Manack A, Serrano D, Turkel C, Lipton RB. Sociodemographic and comorbidity profiles of chronic migraine and episodic migraine sufferers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81:428–32.
5. Jette N, Patten S, Williams J, Becker W, Wiebe S. Comorbidity of migraine and psychiatric disorders — a national population-based study. *Headache*. 2008;48:501–16.
6. Peterlin BL, Tietjen GE, Brandes JL, Rubin SM, Drexler E, Lidicker JR, et al. Posttraumatic stress disorder in migraine. *Headache*. 2009;49:541–51.
7. Peterlin BL, Tietjen G, Meng S, Lidicker J, Bigal M. Post-traumatic stress disorder in episodic and chronic migraine. *Headache*. 2008;48:517–22.

8. Smitherman TA, Kolivas ED. Trauma exposure versus post-traumatic stress disorder: relative associations with migraine. *Headache*. 2013;53:775–86.
9. Rao AS, Scher AI, Vieira RVA, Merikangas KR, Metti AL, Peterlin BL. The impact of post-traumatic stress disorder on the burden of migraine: Results from the national comorbidity survey-replication. *Headache*. 2015;55:1323–41.
10. Pichot P, López-Ibor Aliño JJ, Valdés Miyar M. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales: DSM-IV. Barcelona: Masson;; 2001.
11. Breslau N, Kessler RC, Chilcoat HD, Schultz LR, Davis GC, Andreski P. Trauma and posttraumatic stress disorder in the community: The 1996 Detroit Area Survey of Trauma. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55:626–32.
12. Reynolds K, Pietrzak RH, Mackenzie CS, Chou KL, Sareen J. Post-traumatic stress disorder across the adult lifespan: Findings from a nationally representative survey. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry*. 2016;24:81–93.
13. Tietjen GE, Herial NA, Hardgrove J, Utley C, White L. Migraine comorbidity constellations. *Headache*. 2007;47:857–65.
14. Tietjen GE, Khubchandani J, Herial NA, Shah K. Adverse childhood experiences are associated with migraine and vascular biomarkers. *Headache*. 2012;52:920–9.
15. Lee S, Tsang A, von Korff M, de Graaf R, Benjet C, Haro JM, et al. Association of headache with childhood adversity and mental disorder: Cross-national study. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 2009;194:111–6.
16. Riesco N, Cernuda-Morollón E, Pascual J. Neuropeptides as a marker for chronic headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2017;21:18.
17. Sacco S, Braschinsky M, Ducros A, Lampl C, Little P, van den Brink AM, et al. European headache federation consensus on the definition of resistant and refractory migraine: Developed with the endorsement of the European Migraine & Headache Alliance (EMHA). *J Headache Pain*. 2020;21:76.
18. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*. 1998;59(Suppl 20):22–33 [quiz 34–57].
19. Davidson J, Smith R. Traumatic experiences in psychiatric outpatients. *J Trauma Stress*. 1990;3:459–75.
20. Bobes J, Calcedo-Barba A, García M, François M, Rico-Villademoros F, González MP, et al. [Evaluation of the psychometric properties of the Spanish version of 5 questionnaires for the evaluation of post-traumatic stress syndrome]. *Actas Esp Psiquiatr*. 2000;28:207–18.
21. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: Psychometric properties. *J Consult Clin Psychol*. 1988;56:893–7.
22. Richter P, Werner J, Heerlein A, Kraus A, Sauer H. On the validity of the Beck Depression Inventory. A review. *Psychopathology*. 1998;31:160–8.
23. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol*. 1989;46:1121–3.
24. Vilagut G, María Valderas J, Ferrer M, Garin O, López-García E, Alonso J. Interpretación de los cuestionarios de salud SF-36 y SF-12 en España: componentes físico y mental. *Med Clín (Barc)*. 2008;130:726–35.
25. Lipton RB, Stewart WF, Sawyer J, Edmeads JG. Clinical utility of an instrument assessing migraine disability: The Migraine Disability Assessment (MIDAS) questionnaire. *Headache*. 2001;41:854–61.
26. Kosinski M, Bayliss MS, Bjorner JB, Ware JE, Garber WH, Batenhorst A, et al. A six-item short-form survey for measuring headache impact: The HIT-6. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil*. 2003;12:963–74.
27. Pérez-Pereda S, Toriello-Suárez M, Ocejo-Vinyals G, Guiral-Foz S, Castillo-Obeso J, Montes-Gómez S, et al. Serum CGRP, VIP, and PACAP usefulness in migraine: A case-control study in chronic migraine patients in real clinical practice. *Mol Biol Rep*. 2020;47:7125–38.
28. Lipton RB, Silberstein SD. Why study the comorbidity of migraine? *Neurology*. 1994;44(10 Suppl 7):S4–5.
29. Dresler T, Caratozzolo S, Gulldolf K, Huhn J-I, Loiacono C, Niiberg-Pikksööt T, et al. Understanding the nature of psychiatric comorbidity in migraine: A systematic review focused on interactions and treatment implications. *J Headache Pain*. 2019;20:51.
30. Muse M. Stress-related, posttraumatic chronic pain syndrome: behavioral treatment approach. *Pain*. 1986;25:389–94.
31. Olaya B, Alonso J, Atwoli L, Kessler RC, Vilagut G, Haro JM. Association between traumatic events and post-traumatic stress disorder: Results from the ESEMeD-Spain study. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2015;24:172–83.
32. Sachs-Ericsson NJ, Sheffler JL, Stanley IH, Piazza JR, Preacher KJ. When emotional pain becomes physical: Adverse childhood experiences pain, and the role of mood and anxiety disorders. *J Clin Psychol*. 2017;73:1403–28.
33. King SB, Toufexis DJ, Hammack SE. Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP), stress, and sex hormones. *Stress Amst Neth*. 2017;20:465–75.
34. Ressler KJ, Mercer KB, Bradley B, Jovanovic T, Mahan A, Kerley K, et al. Post-traumatic stress disorder is associated with PACAP and the PAC1 receptor. *Nature*. 2011;470:492–7.
35. Di Giacinto A, Brunetti M, Sepede G, Ferretti A, Merla A. Thermal signature of fear conditioning in mild post traumatic stress disorder. *Neuroscience*. 2014;266:216–23.
36. Riesco N, Pérez-Alvarez AI, Verano L, García-Cabo C, Martínez-Ramos J, Sánchez-Lozano P, et al. Prevalence of cranial autonomic parasympathetic symptoms in chronic migraine: Usefulness of a new scale. *Cephalalgia Int J Headache*. 2016;36:346–50.
37. Riesco N, Cernuda-Morollón E, Martínez-Cambor P, Pérez-Alvarez AI, Verano L, García-Cabo C, et al. Relationship between serum levels of VIP, but not of CGRP, and cranial autonomic parasympathetic symptoms: A study in chronic migraine patients. *Cephalalgia Int J Headache*. 2017;37:823–7.
38. Edvinsson L, Ekman R, Goadsby PJ. Measurement of vasoactive neuropeptides in biological materials: Problems and pitfalls from 30 years of experience and novel future approaches. *Cephalalgia Int J Headache*. 2010;30:761–6.