

Alba Velázquez Benito

Esclerosis múltiple y cefaleas: aspectos clínicos, analíticos y radiológicos

Departamento
Medicina, Psiquiatría y Dermatología

Director/es
Íñiguez Martínez, Cristina
Santos Lasaosa, Sonia

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

ESCLEROSIS MÚLTIPLE Y CEFALEAS: ASPECTOS CLÍNICOS, ANALÍTICOS Y RADIOLÓGICOS

Autor

Alba Velázquez Benito

Director/es

Íñiguez Martínez, Cristina
Santos Lasaosa, Sonia

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Medicina, Psiquiatría y Dermatología

2016

ESCLEROSIS MÚLTIPLE Y CEFALEAS.
ASPECTOS CLÍNICOS, ANALÍTICOS Y RADIOLÓGICOS.



Universidad Zaragoza

Alba Velázquez Benito

Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología

Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza.

Dña. Cristina Iñiguez Martínez, Profesora Asociada del Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología de la Facultad de Medicina de Zaragoza y Facultativo Especialista de Área del Servicio de Neurología del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza, en calidad de directora de esta tesis.

Dña. Sonia Santos Lasaosa, Profesora Asociada del Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología de la Facultad de Medicina de Zaragoza y Facultativo Especialista de Área del Servicio de Neurología del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza, en calidad de directora de esta tesis.

HACEN CONSTAR QUE:

La tesis titulada “Esclerosis Múltiple y Cefaleas: aspectos clínicos, radiológicos y analíticos”, ha sido realizada por Dña. Alba Velázquez Benito, bajo su dirección, y reúne las condiciones necesarias para su presentación y defensa ante el tribunal correspondiente.

Dra. C. Iñiguez Martínez

Dra. S. Santos Lasaosa

Dña. A. Velázquez Benito

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de medicina, psiquiatría y cirugía



Universidad Zaragoza

**ESCLEROSIS MÚLTIPLE Y CEFALÉAS:
ASPECTOS CLÍNICOS, ANALÍTICOS Y RADIOLÓGICOS.**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR PRESENTADA POR
ALBA VELÁZQUEZ BENITO**

CONFLICTO DE INTERESES

La autora declara no tener ningún interés económico en la realización de esta tesis.

- A mis padres y a mi hermano, gracias por el amor y el apoyo constantes que me dais y gracias también por haber comprendido los sacrificios que exigen no solo esta tesis sino también mi profesión, sobre todo cuando implican pasar menos tiempo con vosotros.
- A Alberto, por su cariño y por ayudarme a mantener la confianza en mí misma durante la realización de esta tesis (¡lo hemos conseguido!).
- A Cristina Iñiguez y Sonia Santos, dos tutoras de tesis excelentes. Os agradezco de verdad la paciencia y los ánimos que me habéis dado a lo largo de estos meses.
- A las “neuronenas”, ellas saben quiénes son. Me acogisteis entre vosotras como una más y os lo agradeceré siempre.
- A Elena Bellosta, compañera de trabajo y amiga. Gracias por tus palabras de ánimo.
- A todos mis compañeros del servicio de Neurología del Hospital Clínico Lozano Blesa. En especial a Maite, gracias por ayudarme siempre en todo lo que necesito, al Dr. Mostacero, que confió en mí desde el principio y al Dr. López del Val, de quién tengo mi primer recuerdo relacionado con la neurología.
- A mis amigos, a todos ellos. En mayor o menor medida han contribuido a que esto saliera adelante y se lo agradezco.

***“Una vez descartado lo imposible, lo que queda,
por improbable que parezca, debe ser la verdad”***

Sir Arthur Conan Doyle. Médico y escritor británico.

***“Mientras el cerebro sea un misterio,
el universo continuará siendo un misterio”***

Santiago Ramón y Cajal. Histólogo y premio Nobel.

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

AG:	Acetato de Glatirámero
AZA:	Azatioprina
BHE:	Barrera Hemato-Encefálica
BNF:	Brain Neurotrophic Factor
BOC:	Bandas Oligoclonales
CIS:	Clinically Isolated Syndrome (Síndrome Clínico Aislado)
CMH:	Complejo Mayor de Histocompatibilidad
CT:	Cefalea tensional
DP:	Densidad protónica
EAE:	Encefalitis autoinmune experimental
EDSS:	Expanded Disability Status Scale
EM:	Esclerosis Múltiple
EM-RR:	Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente
EM-PP:	Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva
EM-SP:	Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva
FME:	Fármacos Modificadores de la Enfermedad
HADS:	Hospital Anxiety and Depression Scale
IFNβ:	Interferón Beta
HIT:	Headache Impact Test
IL:	Interleukina
LCR:	Líquido Cefalorraquídeo
MIDAS:	Migraine Disability Assessment
MC:	Migraña Crónica
NT:	Neuralgia del Trigémino
NTZ:	Natalizumab
RM:	Resonancia Magnética

SNC:	Sistema Nervioso Central
SNP:	Sistema Nervioso Periférico
SB:	Sustancia Blanca
SG:	Sustancia Gris
SF-36:	Short Form 36 Health Survey
TC:	Tomografía Computarizada
TNFα:	Factor de Necrosis Tumoral Alfa
TE:	Troncoencéfalo
VEB:	Virus Epstein Barr
VJC:	Virus de John Cunningham

ÍNDICE

1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	24
2. INTRODUCCIÓN: ESCLEROSIS MÚLTIPLE.....	28
2.1. Historia de la esclerosis múltiple	28
2.2. Epidemiología de la esclerosis múltiple	30
2.3. Aspectos clínicos.....	33
2.4. Patogenia	39
2.4.1. Inmunofisiopatología.....	39
2.4.2 Factores genéticos.....	42
2.4.3. Factores ambientales.....	43
2.5. Diagnóstico.....	49
2.6. Tratamiento	56
2.7. Esclerosis múltiple como factor de riesgo vascular	68
3. INTRODUCCIÓN: CEFALEAS.....	73
3.1. Clasificación internacional de las cefaleas.....	72
3.2. La migraña como factor de riesgo vascular	77
3.3. Cefaleas y esclerosis múltiple	79
3.3.1. Tipos de cefaleas	80
3.3.2. Correlación de la cefalea con datos clínicos y radiológicos	81
3.3.3. Correlación de la cefalea con el tratamiento de la esclerosis múltiple.....	86
4. INTRODUCCIÓN: CALIDAD DE VIDA.....	91
4.1. Calidad de vida en esclerosis múltiple	91
4.2. Calidad de vida en cefaleas.	95
5. OBJETIVOS	101
5.1. Objetivo principal	100
5.2. Objetivos secundarios	100
6. MATERIAL Y MÉTODOS.....	104
6.1. Diseño del estudio	104

6.2 Población a estudio.....	104
6.2.1. Identificación de los pacientes con esclerosis múltiple y cefalea.....	104
6.2.2. Identificación de los pacientes con cefalea.....	105
6.3. Instrumentos de medida	106
6.4. Variables a estudio.	111
6.4.1. Variables socio-demográficas.....	111
6.4.2. Variables clínicas analizadas en ambas muestras.....	111
6.4.3. Variables clínicas analizadas exclusivamente en la muestra de pacientes con esclerosis múltiple.	112
6.4.4. Variables analíticas.....	114
6.5. Desarrollo del estudio.....	115
6.6. Análisis estadístico.....	116
6.7. Consideraciones éticas	117
7. RESULTADOS	120
7.1. Análisis descriptivo del grupo de pacientes con esclerosis múltiple	120
7.1.1. Características socio-demográficas.	120
7.1.2. Características clínicas.	121
7.1.3. Tratamiento.....	123
7.1.4. Estado de salud.	125
7.1.5. Cefalea.....	128
7.1.6. Impacto de las cefaleas, calidad de vida, ansiedad y depresión.	129
7.2. Análisis comparativo de los pacientes con y sin esclerosis múltiple.	132
7.2.1. Características socio-demográficas.	132
7.2.2. Estado de salud.	134
7.2.3. Otros tratamientos	136
7.2.4. Análisis respecto al diagnóstico de cefalea.	137
7.2.5. Calidad de vida	140

7.3. Análisis comparativo entre pacientes con migraña .	141
7.3.1. Características sociodemográficas.	142
7.3.2. Estado de salud.	143
7.3.3. Tratamiento.....	145
7.3.4. Características de la migraña.....	146
7.3.5. Impacto de la migraña y calidad de vida.	146
7.4. Análisis de la discapacidad en pacientes con esclerosis múltiple y cefalea...	149
7.5. Análisis de la asociación entre los diversos tipos de cefalea y la presencia de lesiones infratentoriales según resonancia magnética .	150
7.6. Análisis de los diversos tipos de cefalea y el tratamiento de la esclerosis múltiple.....	151
8. DISCUSIÓN	154
8.1. Características sociodemográficas y clínicas de la muestra de pacientes con esclerosis múltiple y cefalea.....	154
8.2. Características de las cefaleas en pacientes con esclerosis múltiple.....	157
8.3. Calidad de vida en pacientes con EM y cefalea.	168
8.4. Datos analíticos.	173
8.5. Características radiológicas en los diversos tipos de cefalea.	176
8.6. Perspectivas futuras.....	178
9. CONCLUSIONES	183
10. BIBLIOGRAFÍA.....	187
11. ANEXOS	212
Anexo 1. Consentimiento informado y hoja de información al paciente.....	212
Anexo 2. Cuestionario MIDAS validado en español.	216
Anexo 3. Cuestionario HIT6 validado en español.	218
Anexo 4. Cuestionario HADS validado en español.	220
Anexo 5. Cuestionario SF-36 validado en español.	224
Anexo 6. Hoja de datos de los pacientes con esclerosis múltiple y cefalea.....	230

Anexo 7. Hoja de datos de los pacientes con cefalea.....	232
Anexo 8. Escala de discapacidad EDSS.....	234

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

La esclerosis múltiple es la primera causa de discapacidad no traumática en adultos jóvenes y tiene importantes implicaciones a nivel sanitario, económico y social.

Por otro lado, las cefaleas representan una de las principales quejas de la población. En concreto la migraña representa un gran impacto socio-económico.

Teniendo en cuenta la prevalencia y severidad de ambas patologías, así como su frecuencia en población adulta joven, son de interés todos aquellos estudios que profundicen en la relación entre ambas.

INTRODUCCIÓN:

ESCLEROSIS MÚLTIPLE

2. ESCLEROSIS MÚLTIPLE.

2.1. HISTORIA DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE.

Las primeras descripciones de la enfermedad a nivel anatómo-patológico se llevaron a cabo entre los años 1835 y 1842 (Moreira, 2002). Entonces, tanto Jean Cruveilhier como Jean-Martin Charcot, ambos profesores de la Universidad de París, descubrieron en una serie de necropsias la existencia de unas placas marronáceas a nivel del SNC.

De forma paralela en Londres, Robert Carswell observó unos hallazgos similares e incluso realizó las primeras ilustraciones (Rascol, 1982). Sin embargo, no fue Charcot el primero en acuñar el término “Sclérose en plaques” sino su compañero de investigación Edmé Felix Alfred Vulpain en 1866.



Figura 1. Edmé Felix Alfred Vulpain, quien acuñó por primera vez el término “Sclérose en plaques”.

Existen asimismo datos que hacen alusión a posibles casos de esclerosis múltiple (EM) en épocas anteriores, si bien es difícil asegurar el diagnóstico. Entre ellos está el relato de Medaer en 1979 sobre Lidwina de Schiedam, una joven de 16 años natural de Holanda que tras una caída accidental desarrolló un cuadro de más de 30 años de evolu-

ción consistente en pérdida de visión, dificultad para caminar, disfagia y diversos trastornos de la sensibilidad, llevándole a un estado de dependencia.



Figura 2. Caída de Santa Lidwina en el hielo. Dibujo extraído del libro “Vida de Lidwina”.

Otro de los casos descritos en la literatura, es el de Augustus Frederik D’Esté, nieto del rey Jorge III de Inglaterra. Douglas Firth describió en su diario en 1940 la evolución remitente-recurrente del paciente, con episodios de pérdida de visión o parálisis de un miembro.

A lo largo de la historia de la medicina, múltiples autores han contribuido a un mejor conocimiento de esta enfermedad, centrándose ya no solo en la descripción clínica sino en la elaboración de hipótesis etiológicas. Entre ellos, Pierre Marie en 1884, analizó el curso de la enfermedad distinguiendo diversas formas evolutivas así como los principales síndromes clínicos y postuló un posible empeoramiento de la enfermedad en relación a infecciones agudas. Esto fue refrendado posteriormente por William Gowers y James Samuel Risien Russell.

En cuanto a la etiología de la EM, desde Bullock en 1913, se han establecido multitud de hipótesis con un origen infeccioso involucrando una larga lista de virus y bacterias.

Sin embargo, no fue hasta 1935 cuando se evidenció el papel del sistema autoinmune en la EM (Rivers, 1935).

Descubriendo la historia de la EM en la literatura, podemos analizar también la evolución de la medicina, con los avances técnicos y terapéuticos que han contribuido a un mejor conocimiento de esta y otras enfermedades.

2.2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE.

La EM es una enfermedad inflamatoria desmielinizante del Sistema Nervioso Central (SNC) que afecta principalmente a personas entre la segunda y tercera década de la vida. La presentación en la edad pediátrica es poco frecuente así como a partir de los 60 años.

Tanto la prevalencia como la incidencia son variables en función de donde se realicen los estudios epidemiológicos, lo cual hace pensar que existen factores modificadores implicados que varían según la localización geográfica.

En las últimas revisiones hechas al respecto se sigue estableciendo una predominancia femenina (con una ratio en aumento) y una incidencia y prevalencia al alza.

Tal y como describió Kurtzke, una prevalencia de >30 casos por cada 100.000 habitantes define a una población como “de alta prevalencia de EM” (Kurtzke, 2000). Se han calificado así entre otros Europa, Israel, Canada, América del Norte, sudeste de Australia, Nueva Zelanda y el este de Rusia.

Dentro de Europa, las cifras son variables. Se han descrito prevalencias de 80/100.000 en Bélgica, 100/100.000 habitantes en la isla de Cerdeña ó 200/100.000 en zonas rurales

del sur de Finlandia. En los últimos años se ha constatado esa tendencia al alza en la prevalencia. Por ejemplo en Dinamarca gracias a su registro nacional de pacientes que data de 1956, se ha observado un aumento de prevalencia de 3,59 a 4,59/100.000 (Koch-Henriksen, 1999). De forma sorprendente, también se ha objetivado aumento en regiones previamente calificadas como “de bajo riesgo de EM” que actualmente se encuentran en un riesgo medio como Padua en Italia (Ranzato, 2003).

En España también encontramos variabilidad de datos tal y como se describe en la tabla de la página siguiente. Actualmente está en marcha un registro de nuevos casos en la comunidad de Cataluña dentro de un estudio epidemiológico más amplio denominado EPIDEMCAT que puede arrojar nuevos datos al respecto (Otero, 2010).

Respecto a la mortalidad, tanto la edad media al fallecimiento como la supervivencia media son variables según el estudio que se tome como referencia, aunque se ha estimado una supervivencia media de 33 años para las mujeres y 28 años para los hombres desde el diagnóstico (Rodríguez, 2014).

Se ha demostrado que un aumento de la discapacidad se asocia con mayor mortalidad (Leray, 2010) y que los pacientes con comienzo precoz de la enfermedad tienen mayor supervivencia (Confavreux, 2006). Existen pocos estudios concluyentes sobre la mortalidad de la EM, por lo que los datos al respecto deben ser valorados con precaución.

AUTOR	PERÍODO	REGIÓN	INCIDENCIA	PREVALENCIA
Sosa M	1973- 1983	Las Palmas	0,6	
Miró J	1976-1980	Cantabria	1,2	6
Fernández O	1986	Málaga		11
García JR	1989	Lanzarote		15
Antón E	1951-1987	Navarra	0,5	16
Fernández O	1989-1992	Velez-Málaga		53
Bufill E	1989-1994	Osona		58
Modrego P	1991-1996	Teruel	2,2	36
Uría D	1987-1994	Gijón	3,7	65
Benito J	1991-1996	Móstoles	3,8	43
Pina MA	1990-1996	Calatayud	2,6	58
Martín MR	1986-1987	Alcoy	2,9	17
Ruíz J	1980-1987	Salamanca- Zamora	1,4	44
Callén A	1988-1997	Costa de Ponent	2,9	48
Casquero P	1987-1996	Menorca	3,4	69
Tola M	1987-1996	Valladolid	3,4	69
Hernández M	1995-1998	La Palma	2,3	42
Mallada J	1986- 1997	Alcoy	2,8	41
Aladro Y	1998-2002	Las Palmas	4,1	74
Ares B	1998-2003	Santiago de Compostela	5,3	79
Carmona O	2001-2006	Alt Empurdá	5	64
Martín G	2002-2007	Terres de l'Ebre	4,8	72

Tabla 1. Principales estudios de prevalencia e incidencia de EM en España. Modificado de Otero; 2010.

2.3. ASPECTOS CLÍNICOS.

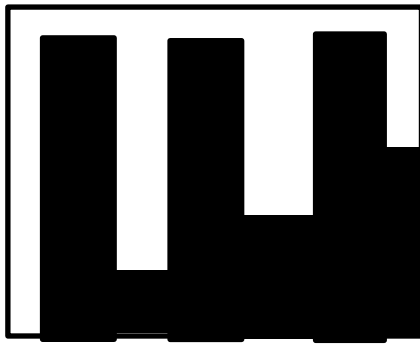
La EM es una enfermedad crónica que cursa en forma de brotes y cuyos síntomas pueden ser muy variados en función de la localización de la lesión.

Se denomina *brote* a aquel cuadro de disfunción neurológica atribuible a la EM, con duración de al menos 24 horas, siendo necesario un mes de diferencia entre brotes para poder diferenciarlos.

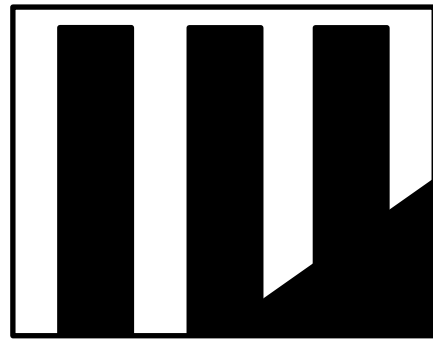
La forma en que evoluciona la clínica de la EM condiciona diversos subtipos de enfermedad, que aunque siguen vigentes hoy en día, han sufrido algunas modificaciones haciendo sobre todo énfasis en la actividad de la enfermedad de acuerdo a criterios clínicos y radiológicos (Lublin, 2014).

- El *síndrome clínico aislado* (de las siglas inglesas en inglés *Clinical Isolated Syndrome* o *CIS*) se define como un primer evento de disfunción del SNC con síntomas que varían desde una Neuritis Óptica (NO), síntomas sensitivos o motores, afectación de tronco-encéfalo (TE) , cerebelo o médula.
- La forma más frecuente al inicio de la EM es la *remitente-recurrente* (*EM RR*), que cursa en forma de brotes (con recuperación total o grados de discapacidad residual variable) y afecta sobre todo a mujeres.
- Las *formas progresivas* se diferencian en la actualidad básicamente en el punto de inicio de las mismas, es decir, desde un brote inicial (*EM tipo Secundaria Progresiva* o *SP*) o desde un empeoramiento mantenido sin brotes (*EM tipo Primaria Progresiva* o *PP*).

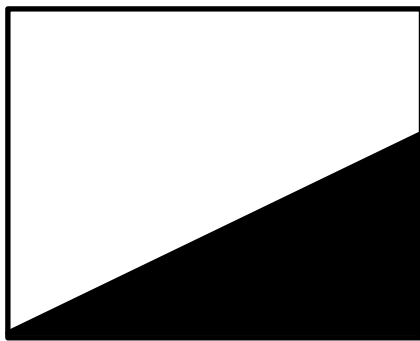
Todos estos subtipos a su vez, se dividen hoy en día en formas activas o no activas, haciendo con esto referencia a la presencia de nuevas lesiones en la Resonancia Magnética (RM) o a lesiones con captación de gadolinio (Gd).



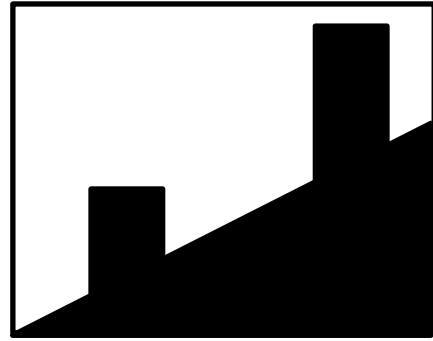
EM RR



EM SP



EM PP



EM PR

Figura 3. Esquemas representativos de los subtipos “clásicos” de la EM.

Parece que existe mayor riesgo de conversión a EM en pacientes que presentan un CIS con edad inferior a 30 años de hasta un 20% (Alroughani, 2012). También la carga lesional en RM en el momento del debut representa un factor de riesgo independiente para conversión a EM (más de 9 lesiones en T2).

Por otro lado, el tiempo en el que esos pacientes desarrollan una EM es variable, con una media en torno a 10 meses.

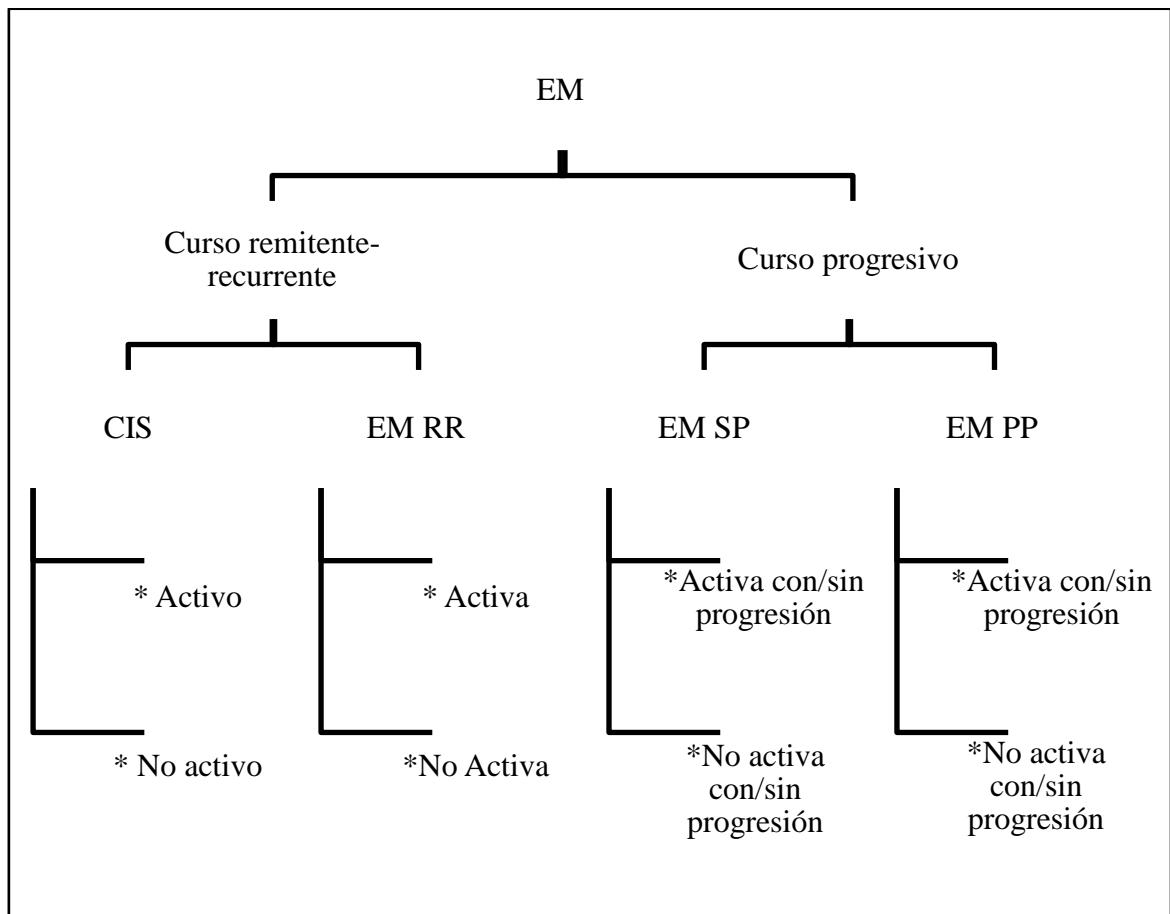


Figura 4. Fenotipos actuales de la EM. Modificado de Lublin, 2014.

A continuación, se describen los principales signos y síntomas que pueden aparecer a lo largo del desarrollo de esta enfermedad (Romero, 2007).

- **SÍNTOMAS SENSITIVOS**

Suelen ser los más frecuentes y aunque no dejan secuelas a nivel funcional, pueden evolucionar a dolor neuropático crónico.

- **SINTOMAS MOTORES**

La debilidad asociada a la EM suele aparecer de forma insidiosa, solos o asociados a otro tipo de síntomas. Condiciona las secuelas más discapacitantes.

- SÍNTOMAS VISUALES

La *NO* asocia una pérdida visual progresiva de intensidad variable que suele ser monocular. Se acompaña de discromatopsia, nictalopía y frecuentemente de dolor periocular en relación a los movimientos.

La *diplopía* cuando se presenta es binocular y puede ser horizontal o vertical. La causa más frecuente de diplopía es la Oftalmoplejía Internuclear (OIN) aunque puede existir una OIN bilateral o paresias aisladas de otros nervios oculomotores.

- OTROS SÍNTOMAS

- *Ataxia, disdiadococinesia, vértigo*: Cuando la desmielinización afecta a las vías aferentes o eferentes del cerebelo, el paciente puede presentar dismetría y/o inestabilidad de la marcha. Si la lesión está localizada a nivel cerebeloso, el paciente también puede tener temblor asociado. El síndrome vertiginoso con semiología vestibular también puede ser un síntoma de EM cuando las lesiones se localizan en diversos niveles en cerebelo (pedúnculo cerebeloso inferior y medio) y troncoencéfalo (tegmento pontino posterior o región intrapontina del VII par craneal).
- *Fatiga*: Uno de los síntomas más relacionados con el empeoramiento de la calidad de vida en la EM. Se describe como debilidad o agotamiento generalizado.
- *Manifestaciones psiquiátricas*: Incluyen labilidad emocional, trastornos del ánimo e incluso conductas de desinhibición y trastornos de la percepción. Ciertas localizaciones se asocian con sintomatología concreta como las lesiones en lóbulo temporal con la psicosis aguda así como ciertos fármacos que pueden producirlos/agravarlos.
- *Deterioro cognitivo*: La disfunción cognitiva en la EM puede estar presente desde el principio aunque es menos frecuente que en otras enfermedades neurológicas crónicas. Existen baterías neuropsicológicas que examinan este deterioro (BRB-N, MACFIMS y BICAMS entre otras). Parece que no solo el daño directo a la sustan-

cia blanca (SB) y sustancia gris (SG) es el responsable del deterioro, sino también la condición personal y social del paciente. No existen alternativas terapéuticas específicas al respecto, por lo que el énfasis está en las terapias de estimulación cognitiva así como en el desarrollo de fármacos modificadores de la enfermedad (FME) que generen mecanismos de neuroprotección (Silanes, 2014).

- *Trastornos del movimiento:* El más frecuente de todos es el temblor. La etiología es variada aunque el daño cerebeloso parece ser una constante en todos los casos. Suele ser un temblor postural o de acción que afecta a miembros superiores y puede ampliarse a la cabeza, cuello e incluso cuerdas vocales o tronco. Suele ser leve pero en ciertos casos es tan severo que condiciona la funcionalidad del paciente. Las alternativas terapéuticas suelen fallar en el tratamiento de este tipo de temblor. (Bermejo, 2014). Otros trastornos del movimiento como parkinsonismo, corea, balismo, espasmo hemifacial o distonía, son poco frecuentes.
- *Epilepsia:* Las crisis epilépticas pueden aparecer durante la evolución de la EM pero no es frecuente que sean la forma de inicio. Además se ha descrito un riesgo mayor en pacientes con EM que en la población general. (Bermejo, 2014).
- *Síntomas paroxísticos:* Son síntomas de breve duración, repetición variable y que no constituyen por sí un brote. Incluyen episodios autolimitados de ataxia, disartria, espasmos tónicos, diplopía transitoria ó síntomas sensitivos transitorios. El tratamiento más utilizado es la carbamazepina, con buena respuesta en general.

La neuralgia del trigémino (NT) se incluye dentro de este grupo de síntomas, aunque se describe con más detalle en el apartado de Cefaleas y EM.

- *Alteración esfinteriana. Disfunción sexual:* El esfínter urinario es el que más se afecta en forma de incontinencia, nicturia o urgencia miccional mientras que la incontinencia fecal es infrecuente. En cuanto a la disfunción sexual, afecta a ambos

sexos, tiene una etiología multifactorial y puede presentarse como disminución de la libido, disfunción eréctil, hipoorgasmia-anorgasmia.

- *Espasticidad*: La espasticidad provoca un aumento del tono muscular que es percibido por el paciente como rigidez constante con episodios de dolor asociado. Interfiere en la vida diaria de los pacientes, afectando no solo a la marcha sino también al control esfinteriano. En la exploración clínica se encuentra resistencia al movimiento pasivo de los miembros afectados que aumenta con la velocidad del mismo; espasmos flexores, extensores y aductores; hiperactividad de los reflejos tendinosos y reflejos cutáneo plantares en extensión o clonus aquileo.
- *Dolor*: Es un síntoma infradiagnosticado en la EM y que tiene un gran impacto en los pacientes. Su prevalencia es variable y su fisiopatología poco conocida. El dolor neuropático no es el único que padecen estos pacientes. Existen diferentes clasificaciones respecto al dolor en la EM. El *dolor neuropático central continuo* condiciona una hipersensibilidad al frío y a la presión en estos pacientes que empeora con la actividad física, lo que empeora su situación funcional (Bermejo, 2014). La NT en cambio es un subtipo de *dolor neuropático central intermitente*, que algunos autores consideran como un síntoma paroxístico al igual que el signo de Lhermitte.

2.4. PATOGENIA.

La EM es una enfermedad con patogenia aún desconocida. Existe consenso sobre el origen multifactorial de la misma, en el que concurren varios aspectos como son la herencia genética seguida de la influencia medioambiental (Compston, 2008).

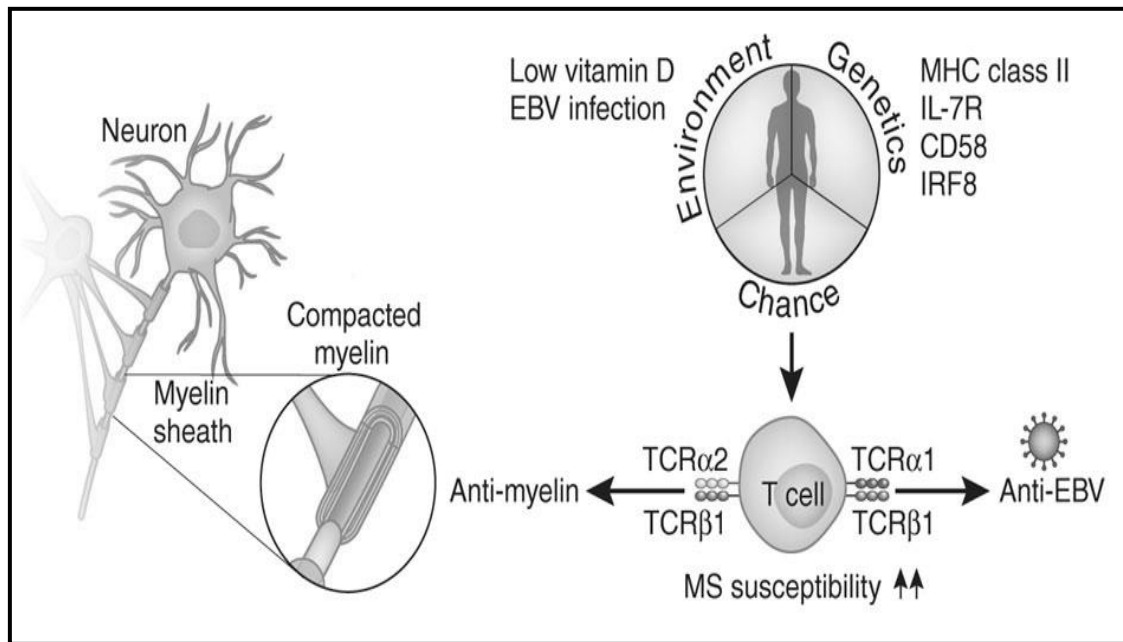


Figura 5. Los diversos mecanismos implicados hasta el momento en la patogenia de la EM son: predisposición genética asociada a factores ambientales, una alteración de la inmunidad humoral y celular y la consecuente desmielinización y daño axonal. Tomado de Ransohoff, 2010.

2.4.1. INMUNOFISIOPATOLOGÍA.

El sistema inmunitario juega un rol fundamental en el desarrollo de esta enfermedad. Además, a pesar de lo que se pensaba previamente, el daño no solo se localiza en la sustancia blanca sino que también afecta a sustancia gris. La historia natural de la EM también parece asociarse a diferentes mecanismos patogénicos a nivel celular, sin embargo existen diversas hipótesis sobre la patogenia de esta enfermedad (Sánchez Ramón, Fernández O;2007).

Los fenómenos que se asocian a la EM incluyen la ruptura de la barrera hematoencefálica (BHE), desmielinización, daño axonal y desarrollo de infiltrados inflamatorios formados por linfocitos T autorreactivos, macrófagos, células endoteliales y astrocitos (Hernández, 2013).

Esto se ha podido estudiar mejor mediante el desarrollo del modelo animal de la Encefalitis Autoinmune Experimental (EAE) , que ha permitido identificar moléculas proinflamatorias como el RORC, AHR y el papel concreto de las interleukinas (IL) IL-12 y IL-23 (Robinson, 2014). En la EAE, se han utilizado como antígenos proteínicos la proteína básica de la mielina (PBM), la proteína proteolipídica (PLP) ó la glicoproteína oligodendrocítica de la mielina (MOG) entre otros.

Respecto a la respuesta inmune producida en la EM, las células que se han relacionado en mayor medida con el daño que se produce en los brotes son los linfocitos T CD4+.

Las moléculas VCAM-1/CD106 e ICAM-1/CD-54 son moléculas de expresión endotelial que ayudan a la adhesión (vascular o intracelular) y que aumentan su expresión gracias a la IL1 y al factor de necrosis tumoral (del inglés Tumoral Necrosis Factor ó TNF). Cuando se unen a ligandos como ciertos antígenos linfocitarios, permiten el paso de linfocitos T mediante la deformación previa de la célula. Tras atravesar la barrera BHE, estos linfocitos buscarían la célula presentadora del antígeno responsable de la EM (todavía desconocido) y se unirían a él o a proteínas mielínicas con mimetismo molecular, desarrollando una cascada de respuestas autoinmunes. Esta es la llamada teoría del “epitope spreading”, que plantea un aumento puntual de dianas en el SNC, no solo en la EM sino en otras patologías autoinmunes. (Vanderlugt, 2002).

El proceso que ocurre una vez que los linfocitos T “encuentran el antígeno” es la llamada diferenciación, en la cual los denominados linfocitos T” helper” o colaboradores tipo 1 (Th1) reaccionan ante el estímulo de la IL 12 generando IFN γ , IL2 y TNF α ,

mientras que los Th2 estimulados por la IL17 generan sustancias como el TNF α , IL21, IL22, etc. (Szabo, 2003; Korn, 2009).

A través de estas sustancias no solo actúan en otras células, produciendo un daño directo, sino que favorecen la activación de otras como por ejemplo macrófagos, microglía, linfocitos B o astrocitos.

Los linfocitos Th2 por el contrario, estimulan la producción de citoquinas antiinflamatorias y estas a su vez de células T reguladores, siendo un mecanismo “natural” de regulación de la respuesta inmune. En la EM, esta compensación se rompe a favor de las citoquinas proinflamatorias.

Este mecanismo mediado por linfocitos T es el más aceptado aunque se han descrito otros como la oligodentropatía secundaria y la desmielinización progresiva con pérdida de oligodendrocitos.

Otras células que estarían implicadas son los linfocitos T CD8+, células citotóxicas que superan en número a los CD4 y que reconocen antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) tipo I (presente en todas las células del SNC). Se han relacionado más con el daño axonal, al contrario que los T CD4+. Tienen un alto poder citotóxico, tanto por la secreción de granzimas como por la de la molécula Fas Ligando, de hecho se ha observado que inducen la muerte neuronal en cultivos celulares (Giuliani, 2003).

Otras células, como los linfocitos B, participan a través de la producción de sustancias proinflamatorias o bien como presentadoras de antígenos mientras que la microglía, una vez activada por linfocitos Th1-Th17, libera quimiocinas con capacidad de dañar la BHE.

Los astrocitos por su parte, representan al mayor número de células gliales del SNC. Tiene una gran capacidad de diferenciación y son los principales “controladores” del

buen funcionamiento de la BHE (Brosnan, 2013). Parece ser ahí donde tienen su participación en la patogenia de la EM, ya que se ha observado un daño significativo en estas células alrededor de lesiones desmielinizantes típicas. Además, del mismo modo que el resto de tipos celulares, los astrocitos son capaces de segregar sustancias tóxicas y proinflamatorias como quimiocinas tóxicas, glutamato, óxido nítrico y $\text{TNF}\alpha$, generando un aumento del estrés oxidativo con hipoxia celular en los oligodendrocitos, lo que favorece el daño a nivel axonal (Leray, 2010).

2.4.2. FACTORES GENÉTICOS.

Se han descrito grados de agregación familiares variables según los estudios, que pueden llegar a un 20% en la población europea con diagnóstico de EM. Todo esto llevó a pensar que existía una herencia genética necesaria para que los individuos desarrollaran EM aunque sin tanta influencia como en otras enfermedades neurodegenerativas.

Fue en 1972 cuando se identificó el primer locus “de riesgo” para el desarrollo de EM: el complejo mayor de CMH localizado en el cromosoma 6p21.32 que continúa teniendo validez hoy en día (Bertrams, 1972).

Desde entonces se han publicado más estudios al respecto incluyendo más de cien genes, si bien no fue hasta 2007 cuando Gregory y colaboradores publicaron sus resultados acerca del gen que codifica el receptor alfa de la IL7 (Gregory, 2007).

Éste se postula también como un importante gen “de riesgo” en el desarrollo de EM, como se confirma en varios estudios basados en la agregación familiar así como en algunos de casos-control.

En 2011, el International Multiple Sclerosis Genetics Consortium analizó más de 9000 genomas procedentes de casos de 15 países diferentes e identificaron hasta 29 loci de

riesgo para desarrollo de EM (Sawcer, 2011). Asimismo, la sobreexpresión de ciertos genes relacionados con la inmunidad en el genoma de estos pacientes se relacionó con la activación de linfocitos Th.

Otros estudios realizados sobre el genoma en otras enfermedades neurológicas como la enfermedad de Parkinson, la Esclerosis Lateral Amiotrófica o la Demencia Fronto-Temporal, no relacionan los loci de riesgo con los descritos en la EM (Lill, 2011). Sin embargo, sí que parece que “se comparten” algunos de estos genes con otras enfermedades sistémicas autoinmunes (Yun, 2015).

El desarrollo de las técnicas utilizadas en la investigación genética así como la realización de más estudios en un futuro, podrían ayudar a comprender de mejor manera la genética implicada en la patogenia de esta enfermedad.

2.4.3. FACTORES AMBIENTALES.

No solo la herencia genética está implicada en el desarrollo de la EM. Si bien ésta es la primera causa identificada, deben coexistir con una serie de factores medioambientales infecciosos, tóxicos y dietéticos para el desarrollo de la misma (Goldberg, 1974).

- **VITAMINA D**

La vitamina D o calciferol es una vitamina liposoluble que actúa como antiinflamatoria en el SNC. Desde hace tiempo ha sido objeto de estudio el hecho de que la exposición solar estuviera relacionada con la aparición de la EM (Ascherio, 2010). Existen evidencias científicas que asocian niveles bajos de vitamina D con un mayor riesgo de desarrollo de la enfermedad, pero esto ha sido obtenido mediante estudios observacionales. En

estudios de intervención los datos no han sido tan claros (Pozuelo-Moyano, 2013). Esta relación no tiene solo implicaciones a la hora de corregir dichos niveles en pacientes ya enfermos, sino a la hora de plantear estrategias que tengan como objetivo la salud pública y la prevención sanitaria.

Tener niveles bajos de vitamina D no solo se relaciona con factores ambientales (latitudes elevadas, variabilidad estacional, niveles de ozono en atmósfera) sino con la producción de melanina a nivel cutáneo. De hecho, en estudios comparativos entre enfermos de diferentes etnias, se describen niveles más bajos de vitamina D en la raza negra y sin embargo un menor riesgo de desarrollo de EM (Kurtzke, 1979; Munger, 2007). Dicha contradicción se basaría en el posible mecanismo genético protector en esta raza, aunque todavía está sin determinar.

En un estudio reciente llevado a cabo en 24 pacientes con EM, se intentó evaluar el valor pronóstico de dos proteínas de unión de la vitamina D (D vitamine binding proteins ó DBP). En una monitorización a 5 años, niveles bajos se asociaron a formas progresivas por lo que los autores lo postulan como un posible marcador pronóstico (Perga, 2015).

Teniendo en cuenta lo expuesto previamente, no existe consenso sobre el uso de la vitamina D como tratamiento en pacientes con EM.

Por otro lado, tampoco está clara la asociación entre vitamina D y dolor, aunque se han descrito casos de deficiencia de dicha vitamina asociado a dolor crónico. Turner y colaboradores describieron una alta prevalencia (en torno al 26%) en poblaciones de pacientes con dolor crónico (Turner, 2008).

La deficiencia de vitamina D puede manifestarse como patologías concretas (raquitismo, osteomalacia) o bien como asociación a otras enfermedades. Existen casos

publicados de pacientes afectadas por migraña con niveles bajos de vitamina D que presentaron mejoría tras administración oral de suplementos (Thys-Jacobs, 1994).

Sin embargo, no es hasta 2008 cuando se realiza un estudio más amplio valorando la prevalencia del déficit de vitamina D en una población de pacientes afectados por migraña. En este caso, Mottaghi encontró que hasta un 40,7% de los pacientes tenían niveles insuficientes de vitamina D en sangre. Se demostró relación estadísticamente significativa entre niveles bajos de vitamina D y mayor frecuencia de la migraña, aunque no se pudo relacionar con la severidad del dolor (Mottaghi, 2013).

Pese a estos datos, no se conoce todavía el mecanismo por el que dicha vitamina participa en la generación o cronificación de las cefaleas. Se ha planteado un metabolismo anormal del magnesio en el caso de las cefaleas tensionales (Prakash, 2009). A nivel experimental se ha demostrado la presencia a nivel de hipotálamo tanto de receptores de vitamina D como de enzima 1-alfa-hidroxilasa como de proteína de unión a vitamina D, siendo esta una posible vía de estudio en un futuro.

No obstante los estudios al respecto no ofrecen conclusiones definitivas por lo que no se recomienda analizar de forma rutinaria los niveles de vitamina D en pacientes con migraña (Lippi, 2014).

- INFECCIONES

La hipótesis del origen infeccioso de la EM es controvertida. Existen publicaciones desde principios del siglo XX en las que se describen desde la “inoculación” de la EM de animales al ser humano hasta la posible implicación del *Treponema pallidum* (Steiner, 1952; Johnson, 1994), el “falso virus” *Spherula spiralis*, virus Herpes Simple, Parainfluenzavirus, ciertos retrovirus e incluso Citomegalovirus. Tampoco se ha podido evidenciar una relación con la infección por *Borrelia burgdorferi* (Lana-Peixoto, 1994).

Sin duda, es el Virus Epstein Barr (VEB) el que más se ha relacionado con esta enfermedad. La seronegatividad a dicho virus es más frecuente en controles que en pacientes afectados por EM, lo cual podría apoyar esta relación (Almohmeed, 2013).

No obstante, existen diversos anticuerpos antiVEB estudiados al respecto, siendo el antiEBNA y el antiVCA-Ig los únicos que ha mostrado significación estadística (Santiago, 2010). Hay que remarcar que los principales estudios hechos muestran diferencias metodológicas relevantes por lo que los resultados no son comparables.

De cualquier modo, no se ha podido establecer una hipótesis válida sobre la participación del VEB en la patogenia de la EM. Teniendo en cuenta la elevada prevalencia de infecciones víricas en población adulta en general, se podría plantear que este virus participa como “activador” en pacientes con predisposición genética previa, del mismo modo que lo comentado previamente con la vitamina D.

- TABAQUISMO

El tabaquismo se define como una enfermedad crónica sistémica que pertenece al grupo de las adicciones. Se clasifica como trastorno mental en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM IV) y en la Clasificación Internacional de Enfermedades (OE-10) de la Organización Mundial de la Salud (OMS), con criterios diagnósticos similares a otras adicciones (Bello, 2009).

Existen múltiples estudios que han analizado la relación entre tabaco y EM. Sí se ha confirmado un mayor riesgo de desarrollo de EM en pacientes que habían fumado en algún momento a lo largo de su vida o bien aquellos de continuaban fumando en el momento del estudio con una Odds Ratio (OR) del 1,5%-1,8% (Rodríguez Regal, 2009; Hedström, 2009). En otros estudios se describe también mayor relación con pacientes

exfumadores y varones, aunque esto último podría justificarse por la mayor prevalencia de tabaquismo en población masculina (Koch, 2007).

El efecto del tabaco en la progresión de la discapacidad es controvertido. Sin embargo, sí hay descrita una relación entre mayores puntuaciones de EDSS entre pacientes fumadores/exfumadores (Hedström, 2009). Del mismo modo, se ha asociado el tabaquismo en pacientes con EM a una aparición de lesiones en T2 mayor que en grupos de pacientes no fumadores. Los diferentes componentes del tabaco actuarían como potenciadores del daño axonal, de la desmielinización o bien influyendo de forma indirecta en el sistema inmune. No obstante la patogenia a este nivel es aún desconocida.

- OTROS FACTORES

La *dieta* ha sido también objeto de análisis. No se ha encontrado relación con el consumo de leche de vaca, leche materna, alcohol, dietas hipocalóricas o dietas ricas en sustancias antioxidantes (Pozuelo-Moyano, 2014). Hacen falta estudios mejor estructurados, en poblaciones con una buena situación nutricional de base, para poder estudiar mejor la influencia de la dieta.

No existen por lo tanto evidencias científicas para poder recomendar una dieta en concreto, por lo que a los pacientes se les debe aconsejar una dieta completa y equilibrada.

2.5. DIAGNÓSTICO.

El diagnóstico de la EM es clínico aunque apoyado en pruebas complementarias. Sin embargo, lo primero que hay que tener en cuenta es que existen patologías que pueden simular una EM (“clinical mimics”) y que deben ser valoradas cuando se haga el diagnóstico (Miller, 2008). Existen datos asociados que pueden hacer sospechar que el cuadro clínico no es una EM o que al menos existe otra patología que debe ser valorada. Estos forman las llamadas *banderas rojas* (“red flags”) que incluyen desde lesiones en órganos (corazón, riñón) a lesiones cutáneas (livedo reticularis, úlceras en mucosas), características de la neuroimagen e incluso datos neurológicos atípicos (Shaw, 2009).

<i>GENÉTICAS</i> <ul style="list-style-type: none">• Adrenoleucodistrofia• Enfermedad de Wilson• Enfermedades por depósito lisosomal• Déficits mitocondriales	<i>TÓXICAS</i> <ul style="list-style-type: none">• Leucoencefalopatía tras quimioterapia• Toxicidad por radiación• Intoxicación por tricloroetileno o por óxido nitroso• Mielinolisis central pontina
<i>INFECCIONES</i> <ul style="list-style-type: none">• Bacterianas (enfermedad de Lyme, Brucelosis, sífilis)• Víricas (VEB, VHS, VVZ, VIH, JC)	<i>VASCULARES</i> <ul style="list-style-type: none">• Síndrome antifosfolípido• Vasculitis del SNC• CADASIL• Embolia cerebral múltiple• Enfermedad de Eales• Leucoencefalopatía de Biswanger

Tabla 2 (I). Principales enfermedades que forman parte del diagnóstico diferencial de la EM. Modificado de Coyle, 2006.

<i>ALTERACIONES METABÓLICAS</i> <ul style="list-style-type: none"> • Déficit de folato, cobalamina, • Déficit de vitamina E. 	<i>ANOMALÍAS ESTRUCTURALES</i> <ul style="list-style-type: none"> • Aracnoiditis; malformaciones vasculares • Malformación de Arnold-Chiari • Siringomielia
<i>INFLAMATORIAS</i> <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de Behcet • Enfermedad del colágeno • Sarcoidosis 	<i>NEOPLÁSICAS</i> <ul style="list-style-type: none"> • Encefalitis paraneoplásica • Tumor primario del SNC o metástasis • Linfoma primario del SNC
<i>OTRAS</i> <ul style="list-style-type: none"> • Histiocitosis; Infarto migrañoso; Neuropatías periféricas; Leucoencefalopatía reversible 	<i>ALTERACIONES PSIQUIÁTRICAS</i> <ul style="list-style-type: none"> • Trastorno somatomorfo; psicosis; trastornos de ansiedad y depresión.

Tabla 2 (II). Principales enfermedades que forman parte del diagnóstico diferencial de la EM. Modificado de Coyle, 2006.

Criterios diagnósticos

En cuanto al diagnóstico de EM como tal, los primeros criterios que se utilizaron fueron los de Poser. Estos utilizaban tanto la clínica como pruebas complementarias (potenciales evocados, neuroimagen e inmunología en LCR) y establecían el diagnóstico mediante grados de probabilidad. Sin embargo, puesto que se trata de una enfermedad con curso progresivo, el objetivo es el diagnóstico lo antes posible. Por ello de forma paralela al avance en la neuroimagen, los criterios diagnósticos también han sido modificados.

En el año 2001, McDonald elaboró otros criterios diagnósticos incluyendo la RM y planteando los términos de diseminación en tiempo (DIT) y en espacio (DIS). Estos han sido revisados en varias ocasiones, la última en 2010, haciendo especial énfasis en su aplicación en los casos de CIS para un diagnóstico precoz (Polman, 2011).

En su versión de 2005, era preciso demostrar la DIS o DIT en pacientes con: 2 brotes y una única lesión; 1 brote y dos lesiones; 1 brote con una lesión única; formas primarias progresivas.

REVISIÓN 2005	REVISIÓN 2010
Al menos 3 de los 4 criterios de Barkof/Tintoré	Al menos 1 lesión en 2 de estas 4 áreas del SNC
<ul style="list-style-type: none"> • 9 lesiones en T2 o una con captación de gadolinio • Al menos 1 lesión yuxtacortical • Al menos 1 lesión infratentorial • Al menos 3 lesiones periventriculares 	<ul style="list-style-type: none"> • Periventricular • Yuxtacortical • Infratentorial • Médula espinal

Tabla 3. Diseminación en tiempo. Criterios de McDonald revisados.

REVISIÓN 2005	REVISIÓN 2010
<ul style="list-style-type: none"> • Lesión con captación de gadolinio con localización diferente a la que justifica el brote actual (mínimo 3 meses después) • Lesión en T2 de aparición posterior al último brote (mínimo 30 días) 	<ul style="list-style-type: none"> • Una nueva lesión en T2 y/o al menos una lesión que capte gadolinio en el seguimiento con RM (sin tiempo mínimo desde la última RM). • Nuevas lesiones asintomáticas con captación de gadolinio

Tabla 4. Diseminación en espacio. Criterios de McDonald revisados.

Pruebas diagnósticas

▪ Resonancia Magnética

Es la prueba complementaria que se debería realizar en primer lugar cuando se plantea un diagnóstico de EM. No obstante, hay que tener en cuenta que puede resultar normal en algunos pacientes. Tal y como aconsejan Rovira y Tintoré, se recomiendan equipos de alto campo entre 1,5-3 Teslas (Rovira, 2010).

En cuanto a las secuencias, en función de la localización de las lesiones hay algunas más sensibles: secuencias de densidad protónica (DP) y T2 de doble eco para lesiones en cuerpo calloso y yuxtacorticales; secuencias “spin echo” ponderadas en T2 para lesiones medulares o secuencias fast ponderadas en DP y T2 para una mayor rapidez. La técnica de reposicionamiento debe ser simple de aplicar para unificar estudios y poder llevar a cabo una buena comparación. El contraste es un complemento para valorar la actividad de la EM. Las lesiones con captación de Gd en T1 se corresponderán con lesiones hiperintensas en T2 sobre todo a nivel infratentorial (a nivel supratentorial no es imprescindible). No obstante, las lesiones “activas” en T2 se deben valorar de forma cautelosa, teniendo en cuenta que lesiones de hiperseñal inespecífica también pueden conllevar falsos positivos.

Existen además datos morfológicos que ayudan a diferenciar y definir lesiones asociadas a la EM (ver tabla 5), mientras que la espectroscopía se recomienda como complemento en aquellos casos de diagnóstico dudoso.

DENOMINACIÓN	CARACTERÍSTICAS
<i>Lesiones subcorticales</i>	Sustancia blanca sin contacto con cortex ni ventrículos.
<i>Lesiones yuxtacorticales</i>	Afectan a las fibras en U en sustancia blanca o sustancia gris.
<i>Lesiones periventriculares</i>	Contactan con ventrículos laterales o tercer ventrículo.
<i>Lesiones de cuerpo calloso</i>	Lesiones focales en los dos tercios medios del cuerpo calloso.
<i>Lesiones talámicas o en ganglios basales</i>	Situadas en los núcleos grises.
<i>Lesiones infratentoriales</i>	Situadas en troncoencéfalo o cerebelo.
<i>Lesiones ovoideas (dedos de Dawson)</i>	Lesiones perpendiculares a paredes ventriculares (espacios perivenulares).
<i>Lesiones de gran tamaño</i>	Diámetro mínimo de 6 mm.
<i>Agujeros negros</i>	Hiperintensas en T2 e hipointensas en T1, sin realce tras administración de gadolinio.
<i>Lesiones pseudotumorales</i>	Gran tamaño (varios cms) y actividad demostrada por captación de Gd.
<i>“Dirty white matter”</i>	Lesiones focales o difusas en sustancia blanca profunda, de al menos 10 mm y con discreta hiperseñal en T2.
<i>Lesiones medulares</i>	Extensión menor a 2 cuerpos vertebrales en dirección craneocaudal, sin tumefacción importante asociada y con hiperintensidad en T2.

Tabla 5. Morfología de las lesiones en RM. Modificado de Rovira; 2010.

- **Líquido cefalorraquídeo**

El análisis del LCR complementa el diagnóstico de EM. Es habitual observar un LCR macroscópicamente normal, claro, a normopresión, con normoglucorraquia y con baja celularidad (y predominio linfocitario). Sin embargo, el análisis del mismo permite observar un aumento de síntesis intratecal de inmunoglobulinas (Ig), con predominio de IgG. Por otro lado, la obtención de bandas oligoclonales (BOC) en LCR y no en suero continúa siendo el hallazgo más frecuente aunque el porcentaje de positividad es variable (60-97%). No son patognomónicas de esta enfermedad, pues están presentes en otras patologías con cifras también muy heterogéneas. Entre esas otras enfermedades encontramos la patología cerebrovascular, infecciosa o paraneoplásica del SNC (Falip, 2001).

Existen diversas fórmulas para cuantificar la síntesis de IgG en LCR (Cordero,1997):

- *Índice de IgG* (normal por debajo de 0,66):

$$\text{Índice de IgG de Öhman} = \frac{\text{IgG LCR/IgG sérica}}{(\text{Alb. LCR/Alb. Sérica})}$$

- *Fórmula de Reiber:*

$$\text{IgG loc} = \frac{[\text{IgG LCR/IgG sérica} - 0,8 \sqrt{(\text{Alb. LCR/Alb. sérica})^2 + 15}]}{+ 1,8] \text{ IgG sérica en mg/l}}$$

- *Fórmula de Tourtellotte:*

$$\text{Síntesis intratecal de IgG (mg/día)} = (\text{IgG LCR} - \text{IgG sérica}/369) - (\text{Alb. LCR} - \text{Alb. sérica}/230) \times (\text{IgG sérica}/\text{Alb. sérica}) \times 0,43 \times 5$$

Recientemente, se ha planteado la cuantificación de las BOC tipo IgM como predictor de mal pronóstico de conversión precoz desde CIS a EM o de mala respuesta al trata-

miento con interferones, pero dicha técnica aún no está disponible en todos los centros (Freedman, 2012). Además se ha podido demostrar que la presencia de estas BOC tipo IgM se asocian a un menor de riesgo de desarrollo de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP) en pacientes tratados con natalizumab (Villar, 2015).

- **Potenciales evocados**

A lo largo de la historia de la EM se han utilizado los potenciales evocados como herramienta diagnóstica (visuales: PEV, troncoencefálicos: PEAT y somatosensoriales: PESS).

Todos ellos se generan después de que diversos grupos neuronales reciban un estímulo a nivel periférico y suponen un complemento a la hora de valorar ciertos síntomas, puesto que ayudan a comprobar la integridad de las vías sensitivas o motoras en estos pacientes. Sin embargo, como norma general se recomienda solo la realización de PEV. No obstante, estudios realizados al respecto, confirman que una batería neurofisiológica completa que incluya las diversas modalidades de PE, aumenta la sensibilidad diagnóstica de forma notable (Fernández, 2013).

- **Tomografía de coherencia óptica (OCT)**

Se trata de una técnica biomédica que permite visualizar tejidos de una manera no accesible con otras pruebas. Es capaz de acceder tanto a estructuras anteriores como posteriores del globo ocular, por lo que es de utilidad a la hora de medir por ejemplo el espesor de las fibras nerviosas retinianas y el volumen macular. Todo esto se puede encontrar afectado en la EM. Se postula como una herramienta eficaz sobre todo para valorar pronóstico y evolución en los pacientes, no obstante, resulta también útil cuando existen dudas diagnósticas con otras enfermedades desmielinizantes (Fernández, 2014).

2.6. TRATAMIENTO.

El espectro terapéutico de la EM no se basa solo en tratamientos específicos, sino que comprende también tratamientos sintomáticos y rehabilitadores.

I. TRATAMIENTO ESPECÍFICO

A la hora de elegir un fármaco, hay que tener en cuenta diferentes variables, que hacen referencia no solo a la enfermedad en sí sino también al perfil del paciente ya que interesan fármacos con buena tolerabilidad y eficacia, que sean seguros a corto y largo plazo y accesibles económicamente. Además, hay que tener en cuenta la situación personal del paciente a la hora de valorar vías de administración, frecuencia de dosis y efectos secundarios (Fernández, 2011).

Los fármacos modificadores de la enfermedad (FME) están dirigidos a diversas dianas de la patogenia de la EM y tienen como función modificar la actividad inflamatoria, desmielinizante y degenerativa.

Existen fármacos inmunomoduladores e inmunosupresores y otras técnicas como el uso de células madre o el trasplante autólogo de médula ósea.

PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO

Comprende aquellos fármacos inmunomoduladores autorizados. Se pueden emplear como primeros fármacos, existiendo posibilidad de cambios entre los mismos.

- **Interferón β**

Fue el primer fármaco autorizado para el tratamiento de la EM, en 1993, y está autorizado para su uso en CIS, EM RR y EM SP con actividad (Fernández, 2014).

Es una molécula de origen proteico con capacidad para interferir en las infecciones virales aunque con mecanismo de acción no conocido del todo. Teniendo en cuenta la hipótesis de un origen infeccioso, comenzó a utilizarse en pacientes con formas RR.

Por la naturaleza de la molécula del interferón (IFN), existe la posibilidad de desarrollar una respuesta inmunogénica contra la misma, y crear anticuerpos frente al fármaco. Esto se sospecharía ante un paciente con mal curso clínico en el primer año tras el inicio del tratamiento y se puede comprobar mediante el estudio en sangre de anticuerpos neutralizantes (AcNs).

Hay tres tipos de IFN:

- IFN β 1b (administración subcutánea de 250 microgramos cada 48 horas)
- IFN β 1a (administración intramuscular de 30 microgramos una vez a la semana)
- IFN β 1a (administración de 22 ó 44 microgramos subcutáneos tres veces por semana)

Respecto a los pacientes diagnosticados de CIS, el IFN β ha mostrado eficacia a la hora de reducir la conversión a EM así como en el control de la carga lesional con reducción en número y tamaño de lesiones (García Merino, 2010). En cuanto a las formas RR, su uso está autorizado desde hace años con una eficacia demostrada tras múltiples ensayos clínicos.

El cuadro pseudogripal es el principal efecto adverso que sufren los pacientes. Consta de una serie de síntomas como mialgias, sensación distérmica, febrícula y malestar general, que aparecen tras la toma del fármaco. Se controla de forma sintomática con la toma de paracetamol o antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

Además, se recomienda mantener un control analítico de estos pacientes ya que puede haber aumento de enzimas hepáticas. Otros efectos menos frecuentes serían la aparición de síntomas cognitivos (confusión, bradipsiquia), parestesias, neuropatías periféricas. Se ha descrito también una asociación aunque poco frecuente con el suicidio.

- **Acetato de glatirámico**

El acetato de glatirámico (AG) es un fármaco con función antiinflamatoria que comenzó a estudiarse en 1977 tras observar en pruebas de laboratorio que evitaba la inducción del modelo de EAE. Se administra de forma subcutánea y tiene una buena tolerabilidad en general. Sin embargo existen efectos adversos como las lesiones cutáneas en el lugar de la inyección y episodios transitorios de disnea, presión torácica y palpitaciones.

Aunque inicialmente se aprobó como tratamiento para las formas RR, en las últimas recomendaciones al respecto se aconseja para aquellos pacientes con CIS, ya que se ha demostrado que disminuye la tasa de conversión.

- **Teriflunomida**

Este fármaco, inhibidor de la enzima dihidroorato deshidrogenasa (DHODH), se administra por vía oral con una única dosis al día. Posee además efecto sobre la migración de los linfocitos T naive y sobre su diferenciación. Tanto los ensayos que lo han analizado frente a placebo como aquellos que lo han hecho de forma combinada con IFN o AG, han mostrado reducción significativa de la tasa de brotes y de las lesiones activas en

RM. Los efectos secundarios más frecuentes son los localizados a nivel gastrointestinal, alopecia, rash cutáneo, aftas orales o hipertensión.

- **Dimetilfumarato.**

Se trata de un derivado del ácido fumárico. La vía de administración es oral, dos veces al día, comenzando con dosis de 120mg para completar luego la dosis óptima de 240 mg cada 12 horas. Los efectos adversos más frecuentes se localizan a nivel gástrico (deposiciones diarreicas, dolor abdominal) y cutáneos (flushing facial).

Su mecanismo de acción no es del todo conocido aunque se ha observado que aumenta la producción de citoquinas antiinflamatorias, disminuye la producción de TNF y tiene cierta acción antioxidante puesto que activa el factor de transcripción Nrf2. Se ha observado reducción significativa de tasa anual de brotes y lesiones en RM (Tanasescu, 2014).

SEGUNDA LÍNEA DE TRATAMIENTO

Se recomienda el uso de estos fármacos ante el fracaso de tratamiento de primera línea. No existen unos criterios claros para medir la respuesta ante el inicio de un fármaco, aunque se han propuesto varios.

En 2009, Río y colaboradores elaboraron una serie de criterios (“Río Score”) para cuantificar la respuesta al tratamiento con IFN en el primer año (Río, 2009). Con esto se intenta anticipar la “mala respuesta” de los pacientes y actuar de forma precoz con cambios de tratamiento, evitando la progresión de la discapacidad. Existe asimismo una versión modificada que se utiliza de forma amplia en la actualidad conocida como “Modified Río Score” (Sormani, 2013).

“RÍO SCORE”		“MODIFIED RÍO SCORE”	
Criterios	Cambios en el primer año de tratamiento.	Criterios	Cambios en el primer año de tratamiento.
Según RM= 0	<2 lesiones activas* en T2	Según RM=0	<4 lesiones nuevas en T2
Según RM=1	>2 lesiones activas en T2	Según RM=1	≥ a 4 lesiones nuevas en T2
Según brotes=0	Ningún brote	Según brotes=0	Ningún brote
Según brotes=1	>1 brote	Según brotes=1	1 brote
		Según brotes=2	≥ igual a 2 brotes
Según EDSS=0	Incremento <1 punto	No se evalúa	
Según EDSS=1	Incremento > 1 punto		

* Se consideran lesiones activas como aquellas lesiones nuevas o aumentadas de tamaño en T2 o aquellas con captación de Gd.

Tabla 6. Criterios del “Río Score”. Modificado de Sormani 2013.

Por otro lado, existe un concepto reciente denominado *NEDA* (del inglés “No Evidence of Disease Activity”) que se está convirtiendo en otro de los objetivos en el tratamiento de la EM (Sloane, 2015).

La ausencia de actividad de la enfermedad engloba varios aspectos, tal y como se describe a continuación, pero no refleja la progresión de la enfermedad por lo que algunos autores no lo consideran un objetivo realista en la práctica clínica, no en vano, este término se creó en el contexto de un ensayo clínico con Natalizumab (Havrdova, 2009).



Figura 6. Esquema del concepto NEDA. Modificado de Havrdova, 2009.

- **Natalizumab**

El natalizumab (NTZ) es un anticuerpo monoclonal que bloquea la unión entre los linfocitos T (integrina VLA-4) y su receptor, la molécula de expresión endotelial VCAM1.

En los estudios realizados con este fármaco, se ha observado buena tolerancia y disminución de la progresión de la discapacidad, del número de lesiones nuevas así como de las lesiones activas. Pese a que su tolerancia es muy buena, existe riesgo de desarrollo de LMP. Por ello, el uso de este fármaco debe ser cuidadoso y se debe estudiar la presencia de anticuerpos frente al virus JC en el suero de los pacientes, previo al inicio del tratamiento y de forma periódica tras comenzarlo. Además, el riesgo se debe individua-

lizar y estratificar, en función del uso previo de fármacos inmunosupresores y del tiempo a tratamiento con NTZ.

- **Alemtuzumab**

Es un anticuerpo monoclonal dirigido contra la molécula CD52, presente en múltiples células del SNC implicadas en la EM (monocitos, células NK, linfocitos, granulocitos).

Su principal ventaja es su posología, ya que se administra durante 5 días consecutivos por vía intravenosa y no es necesaria una nueva dosis hasta 12 meses después.

Este fármaco, utilizado previamente en el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica, se ha ensayado en formas progresivas de EM, sin resultados. No obstante, en un ensayo frente a IFN β 1a en EM RR, alemtuzumab obtuvo mejores resultados en la reducción de la discapacidad así como en la atrofia cerebral. Sus principales efectos secundarios son los relacionados directamente con la infusión así como el riesgo de infecciones oportunistas y enfermedades autoinmunes como enfermedades tiroideas y la púrpura trombocitopénica idiopática (Coles, 2013).

- **Fingolimod**

Fue el primer fármaco modificador de la enfermedad administrado por vía oral que se autorizó para formas de EM RR (Ligouri, 2012). Es un derivado de la esfingosina con posología oral (0,5 mg al día) y gran biodisponibilidad que apenas se ve afectada por los alimentos.

La principal actuación de este fármaco se sitúa sobre los linfocitos T “naive”, impidiendo su salida desde los ganglios linfáticos, con lo que se genera una linfopenia que evita un paso de células a SNC.

El principal efecto del fingolimod es por tanto una linfopenia reversible, que debe ser cuantificada periódicamente. Se recomienda la suspensión del fármaco cuando el número total de linfocitos sea inferior a $200/\text{mm}^3$. Por todo esto, son pacientes susceptibles de infecciones oportunistas por lo que se debe realizar un estudio de serologías previo.

Otro de los efectos secundarios que hay que vigilar es el edema de mácula, más frecuente en pacientes diabéticos y en mujeres. El riesgo aumenta si existe algún antecedente oftalmológico (como por ejemplo uveítis). Esta patología cursa clínicamente con síntomas inespecíficos (visión borrosa) por lo que se debe realizar un estrecho seguimiento oftalmológico.

- **Mitoxantrona**

Se aprobó como primer fármaco de segunda línea para la EM RR. Se trata de un fármaco antineoplásico que bloquea la síntesis de la topoisomerasa tipo II (Tanasescu, 2014).

Tras demostrar en un ensayo la eficacia en el tratamiento de EM RR frente a placebo, se comenzó a utilizar en estos casos y se extendió su uso en caso de EM SP.

Se administra por vía intravenosa a dosis de $12 \text{ mg}/\text{m}^2$ cada 3 meses, sin poder exceder un total de 140 mg. Debido a su potencial cardiotóxico, los pacientes deben someterse a un ecocardiograma en el que se valorará la fracción de eyección ventricular (tanto previo al inicio del tratamiento como durante el mismo). Otro efecto secundario grave es el desarrollo de leucemia, por lo que el seguimiento analítico debe ser estricto.

Todos estos aspectos han hecho que sea un fármaco de escaso uso en la actualidad.

OTROS TRATAMIENTOS

- **Inmunoglobulinas**

No están autorizadas como tratamiento específico para la EM si bien resultan una opción en aquellos casos en los que no se pueda administrar ningún otro fármaco como en el caso de los brotes durante el embarazo o postparto (García Merino, 2010).

- **Plasmaféresis**

Este tratamiento se reserva para los denominados brotes catastróficos, que son aquellos con mala respuesta al tratamiento corticoideo, con evidencia de alta actividad inflamatoria y que asocian secuelas importantes para el paciente. En estos casos, las sesiones de plasmaféresis, que eliminan las moléculas proinflamatorias del suero del paciente, pueden resultar de utilidad. Además, en los casos de LMP asociada al tratamiento con NTZ, es el único tratamiento indicado, debiendo realizarse de la forma más precoz posible tras el diagnóstico.

- **Metotrexate**

Se trata de un fármaco antineoplásico, de administración oral y con potencial hepatotoxicidad. No existen estudios concluyentes sobre su uso en la EM, por lo que no está aconsejado.

- **Azatioprina**

Se trata de un fármaco inmunosupresor aunque no específico de la EM. A pesar de que a largo plazo ha demostrado no disminuir la progresión de la discapacidad, sí disminuye la tasa de brotes. Posee importantes efectos secundarios como hepatotoxicidad

(requiere control analítico), leucopenia reversible, náuseas, fiebre y cuando se han acumulado niveles altos existe riesgo de desarrollo de neoplasias.

- **Laquinimod**

Es un tratamiento inmunomodulador administrado por vía oral (de 0,1 mg a 0,6 mg) que reduce la respuesta inflamatoria mediante la inhibición del VLA-4 y la supresión de la molécula presentadora del CMH II entre otros mecanismos. Estudios experimentales sugieren poder neuroprotector ya que aumenta la secreción del factor de crecimiento cerebral (del inglés Brain Neurotrophic Factor o BNF).

Existen otras *dianas de tratamiento* que se están desarrollando actualmente en modelos experimentales (Fernández, 2014).

<p>DEPLECIÓN CELULAR:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Eliminación de células mieloides ▪ Depleción de células B y T ▪ Depleción selectiva de células T <ul style="list-style-type: none"> ▪ CD20→ Rituximab; Ocrelizumab; Ofatumumab ▪ CD19→ MEDI-551 ▪ CD27→ CDX11-27 ▪ CD22→ Epratuzumab <p>AUTOINMUNIDAD MEDIADA POR LINFOCITOS TH 17 → B7-H1</p> <p>REMIELINIZACIÓN → Análogos del 17β-estradiol; Ciclodextrina; Hialuronidasa</p> <p>INTEGRIDAD DE LA BHE → Enzastaurina; Inhibidor de la proteincinasa Cβ</p>
--

Tabla 7. Nuevas perspectivas en el tratamiento de la EM.

II. TRATAMIENTO SINTOMÁTICO

Existen múltiples síntomas descritos por los pacientes con EM que con frecuencia son infradiagnosticados y no se tratan de la forma correcta. Todos ellos afectan a la calidad de vida del paciente, por lo que son necesarias estrategias de tratamiento adecuadas para cada síntoma.

• Espasticidad

En este caso el tratamiento va dirigido a evitar el dolor del paciente con espasticidad así como mejorar su función motora. Se aconseja como primera medida el identificar aquellos factores que puedan exacerbar la espasticidad (progresión de la enfermedad, FME, infecciones, aumento de estrés o fatiga). Una vez valoradas estas situaciones, existen una serie de fármacos recomendados (Oreja, 2013):

- Baclofeno: Derivado del ácido γ aminobutírico (GABA). Dosis recomendada variable, con un máximo de 75mg/día. Su administración intratecal mediante la infusión continua en bomba está reservada para espasticidad grave.
- Tizanidina: Inhibe la liberación de neurotransmisores como el glutamato. Dosis diaria máxima de 36mg.
- Diacepam: Posee acción gabaérgica inhibitoria postsináptica. Dosis diaria máxima de 60mg para el control de la espasticidad.
- Cannabinoides: La combinación de delta-9-tetrahidrocannabinol y cannabidiol administrado en forma de spray en mucosa oral, ha mostrado una reducción significativa de la espasticidad en 3 ensayos diferentes (comparado con placebo en casos de espasticidad refractaria a otros fármacos).
- Toxina botulínica: Se recomienda en casos de espasticidad focal refractaria así como en disfunción vesical.

- Gabapentina: No existen recomendaciones clara para su uso, aunque sería una buena opción en aquellos pacientes que asocian dolor neuropático.
- Clonazepam: Se recomienda su uso a dosis bajas (2-8 mg/ día) y de forma combinada con otros fármacos.

Además, existen una serie de medidas no farmacológicas que se pueden llevar a cabo en pacientes con espasticidad, aunque no hay una recomendación clara al respecto de su uso: vibroterapia; hidroterapia; electroestimulación; terapia ocupacional; uso de ortesis.

- **Alteración de la marcha**

Los pacientes con EM pueden tener alteraciones de la marcha causadas por varios factores: progresión de la enfermedad, fatiga, ataxia, alteraciones sensitivas o espasticidad (Fernández, 2014).

Solo existe un fármaco específico, se trata de la fampridina (4-aminopiridina o dalfampridina). Actúa a nivel de los canales de potasio, prolongando el potencial de acción de los axones desmielinizados (Lugaresi, 2015).

- **Otros síntomas**

-*Dolor*: El algoritmo de tratamiento utilizado en el caso de las cefaleas o el dolor neuropático es similar al utilizado en pacientes sin EM, siempre individualizando cada caso.

-*Depresión y otros trastornos del ánimo*: No hay ningún fármaco destacado, sin embargo, hay consenso en que deben tratarse de forma precoz. No solo se asocia a la progresión de la enfermedad y la discapacidad, sino que parece relacionarse directamente con fenómenos biológicos como la atrofia cerebral.

-*Fatiga*: No existen ensayos clínicos consistentes respecto a fármacos, pero en la práctica clínica se utiliza amantadina, modafinilo o ácido acetilsalicílico entre otros. Lo que sí

ha mostrado cierta eficacia son estrategias dirigidas a un mejor gasto de la energía como la denominada economía del esfuerzo (Revilla, 2013.)

-Síntomas paroxísticos: Responden bien a fármacos antiepilépticos como carbamidas, gabapentina o topiramato.

-Temblor: Clonazepam, propranolol, acetazolamida, gabapentina o primidona son los fármacos más utilizados para su control con respuesta variable (Rodríguez, 2013).

-Alteraciones urinarias: El tratamiento varía en función del síntoma y se aconseja evitar el uso de sondaje vesical permanente por el elevado riesgo de infecciones urinarias.

En los casos de hiperreflexia del detrusor se recomiendan fármacos anticolinérgicos orales (oxibutinina, propantelina, tolterodina), antidepresivos tricíclicos (imipramina, amitriptilina, nortriptilina), o desmopresina. Si existe disinergia vesical se pueden utilizar razosina, tamsulosina, fenoxibenzamina, doxazosina (Fernández, 2013).

-Alteraciones intestinales: Se aconseja el uso de loperamida así como el uso de técnica de feedback y de rehabilitación de suelo pélvico.

-Alteraciones sexuales: Se recomienda uso de sildenafil, apomorfina sublingual, tadalafil o vardenafil para el tratamiento de la disfunción eréctil masculina. En el caso femenino, se utilizan cremas de estrógeno o prostaglandinas.

2.7. ESCLEROSIS MÚLTIPLE COMO FACTOR DE RIESGO VASCULAR.

La respuesta inflamatoria presente no solo en la EM sino en otras enfermedades neurodegenerativas así como en los traumatismos craneoencefálicos severos, puede inducir una alteración en el metabolismo lipídico.

Teniendo en cuenta que tras el tejido adiposo, el SNC contiene la mayor concentración de lípidos, las alteraciones que surjan a ese nivel pueden tener una traducción en cuanto

al riesgo de desarrollo de enfermedades cerebrovasculares y la identificación de nuevas dianas de tratamiento.

Se han estudiado diversas enfermedades a este respecto como la de Niemann-Pick, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, Esclerosis Lateral Amiotrófica, Esquizofrenia, Epilepsia y EM entre otras (Adibhatla, 2008).

Tal y como se describe en el apartado “2.4. Patogenia de la EM”, las citoquinas proinflamatorias tienen un papel fundamental en el origen de la enfermedad. Se ha comprobado que existe un aumento en la generación de radicales libres de oxígeno (peroxinitrito y superóxido) con una importante toxicidad en las células del SNC (Carlson, 2006). El hallazgo en el LCR de algunos pacientes de sustancias como el ácido reactivo tiobarbitúrico o el F2-isoprostano, confirman que existe una peroxidación lipídica. Por otro lado, la fosfolipasa A2 (cPLA2), que estimula la producción de citoquinas y leucotrienos y a su vez está inducida por el $\text{TNF}\alpha$, se encuentra con frecuencia en las lesiones de modelos de EAE y a su vez en placas de ateroma por lo que se ha identificado como factor pro-aterogénico (Ghesquiere, 2005) .

Desde el punto de vista clínico, la comorbilidad entre enfermedades vasculares (incluyendo los factores de riesgo) y la EM han sido objeto de múltiples estudios. Parece que el riesgo de EM es mayor entre aquellas personas que durante la infancia o adolescencia tienen un elevado Índice de Masa Corporal (Tettey, 2014). Por otro lado, un perfil lipídico anormal no se ha relacionado con la aparición de brotes pero sí con una mayor progresión de la discapacidad, por ello, es necesario un buen control lipémico en estos pacientes (Tettey, 2014). En cuanto a la prevalencia de comorbilidades como la hipertensión arterial, la diabetes melitus tipo 2, la enfermedad arterial periférica o la dislipemia,

parece ser similar o incluso inferior a la de la población general aunque se asocian a mayor discapacidad (Marrie, 2012).

INTRODUCCIÓN: CEFALEAS

3. CEFALEAS.

3.1. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL DE LAS CEFALEAS.

Las cefaleas se definen como aquel dolor que afecta tanto a la cabeza como a las estructuras que la rodean (tejido muscular, vasos sanguíneos, cuero cabelludo).

Según los datos que aportaba la OMS en el año 2012, al menos un 47% de la población ha sufrido algún tipo de cefalea en el año anterior. A lo largo de la historia, han existido múltiples descripciones de los diversos tipos de cefaleas, desde los papiros egipcios pasando por la época del Renacimiento o el siglo XIX (Palacios, 2004). Sin embargo, fue en 1988 cuando se creó la primera clasificación oficial, elaborada por la International Headache Society (IHS). Esta ha servido de base para un mejor estudio de las cefaleas y un diagnóstico unificado entre todos los especialistas.

La última edición fue publicada en 2013 con el título “III Edición de las Clasificación Internacional de las Cefaleas; versión beta”. A continuación, se definen los criterios diagnósticos de los principales tipos de cefaleas que son objeto de estudio en la presente tesis.

- ***MIGRAÑA SIN AURA (MSA)***

Cefalea recurrente con episodios de 4-72 horas de duración, con las siguientes características: Unilateral, pulsátil, intensidad moderada o severa, empeoramiento con actividad física, asociación con náuseas/fotofobia/fonofobia.

Criterios diagnósticos:

- Episodios de cefalea de duración entre 4-72 horas
- Cefalea que cumple al menos dos de los siguientes: unilateral; pulsátil; moderada-severa; empeoramiento con actividad física.
- Cefalea que cumple al menos dos de los siguientes: náuseas y/o vómitos; fofotobia; fonofobia.
- Al menos cinco episodios con los dos últimos apartados.
- No existe otra causa responsable.

- ***MIGRAÑA CON AURA (MCA)***

Episodios recurrentes de varios minutos de duración de síntomas sensitivos o del sistema nervioso central, unilaterales, transitorios y visuales, que se desarrollan progresivamente y se acompañan o preceden a una cefalea.

Criterios diagnósticos:

- Uno o más de estos síntomas, totalmente reversibles: Visuales, sensitivos, del lenguaje, troncoencefálicos, retinianos.
- Al menos dos de estas características: progresión gradual de al menos un síntoma durante 5 minutos o dos síntomas consecutivos; duración entre 5-60 minutos; al menos un síntoma es unilateral; el síntoma se acompaña o sigue de cefalea en un máximo de 60 minutos.
- Se cumplen los dos apartados anteriores.
- No existe otra causa responsable.

- ***MIGRAÑA CRÓNICA (MC)***

Cefalea que aparece durante un mínimo de 15 días al mes durante más de tres meses, donde al menos 8 días al mes tiene características migrañosas o cede con triptanes.

Criterios diagnósticos:

- Cefalea migrañosa o tensional durante 15 días al mes al menos 3 meses que cumpla los dos apartados siguientes.
- Paciente que ha tenido al menos 5 episodios compatibles con migraña (con aura o sin aura).
- Durante 8 días al mes al menos durante 3 meses cumple criterios de migraña (con aura o sin aura) o el paciente considera que es migraña y cede con triptanes.
- No hay otra causa responsable.

- ***CEFALEA TENSIONAL (CT)***

Cefalea bilateral, con dolor tensivo u opresivo, de intensidad leve o moderada, con duración de minutos a días.

Criterios diagnósticos comunes:

- Duración entre 30 minutos a 7 días
- Al menos dos los siguientes criterios: Bilateral; opresiva o tensiva; intensidad leve-moderada; no empeora con actividad física.
- No presenta ninguno de los siguientes: náuseas o vómitos; fotofobia o fonofobia.
- No hay otra causa responsable.

Según la frecuencia con que se presente el dolor existen la “*cefalea tensional episódica infrecuente*” (al menos 10 episodios al año, pero menos de 12); “*cefalea tensional epi-*

sódica frecuente” (entre 1-14 días al mes durante 3 meses); “*cefalea tensional crónica*” o CTC (más de 15 días al mes durante al menos 3 meses).

- **NEURALGIA DEL TRIGÉMINO (NT)**

Es un dolor unilateral similar a una descarga eléctrica, breve, con aparición y cese repentinos y que se limita a la distribución de una o más ramas del nervio trigémino.

Criterios diagnósticos comunes:

- Al menos 3 episodios de dolor facial que cumplan los siguientes apartados.
- Localización en una o más ramas del nervio trigémino.
- Presentan al menos 3 de estas características: Paroxismos recurrentes con duración entre una fracción de segundo hasta 2 minutos; intensidad severa; sensación de descarga eléctrica, lancinante, punzante o dolor agudo; se agrava con estímulos inocuos en el lado afecto.
- Sin déficits neurológicos evidentes.

Existen en función de la etiología diversos subtipos: “Neuralgia del trigémino clásica” (sin compresión vascular aparente), “Neuropatía dolorosa del trigémino asociada a virus herpes zóster” (en fase aguda o ya la llamada postherpética), “Neuropatía dolorosa post-traumática del trigémino”, “Neuropatía dolorosa del trigémino asociada a lesión ocupante de espacio” o la “*Neuropatía dolorosa del trigémino atribuida a placas de esclerosis múltiple*”.

Esta última se manifiesta junto a otros signos o síntomas de la EM y difiere del resto de NT en lo siguiente:

- No es estrictamente unilateral (de hecho con más frecuencia es bilateral).
- Se ha diagnosticado la EM.

- Se ha demostrado la presencia de placas desmielinizantes en la raíz del nervio trigémino por medio de RM u otros estudios neurofisiológicos.

3.2. LA MIGRAÑA COMO FACTOR DE RIESGO VASCULAR.

En 1975 se publicó un estudio acerca de la relación entre el uso de anticonceptivos orales en mujeres jóvenes y la presencia de eventos cerebrovasculares. En él se estudiaban otros factores de riesgo como el tabaquismo (Collaborative Group for the Study of Stroke in Young Women, 1975).

Desde entonces, el papel de la migraña como posible factor de riesgo para el desarrollo no solo de ictus isquémico sino de cardiopatía, hemorragia cerebral u oclusión de la vena central de la retina, ha sido objeto de múltiples publicaciones.

En varios metaanálisis, se ha confirmado la migraña como un factor de riesgo independiente en la aparición de ictus, con mayor riesgo de desarrollo de enfermedad cerebrovascular frente a pacientes no migrañosos. Sin embargo, no se ha podido confirmar este riesgo respecto a la aparición de accidentes isquémicos transitorios (AIT), posiblemente por la dificultad diagnóstica que se puede presentar en el caso de pacientes con MCA (Sacco, 2012).

Respecto a otros factores de riesgo añadidos, se ha descrito que en mujeres con migraña existe más riesgo cuando se asocia tabaquismo, uso de anticonceptivos orales o ambas situaciones a la vez (Schürks, 2009). Por otro lado, hay datos contradictorios respecto a la asociación con algún tipo concreto de migraña. En función de los datos publicados, se ha relacionado este aumento de riesgo con la MCA, si bien la asociación con la MSA no es concluyente (Spector, 2010).

En cuanto al mecanismo que subyace en la relación entre migraña e ictus no es del todo conocido, aunque existen varias hipótesis al respecto (Kurth, 2012).

La primera hace relación a la *depresión cortical propagada* que se produce durante la migraña. En ese momento, la posible disminución de flujo sanguíneo en relación a la aparición de aura podría disminuir el umbral isquémico y producir de forma secundaria lo que se conoce como “infarto migrañoso” (Dreier, 2000).

Una segunda hipótesis hace referencia a la posibilidad de una *mayor predisposición a algunos mecanismos etiológicos concretos* de infarto cerebral como son las disecciones arteriales o la presencia de foramen oval permeable (FOP). El primero de los casos se apoya en el hallazgo de niveles elevados de elastasa en esos pacientes mientras que el segundo se basa en la mayor prevalencia de FOP en pacientes con MCA (Tzouririo, 200; Boussier, 2006).

En tercer lugar, se han relacionado migraña e ictus a causa de los *tratamientos específicos para yugular las crisis* (triptanes, ergotamina) debido a su poder vasoconstrictor. Sin embargo, en los estudios realizados al respecto no se ha podido demostrar ese riesgo cuando los fármacos son tomados en la cantidad recomendada (Hall, 2004). Pese a estas conclusiones y debido al riesgo aumentado de ictus que tienen los pacientes con MCA, la prescripción de estos fármacos debe ser más cuidadosa, evitando la toma de los mismos durante la fase del aura.

Otra hipótesis planteada es la presencia de una mayor susceptibilidad para la aparición de isquemia que estaría estrechamente relacionada con un umbral excesivamente bajo para la aparición de depresión cortical (Van den Maagdenberg, 2010). Esto se asociaría posiblemente a un sustrato genético que todavía no se conoce bien, aunque se han descrito algunos genes como el CACNA1A FHM y el NOTCH3.

La última hipótesis es la que asocia el mayor riesgo de ictus con la presencia de factores de riesgo vascular en pacientes con migraña. Estos incluyen entre otros: presión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, obesidad, tabaquismo, consumo de alcohol, historia familiar de enfermedad cardiovascular y algunos biomarcadores (como homocisteína, proteína C reactiva, metilentetrahidrofolato reductasa, metionín-sintetasa-reductasa o el factor de Von Willebrand).

No obstante, los estudios publicados al respecto tienen resultados muy heterogéneos, pudiendo afirmar únicamente que existe mayor riesgo en pacientes con dislipemia o tabaquismo activo. Parece entonces razonable pensar que el aumento de riesgo vascular en pacientes con migraña no debe atribuirse a una única etiología, sino que se trata de un origen multifactorial (Sacco, 2015).

De todo lo descrito previamente se puede concluir que pese a no haber indicaciones concretas al respecto, sí se debe prestar especial relación a ciertos factores de riesgo (como presión arterial, tabaquismo, dislipemia, uso de anticonceptivos) sobre todo en pacientes con diagnóstico de MCA, puesto que son aquellos que tienen mayor riesgo.

3.3. CEFALEAS Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE.

El dolor es un síntoma descrito con frecuencia variable por pacientes con EM (aproximadamente el 63% según un reciente metaanálisis), siendo las cefaleas una de las presentaciones más frecuentes junto con el dolor de características neuropáticas (Foley, 2013). El perfil de los pacientes es diferente en ambos casos. Aquellos con migraña son más jóvenes y presentan una EM con menor tiempo de evolución respecto a los pacientes con dolor neuropático (Moisset, 2013).

No se conoce el mecanismo por el que estos pacientes desarrollan cefaleas aunque se ha relacionado con la presencia de lesiones desmielinizantes en localizaciones estratégicas, así como con la administración de ciertos fármacos modificadores de la enfermedad.

Además, los pacientes con cefaleas describen con gran frecuencia empeoramiento de las mismas en relación a la aparición de brotes (hasta un 85% de los pacientes refieren exacerbaciones del dolor).

3.3.1. TIPOS DE CEFALÉAS.

La prevalencia de las cefaleas en la EM es variable, aunque se estima superior a la de la población general (con una media en torno a un 50-60% incluyendo migraña y cefalea tensional).

Al igual que en el caso de la EM, la procedencia de la población estudiada parece tener influencia en la prevalencia obtenida (Putzki, 2010).

La migraña, la cefalea tensional y la neuralgia del trigémino son las cefaleas que más se han relacionado con la EM, aunque se ha descrito también la asociación con la cefalea en racimos e incluso la cefalea punzante primaria.

En 1969, Watkins y Espir publicaron un estudio observacional sobre una serie de 100 pacientes con EM, haciendo énfasis en la prevalencia de migraña en estos pacientes (Watkins, 1969). Desde entonces, se han publicado diversos estudios al respecto como se puede ver en la tabla 8.

Autor (es) y año	Tamaño de la muestra	Prevalencia de la cefalea
Watkins (1969)	100	M 27%
Rolak (1990)	104	C 52%
D'Amico (2004)	137	C 64,2% M 25% CT 31,9%
Vacca (2007)	238	C 51% M 35,7% CT 7,14%
Villani (2008)	102	C 61,8%
Puzki (2009)	675	C 56,2% M 24,6% CT 37,2%
Hikaru (2009)	127	C 50,4% M 20,4% CT 30%
Kister (2010)	225	C 64% M 72% CT 28%
Katsiari (2011)	48	M 23% CT 8,3%
Kister (2012)	116.000	M 26%

Tabla 8. Principales estudios sobre la prevalencia de las cefaleas en EM. *Cefaleas (C)*, *Migraña (M)*, *Cefalea tensional (CT)*.

3.3.2. CORRELACIÓN DE LA CEFALEA CON DATOS CLÍNICOS Y RADIOLÓGICOS.

Respecto a la *cefalea en racimos (CR)* y la EM, existen varias hipótesis sobre el mecanismo fisiopatológico subyacente. Algunos autores han relacionado la presencia de lesiones desmielinizantes a nivel pontino (localizadas sobre el trayecto trigeminal y el núcleo sensitivo) con la aparición de un dolor similar a la cefalea en racimos (González-Quintanilla, 2012). No obstante, no se puede asumir que este sea el único mecanis-

mo ya que se ha descrito persistencia de dicho dolor tras la sección quirúrgica de este nervio craneal (Matharu, 2002). Por ello la relación causal entre este tipo de cefalea y la EM no está todavía clara.

En cuanto a la *migraña* no existe un mecanismo patogénico claro. Existe la duda de si la migraña condiciona una situación que favorecería la aparición de la EM, o si bien por el contrario, los cambios que se dan a nivel celular en esta enfermedad favorecerían la producción de dolor como en el caso de la migraña (Gelfand, 2013). Lo que sí es lógico pensar es que debe existir una predisposición para ambas patologías, probablemente condicionadas genéticamente.

Algo que se confirma en todos los estudios (también en el nuestro), es que la migraña precede a la EM (al menos al debut clínico y por ende, a su diagnóstico).

¿Pueden las alteraciones sufridas por la denominada depresión cortical propagada favorecer el paso de los linfocitos T a través de la BHE? Esto parece plausible, ya que se ha demostrado que tras la despolarización inicial, en la que intervienen sodio, potasio, glutamato y ATP entre otras moléculas, se produce una cascada de liberación de sustancia proinflamatorias. Esto conduce a una apertura del megacanal Panx1, la activación de las caspasas y una ruptura momentánea de la BHE (Karatatou, 2013). A nivel meníngeo, las caspasas favorecen la liberación de IL1 β (también elevada en suero de pacientes con CT) que induce mediante la activación de astrocitos, la secreción de ciclooxigenasa 2 y óxido nítrico-sintasa a nivel subaracnoideo. Otras de las moléculas proinflamatorias liberadas en este punto es el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP).

Sin embargo, la inflamación mantenida que se produce en la EM podría condicionar un daño crónico en la BHE favoreciendo la hiperexcitabilidad que se produce en la migraña.

No solo se ha estudiado la prevalencia de la migraña en EM sino que también se ha investigado el riesgo de desarrollo de EM en pacientes con migraña. En un estudio realizado sobre una cohorte de más de 100,000 mujeres, se obtuvo un riesgo absoluto de padecer EM en mujeres con migraña de 0,47% respecto a un 0,32% en mujeres sanas. También se confirmó la mayor prevalencia de migraña en EM, con un 26-29% frente a un 21% (Kister, 2012).

A nivel radiológico se ha intentado relacionar la migraña con lesiones desmielinizantes a nivel de troncoencéfalo, médula cervical a nivel de C2 o sustancia gris periacueductal (Tabby, 2013).

A este respecto, Lin y colaboradores describen el caso de una paciente con diagnóstico de MSA que presenta empeoramiento en la frecuencia e intensidad del dolor como presentación previa a síntomas característicos de EM. En esta paciente, se encontraron lesiones en la sustancia gris periacueductal entre otros, con captación de gadolinio (Lin, 2013) .

Del mismo modo, otros autores plantean la posibilidad de considerar la migraña refractaria al tratamiento como un síntoma de brote en el caso de encontrar lesiones captantes de gadolinio en la regiones mencionadas previamente (Alroughani, 2015; Fragoso, 2007).

El análisis radiológico es importante, teniendo en cuenta que los pacientes con cefaleas suelen tener lesiones hiperintensas en sustancia blanca visibles en secuencias T2.

En un estudio realizado sobre una población de 564 pacientes con cefalea, se analizaron las imágenes obtenidas mediante RM como parte del estudio habitual y se obtuvo que entre un 7,1- 2,4% cumplían los criterios radiológicos de Barkhof (Liu, 2013).

Además, parece existir relación con el curso clínico de la EM, algo que ya plantearon en 1952 Compston y Mcalpine (Compston, 1952). Sandyk planteó al respecto que podría

existir una disregulación en los niveles de serotonina responsable a la vez de la ruptura de la BHE así como de la génesis de la migraña (Sandyk, 1994). No obstante, parece que los pacientes con EM y migraña son más susceptibles a padecer nuevos brotes o empeoramiento de su sintomatología neurológica.

Hay varias hipótesis que intentan explicar esto. Algunos autores plantean que la migraña podría empeorar los fenómenos inflamatorios que ocurren durante los brotes, con lo que se esperarían un mayor número de lesiones hiperintensas en T2 así como lesiones captantes de gadolinio en estos pacientes respecto a los que tienen EM sin migraña (Möhrke, 2013). Existe otra hipótesis que relaciona el daño producido por la EM con un umbral del dolor alterado, lo que no apoyaría el hecho de encontrar diferencias a nivel radiológico entre ambos grupos de pacientes (Kitaj, 2005).

Por último, se ha planteado también que esta relación podría estar “sobrestimada” ya que los pacientes con EM tienen una acceso mayor a la asistencia neurológica por lo que el diagnóstico sería más probable.

Lo que sí se ha confirmado en un metaanálisis publicado en 2012, es que la relación entre EM y migraña es significativa (Pakpoor, 2012).

En el caso de la EM infantil, las cefaleas son con mayor frecuencia síntomas de inicio de la enfermedad. El hecho de que en este periodo de edad exista mayor afectación de troncoencéfalo que en la edad adulta es consecuente con lo explicado hasta ahora. Además, el hecho de que las lesiones sean de mayor tamaño y tengan mayor tendencia a la confluencia, puede favorecer la aparición de una reacción meníngea que se relacione con exacerbación del dolor (Mariotti, 2010).

Un caso aparte representa la migraña con aura. Estos pacientes tiene una tasa de brotes anual más elevada si se compara con pacientes con migraña sin aura o pacientes sin cefalea. Se plantea que la depresión cortical propagada pueda actuar como potenciador

de las lesiones existentes de EM, condicionando mayores síntomas y peor recuperación de los mismos así como favoreciendo la ruptura de la BHE. No obstante, no se ha descrito mayor prevalencia de MCA en pacientes con EM que en población sana. Hay que ser cuidadoso a la hora de diagnosticar los episodios compatibles con aura ya que en algunas ocasiones pueden ser difíciles de distinguir de los brotes (sobre todo en los casos en que aparecen auras sin migraña o auras prolongadas).

Existen otros datos “destacables” que se han descrito en poblaciones de pacientes con EM y migraña, como por ejemplo, la baja tasa de uso de fármacos preventivos o de triptanes para yugular las crisis de dolor. Se ha observado que en aquellos pacientes con migraña y EM, la presencia de síntomas depresivos o ansiosos o el uso de interferones se asocian a peores grados de discapacidad moderados o severos cuantificados por el test MIDAS (Villani, 2012).

Por todo esto, se podría resumir que el perfil del paciente con EM y migraña correspondería a aquellos con formas RR de la enfermedad, en contraste con aquellos pacientes con cefalea tensional o neuralgia del trigémino que se asocian más a formas SP (La Mantia, 2009). Asimismo, el paciente con EM y migraña, tendría mayor predisposición como se ha comentado a presentar brotes, dolor en otras localizaciones (disminución del umbral del dolor) así como a padecer síntomas ansioso-depresivos (Kister, 2010).

La **cefalea punzante primaria** también ha sido relacionada con la aparición de brotes en un estudio publicado recientemente aunque el mecanismo fisiopatológico permanece incierto (Ufuk, 2009; Klein, 2013). Se ha planteado que podría ser un signo precoz de desmielinización aguda (previo a la aparición de síntomas sugestivos de brote).

La **cefalea tensional** ha sido descrita en la mayoría de estudios sobre la EM y cefaleas, con una prevalencia variable pero que se plantea algo superior a la de la población

general. Se asocia con mayor frecuencia a pacientes con EM tipo SP o PP, aunque no se conoce las causas de esta asociación. También se ha relacionado con lesiones localizadas en tronco-encéfalo, aunque con menos frecuencia que en el caso de la migraña.

Esto se relacionaría anatómicamente con el hecho de que la sustancia gris periacueductal es la última estructura donde se produce la sensibilización central en la cefalea tensional, y sabemos que con cierta frecuencia existe desmielinización a ese nivel.

Por último, la *neuralgia del trigémino* es la neuralgia más frecuente en pacientes con EM. Tal y como se describe en el apartado 3.1, se asocia a la presencia de placas desmielinizantes en la raíz del nervio trigémino. Algunos autores describen una mayor prevalencia de lesiones pontinas con efecto sobre las aferencias trigeminales (Cruccu, 2009). No obstante, existen casos en la literatura con localización de lesiones en otras localizaciones (por ejemplo en el núcleo espinal trigeminal en su “pars caudalis”). (Bischof, 2014).

3.3.3. CORRELACIÓN DE LA CEFALEA CON EL TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE.

Pese a que los mecanismos por los que los pacientes con EM desarrollan cefalea no son conocidos, los diferentes tratamientos que se han utilizado para el control de la enfermedad pueden estar implicados en la génesis o empeoramiento de dichas cefaleas.

Estudios realizados en pacientes tratados con IFN β han confirmado que existe empeoramiento de cefaleas preexistentes (sobre todo migraña y cefalea tensional).

De hecho, se ha calculado que aproximadamente la mitad de los pacientes que presentaban cefaleas previamente sufren empeoramiento y que hasta un 70% de aquellos que no tenían previamente pueden desarrollarlas. Además, parece que la migraña inducida por este IFN es un síntoma independiente del síndrome pseudogripal (Patti, 2012). Cabe destacar también la descripción de un caso que relacionó el uso de INFβ con el empeoramiento de una NT previa (Bischof, 2014).

Respecto al mecanismo fisiopatológico, el efecto del IFN sobre los niveles de las citoquinas circulantes en SNC podría ser una causa para la exacerbación del dolor. Otra hipótesis al respecto hace referencia a la activación del factor kappa (NF-κB) en linfocitos B activos dentro del sistema trigeminal.

En 2012, sobre un grupo de 63 pacientes con EM y migraña se analizó el impacto del tratamiento específico para EM. Para ello, se dividió al grupo en dos: uno a tratamiento con IFN β desde un principio y otro con cambio desde IFN β a NTZ. Los datos obtenidos mostraron que los pacientes que habían sufrido cambio de tratamiento mostraban mejoría en cuanto a los días de dolor y la puntuación en el test Migraine Disability Assessment (MIDAS). Tal vez el efecto de NTZ (todavía desconocido a este respecto) podría contrarrestar el empeoramiento del dolor asociado a la actividad de la enfermedad o el beneficio obtenido deriva tan solo de la suspensión del IFN.

El mecanismo de acción de NTZ es más selectivo, ya que disminuye la capacidad migratoria de los linfocitos mediante el bloqueo de su unión a la alfa 4-β1 integrina. Es muy posible que su efecto no perjudicial sobre la migraña resida en esa diferencia de acción (Villani, 2012).

Fingolimod a su vez se ha asociado a la aparición de cefalea de tipo tensional, tal y como se describe en la ficha técnica del fármaco (Fragoso, 2015). Al respecto consta una

serie de pacientes tratados con dicho fármaco (n=8), que desarrollaron cefalea episódica de características tensionales de forma inmediata tras el inicio del tratamiento. En aquellos pacientes, se diagnosticó de cefalea diaria persistente de novo, observando buena evolución de forma espontánea sin precisar tratamiento preventivo (únicamente en dos casos).

Respecto a otros tratamientos, no se ha descrito por el momento una asociación con la aparición de cefaleas primarias. Actualmente, con el desarrollo de nuevas terapias para el tratamiento de la EM, son precisos más estudios que evalúen su impacto sobre la aparición o empeoramiento de cefaleas.

INTRODUCCIÓN: CALIDAD DE VIDA

4. CALIDAD DE VIDA.

La OMS define la “calidad de vida” como "la percepción que un individuo tiene de su lugar en la existencia, en el contexto de la cultura y del sistema de valores en los que vive y en relación con sus objetivos, sus expectativas, sus normas, sus inquietudes". A su vez, ésta puede separarse en aspectos físicos, psicológicos y sociales.

Es lógico pensar que la salud incide de forma muy significativa en la percepción que tiene el individuo sobre su calidad de vida (calidad de vida relacionada con la salud), motivo por el que se han desarrollado múltiples cuestionarios destinados a valorar el impacto de diversas patologías en los individuos.

4.1. CALIDAD DE VIDA EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE.

- *Cuestionarios para medir calidad de vida en pacientes con EM.*

En el caso de la EM, existen escalas que son utilizadas de forma rutinaria para valorar el estado funcional como son la *Expanded Disability Status Scale* o EDSS (Kurtzke, 1983) o la *Multiple Sclerosis Functional Composite* (Cutter, 1999).

Ambas hacen énfasis en la situación de discapacidad del paciente pero no reflejan el impacto en la calidad de vida de los mismos.

La *escala EDSS*, desarrollada por Kurtzke en 1983, refleja la discapacidad global del paciente haciendo referencia a siete sistemas funcionales con un total de puntuación de varía en el rango entre 0 y 10. Las puntuaciones inferiores a 4, se diferencian en función de los hallazgos obtenidos en los diversos aparatos mientras que puntuaciones superiores a 4 hacen referencia a la marcha del paciente y la presencia de dificultades para la misma (Delgado, 2005). Esto sin duda puede producir un sesgo a la hora de calcular la puntuación por lo que conviene complementarlo con otros cuestionarios.

Esta escala permite no solo evaluar al paciente en el momento de la revisión, sino que permite valorar su progresión estableciendo una tasa anual o bien valorando los cambios producidos tras un brote. Por otro lado, tal y como se ha comentado, se han utilizados múltiples cuestionarios para evaluar la calidad de vida, algunos específicos de EM y otros más generales, que intentan ser multidimensionales para abarcar el mayor número posible de aspectos de la vida del paciente (Olascoaga, 2010).

Dentro de los específicos, existen el *Multiple Sclerosis Quality of Life 54* (MSQoL-54) que combina aspecto físicos generales junto con otros dirigidos en concreto a la enfermedad, sumando un total de 54 ítems y otros como el *Functional Assessment of Multiple Sclerosis* (FAMS), el *Multiple Sclerosis Impact Scale* (MSIS-29), la *escala RAYS* o la *Hamburg Quality of Life Questionnaire in MS* (HAQUAMS).

Sin embargo, cuando se trata de comparar entre diversas patologías o valorar ítems más generales, existen cuestionarios generales como el *World Health Organization Quality of Life* (WHOQoL), *Health related quality of life* (HRQoL), *European Quality of Life EuroQoL* (EQ-5D), el *Functional Status Questionnaire* (FSQ), el *Nottingham Health Profile* (NHP) o el *Medical Outcomes Study 36-item Short Form* (SF-36) que analiza términos con relación a la salud física y la salud mental (utilizado en este estudio).

- ***Estudios sobre calidad de vida en EM.***

Este tema ha sido objeto de numerosos artículos, de hecho en la literatura se pueden encontrar referencias a dicho tema desde el año 1979 (Simons, 1979).

Las consecuencias principales de esta enfermedad no se derivan tanto del uso de tratamientos concretos sino de la discapacidad que produce. No en vano, supone un gasto anual de más de 1.200 millones de euros al año en nuestro país (Ayuso, 2014). La calidad de vida de pacientes diagnosticados de EM se ve afectada no solo de forma directa

por la enfermedad y la discapacidad que produce, sino por comorbilidades asociadas, factores sociales derivados de la misma, aspectos laborales y económicos. El impacto indirecto es tal, que se ha estudiado incluso cómo afecta a los cuidadores de pacientes y a los familiares directos (Uccelli, 2014). Al respecto, un estudio confirmó de hecho que incluso la calidad de vida de los cuidadores se ve afectada por la presencia de síntomas depresivos en los pacientes (Gottberg, 2014).

En un estudio elaborado sobre la población afecta por EM de la provincia de Milán, los aspectos sobre los cuales influía en mayor medida la EM fueron la función física en general, las limitaciones derivadas de dicha función física, la vitalidad y la percepción de salud en general (Solari, 2001).

Esta tendencia se confirma en otros estudios llevados a cabo en Australia (McCabe, 2002), Italia, Noruega (Nortvedt, 1999) y Canadá (The Canadian Burden of Illness Study Group, 1998).

No obstante, estos datos varían en función del estudio consultado ya que también existen datos que apoyan el hecho de que la calidad de vida de los pacientes con EM no se ve afectada en relación a sujetos sanos (Pittock, 2004). Podrían justificarse estas diferencias debido a la diversidad de países e incluso continentes en los que se han realizado estos estudios, por lo que posiblemente haya otras variables implicadas (socio-económicas) que puedan influir en los resultados (Rimaz, 2014).

Como se ha comentado, la EM no solo influye por sí misma en los pacientes, sino que son los síntomas derivados de la enfermedad los que pueden afectar a los pacientes. Se ha evaluado por ejemplo el impacto de los desórdenes urinarios (Tapia, 2013), de la disfunción sexual (Guo, 2012) o de los trastornos psiquiátricos (Chwastiak, 2007). Sin embargo, aunque existen referencias al impacto del dolor crónico en EM apenas las hay sobre las cefaleas (Kalia, 2005).

Respecto a los trastornos de la esfera psicológica, la depresión y la ansiedad se encuentran con cierta frecuencia en los pacientes con EM (prevalencia muy variable, entre 15% y 60%), mientras que otras patologías como el abuso de alcohol, el trastorno bipolar o los trastornos psicóticos son mucho menos frecuentes (Marrie, 2015). Otro tipo de manifestaciones, como el mal control emocional con accesos de ira también tienen una influencia negativa en los pacientes, sin constituir un trastorno como tal (Labiano-Fontcuberta, 2014).

Se sabe que los desórdenes psiquiátricos inciden de manera especial en la calidad de vida aunque en la mayor parte de los test representan tan solo uno más de los ítems. Por ello hay también cuestionarios destinados a evaluar de forma concreta estos síntomas: el *Cuestionario de Beck*, la *escala de Hamilton* y la *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS).

En este estudio se ha utilizado la *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS), ampliamente empleada para valorar la presencia de síntomas ansiosos o depresivos en pacientes con enfermedades crónicas (hospitalizados en su mayoría aunque puede aplicarse de forma ambulatoria).

Este test tiene limitaciones ya que tan solo valora la presencia de los síntomas antes descritos, no obstante, su fácil aplicación ha extendido su uso. Está dividido en 14 preguntas que se puntúan entre 0 y 3 y que hacen referencia a las subescalas de ansiedad y depresión. Se considera que existe la presencia de uno de los trastornos cuando la puntuación sea mayor a 11 puntos (Zigmond, 1983; Herrero, 2003).

En un estudio realizado sobre una cohorte de pacientes con EM en Alemania, se analizó la presencia de síntomas ansioso-depresivos y la percepción de la calidad de vida mediante los test HADS y SF-36 (de forma similar que en nuestro caso).

Los resultados mostraron que existe una relación estadísticamente significativa entre la presencia de síntomas depresivos y la discapacidad neurológica. Además, la presencia de ansiedad y depresión fue mayor respecto a sujetos sanos y las puntuaciones en el SF36 fueron menores respecto a población sana exceptuando los ítems referentes a salud mental (Michalski, 2010).

Por su parte, en otro estudio que analizó la asociación entre depresión, deterioro cognitivo, discapacidad según escala EDSS y estrategias de afrontamiento (“coping”) respecto a la calidad de vida en 92 pacientes, se encontró que la puntuación EDSS se relacionaba de forma directa con los aspectos físicos y la percepción global de los pacientes mientras que la depresión influía en los aspectos emocionales (Fernández-Jiménez, 2014).

4.2. CALIDAD DE VIDA EN CEFALEAS.

- ***Cuestionarios para medir calidad de vida en pacientes con cefaleas.***

Existen diversos cuestionarios como el *Headache Needs Assessment* (HANA) que evalúa el impacto de las cefaleas en diferentes aspectos de la vida del paciente (Cramer, 2001), valorando no sólo la frecuencia sino la severidad y el *Short Form Headache Impact Test 6* (HIT6).

Este último ha sido utilizado en esta tesis, del mismo modo que el MIDAS, que valora el impacto en los últimos tres meses (versión larga) o un mes (versión estándar) a causa de la migraña (Stewart, 2001; Fernández-Concepción, 2003). Este cuestionario utilizado para la valoración del impacto de la migraña en la calidad de vida de los pacientes, fue desarrollado en su origen para evaluar cefaleas en general si bien se demostró una mayor eficacia en pacientes con migraña que en pacientes afectados por otro tipo de cefa-

leas. Este hecho, confirmado más adelante en otros estudios, ha hecho de este cuestionario un arma fundamental a la hora de evaluar a los pacientes con migraña (en la práctica diaria y sobre todo en ensayos clínicos).

Existen dos preguntas “extra” que no contabilizan en el resultado final del test, pero son útiles para la cuantificación de la cantidad e intensidad de la migraña.

**¿Cuántos días sufrió dolor de cabeza en los últimos 3 meses?*

**En una escala de 0 a 10, ¿qué tan intensos fueron esos dolores de cabeza en promedio? (0: ningún dolor; 10: el peor dolor imaginable).*

En los casos de niveles de impacto moderado o severo, deben ir acompañados de una buena estrategia de tratamiento, no sólo a la hora de plantear un tratamiento preventivo en los casos que sea necesario, sino también plantear un correcto tratamiento de las crisis con uso de triptanes en aquellos pacientes que no presenten contraindicaciones.

El cuestionario conocido como HIT-6 fue desarrollado en 2003 por Kosinski y colaboradores, con el fin de obtener un test corto, sencillo, fácil de reproducir y que sirviese para evaluar diversos tipos de cefalea (Kosinski, 2003). Se obtuvo tras analizar más de 50 variables mediante una encuesta realizada a través de internet a 540 pacientes que sufrían cefaleas. En posteriores análisis, se ha intentado valorar su sensibilidad en subgrupos de pacientes con migraña (episódica y crónica), planteando este test como una herramienta útil para discriminar el impacto en función de la frecuencia de las cefaleas, en concreto de la migraña (Rendas-Baum, 2014).

Se trata de un test sencillo y fácil de completar que puede administrarse en la práctica diaria, motivos por los que se ha seleccionado para este estudio. De hecho, los resulta-

dos se asemejan a la cuantificación del impacto obtenida mediante calendarios de cefaleas ya que la frecuencia es la variable principal en el HIT6 (Shin, 2008).

Por otro lado, en el cuestionario HIT6, las puntuaciones de cada respuesta van desde 6 puntos (nunca) a 13 puntos (siempre), teniendo en cuenta que un resultado mayor de 60 supone un impacto severo en la calidad de vida del paciente. Cuando se trata de evaluar la calidad de vida en general, se recurre a cuestionarios similares a los mencionados en el apartado 4.1.

- ***Estudios sobre calidad de vida en pacientes con cefalea.***

Las cefaleas representan un impacto sanitario en el paciente y a su vez una gran repercusión económica en la sociedad (incapacidad laboral, días perdidos de trabajo, menor rendimiento, etc.). Según datos obtenidos gracias al estudio Eurolight, en el que participaron 1700 pacientes procedentes de España, en Europa el impacto de las cefaleas es elevado (Steiner, 2014). En este estudio aparece en primer lugar la cefalea por abuso de medicación, seguida de la migraña y la cefalea tensional. Todas ellas se asocian con una pérdida significativa de días (tanto en el ámbito laboral como social o familiar), por lo que una evaluación del impacto en forma de morbi-mortalidad no parece la más adecuada.

A su vez, los diversos subtipos de cefaleas han sido objeto de estudios gracias a los cuales se puede relacionar la cronicidad con una peor salud mental y las crisis de cefaleas con peores puntuaciones obtenidas en aspectos físicos (Cavallini, 1995).

Como se describía en el punto anterior, en este caso la evaluación de la calidad de vida (tanto en global como en sus diferentes apartados), es utilizada también para medir la mejoría respecto al uso de ciertos fármacos (Monzón, 1998 / Freitag, 2007).

Respecto a los test más utilizados en estos estudios, el SF-36 es un recurso habitual complementado con test específicos entre los que destacan el MIDAS y el HIT6 (Becker, 2002).

Hay que tener en cuenta además, que las cefaleas poseen un perfil de riesgo-beneficio positivo respecto al tratamiento. Tanto el tratamiento agudo como el tratamiento preventivo con sus diferentes opciones, ofrecen una mejora en la calidad del vida del paciente y disminuyen el impacto económico según se ha comprobado en múltiples estudios (Pini, 2005).

Por otro lado, del mismo modo que los pacientes con EM asocian con cierta frecuencia trastorno del ánimo, esto también ocurre en los pacientes afectados por cefaleas.

La depresión es más prevalente en los pacientes con cefalea que en los pacientes sin dicha patología. Esta relación aunque en parte podría atribuirse a la alta prevalencia de ambas enfermedades o a la repercusión de las cefaleas en los pacientes, también se ha atribuido a un sustrato genético, bioquímico (alteración en neurotransmisores como la 5 dihidroxitriptamina, comunes a la EM y en concreto a la migraña) así como medioambiental (Glover, 1993).

La detección de trastornos del ánimo en estos pacientes tiene un papel importante, ya que pueden constituir un factor de riesgo para la cronificación de la cefalea, y además fomentar un abuso de medicación. Además existen ciertos subtipos de pacientes con mayor tendencia a desarrollar síndromes ansioso-depresivos que deberían ser vigilados con mayor precaución, en concreto, los pacientes con cefaleas de carácter crónico frente a pacientes con migraña episódica (Antonaci, 2011).

OBJETIVOS

5. OBJETIVOS

5.1. OBJETIVO PRINCIPAL:

- Determinar la prevalencia de migraña, cefalea tensional y neuralgia del trigémino en una población de pacientes diagnosticados de Síndrome Clínico Aislado (CIS) o Esclerosis Múltiple (EM).

5.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- Analizar la relación entre las características propias de la enfermedad (CIS/EM) y la cefalea.
- Evaluar la calidad de vida en pacientes afectados por CIS/EM y cefalea.
- Evaluar la presencia de síntomas ansioso-depresivos en pacientes afectados por CIS/EM y cefalea.
- Analizar parámetros analíticos asociados a un mayor riesgo vascular en pacientes afectados por CIS/EM y migraña respecto a pacientes con diagnóstico de migraña sin EM.
- Evaluar las diferencias en los niveles de vitamina D en suero en pacientes con EM/CIS y cefalea respecto a pacientes con cefalea.

MATERIAL Y MÉTODOS

6. MATERIAL Y MÉTODOS.

6.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.

Estudio analítico observacional de una muestra con pacientes diagnosticados de EM/CIS y cefalea frente a una muestra de pacientes diagnosticados únicamente de cefalea. Estudio realizado en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza durante el período comprendido entre mayo de 2014 y mayo de 2015.

6.2 POBLACIÓN A ESTUDIO.

La población objeto de estudio está formada por dos grupos de pacientes: grupo de pacientes con diagnóstico de EM/CIS y cefalea (n=83) y grupo de pacientes con diagnóstico de cefalea (n=47). La selección se realizó mediante un muestro de conveniencia.

Todos ellos procedentes del Sector III del Sistema Aragonés de Salud y atendidos de forma regular en el Servicio de Consultas Externas del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (HCU).

6.2.1. IDENTIFICACIÓN DE LOS PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE Y CEFALEA.

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de EM/CIS y alguno de los siguientes tipos de cefalea: migraña, cefalea tensional, neuralgia del trigémino.

Este grupo se formó con pacientes procedentes de la consulta monográfica de Esclerosis Múltiple del HCU. La selección se hizo a través de entrevista clínica así como mediante revisión de las historias clínicas por parte del investigador principal (Dra. A. Velázquez) y del facultativo responsable de dicha consulta (Dra. C. Iñiguez).

Se incluyeron todos los pacientes que cumplían los criterios descritos a continuación. Fueron reclutados durante el período comprendido entre mayo de 2014 y mayo de 2015.

Criterios de inclusión.

- Edad superior a 18 años.
- Diagnóstico de EM o CIS de acuerdo a los criterios de McDonald (2010).
- Diagnóstico de acuerdo a los criterios “III International Classification of Headache Disorders” (ICHD-III) para los tres tipos de cefalea mencionados.
- Aceptar la participación en el estudio.
- Correcta comprensión del idioma español.

Criterios de exclusión

- Pacientes que no cumplían los criterios anteriores.
- Presencia de cefalea de características tensionales exclusivamente en relación a la administración de IFN (el día del tratamiento o el día posterior).
- Clínica sugestiva de brote en el momento del estudio.
- Alteración cognitiva de tal modo que impidiesen la correcta comprensión de los cuestionarios entregados.

6.2.2. IDENTIFICACIÓN DE LOS PACIENTES CON CEFALEA.

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de: migraña, cefalea tensional, neuralgia del nervio trigémino. Todo ellos procedentes de la consulta monográfica de Cefaleas del HCU. La selección se llevó a cabo por parte del facultativo responsable de la misma (Dra. S. Santos) y se basó en los criterios descritos a continuación.

Criterios de inclusión

- Edad superior a 18 años.
- Diagnóstico de acuerdo a los criterios “III International Classification of Headache Disorders” (ICHD-III) de los tres tipos de cefalea mencionados.
- Aceptar la participación en el estudio.
- Correcta comprensión del idioma español.

Criterios de exclusión

- Pacientes que no cumplían los criterios anteriores.
- Alteración cognitiva de tal modo que impidiesen la correcta comprensión de los cuestionarios entregados.

6.3. INSTRUMENTOS DE MEDIDA.

Los datos recogidos para el presente estudio proceden de los historiales clínicos, las entrevistas médicas, los cuestionarios completados por los pacientes (MIDAS, HIT-6, HADS, SF-36) así como de sus resultados analíticos.

6.3.1. TEST UTILIZADOS.

Los test fueron entregados a los pacientes y contestados de forma autónoma durante su entrevista clínica en la consulta de neurología, con posibilidad de finalizarlos en dicho lugar o en su domicilio así como de preguntar las dudas que surgieran sobre su realización. Posteriormente eran devueltos a dicha consulta dentro de un sobre cerrado.

I. CUESTIONARIOS DE VALORACIÓN DEL DOLOR

- *CUESTIONARIO MIDAS*

El test está compuesto por cinco preguntas. Puede hacer referencia al último mes (versión estándar) o a los tres meses anteriores (versión larga). En este estudio se utilizó la versión de los tres meses.

El resultado final equivalía a la suma de todos los días afectados por la presencia de cefalea. Una vez obtenido el total, se clasificó a los pacientes según los siguientes grados de impacto:

- No impacto: 0-5
- Impacto leve: 6-10
- Impacto moderado: 11-20
- Impacto severo: ≥ 21

- *CUESTIONARIO HIT-6*

Este cuestionario consta de seis preguntas de respuesta múltiple. Para calcular el total, se aportó un valor concreto a cada respuesta:

- Nunca: 6 puntos.
- Pocas veces: 8 puntos.
- A veces: 10 puntos.
- Muy a menudo: 11 puntos.
- Siempre: 13 puntos.

Una vez obtenido el total, se clasificó en cuatro grados de impacto (Min Yang, 2011):

- ≤ 48 : Sin limitación.
- 49-55: Impacto leve.
- 56-59: Impacto moderado.
- ≥ 60 : Impacto severo.

II . ESCALAS DE CALIDAD DE VIDA.

- *CUESTIONARIO SF-36*

Este cuestionario consta de 36 preguntas con respuesta múltiple distribuidas en los siguientes ítems:

- Función física: Preguntas 3 a 12.
- Rol físico: Preguntas 13 a 16.
- Dolor corporal: Preguntas 21 a 22.
- Salud general: Preguntas 33 a 36.
- Vitalidad: Preguntas 23, 27, 29 y 31.
- Función social: Preguntas 20 y 32.
- Rol emocional: Preguntas 17 a 19.
- Salud mental: Preguntas 24, 25, 26, 28 y 30.

Se escogió el “enfoque Rand” para la corrección del mismo (Ware, 1992).

De este modo, las preguntas 1, 2, 20, 22, 32, 33, 34, 35 y 36 tienen cinco respuestas

posibles, con calificaciones de 0, 25, 50, 75 y 100 puntos, teniendo en cuenta que 0 puntos corresponde a la peor respuesta y 100 puntos corresponde a la mejor respuesta (esto fue igual para todas las respuestas).

Las preguntas 3 a 12 tienen tres respuestas posibles, con calificaciones de 0, 50 y 100 puntos.

Las preguntas 13 a 19 tienen dos respuestas posibles con calificaciones de 0 puntos y 100 puntos.

Las preguntas 21, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 y 31 tienen seis respuestas posibles, con calificaciones de 0, 20, 40, 60, 80 y 100 puntos.

Posteriormente, se calculó la puntuación media del “bloque emocional” (que comprende los ítems vitalidad, función social, rol emocional y salud mental) y del “bloque físico” (que comprende los ítems función física, rol físico, dolor corporal y salud general).

III. ESCALAS DE ANSIEDAD Y DEPRESIÓN.

- *CUESTIONARIO HADS*

Consta de 14 preguntas. Las preguntas clasificadas con números impares hacen referencia al ítem ansiedad mientras que las clasificadas con números pares hacen referencia al ítem depresión.

Cada una tiene cuatro opciones de respuesta, que se puntúan de 0 a 3 puntos (0 corresponde al mejor estado de ánimo y 3 al peor). Se realizó posteriormente un cálculo total de cada bloque por separado (bloque “ansiedad” y bloque “depresión”). Los puntos de corte para el diagnóstico fueron 11 puntos.

IV. CUANTIFICACIÓN DE LA DISCAPACIDAD.

- *ESCALA EDSS*

Esta escala refleja la discapacidad global del paciente haciendo referencia a siete sistemas funcionales con un total de puntuación que varía en el rango entre 0 y 10 (ver Anexo 8). Las puntuaciones inferiores a 4, se diferencian en función de los hallazgos obtenidos en los diversos aparatos mientras que puntuaciones iguales o superiores a 4 hacen referencia a la marcha del paciente como la necesidad de apoyo uni o bilateral, el uso de silla de ruedas, etc.

Los sistemas funcionales como tronco cerebral, cerebelo y cognitivo tienen hasta cinco puntuaciones cada uno mientras que los demás sistemas tienen seis.

Esta escala permite no solo evaluar al paciente en el momento de la revisión, si no que permite valorar su progresión estableciendo una puntuación anual o bien valorando los cambios producidos en la misma tras un brote.

Como todas las escalas, tienen una variabilidad interobservador que debe intentar minimizarse, siendo evaluada por parte de personal especialmente instruido. En el presente estudio, la evaluación de la discapacidad se llevó a cabo por el investigador principal así como el facultativo responsable de la Unidad de Esclerosis Múltiple.

6.4. VARIABLES A ESTUDIO.

6.4.1. VARIABLES SOCIO-DEMOGRÁFICAS.

- Edad: Edad del paciente en el momento del estudio. Calculada como la diferencia entre la fecha de realización del estudio y la fecha de nacimiento. Variable cuantitativa continua.
- Sexo: Sexo del paciente. Variable cualitativa dicotómica con categorías hombre/mujer.

6.4.2. VARIABLES CLÍNICAS ANALIZADAS EN AMBAS MUESTRAS.

- Variables cualitativas dicotómicas con categorías sí/no:
 - Antecedentes de Hipertensión arterial (HTA)
 - Uso de fármacos para el tratamiento de la HTA.
 - Antecedentes de Dislipemia.
 - Uso de fármacos para el tratamiento de la dislipemia.
 - Antecedentes de Diabetes Mellitus.
 - Tratamiento de la Diabetes Mellitus: Uso de fármacos para el tratamiento de la DM.
 - Uso de triptanes para el tratamiento de la migraña en fase aguda.
 - Abuso de medicación: Consumo de analgésicos habituales para control sintomático de la cefalea durante más de 15 días al mes en los últimos tres meses.

- Tratamiento con fármacos antidepresivos: Uso de fármacos para el tratamiento de síndrome depresivo. Variable cualitativa dicotómica con categorías sí/no.
 - Uso de fármacos para el tratamiento preventivo de la cefalea.
 - Frecuencia de la cefalea: Episódica o crónica (según los criterios IHS III).
 - Presencia de aura.
- Variables cualitativas policotómicas:
- Tabaquismo: Categorías no/ tabaquismo activo/ extabaquismo.
 - Tipo de cefalea según los criterios IHS-III: Categorías migraña / cefalea tensio-
nal / neuralgia del trigémino.
 - Tipo de tratamiento preventivo de la cefalea con categorías topiramato / carba-
mazepina o derivados / betabloqueantes / flunarizina/ onabotulinumtoxinA /
otros.

6.4.3. VARIABLES CLÍNICAS ANALIZADAS EXCLUSIVAMENTE EN LA MUESTRA DE PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE.

- Tipo de EM: Clasificación de los diversos subtipos de la enfermedad. Variable cua-
litativa dicotómica con categorías Remitente Recurrente/ Primaria Progresiva / Se-
cundaria Progresiva.
- Edad de debut de la EM: Edad del paciente en el momento del diagnóstico de la
enfermedad. Calculada como la diferencia entre la fecha de diagnóstico y la fecha de
nacimiento. Variable cuantitativa continua.

- Localización anatómica del primer episodio: Clasificación realizada según la sintomatología del primer brote del paciente. Variable cualitativa policotómica con categorías Troncoencéfalo- Cerebelo / Supratentorial/ Nervio óptico / Medular / Multifocal.
- Número total de brotes: Calculados desde el inicio de la enfermedad hasta la fecha del estudio. Variable cuantitativa discreta.
- Número de brotes sin tratamiento modificador: Calculados desde el inicio de la enfermedad hasta el comienzo del primer tratamiento modificador de la enfermedad. Variable cuantitativa discreta.
- Número de brotes con tratamiento modificador: Número total de brotes desde el comienzo del primer tratamiento modificador de la enfermedad hasta la fecha del estudio. Variable cuantitativa discreta.
- Tratamiento modificador de la EM utilizado en el momento del estudio: Variable cualitativa policotómica con las categorías interferón beta-1a sc, interferón beta-1a im, interferón beta-1b sc, acetato de glatirámico, teriflunomida, dimetilfumarato, natalizumab, fingolimod, azatioprina, mitoxantrona.
- Tratamientos previos utilizados modificadores de la EM: Otros fármacos utilizados anteriormente para el tratamiento de la EM. Variable cualitativa policotómica con las categorías interferón beta-1a sc, interferón beta-1a im, interferón beta-1b sc, acetato de glatirámico, teriflunomida, dimetilfumarato, natalizumab, fingolimod, azatioprina, mitoxantrona.
- Discapacidad: Grado de discapacidad medido según la escala EDSS. Variable cualitativa ordinal.

- Lesiones desmielinizantes en fosa posterior. Número de lesiones según los hallazgos en los estudios realizados mediante RM cerebral con las secuencias habituales (T1, T2, DP) utilizando la última RM practicada al paciente. Variable cualitativa ordinal con las categorías no lesiones, 1-2 lesiones, 3-5 lesiones, más de 5 lesiones.
- Cefalea previa al inicio de los síntomas de EM: Variable cualitativa dicotómica con las categorías sí/no.
- Tipo de cefalea previo al inicio de los síntomas de EM. Variable cualitativa policotómica con las categorías migraña, cefalea tensional, neuralgia del trigémino.
- Cefalea de aparición posterior al inicio de los síntomas de EM: Diagnóstico de cefalea posterior al inicio de los síntomas de la enfermedad. Variable cualitativa dicotómica con las categorías sí/no.

6.4.4. VARIABLES ANALÍTICAS.

Se realizó una extracción sanguínea utilizando la rutina habitual de las revisiones del paciente añadiendo algunos parámetros adicionales. El análisis de los diferentes parámetros se llevó a cabo en el laboratorio de bioquímica de nuestro hospital. Se solicitó al paciente que acudiese en ayunas a dicha extracción.

-Variables cuantitativas continuas:

- Colesterol total: Medida en miligramos/ decilitro (mg/dl). Rango de normalidad 100-200 mg/dl.
- Hormona tiroidea estimulante ó tiotropina (TSH): Medida en miliunidades/litro (mU/l). Rango de normalidad 0,55-4'78 mU/l.

- Lipoproteínas de baja densidad (LDL colesterol): Medida en mg/dl. Rango de normalidad 100-130 mg/dl.
- Lipoproteínas de alta densidad (HDL colesterol): Medida en mg/dl. Rango de normalidad 65-80mg/dl.
- Homocisteína: Medida en micromoles/litro ($\mu\text{mol/l}$). Rango de normalidad 4-13 $\mu\text{mol/l}$.
- Triglicéridos: Medida en mg/dl. Rango de normalidad 45-200mg/dl.
- Lipoproteína A (LpA): Medida en mg/dl. Rango de normalidad 0-30mg/dl.
- 25hidroxi Vitamina D: Medida en ng/ml. Rango de suficiencia 30-130ng/dl.
- Ácido fólico: Medida en nanogramos/ml (ng/ml). Rango de normalidad 3,1- 19-9ng/ml.
- Vitamina B12: Medida en picogramos/ml (pg/ml). Rango de normalidad 160-950pg/ml.

6.5. DESARROLLO DEL ESTUDIO.

6.5.1. PROTOCOLO DE VALORACIÓN NEUROLÓGICA DE LOS PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE Y CEFALEA.

-Exploración neurológica completa y cuantificación de la escala EDSS.

-Actualización del tratamiento médico del paciente en ese momento.

-Identificación del tipo de cefalea.

-Entrega de cuestionarios (MIDAS, HIT6, HADS, SF36) e impreso para extracción de análisis sanguínea.

-Información sobre el estudio y obtención de consentimiento informado verbal y/o escrito.

-Revisión de la historia clínica para obtención de datos epidemiológicos-clínicos.

6.5.2. PROTOCOLO DE VALORACIÓN NEUROLÓGICA EN EL GRUPO DE PACIENTES CON CEFALEA.

-Exploración neurológica completa.

-Actualización del tratamiento médico del paciente en ese momento.

-Entrega de cuestionarios (MIDAS, HIT6, HADS, SF-36) e impreso para extracción de análisis sanguíneo.

-Información sobre el estudio y obtención de consentimiento informado verbal y/o escrito.

-Revisión de la historia clínica para obtención de datos epidemiológicos-clínicos.

6.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó en primer lugar un análisis descriptivo de las variables a estudio. Para variables cualitativas se aportan frecuencias relativas y absolutas. Para variables cuantitativas media y desviación estándar (DE) o mediana y rango cuando la variable no siguió una distribución normal. Para analizar normalidad de las variables, se utilizó el

test de Komolgorov-Smirnov.

Para analizar la relación entre las variables a estudio, se realizó un análisis bivalente. Se aplicó el test de Chi-Cuadrado para mostrar la relación entre variables cualitativas, y fue sustituido por el test exacto de Fisher cuando no se cumplieron los criterios de aplicación. Para comparar medias entre grupos independientes se utilizó el test U de Mann-Whitney para dos grupos y el test de Kruskal Wallis cuando la variable tenía más categorías.

Para analizar la relación lineal entre dos variables cuantitativas se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson o Spearman. El coeficiente de correlación puede tomar valores entre -1 y 1, indicando el 0 nula correlación entre las variables.

Se estableció el nivel de significación estadística para un p valor menor a 0,05. Para toda la investigación se ha utilizado el programa estadístico SPSS v22.0 (licencia Universidad de Zaragoza).

6.7. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Los datos identificativos de los pacientes se recogieron por separado mientras que los datos a analizar formaron parte de una base de datos aislada con el fin de preservar al máximo la confidencialidad. Sólo han sido utilizados por el investigador responsable del estudio. La identidad del paciente aparecía codificada en el registro de la base de datos con sus variables clínicas y exploraciones complementarias. Se solicitó a los pacientes su participación en el estudio, mediante información verbal durante la visita clínica habitual de control, obteniendo consentimiento informado (CI) verbal y/o escrito (ver Anexo I). Este estudio fue autorizado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA).

RESULTADOS

7. RESULTADOS.

7.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DEL GRUPO DE PACIENTES CON ESCLE- ROSIS MÚLTIPLE Y CEFALEA.

7.1.1. CARACTERÍSTICAS SOCIO-DEMOGRÁFICAS.

Se seleccionaron un total de 83 sujetos procedentes de una población total de 269 pacientes con EM/CIS. De ellos, 65 (el 78,3%) fueron mujeres.

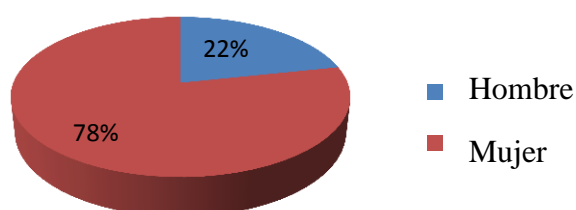


Gráfico 1. Distribución de hombres y mujeres con EM.

La edad media de los pacientes seleccionados fue de 41,1 años, con una desviación estándar de 12,9. El paciente más joven tenía 20 años y el más anciano 68. Por sexo, la media de edad de los hombres fue de 43,3 años y la de las mujeres de 40,5 años.

En relación a su situación laboral, la mayoría de los sujetos con EM estaban empleados (72,9%) seguidos de aquellos pacientes que tenían una incapacidad laboral (15,3%).

	Hombre	Mujer
Media (IC95%)	43,3 (36,0-50,6)	40,5 (37,4-43,5)
DE	14,7	12,3
Mínimo	23	20
Máximo	65	68

Tabla 9. Descriptivo de edad de los pacientes con EM por sexo.

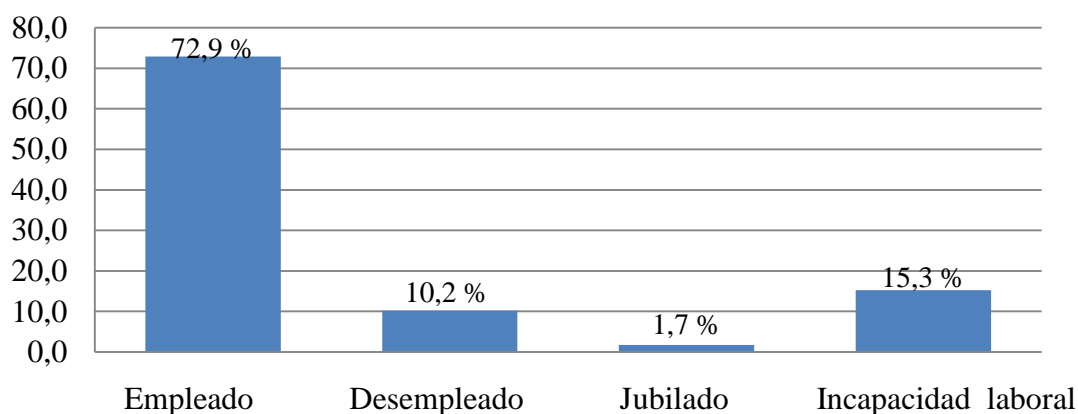


Gráfico 2. Situación laboral de los pacientes con EM.

7.1.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.

La media de años de evolución de la EM fue de 11,1 años, con un mínimo de 0 años y un máximo de 33. Por sexo, las mujeres tuvieron un media ligeramente superior a los hombres, con un valor de 11,2 años y un intervalo de confianza al 95% (IC95%) de 9,1 a 13,2. No obstante, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (p valor en el test d U de Mann Whitney: 0,658).

La edad de los pacientes al diagnóstico osciló entre los 14 y los 53 años, con una media de 30,1 años. Por sexo, la edad de los hombres al diagnóstico de la enfermedad fue ligeramente superior a la de las mujeres (32,9 años de media en los hombres frente a los 29,4 años de las mujeres). Estas diferencias en la edad al diagnóstico por sexo de los pacientes no fueron estadísticamente significativas (p valor test de U de Mann Whitney: 0,497).

	Hombre	Mujer
Media (IC95%)	10,4 (6,0-14,7)	11,2 (9,1-13,2)
DE	8,8	8,2
Mínimo	1	0
Máximo	33	30

Tabla 10. Descriptivo de años con EM por sexo.

	Hombre	Mujer
Media (IC95%)	32,9 (26,7-39,1)	29,4 (27,1-31,7)
DE	12,1	9,4
Mínimo	20	14
Máximo	53	51

Tabla 11. Descriptivo de edad al diagnóstico de EM por sexo.

La forma predominante de inicio de la EM fue el síndrome clínico aislado (56,1% de los casos) seguido de la forma remitente recurrente, con un 41,5%. En un total de 43 pacientes (52,4%) se produjo un cambio en la forma clínica de EM respecto a la forma de aparición. De este modo, la forma clínica más frecuente en el momento del estudio fue la remitente recurrente (63,9%) seguida de la forma secundaria progresiva (15,7%).

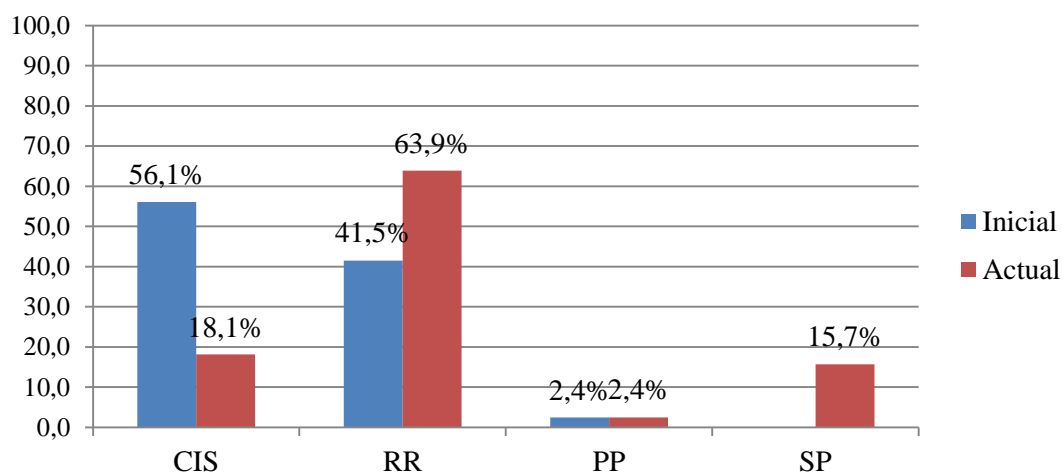


Gráfico 3. Forma clínica de la EM en el momento inicial y en el actual.

La media de brotes por paciente fue de 3,2 siendo el máximo número de brotes en un paciente de 14. La media de brotes previos al tratamiento fue de 2,3 y tras inicio de tratamiento 0,5. El debut clínico más frecuente fue debido a afectación supratentorial (31,3%), seguido de TE- cerebelo (21,7%) y afectación de nervio óptico (16,9%).

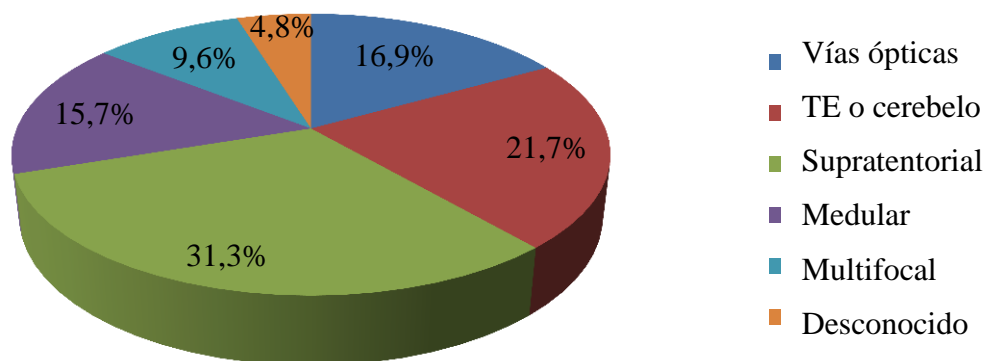


Gráfico 4. Debut clínico de la EM.

Se aplicó a los pacientes la escala EDSS, obteniéndose una media de 1,9 puntos, con un valor mínimo de 0 puntos y máximo de 8,5.

7.1.3. TRATAMIENTO.

Se estudió el tiempo a tratamiento con distintos fármacos modificadores de la enfermedad, calculando para ello los días totales. De este modo se observó que el tratamiento que los pacientes habían tomado de forma más prolongada había sido IFN β 1b sc (1968,0 días de media) seguido de azatioprina (1936,7 días) y de IFN β 1a sc (1688,3 días de media).

El máximo tiempo que había estado un paciente en tratamiento con un fármaco se observó en el caso del IFN β 1a sc, con 5541 días de tratamiento.

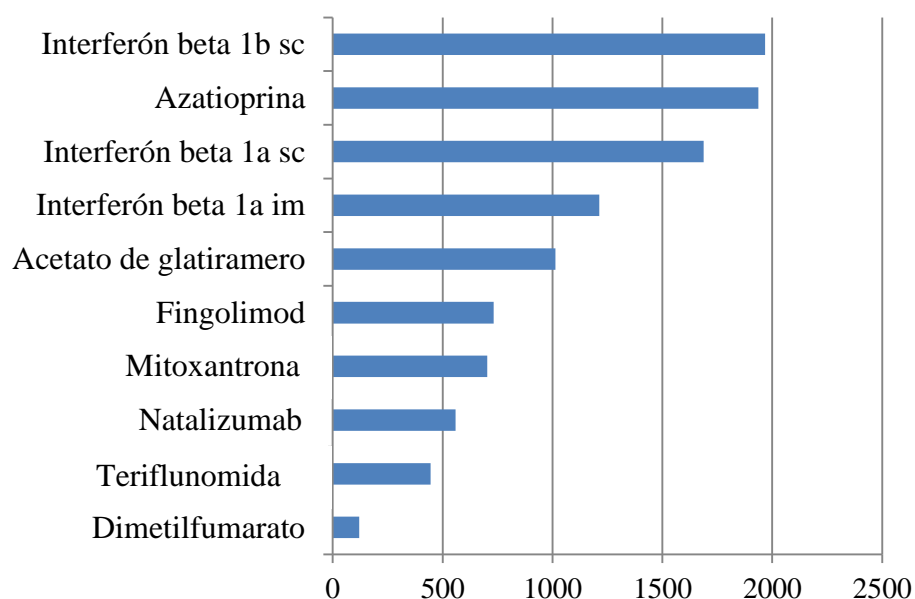


Gráfico 5. Media de días de tratamiento de los pacientes con EM.

En relación al tratamiento actual de los pacientes, en un 35,4% de los casos no estaban tomando ningún tratamiento para la EM. Un 13,7% de los pacientes tomaban azatioprina, bien de forma aislada (11%) o en combinación con otro fármaco (3,7%). Los siguientes fármacos más consumidos por los pacientes fueron el IFN β 1a sc (8,5%) y el IFN β 1a im (8,5%).

	Frecuencia	%
Ninguno	29	35,4
Interferón beta 1a sc	7	8,5
Interferón beta 1a im	7	8,5
Acetato de glatirámero	6	7,3
Interferón beta 1b sc	7	8,5
Natalizumab	4	4,9
Fingolimod	5	6,1
Azatioprina	9	11,0
Azatioprina y otro	3	3,7
Dimetilfumarato	3	3,7
Teriflunomida	2	2,4

Tabla 13. Tratamiento actual en pacientes con EM.

En total, 13 pacientes con EM tomaban tratamiento antidepresivo, lo que supuso una prevalencia de tratamiento antidepresivo del 16%.

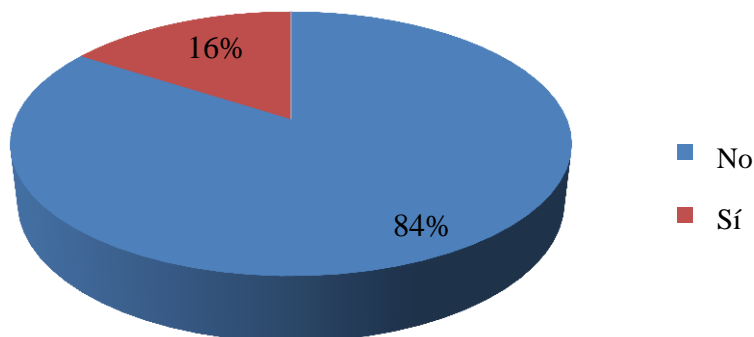


Gráfico 6. Frecuencia de tratamiento antidepresivo en pacientes con EM.

7.1.4. ESTADO DE SALUD.

61 pacientes con EM declararon no haber fumado nunca. Por otro lado, 14 pacientes (18,4%) eran fumadores en la actualidad.

Un paciente con EM había sido diagnosticado con DM tipo 2, 4 pacientes tenían diagnóstico de HTA y 2 de dislipemia.

Del total de pacientes con EM, un 3,7% tomaban tratamiento para la HTA y un 1,3% para la dislipemia (ver tabla 14).

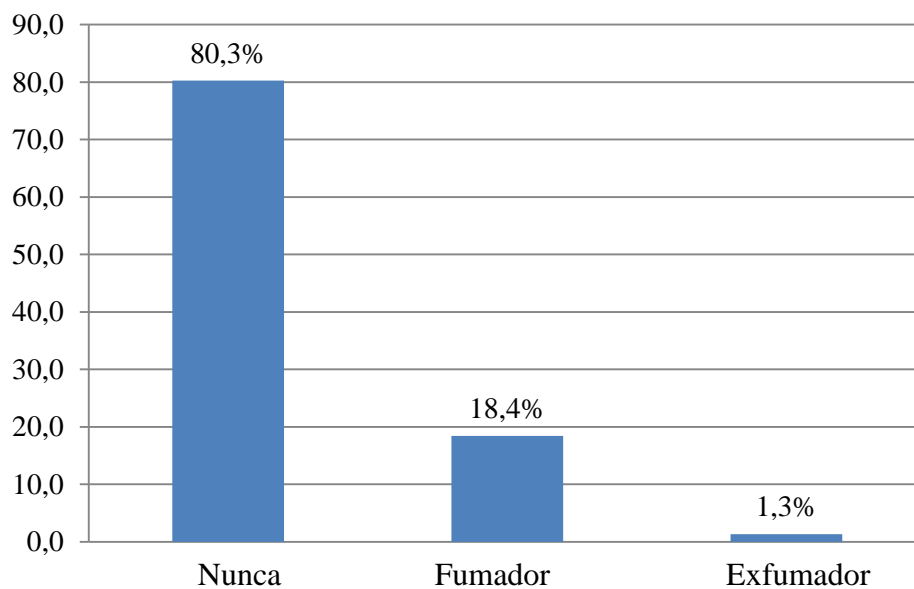


Gráfico 7. Tabaquismo en pacientes con EM.

En cuanto a los aspectos radiológicos, en el 50,7% de los pacientes con EM no se encontraron lesiones en la fosa posterior (ver gráfico 8). Respecto al total de pacientes con EM, el 38,4% presentaron de 1 a 2 lesiones en fosa posterior y el 9,6% entre 3 y 5 lesiones (todos ellos pertenecían al grupo de pacientes con EM y migraña).

	HTA	Dislipemia
No	95,1	97,5
Sí con tratamiento	3,7	1,3
Sí sin tratamiento	1,2	1,3

Tabla 14. Porcentaje de pacientes con EM y tratamiento para la HTA y la dislipemia.

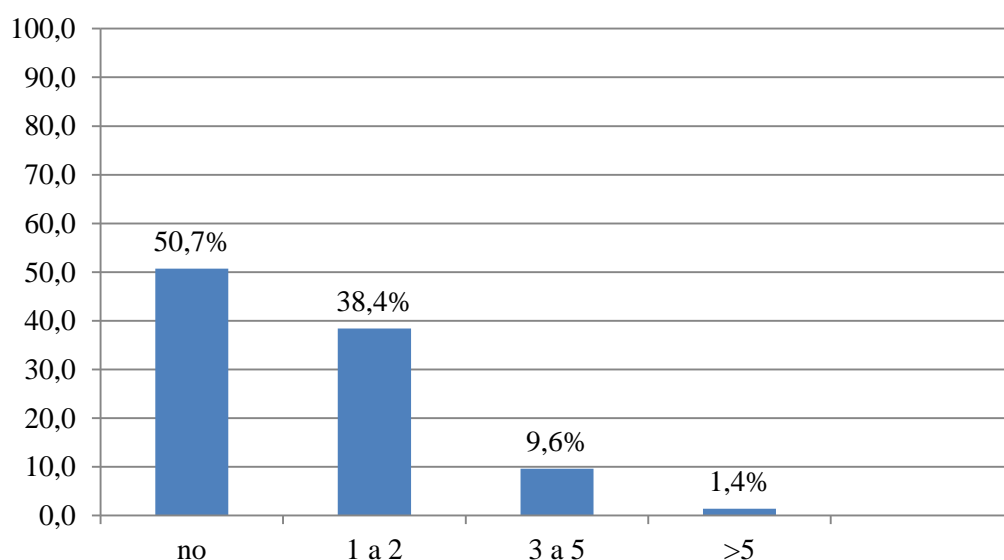


Gráfico 8. Lesiones en fosa posterior en pacientes con EM.

Se recogieron diversas variables de tipo analítico para los pacientes con EM. El descriptivo de dichas variables puede observarse en la tabla de la página siguiente, más adelante se describirán en concreto en el grupo de pacientes con EM y migraña.

	Media	Desviación Estándar	Mínimo	Máximo
TSH	2,3	1,4	0,2	7,9
Vitamina D	33,6	20,1	9,6	87,5
Ácido Fólico	13,2	41,5	1,9	353,0
Vitamina B12	336,3	152,7	7,7	950,0
Homocisteína	12,6	14,4	5,0	20,72
Lp A	17,5	24,6	0,6	132,0
Colesterol Total	197,5	38,8	102,0	299,0
LDL	114,6	33,8	37,8	230,0
HDL	60,7	17,6	31,0	119,0
Triglicéridos	113,5	65,0	31,0	348,0

Tabla 15. Descriptivo de los valores analíticos en pacientes con EM. *LpA=liproteína*.

7.1.5. CEFALEA.

Del total de pacientes con EM y cefalea, el 34,1% de los pacientes no referían cefalea previa el diagnóstico de EM. Por el contrario, el 43,9% de los sujetos padecía ya con anterioridad algún tipo de cefalea. Estos son los porcentajes según el tipo de cefalea: 44% migraña, 18% cefalea tensional, 4% neuralgia del trigémino.

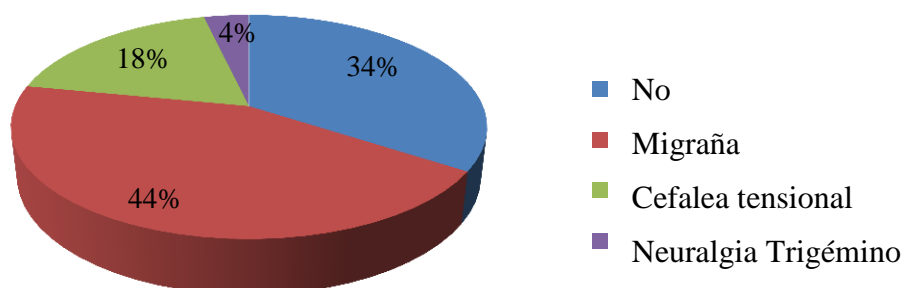


Gráfico 9. Cefalea previa a la EM.

	Número	%
Amitriptilina	18	50,0
Topiramato	7	19,4
Carbamidas	3	8,3
Otros	7	19,4
OnabotulinumtoxinA	1	2,8
Total	36	100,0

Tabla 16. Tratamiento preventivo para la cefalea en pacientes con EM.

Respecto a las cefaleas “de novo” tras el diagnóstico de EM, 5 sujetos fueron diagnosticados de migraña, 12 de cefalea tensional y 12 de neuralgia del trigémino. Entre los 41 pacientes que tenían migraña, la mayoría de ellos (39) presentaba migrañas sin aura con una frecuencia episódica (92,7% de las personas con migraña). En relación a la cefalea tensional, la frecuencia fue similar entre aquellos que tenían cefaleas episódicas (54,5%) y crónicas (45,5%). El 43,3% usaban algún tipo de tratamiento preventivo para el con-

tol de la cefalea como se describe en la tabla 16. El uso de triptanes para el control del dolor se observó en 10 pacientes y tan solo en el 3,4% se constató un abuso de analgesia.

Según el tipo de EM actual, se pudo observar que los pacientes con migraña tenían, en su mayoría, formas RR (68,3%) seguidas del CIS (24,4%). Este patrón fue similar en los pacientes con cefalea tensional. Por el contrario, los pacientes con neuralgia del trigémino tuvieron en su mayoría EM SP (66,7%) seguido de EM RR (26,7%). Las formas PP solo se asociaron a cefalea tensional y neuralgia del trigémino.

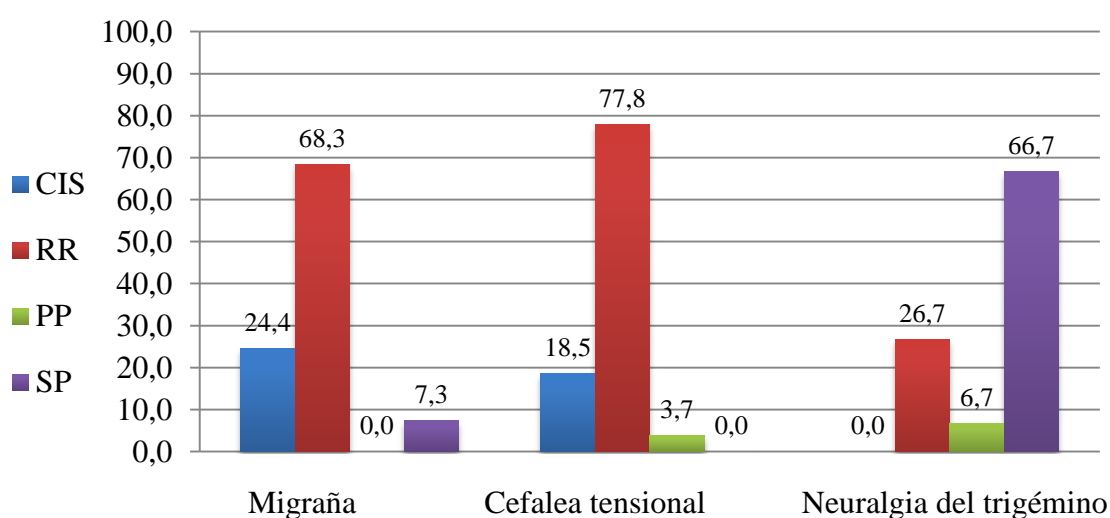


Gráfico 9. Formas clínicas de EM según cefalea.

7.1.6. IMPACTO DE LAS CEFALÉAS, CALIDAD DE VIDA, ANSIEDAD Y DEPRESIÓN.

En relación a los test utilizados, el cuestionario HIT-6 mostró a una mayoría de pacientes con un resultado <48 puntos, siendo similar al porcentaje de pacientes que obtuvieron puntuaciones por encima de 60.

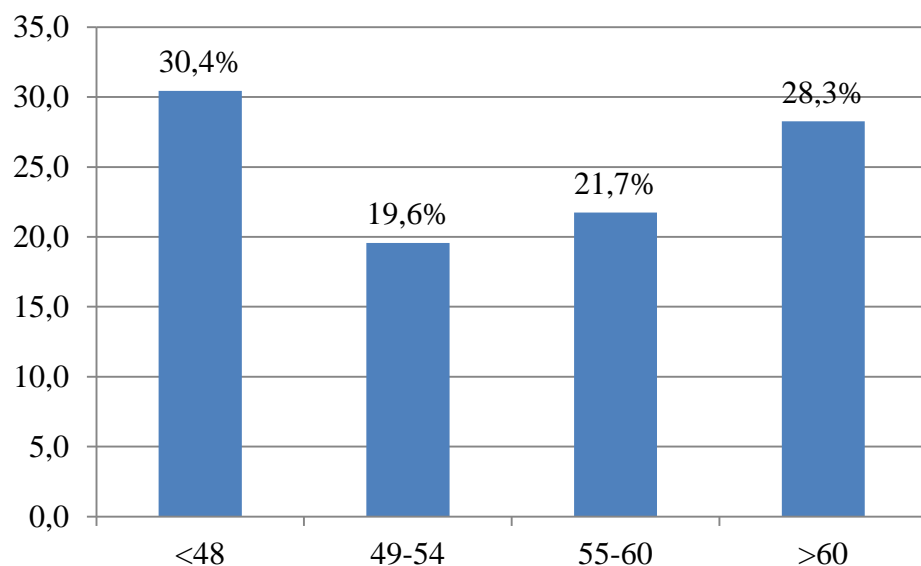


Gráfico 10. Resultados del test HIT6 en pacientes con EM y cefalea.

En relación al cuestionario MIDAS, el 47,8% de los pacientes con EM y migraña puntuaron entre 0 y 5, seguidos de aquellos que puntuaron entre 6 y 10 (30,4%), según se observa en el gráfico 11.

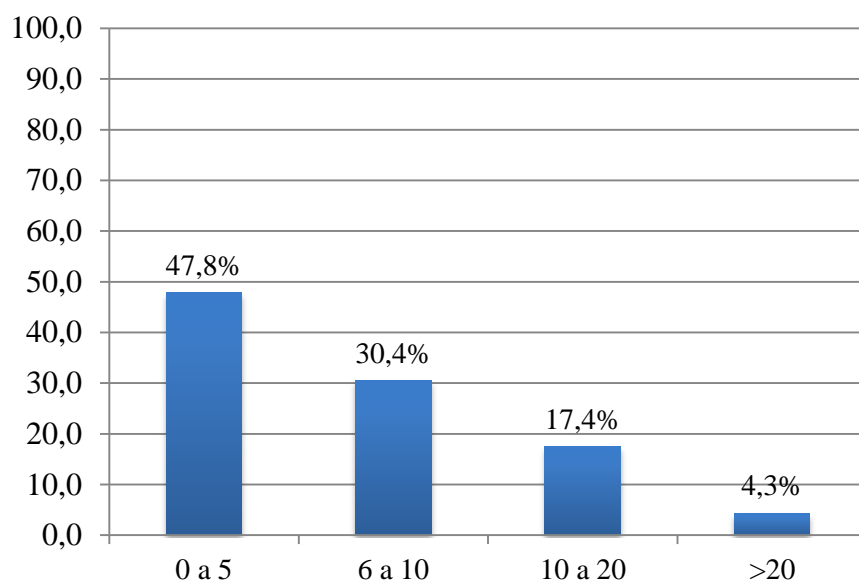


Gráfico 11. Resultados del test MIDAS en pacientes con EM y cefalea.

	Media	Desviación Estándar	Mínimo	Máximo
Escala de ansiedad hospitalaria	6,2	3,6	0,0	14,0
Escala de depresión hospitalaria	4,8	4,0	0,0	17,0
Cuestionario de salud emocional	65,1	23,4	14,3	100,0
Cuestionario de salud físico	62,6	22,3	5,0	100,0

Tabla 17. Resultados de la aplicación de diversas escalas en pacientes con EM.

En la escala de ansiedad hospitalaria (HADS-anxiety) se obtuvo una media de 6,2 puntos con un máximo de 14. La puntuación media obtenida en la escala de depresión hospitalaria (HADS-depression) fue de 4,8 puntos (máximo de 17).

En cuanto al cuestionario sobre la calidad de vida SF-36, el bloque sobre salud emocional mostró una media de 65,1 puntos y el bloque sobre salud física de 62,6 puntos.

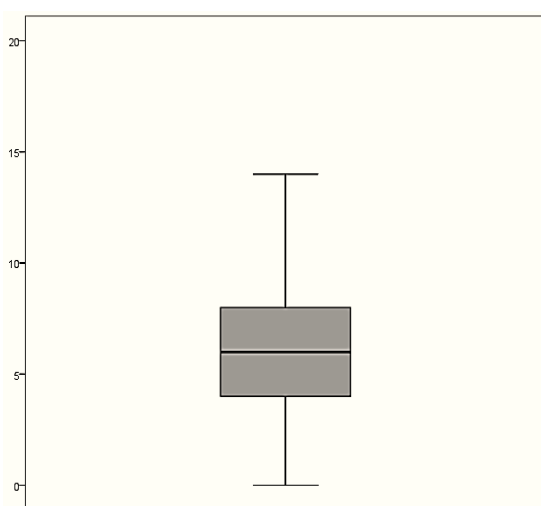


Gráfico 12. Diagrama de caja. Escala de ansiedad hospitalaria.

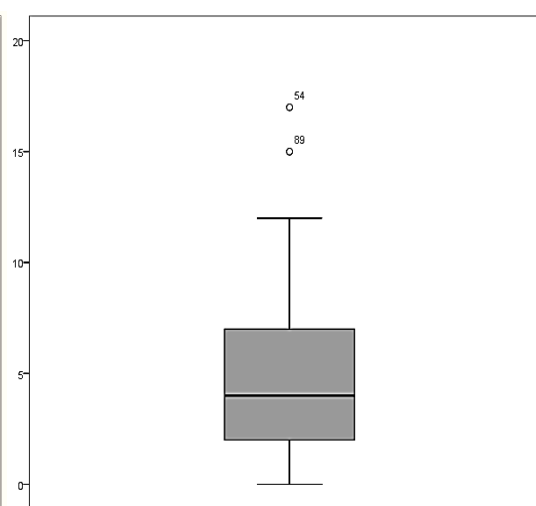


Gráfico 13. Diagrama de caja. Escala de depresión hospitalaria.

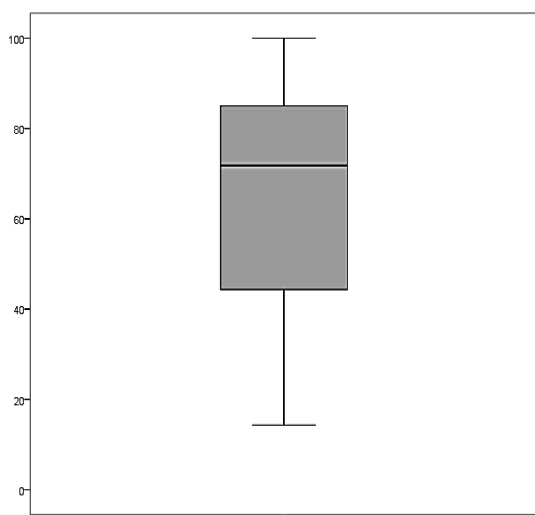


Gráfico 14. Diagrama de caja. Cuestionario de salud emocional.

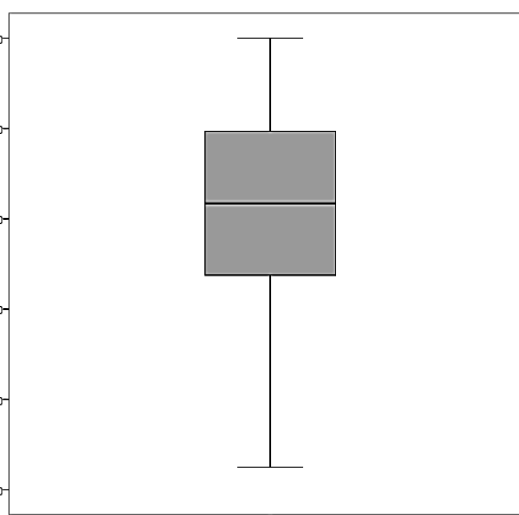


Gráfico 15. Diagrama de caja. Cuestionario de salud físico

7.2. ANÁLISIS COMPARATIVO DE LOS PACIENTES CON Y SIN ESCLEROSIS MÚLTIPLE.

7.2.1. CARACTERÍSTICAS SOCIO-DEMOGRÁFICAS.

Se compararon las características sociodemográficas del grupo de pacientes con EM (n=83) y cefalea frente al grupo de pacientes que sólo tenían cefalea (n=47). En ambos grupos, las mujeres fueron más frecuentes, suponiendo un 72,3% del grupo de pacientes sin EM y un 78,3% del grupo con EM (gráfico 16).

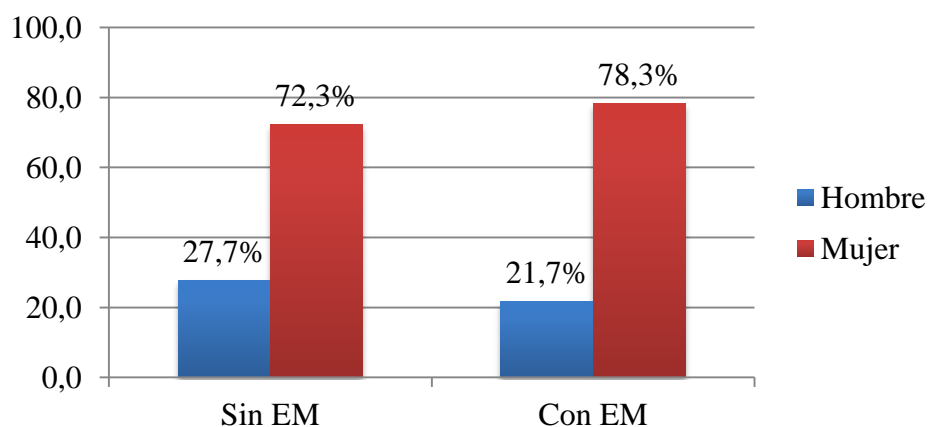


Gráfico 16. Sexo de los pacientes según tengan o no EM.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos para el sexo (test de Chi cuadrado=0,443). En relación a la edad, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (prueba de t de Student = 0,569). La media de edad de los pacientes sin EM fue de 42,4 años (con un IC al 95% de 38,9 a 45,9) y de 41,1 años en los pacientes con EM (IC95% 38,3 a 43,9). El paciente más joven del grupo sin EM tenía 25 años y el más mayor 78, mientras que en el grupo con EM las edades oscilaron entre los 20 y los 68. Estos resultados se muestran en la tabla 18.

	Sin EM	Con EM
Media (IC95%)	42,4 (38,9-45,9)	41,1 (38,3-43,9)
DE	12,0	12,8
Mínimo	25	20
Máximo	78	68

Tabla 18. Edad de los pacientes según pertenezcan al grupo con o sin EM.

La situación laboral más frecuente en ambos grupos fue la de empleado (76% en el grupo sin EM y 72,9% en el grupo con EM). Las mayores diferencias se observaron en el grupo de jubilados, donde los pacientes sin EM fueron más frecuentes (12% frente al 1,7%) y la incapacidad laboral, donde los pacientes con EM fueron mucho más numerosos. No obstante, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (test de Chi cuadrado=0,117).

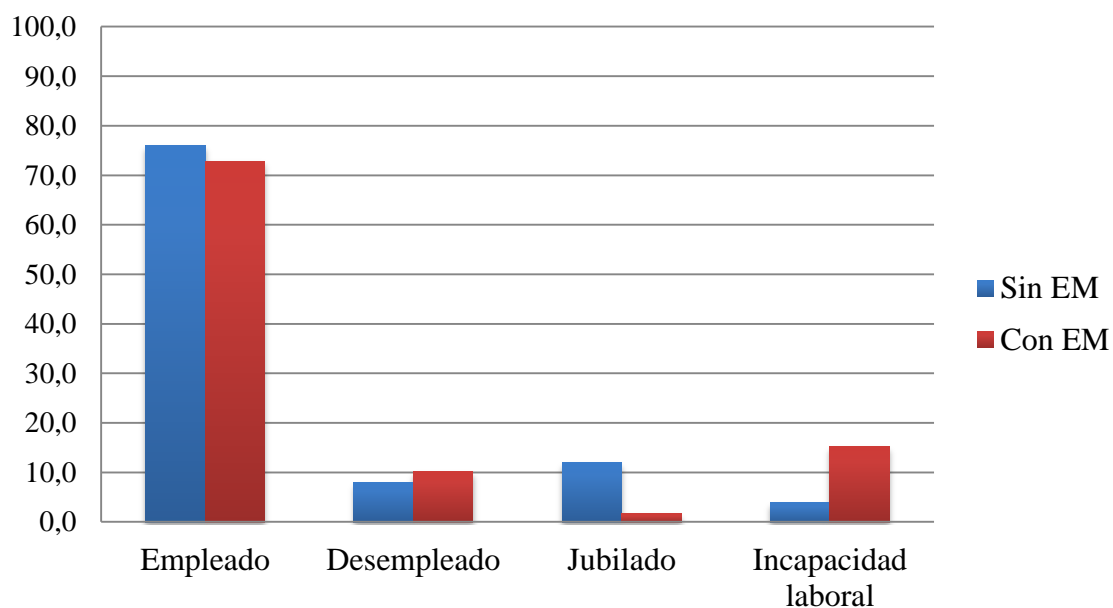


Gráfico 17. Situación laboral para los grupos con y sin EM.

7.2.2. ESTADO DE SALUD.

La mayoría de los pacientes de ambos grupos refería no haber fumado nunca. El porcentaje de no fumadores fue mayor en los pacientes con EM (80,3%). Por el contrario, los exfumadores fueron más frecuentes en el grupo de personas sin EM (6,5%). No se observaron diferencias entre los grupos estudiados (test de Chi cuadrado: 0,281).

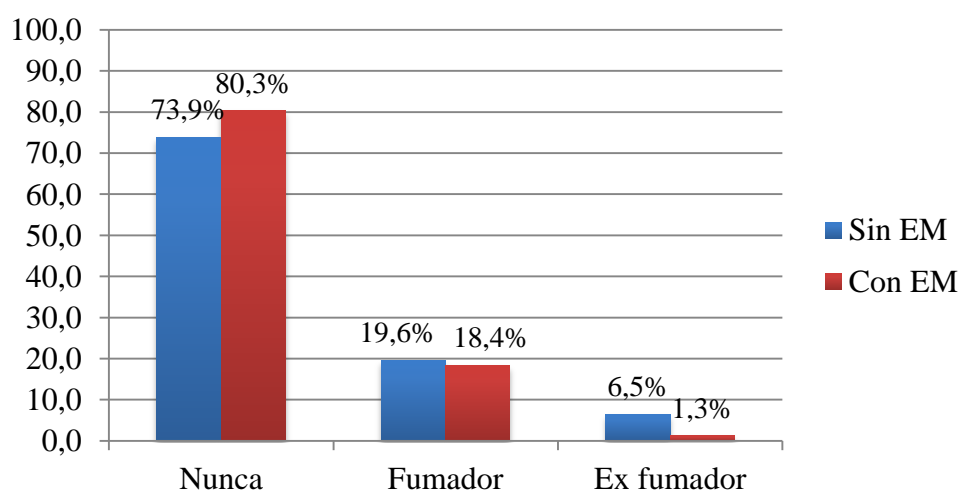


Gráfico 18. Hábito tabáquico en los grupos con y sin EM.

Un 4,3% de los pacientes sin EM tenían HTA en tratamiento, frente a un 3,7% de pacientes con EM con HTA. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (test de Chi cuadrado: 0,741). En relación a la dislipemia, las personas sin EM presentaron dislipemia con mayor frecuencia que los pacientes con EM, siendo las diferencias estadísticamente significativas (test de Chi cuadrado: 0,046).

	Sin EM	Con EM
No	95,7	95,1
Sí con tratamiento	4,3	3,7
Sí sin tratamiento	0,0	1,2

Tabla 19. Porcentaje de HTA según el diagnóstico de EM.

Un paciente con EM fue diagnosticado de Diabetes Mellitus tipo 2. En los pacientes que no tenían EM, 2 presentaron Diabetes Mellitus tipo 1.

Se exploraron las diferencias entre el grupo sin y con EM para los diferentes valores analíticos. Así, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores de vitamina D, donde se observaron valores más altos en los pacientes sin EM (56,3 frente a 33,6).

También se observaron diferencias estadísticamente significativas en los valores de vitamina B12, con valores más elevados en los pacientes con EM (336,3; IC95% 299,8-372,7). Las diferencias en el resto de parámetros analíticos no fueron estadísticamente significativas ($p > 0,05$), tal y como se muestra en la tabla a continuación.

	Sin EM		Con EM		p*
	Media	IC95%	Media	IC95%	
TSH	2,9	1,9-3,9	2,3	2,0-2,6	0,291
Vitamina D	56,3	36,4-76,2	33,6	27,3-39,9	0,012**
Ácido Fólico	62,6	25,1-100,2	13,2	3,3-23,1	0,787
Vitamina B12	260,4	190,3-330,9	336,3	299,8-372,7	0,023**
Homocisteína	9,8	8,6-10,9	12,6	8,6-16,6	0,440
LpA	22,5	11,5-33,5	17,5	10,0-24,9	0,685
Colesterol Total	208,0	184,9-231,2	197,5	188,8-206,2	0,833
LDL	137,4	90,5-184,3	114,6	106,9-122,2	0,974
HDL	66,7	55,3-66,1	60,7	56,7-64,7	0,937
Triglicéridos	106,8	87,2-126,4	113,5	98,9-128,0	0,427

*Prueba de U de Mann Whitney

** Resultados estadísticamente significativos

Tabla 20. Descriptivo de los valores analíticos según el diagnóstico de EM.

7.2.3. OTROS TRATAMIENTOS.

El 21,7% de los pacientes sin EM estaban en tratamiento con antidepresivos, frente al 16% de los pacientes con EM que tomaban tratamiento antidepresivo. Estas diferencias entre grupos no fueron estadísticamente significativas (prueba de Chi cuadrado: 0,405). En relación al tratamiento con anticonceptivos orales, sólo los tomaban un 9,4% de las mujeres sin EM y un 10% de aquellas mujeres con EM, sin encontrarse diferencias entre los grupos (prueba de Chi cuadrado: 0,934).

7.2.4. ANÁLISIS RESPECTO AL GRUPO DE PACIENTES CON CEFALEA SIN ESCLEROSIS MÚLTIPLE.

En el grupo de pacientes con cefalea sin EM, predominaba la migraña (72%), en concreto la migraña episódica (55%). Le seguían en frecuencia la neuralgia del trigémino (19%) y la cefalea tensional (9%).

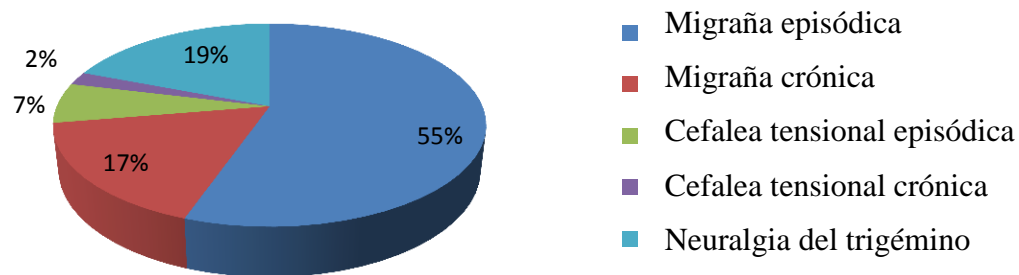


Gráfico 19. Distribución de las cefaleas en el grupo de pacientes sin EM.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en la distribución de migraña entre los dos grupos de pacientes estudiados. Así, los pacientes sin EM presentaron migrañas con más frecuencia que los sujetos con EM (prueba de Chi cuadrado: 0,011). Por el contrario, los pacientes con EM presentaron cefalea tensional en un porcentaje mayor siendo estas diferencias estadísticamente significativas (prueba de Chi cuadrado: 0,002).

El 60,9% de los pacientes sin EM habían tomado tratamiento preventivo para las cefaleas, siendo este porcentaje superior al de los pacientes con EM (44,4%). Estas diferencias no fueron, sin embargo, estadísticamente significativas (test de Chi cuadrado: 0,075).

En relación al tipo de tratamiento de la cefalea (sin analizar los diversos subtipos), el más frecuente en los pacientes sin EM fue el topiramato (25,0%) seguido de la carbamazepina/oxcarbazepina (CBZ/OXC) en el 17,9% (ver gráfico 20).

En los sujetos diagnosticados de EM, en el 50% el tratamiento preventivo de las cefaleas fue la amitriptilina, seguido del topiramato (19,4%) y otros fármacos (19,4%).

Las diferencias observadas entre los grupos con y sin EM fueron *estadísticamente significativas* (test de Chi cuadrado: 0,018). Se observaron también *diferencias* (test de Chi cuadrado: 0,018) en el uso de triptanes, siendo más frecuente en el grupo sin EM (64%) que en el grupo con EM (32,3%). Por último, el abuso de la analgesia se observó en el 6,5% de los pacientes sin EM y en el 3,4% de los pacientes con EM, no siendo estadísticamente significativas estas diferencias (0,515).

En los pacientes con CT sin EM, un 25,0% tomaban tratamiento preventivo, mientras que este porcentaje aumentó hasta el 46,4% en el caso de los pacientes diagnosticados de EM. En estos últimos predominó el tratamiento con amitriptilina, suponiendo el 84,6% de los tratamientos preventivos.

Un 77,8% de los pacientes con neuralgia del trigémino sin EM tomaban tratamiento preventivo. Este porcentaje fue del 53,3% para aquellos pacientes con neuralgia y EM.

El tratamiento utilizado con más frecuencia fue la CBZ/OXC en los pacientes sin EM (71,4%). En los pacientes diagnosticados de EM, el 50% tomaban otros fármacos entre los que se incluían gabapentina, pregabalina y otros neuromoduladores, seguidos del uso de CBZ/OXC en el 37,5%.

El cuestionario HIT 6 mostró una mayor frecuencia de pacientes con EM en los valores más bajos (≤ 48) mientras que los pacientes sin EM presentaron con mayor frecuencia valores del test por encima de 60 (ver gráfico 20). Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (test de Chi cuadrado: 0,292).

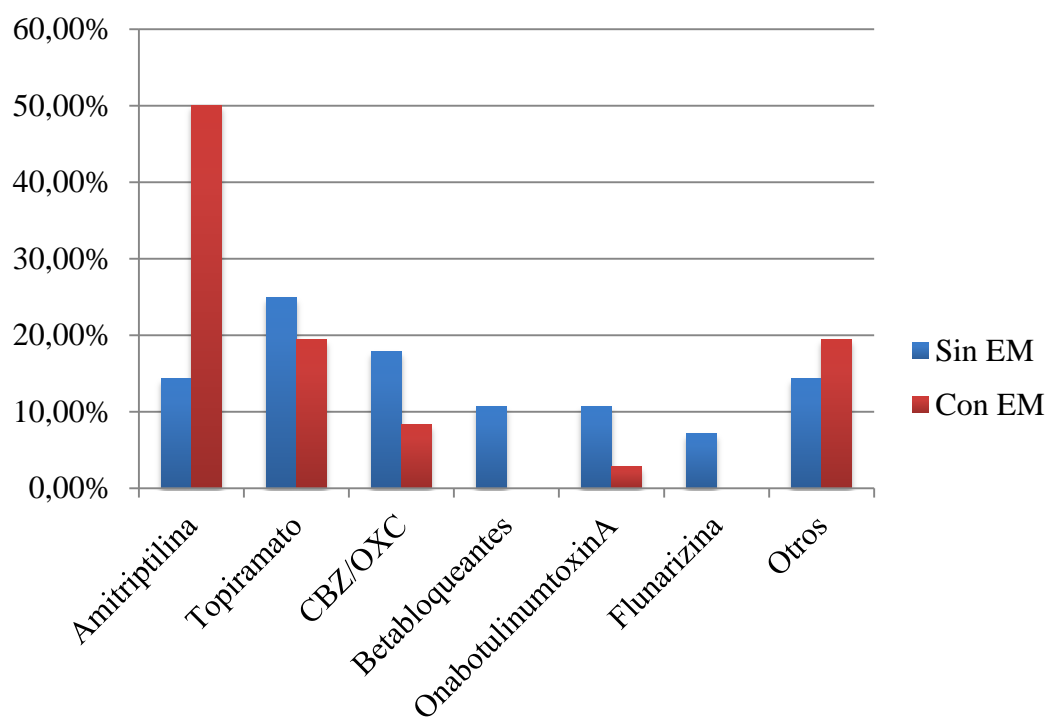


Gráfico 20. Distribución del tipo de tratamiento preventivo en los grupos con y sin EM.

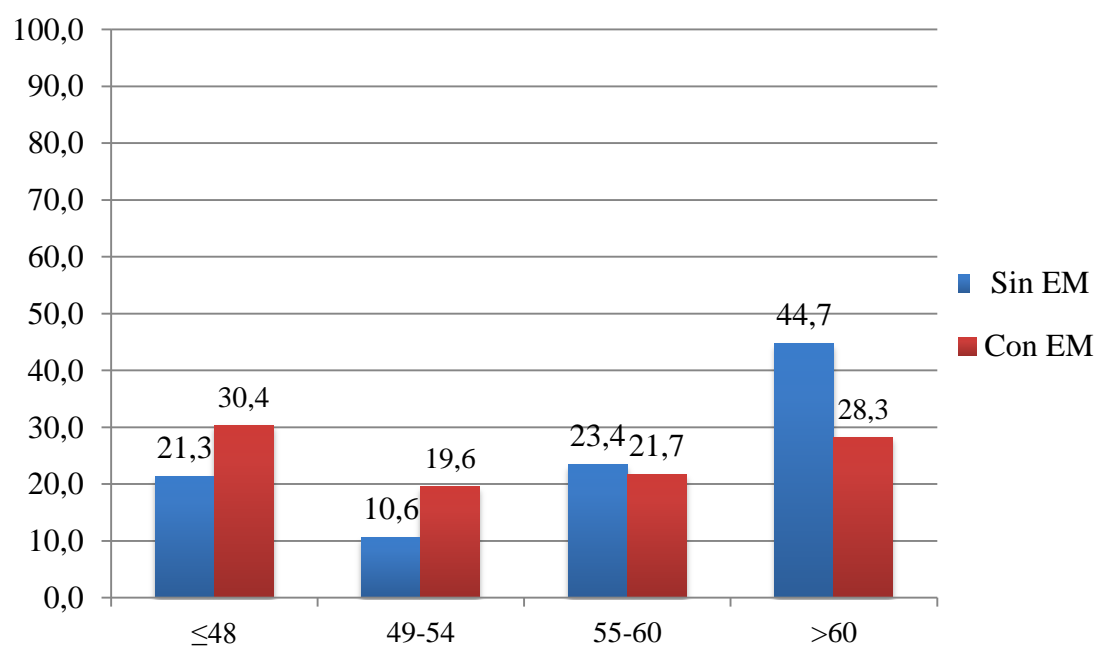


Gráfico 21. Distribución del HIT-6 en los grupos con y sin EM

7.2.5. CALIDAD DE VIDA.

En relación a las escalas de ansiedad y depresión hospitalaria (cuestionario HADS), y a los bloques de salud emocional y salud física (cuestionario SF-36), se observaron diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con y sin EM en la escala de ansiedad hospitalaria (test de U de Mann Whitney: 0,048). En este test se observaron valores superiores en la escala de ansiedad en los pacientes sin EM, con una media de 8,1 (IC95% 6,7 a 9,4), teniendo los pacientes con EM valores más bajos (media de 6,2). Un 23,9% de los pacientes sin EM presentaban ansiedad (valores superiores a 11 puntos), frente al 8,7% de los pacientes con EM, *la diferencia entre los grupos es estadísticamente significativa* (0,048). No se encuentran diferencias significativas en la escala de depresión (0,307), donde el 2,2% de los pacientes sin EM y el 6,5% de los pacientes con EM superan los 11 puntos.

	Sin EM	Con EM	p*
Escala de ansiedad hospitalaria	8,0	6,0	0,048**
Escala de depresión hospitalaria	4,0	3,0	0,847
SF-36 salud emocional	74,8	76,6	0,863
SF-36 de salud física	59,1	68,8	0,945

** Resultados estadísticamente significativos

Tabla 21. Medianas de las escalas de ansiedad y depresión hospitalaria (cuestionario HADS) y de los bloques de salud emocional y física del cuestionario SF-36, según el diagnóstico de EM.

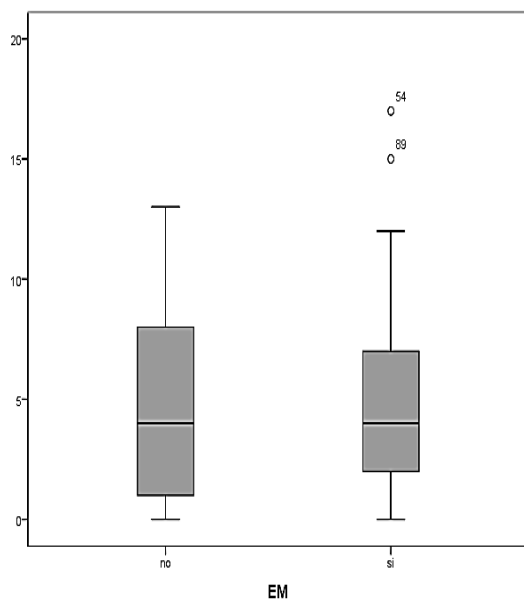


Gráfico 23. Diagrama de caja. Escala de ansiedad hospitalaria.

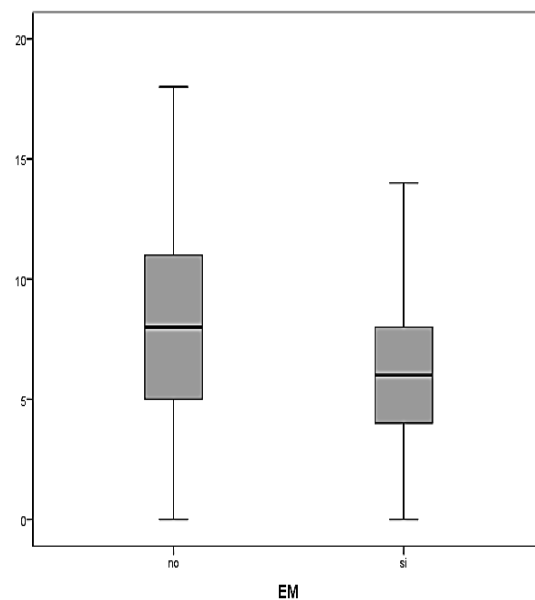


Gráfico 24. Diagrama de caja. Escala de depresión hospitalaria

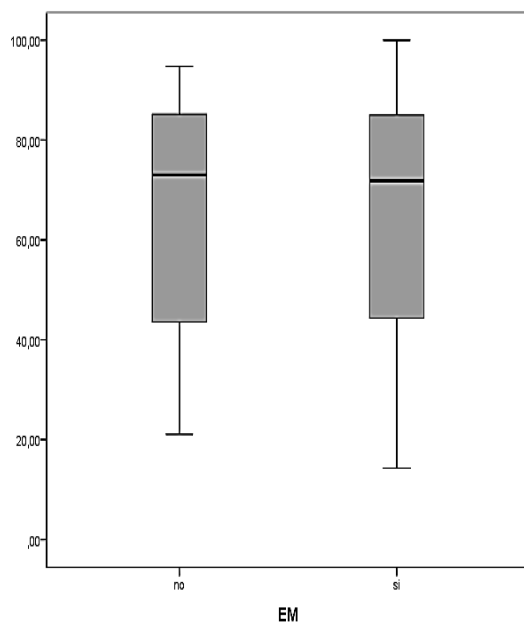


Gráfico 25. Diagrama de caja. Cuestionario de salud emocional.

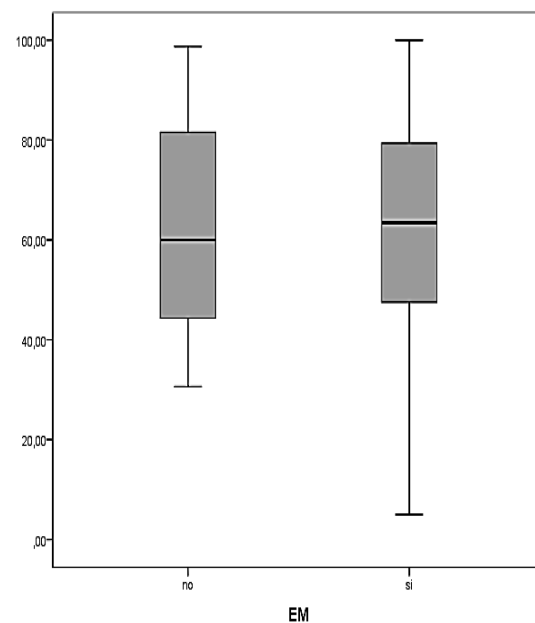


Gráfico 26. Diagrama de caja. Cuestionario de salud física.

7.3. ANÁLISIS COMPARATIVO ENTRE PACIENTES CON MIGRAÑA.

Se seleccionaron a los pacientes que tenían migraña y se realizó un análisis específico de sus características sociodemográficas, de estado de salud, tratamiento y calidad de vida, en función de si eran pacientes con o sin EM.

7.3.1. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS.

Como se puede observar en el gráfico 27, la mayor parte de los pacientes con migraña fueron mujeres, tanto en el grupo sin EM como en el grupo con diagnóstico de EM. Así, el 73,5% de las migrañas en pacientes sin EM fueron en mujeres y el 87,8% de las migrañas en pacientes con EM. No existieron diferencias estadísticamente significativas en la distribución por sexo de las migrañas según la existencia de EM (p valor test de chi cuadrado= 0,114).

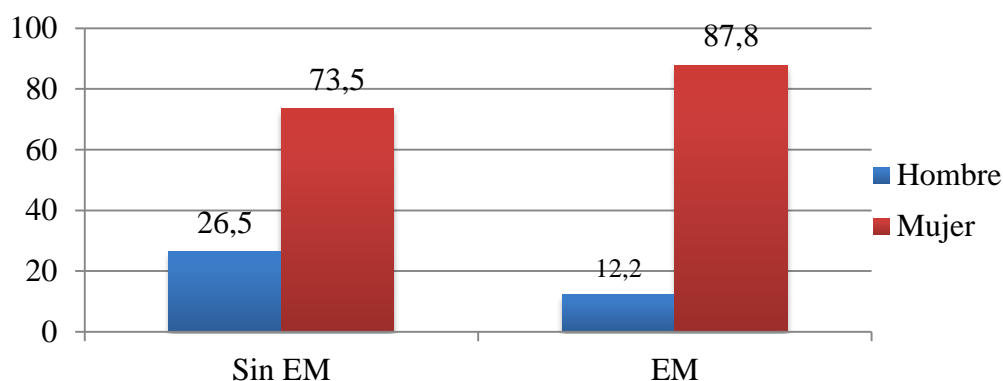


Gráfico 27. Sexo de los pacientes con migraña según el diagnóstico de EM.

Por edad, la media de los pacientes con migraña y sin EM fue de 39,7 años, siendo la de los pacientes con EM ligeramente inferior (37,4 años). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la edad de los pacientes con migraña, tuvieran o no EM (p valor prueba de t de Student= 0,286). Los resultados pueden observarse de forma más detallada en la tabla 22.

	Sin EM	Con EM
Media (IC95%)	39,7 (36,3-43,2)	37,4 (34,6-40,2)
DE	9,8	8,9
Mínimo	25	20
Máximo	59	57

Tabla 22. Descriptivo de la edad en los pacientes con migraña según el diagnóstico de EM.

No se observaron diferencias significativas en la situación laboral de los pacientes con migraña según diagnóstico de EM, siendo el grupo de pacientes empleados el más frecuente (p valor test de Chi cuadrado= 0,402).

7.3.2. ESTADO DE SALUD.

El tratamiento antidepresivo, el hábito tabáquico y la existencia de HTA, DM y dislipemia, fue similar en todos los pacientes con migraña, independientemente de que estuviesen diagnosticados o no de EM (ver tabla 23). Así, la mayor parte de los pacientes con migraña no tomaban tratamiento antidepresivo (95,1% de los pacientes con migraña y EM). En ambos grupos, la mayoría de pacientes no habían fumado nunca. El mayor porcentaje de pacientes fumadores se encontró en el grupo sin EM (21,2 % frente al 16,7%), aunque sin observarse diferencias estadísticamente significativas.

En relación a la HTA, la DM y la dislipemia, fueron muy pocos los pacientes en los que se encontraron dichos diagnósticos.

En cuanto a la toma de ACO, el 12,5% de las mujeres con migraña y sin diagnóstico de EM consumían ACO, siendo este porcentaje del 9,5% en las mujeres con EM. No existieron diferencias estadísticamente significativas entre estos grupos (p valor test de Chi cuadrado= 0,751).

En los valores analíticos sólo se observaron diferencias estadísticamente significativas en los valores de vitamina D (p valor prueba de U de Mann Whitney= 0,019). Así, los pacientes con migraña y sin diagnóstico de EM obtuvieron valores medianos de vitamina D superiores a los pacientes con EM (54,0 frente a 31,7).

Para el resto de valores analíticos no existieron diferencias tal y como se describe a continuación.

	Sin EM		Con EM		P*
	N	%	N	%	
HTA					
No	33	100,0	38	92,7	0,284
Sí con tto	0	0	2	4,9	
Sí sin tto	0	0	1	2,4	
DM					
Sí	0	0	0	0	
No	33	100,0	41	100,0	
Dislipemia					
No	30	90,9	40	100,0	0,15
Sí con tto	2	6,1	0	0	
Sí sin tto	1	3,0	0	0	

*Test de Chi cuadrado

Tabla 23. Comorbilidades en pacientes con migraña según el diagnóstico de EM.

	Sin EM	Con EM	P*
TSH	2,1	1,9	0,536
Vitamina D	54,0	31,7	0,019**
Ácido Fólico	5,9	8,0	0,56
Vitamina B12	250,0	304,0	0,138
Homocisteína	10,7	10,8	0,456
LpA	13,0	8,6	0,694
Colesterol Total	182,0	203,0	0,477
LDL	106,5	120,2	0,853
HDL	57,0	58,0	0,587
Triglicéridos	85,5	94,0	0,124

* Test de U de Mann Whitney

** Resultados estadísticamente significativo

Tabla 24. Medianas de los valores analíticos en los pacientes con migraña según el diagnóstico de EM.

7.3.3. TRATAMIENTO.

El 60,6% de los pacientes con migraña y sin EM tomaban tratamiento preventivo. El porcentaje de pacientes con EM que también tomaban fue menor (41%), pero no existieron diferencias estadísticamente significativas (p valor test de Chi cuadrado= 0,098).

En cuanto al tipo de tratamiento utilizado para la migraña, el topiramato fue el fármaco más utilizado entre los pacientes sin EM (35,0%) mientras que en los pacientes con EM fue la amitriptilina (37,5%) seguida del topiramato (37,5%). No existieron diferencias estadísticamente significativas en el tratamiento utilizado entre los pacientes con y sin EM (p valor test de Chi cuadrado= 0,302).

Sin embargo, sí que se observaron diferencias en el tratamiento de las crisis de migraña.

En cuanto al uso de triptanes, este fue claramente mayor en los pacientes sin EM (66,7% frente al 34,5% con un p valor del test de Chi cuadrado de 0,020).

Por último, no se observaron diferencias en el abuso de analgesia (p valor test de Chi cuadrado= 0,235) ya que fue muy infrecuente en ambos grupos.

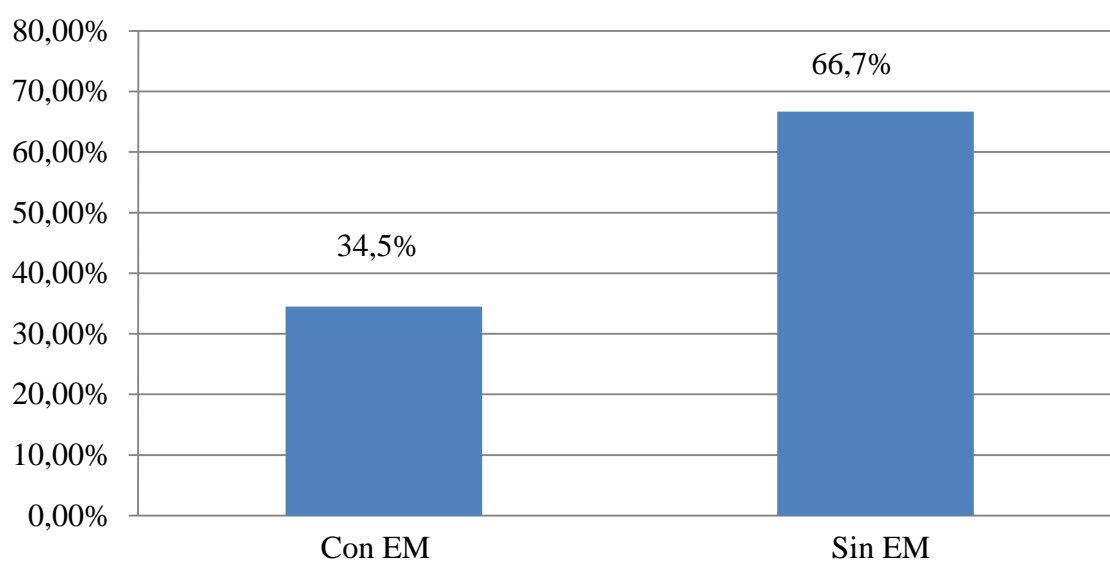


Gráfico 28. Uso de triptanes para el tratamiento de las crisis de migraña en ambos grupos.

7.3.4. CARACTERÍSTICAS DE LA MIGRAÑA.

En nuestra población predominaba la migraña sin aura, tanto en los pacientes sin EM (88,9%) como en aquellos con EM (97,5%), como queda reflejado en el gráfico 29.

Por otro lado, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la forma de presentación de las migrañas entre los pacientes según diagnóstico de EM (p valor test de Chi cuadrado= 0,171).

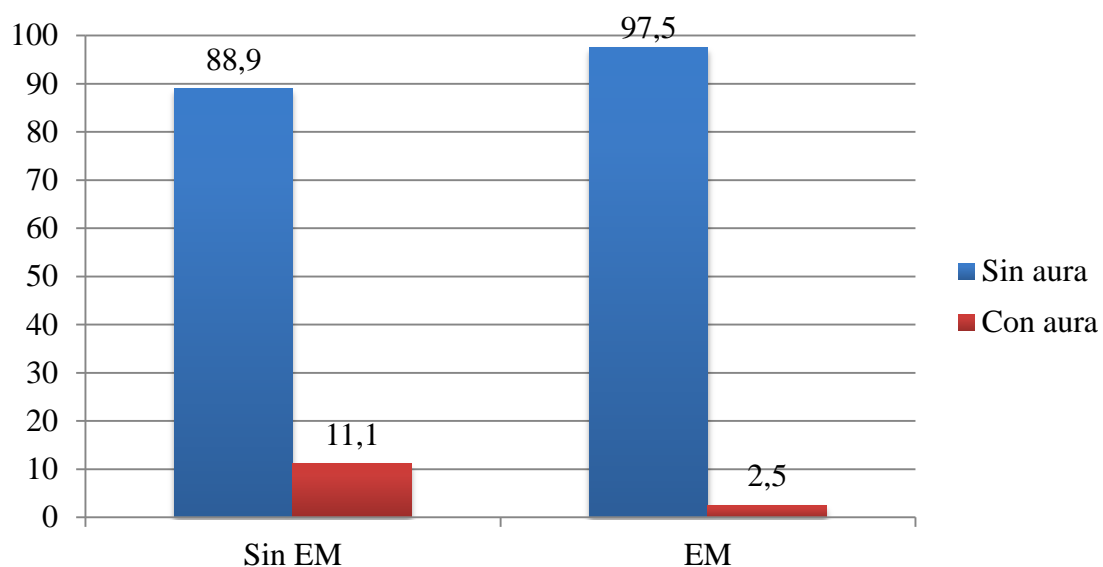


Gráfico 29. Diagnóstico de migraña con aura según diagnóstico de EM.

7.3.5 IMPACTO DE LA MIGRAÑA Y CALIDAD DE VIDA.

El cuestionario HIT-6 no mostró diferencias estadísticamente significativas según el diagnóstico de EM (p valor test de Chi cuadrado= 0,090).

No obstante, sí se evidenciaron algunas diferencias en su distribución. Así, el 47,1% de los pacientes sin EM tuvieron un HIT-6 >60, mientras que en el 34,8% de los pacientes con EM y migraña, el HIT-6 fue entre 49 y 54.

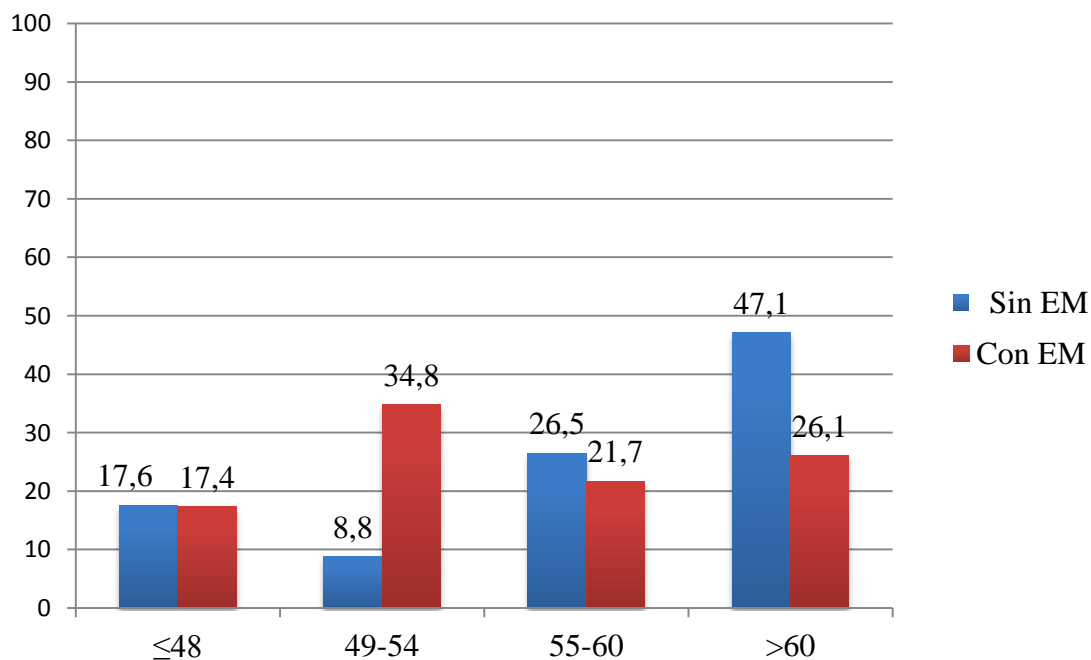


Gráfico 30. Puntaciones del HIT-6 en pacientes con migraña en función del diagnóstico de EM.

En relación al cuestionario MIDAS, el 47,8% de los pacientes con EM obtuvieron puntuaciones de 0 a 5 (Gráfico 31). Por otro lado, los pacientes con migraña sin EM obtuvieron en su mayor parte puntuaciones superiores a 20 (35,3% de los pacientes). Las diferencias en este caso *sí que fueron estadísticamente significativas* (p valor test de Chi cuadrado= 0,033).

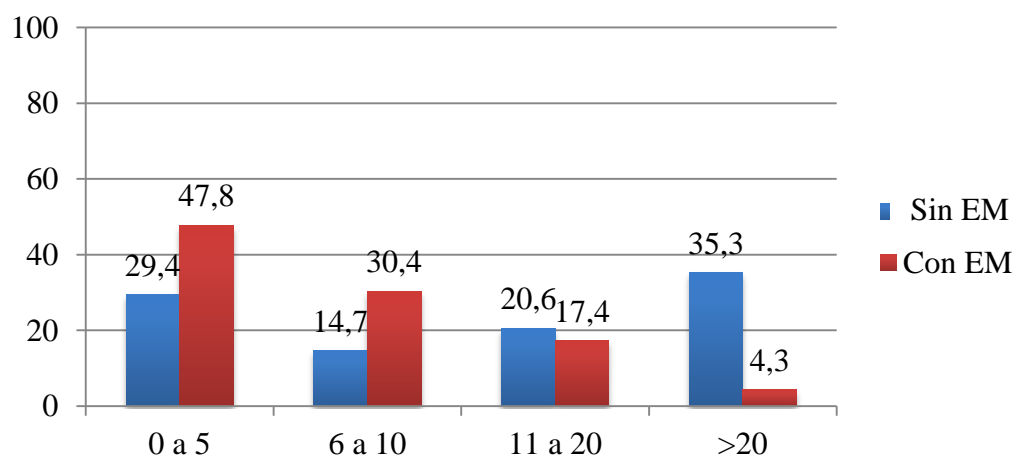


Gráfico 31. Cuestionario MIDAS en pacientes con migraña según diagnóstico de EM.

En el test realizado sobre calidad de vida en los pacientes con migraña no se observaron diferencias entre aquellos con EM y aquellos sin EM (resultados de las pruebas de U de Mann Whitney para los distintos test en la tabla 25).

Las medianas obtenidas en el grupo sin EM fueron superiores a las obtenidas en el grupo de pacientes con EM para las escalas de ansiedad y depresión hospitalaria. Por el contrario, se obtuvieron valores superiores en los pacientes con EM en los cuestionarios de salud emocional y física.

En resumen, los valores obtenidos en los cuatro test fueron peores en el grupo de migraña sin EM.

	Sin EM	Con EM	P*
Escala de ansiedad hospitalaria	8,0	6,0	0,131
Escala de depresión hospitalaria	4,0	3,0	0,687
Cuestionario de salud emocional	74,8	76,6	0,678
Cuestionario de salud física	59,1	68,7	0,510

*Prueba de U de Mann Whitney

Tabla 25. Medianas de las escalas de ansiedad y depresión y de los bloques de salud emocional y física en los pacientes con migraña, según el diagnóstico de EM.

7.4. ANÁLISIS DE LAS DISCAPACIDAD EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE Y CEFALEA.

Al analizar los resultados del EDSS según el tipo de cefalea de los pacientes, se observaron valores similares para la migraña y la cefalea tensional pero los valores del EDSS obtenidos en los pacientes con neuralgia fueron muy superiores existiendo diferencias estadísticamente significativas entre las tres categorías (p valor de Kruskal-Wallis: <0,001).

	Mediana	Mínimo	Máximo
Migraña	1	0	7
Cefalea tensional	1	0	5
Neuralgia	5,5	1,5	8,5

Tabla 26. Puntuación en la EDSS en los pacientes con EM según tipo de cefalea.

Se analizó la correlación entre el cuestionario MIDAS y la discapacidad de los pacientes, no observándose correlación entre ambas variables (p valor del test de correlación de Pearson= 0,145). Tampoco se observó correlación entre la EDSS y la escala de ansiedad hospitalaria (0,412) ni la escala de depresión hospitalaria (0,476).

En la tabla 26 se describen los resultados de los bloques de salud emocional y física del cuestionario SF-36, según existiese un diagnóstico de migraña, cefalea o neuralgia. No se encontraron diferencias significativas en los valores obtenidos según los pacientes tuviesen o no EM, independientemente del diagnóstico de cefalea.

7.5. ANÁLISIS DE LA ASOCIACIÓN ENTRE LOS DIVERSOS TIPOS DE CEFALEA Y LA PRESENCIA DE LESIONES INFRATENTORIALES SEGÚN RM.

Se estudió la distribución del número de lesiones en fosa posterior en los pacientes con EM para conocer si esta era similar para los distintos tipos de cefalea. Se observó que, en los tres casos (migrañas, cefalea tensional y neuralgia del trigémino), la mayor parte de los pacientes tenían entre 0 y 2 lesiones.

En el caso de los pacientes con migraña predominaron los que no tenían lesiones (63,2%) mientras que en los pacientes con cefalea tensional y neuralgia del trigémino el porcentaje más alto se encontró en aquellos sujetos con 1 ó 2 lesiones. El porcentaje de pacientes con 3 lesiones o más fue para las tres enfermedades bajo. Tan solo se encontraron pacientes con más de 5 lesiones en el grupo de migraña.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas (p valor test de Chi cuadrado: 0,136) en la distribución de las lesiones en estos tres grupos, por lo que se considera que la distribución es similar.

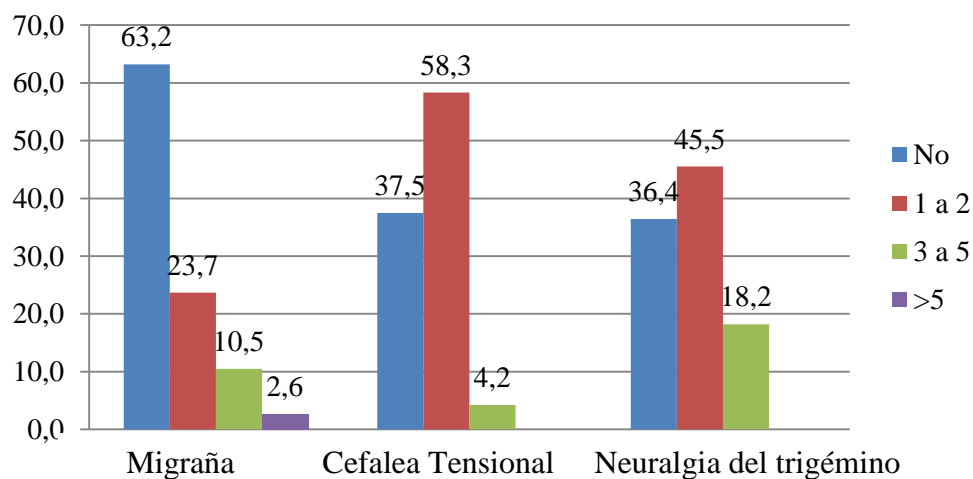


Gráfico 23. Distribución de las lesiones en fosa posterior según presencia de migraña, cefalea tensional o neuralgia del trigémino.

7.6. ANÁLISIS DEL TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE SEGÚN EL TIPO DE CEFALEA.

Tal y como se observa en la tabla 27, los pacientes que tenían EM y migraña presentaron en su mayoría tratamiento con interferones (27,5%). En el caso de los pacientes con cefalea tensional, el 29,6% estaban en tratamiento con interferones y un 25,9% tomaban azatioprina. Por último, en los pacientes con EM y neuralgia del trigémino, el 80% no llevaban ningún tratamiento. Estas diferencias en la distribución del tratamiento de la EM entre los tres grupos *fueron estadísticamente significativas* (p valor test de Chi cuadrado: 0,010).

	Migraña	Cefalea Tensional	Neuralgia
Ninguno	11 (27,5)	6 (22,2)	12 (80,0)
Interferones	11 (27,5)	8 (29,6)	2 (13,3)
Acetato de glatirámico	4 (10,0)	2 (7,4)	0 (0,0)
Azatioprina	1 (2,5)	7 (25,9)	1 (6,7)
Natalizumab	2 (5,0)	2 (7,4)	0 (0,0)
Fingolimod	3 (7,5)	2 (7,4)	0 (0,0)
Azatioprina y otro fármaco	3 (7,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dimetilfumarato	3 (7,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Teriflunomida	2 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Tabla 27. Tratamiento de la EM según migraña, cefalea tensional y neuralgia.

DISCUSIÓN

8. DISCUSIÓN.

8.1. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE LA MUESTRA DE PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE Y CEFALEA.

Pese al tamaño de la muestra analizada, consideramos que es representativa respecto a la EM. Además hay que destacar que no existieron diferencias entre la distribución por sexo y edad entre los dos grupos a comparar. Tan solo se encontraron en cuanto a la distribución de los tipos de cefalea.

En primer lugar y respecto a la distribución por sexo, nuestra ratio mujer/hombre fue elevada como en la EM, siendo incluso mayor a lo esperado (3,6). Posiblemente se deba a que en el grupo de pacientes con EM SP también predominan las mujeres. Además, los estudios epidemiológicos recientes confirman una ratio mujer: hombre al alza (Simpson, 2015).

En cuanto a la edad media, se trata de una población adulta en la cuarta década de la vida, siendo más jóvenes las mujeres (con 3 años de diferencia). Esta diferencia se mantiene cuando observamos la edad media en el momento del diagnóstico.

Destacamos además que es una población en su mayoría empleada, con una tasa de incapacidad laboral que supera a la de desempleo (esto se asociaría al hecho de que la EM sea la principal causa no traumática de discapacidad en población joven). Según datos aportados por el estudio MS@Work, hasta un 28,95% de los pacientes presentan algún grado de incapacidad laboral en un seguimiento a 3 años, lo que representa un porcentaje elevado (MS@Work Study Group, 2015).

Nos gustaría destacar que la tasa en nuestro caso no es tan elevada, hecho que se podría justificar por el EDSS medio que presenta nuestra muestra (1,9 puntos). Aunque hay que recordar que se conocen múltiples factores que intervienen en la incapacidad laboral

más allá de la discapacidad (disfunción cognitiva, síntomas depresivos, fatiga, tipo de trabajo, clase social, situación personal, etc).

Respecto al tiempo de evolución de la enfermedad, se trata de una muestra heterogénea, ya que se incluyeron pacientes con reciente diagnóstico y otros con más de 30 años de evolución.

Así, la forma más frecuente de EM en el momento del estudio fue la RR lo que es compatible con los datos epidemiológicos sobre los subtipos de la enfermedad. Es complicado calcular una tasa de brotes anual en estos pacientes debido a la gran variabilidad de la muestra ya que se incluyó desde pacientes con EM SP (con más años de evolución) a pacientes con CIS. Por eso, se decidió analizar la cifra media de brotes antes del inicio de FME (2,3) y la obtenida después (0,5).

Respecto a los síntomas de inicio, en nuestra muestra el debut se asoció sobre todo a la localización supratentorial (síntomas sensitivos-motores), lo que coincide con lo descrito sobre la enfermedad. Sin embargo, en nuestro caso la localización a nivel TE-cerebelo fue la segunda más frecuente, por delante de la afectación de nervio óptico lo que no es tan habitual (Fernández, 2007).

Aproximadamente un 35,4% de los pacientes no estaba tratado en el momento del estudio. Aunque podría parecer elevado, hay que tener en cuenta el porcentaje de pacientes con formas tanto SP como PP dentro del total de la muestra. Además, no se había iniciado FME en todos los pacientes con CIS, atendiendo al riesgo de conversión a EM y a la decisión personal del paciente en algunos casos.

Respecto al tratamiento, el fármaco más utilizado fueron los interferones (un 25,5% del total de pacientes tratados). Se trata de una muestra de pacientes en la que están refleja-

dos los principales FME, desde los interferones a los fármacos introducidos más recientemente para el tratamiento de la EM como son la teriflunomida y el dimetilfumarato.

Por otro lado los pacientes de nuestra muestra tienen una baja prevalencia de enfermedades relacionadas con el riesgo vascular (HTA, DM, dislipemia). Un estudio reciente en 2015 arrojó los siguientes datos tras analizar un grupo de pacientes con EM: un 11,2% tenían DM tipo 2 (frente al 1,2% de nuestra muestra); un 31,4% presentaban dislipemia (en nuestro caso 2,4%) mientras que el 45,8% tenían HTA (en comparación con el 4,8% de nuestros pacientes).

Según este estudio, las prevalencias de HTA, DM y dislipemia son menores a la población general, aunque por lo que se observa, superiores a las obtenidas en nuestro estudio (Pinhas-Hamiel, 2015).

Existen dos razones que justificarían estas diferencias. En primer lugar, el perfil de los pacientes difiere tanto en edad (10 años mayor que nuestra media) como en discapacidad (casi 4 puntos más en la escala EDSS). Se trataba de una población más envejecida con un consiguiente mayor riesgo vascular.

En segundo lugar, en el estudio de Pinhas-Hamiel se realizó un cribado *ad hoc* de enfermedades asociadas a riesgo vascular mediante pruebas complementarias (toma de TA, análisis, medición de Índice de Masa Corporal, etc.). En nuestro estudio, nos limitamos a recoger los diagnósticos preexistentes, por lo que posiblemente exista un porcentaje de pacientes no diagnosticados.

Un 18,4% se declaraban fumadores. Si lo comparamos con la tasa de fumadores estimada en la población general que es aproximadamente de un 19,3% -26% vemos que la de nuestra muestra es menor (Agaku, 2014; Instituto Nacional de Estadística de España). Asimismo, en un estudio sobre pacientes con dolor crónico, se calculó una tasa

de tabaquismo del 23,5%, y en concreto en el subgrupo de cefalea crónica era 21,2% (Orhurhu, 2015).

Tal y como describió Hedström, el tabaco podría actuar como potenciador del daño axonal y la desmielinización, uno de los mecanismos que se asocian a la aparición de cefalea en EM (Hedström, 2009). Se podría plantear que al existir una tasa más baja de tabaquismo, podría favorecer un menor riesgo de aparición de cefaleas aunque no hemos encontrado significación estadística en esta relación. Por otro lado, los pacientes con EM están muy concienciados sobre mantener unos buenos hábitos de vida, lo cual también incidiría en esta menor tasa de tabaquismo.

8.2. CARACTERÍSTICAS DE LAS CEFALÉAS EN PACIENTES CON ESCLE- ROSIS MÚLTIPLE.

Tal y como se describe en el Global Burden of Disease Study, la EM posee una baja prevalencia pero un elevado coste económico por paciente respecto a otras patologías neurológicas. Por otro lado, tanto la migraña con la cefalea tensional tienen una elevada prevalencia en la población española.

	Ictus	Demencia	E. Parkinson	Epilepsia	EM	Migraña	CT
Prev	7246	1324	173	490	79	9876	16,704
Coste	1,400	29,389	9,832	7,884	31,226	519	90

Prev= Prevalencia (casos/100,000 habitantes) Coste= euros/año por persona

Tabla 25. Coste y prevalencia de enfermedades neurológicas en España. Modificado de Raggi, 2015.

En el presente estudio se planteó analizar la prevalencia de los principales tipos de cefalea ya que el dolor es uno de los principales problemas de los pacientes con EM.

En un estudio multicéntrico reciente, el dolor estaba presente en el 66,5% de los pacientes, con la depresión como comorbilidad en un 29%. Además, la presencia de dolor se asoció a mayor edad y más discapacidad (Drulovic, 2015). No obstante, los mecanismos de los diversos tipos de dolor parecen debidos a mecanismos también diferentes.

La prevalencia del diagnóstico cefalea (incluyendo migraña, cefalea tensional, neuralgia del trigémino) en nuestra muestra de pacientes con EM fue del 30,4%. La presencia de cefalea previa al diagnóstico de EM (65,9% con predominio de migraña 43,9%) fue superior a las cefaleas de aparición posterior.

Si revisamos lo publicado al respecto, observamos que la prevalencia del diagnóstico cefalea en poblaciones con EM es muy variada (2%-61,8%). Nuestra prevalencia global es menor a la esperada según los últimos estudios, si bien una vez analizada dentro del total de pacientes con cefalea, la prevalencia de migraña y neuralgia del trigémino se aproximan a los datos que existen al respecto.

Existen varias causas que podrían justificar un porcentaje de cefalea global menor a los referidos, por un lado, en nuestro estudio se excluyeron aquellos pacientes que presentaban cefalea tensional en relación exclusivamente al tratamiento con interferón, ya que teniendo en cuenta la frecuencia de este tipo de cefalea como parte del síndrome pseudogripal, podría contribuir a un aumento de la prevalencia. Además, se incluyeron pacientes con diagnóstico de CIS (no presente en otros estudios), por lo que se trataba de pacientes con menor actividad y en general con menor tiempo de evolución para desarrollar cefaleas tras el diagnóstico.

Otro dato a resaltar es la forma de diagnóstico de cefalea en nuestro caso. En la mayoría de los estudios mencionados, el diagnóstico cefalea se realizó mediante encuestas auto-administradas a los pacientes mientras que en nuestro caso se llevó a cabo una anamnesis dirigida para evaluar síntomas compatibles con migraña, cefalea tensional o NT. Además, no se diagnosticaron otros tipos de cefalea que podrían aumentar la prevalencia final (por ejemplo la cefalea punzante primaria).

I. MIGRAÑA

El interés sobre la asociación entre EM y migraña surge tras observar que ambas patologías comparten datos epidemiológicos claros como la preferencia por el sexo femenino y la población adulta joven.

El primero en plantear este tema fue Watkins en 1969. Describió una prevalencia de migraña del 27% en un grupo de 100 pacientes con EM analizados de forma consecutiva, lo cual contrastaba con el 12% del grupo control. Estos hallazgos difieren de los datos de Kister en 2010. En este caso el diagnóstico de migraña sobre una población de 204 pacientes con EM se llevó a cabo a través de un test autoadministrado. Aunque se trata de un test validado para esa tarea, la especificidad no es completa, sino del 82%. La prevalencia de migraña fue de 72% dentro del grupo de pacientes con cefalea (no se especificaba la prevalencia sobre el total de pacientes con EM) mientras que el 28% tenían CT. Además, el 64% respondió “haber padecido algún tipo de cefalea en el pasado año sin relación a fármacos o traumas”. En nuestra opinión, este cribado es demasiado inespecífico y puede sobreestimar la prevalencia final de las cefaleas. Kister analizó además las características de estos pacientes respecto a un grupo con EM pero sin cefa-

lea, encontrando que no había diferencias respecto a la distribución o número de las lesiones desmielinizantes.

Villani en 2008 sí recogió los casos de cefalea asociada a uso de interferón, bajo el nombre de cefaleas secundarias. Su estudio se asemeja al nuestro en planteamiento, aunque el perfil de los pacientes es diferente. La prevalencia de cefaleas primarias en su muestra (102 pacientes con EM) fue de 61,8%, con una edad media de 38 años (mayor que la nuestra). El EDSS medio fue ligeramente superior (2,4 puntos) con una evolución de la enfermedad de 6 años (inferior a la nuestra). La frecuencia e intensidad de la cefalea no se asoció al tipo o dosis de IFN, aunque en el subgrupo de migraña sí se relacionó un aumento de crisis con la administración de dicho fármaco 3 veces a la semana.

El mismo autor publicó en 2012 un nuevo estudio, en el que analizaron 205 pacientes con EM RR recogidos de forma consecutiva y los compararon con un grupo de pacientes con migraña sin EM. Describieron una prevalencia de migraña del 49,8% y CT 10,7%. Además se asoció la migraña con ser mujer, tener antecedentes familiares y mayores niveles de ansiedad respecto a los demás pacientes.

Respecto al tratamiento específico de migraña, los datos de Villani apoyan nuestros hallazgos. Tan solo 3 pacientes con EM habían utilizado triptantes y un 89% nunca había utilizado medicación preventiva. Aunque las cifras son mayores que las nuestras, confirma la tendencia de “infra-tratamiento” de estos pacientes.

Doi y colaboradores en 2009 estudiaron la presencia de cefaleas primarias en un grupo de pacientes con EM, obteniendo una prevalencia de 50,4% (migraña 20,4% y cefalea tensional 29,9%) con predominio de formas episódicas. En nuestro caso, si bien los pacientes con migraña tenían en su mayoría una frecuencia episódica también, en el caso de la cefalea tensional se dividían por igual entre episódica y crónica.

Vacca en 2006 llevó a cabo un estudio tipo caso-control con un grupo de 238 pacientes con EM y 238 controles sanos y sin cefalea. El perfil del paciente con EM fue bastante similar al nuestro en cuanto a sexo y edad, aunque con un EDSS algo mayor (2,5), predominando también las formas RR. En este caso un 51,26% referían cefalea frente al 23,94% de los controles. Al igual que en nuestro estudio, se separaron las cefaleas que habían aparecido previas o posteriores al diagnóstico de EM, resultando más frecuentes las del primer grupo (lo que concuerda con nuestros datos).

En la población general española según los datos aportados por López-Gil es de un 12-13% (López-Gil, 2007). En nuestra muestra, la prevalencia es de 15,2% lo cual es superior a lo esperado.

Por otro lado, en Estados Unidos de América (EE.UU.) se lleva a cabo de forma periódica la denominada “encuesta anual de salud”. En su última publicación, un 14,1% de las personas que rellenaron el cuestionario afirmaron haber padecido migraña o cefalea intensa en los últimos tres meses (Burch, 2015).

Además, atendiendo a las características de la migraña, en nuestra muestra fue más frecuente la MSA (95,1%) mientras que el porcentaje de MCA fue de un 4,9%. Tal y como se comentó previamente en la introducción, no se ha descrito mayor prevalencia de MCA en pacientes con EM. Si comparamos estos datos con lo publicado, son congruentes ya que las prevalencias estimadas en la población general varían entre 4-6% (Radtko, 2009).

En cuanto a tratamiento de la migraña, el 34,5% utilizaba triptanes como tratamiento sintomático, lo que contrasta con los datos del estudio PRIMERA, donde hasta un 86,7% recurría a ellos en primer lugar (Mateos, 2012). Nuestros datos se aproximan más a los obtenidos antes de la valoración por el neurólogo, cuando predomina el uso de

analgésicos comunes. En este aspecto posiblemente también influya la decisión de los pacientes, que evitan el uso de medicación oral en la medida de lo posible ya que con frecuencia recurren a analgésicos comunes para otras situaciones (tanto por efectos secundarios de los FME o por dolor en otras localizaciones).

Respecto al tratamiento, un 41% de los pacientes con migraña tomaban un tratamiento preventivo. Los fármacos más utilizados fueron topiramato y antidepresivos (amitriptilina). Le seguían aunque con una frecuencia mucho menor flunarizina, betabloqueantes y en un caso onabotulinumtoxinA. Estos datos se aproximan a lo publicado, confirmando que los neuromoduladores son los fármacos más utilizados en primer lugar.

Resulta llamativo que nuestro grupo tenga un porcentaje menor de uso de tratamiento preventivo en comparación con el 55,8% del estudio PRIMERA. Es obvio que en pacientes con EM se intenta mantener un buen control del dolor, ya que afecta de forma importante a su calidad de vida. Sin embargo, hay que tener en cuenta que son pacientes en los que con mayor frecuencia se utilizan fármacos neuromoduladores para el control de otras situaciones (síntomas paroxísticos propios de la enfermedad, temblor, dolor neuropático, etc.) así como fármacos antidepresivos, por lo que tal vez se restringe el uso más de lo esperado.

Respecto a los FME y la migraña, como previamente se comentó, puede existir un empeoramiento o incluso aparición de cefalea de novo.

En el apartado “Cefaleas y EM”, ya se describió el impacto de IFN y natalizumab en pacientes con EM y migraña según los datos de Villani. En este caso, se analizaron pacientes con EM RR en tratamiento con IFN. De los 63 que formaban la muestra, 33 cambiaron dicho tratamiento por natalizumab. Aunque no se explica directamente el motivo del cambio, sí se observa un peor EDSS en este subgrupo. Los pacientes que

habían abandonado el IFN, habían mejorado tanto en días de migraña al mes como en puntuación del test MIDAS.

Aunque plantean que puede ser el mecanismo de acción de NTZ el que mejore las cefaleas de los pacientes, la explicación más plausible sería el abandono del IFN como causa de la mejoría. Además, estos serían pacientes que en teoría deberían tener una mayor actividad de la EM, clínica, radiológica o ambas. Como hemos visto en otros estudios, este perfil de paciente se asocia con más riesgo de desarrollo de migraña.

En nuestra muestra, muchos pacientes habían experimentado también cambios de tratamiento. Hay que destacar dos pacientes mujeres con EM RR en tratamiento con IFN β 1a sc y migraña episódica frecuente, que tras cambio de IFN a dimetilfumarato experimentaron mejoría muy significativa de la frecuencia e intensidad del dolor.

Pese a tratarse de dos casos concretos, confirman la tendencia de lo planteado por Villani, es decir, la mejoría tras abandono del IFN. En nuestro caso no se ha asociado al paso a natalizumab sino a dimetilfumarato aunque hacen falta más casos al respecto para analizar esta mejoría.

Tal y como se comprueba en nuestros resultados, el perfil de tratamiento de la EM varía si dividimos a los pacientes por tipo de cefalea, existiendo diferencias estadísticamente significativas. En nuestra opinión, esto se debería más al perfil clínico de los pacientes que a una relación causal entre el FME/cefalea. Por este motivo parece arriesgado concluir que un determinado tipo de cefalea se asocia a un FME en concreto.

Podemos observar que en el grupo de migraña, el FME más utilizado fueron los interferones y el acetato de glatirámico. Con un porcentaje muy bajo aparecen también fingolimod, natalizumab, dimetilfumarato o teriflunomida. Cabe destacar, además de los ca-

sos mencionados previamente, que todos los pacientes a tratamiento con estos cuatro fármacos presentaban migraña previa al inicio de la EM.

II. NEURALGIA DEL TRIGÉMINO

La prevalencia de la NT en la población general es baja, se estima en torno a un 0,015% mientras que en los estudios realizados en pacientes con EM llega hasta un 2-4% (Bruyn, 1968; Martin, 2015). Putzki en 2008 describió una prevalencia de 6,3% con una predominancia femenina.

En nuestro caso, la prevalencia supuso un 1,8%, lo cual es superior a lo esperado en sujetos sanos.

Tal y como se ha comentado previamente, existe una mención aparte en la clasificación de la IHS para la NT asociada a la EM. Sin embargo, en nuestro estudio hemos optado por no hacer diferencias entre la NT clásica y la asociada a EM para evitar disminuir el número final de pacientes.

En la forma clásica, se atribuye el origen del dolor a una compresión del nervio trigémino en la denominada “zona de entrada” (del inglés *Root Entry Zone*), donde se produce una desmielinización focal responsable del dolor (Santos–Franco, 2005). Esta es la etiología más aceptada y de hecho el lugar sobre el que se llevan a cabo muchas técnicas neuroquirúrgicas. En el caso de la NT asociada a la EM, la desmielinización es un hecho “primario” a nivel sobre todo del núcleo trigeminal, por lo que las características de los pacientes difieren de la NT clásica.

Bischof plantea la posibilidad de que ciertos FME (en este caso los interferones), puedan favorecer la aparición de dolor en pacientes con lesiones susceptibles de

producir NT (Bischof, 2014), aunque se necesita evidencia más allá de casos aislados. Ningún paciente refirió este hecho en nuestro estudio.

Por otro lado los pacientes con EM que presentan NT suelen iniciar el dolor neuralgiforme antes que los sujetos sanos, con más frecuencia es bilateral y se asocia a formas más avanzadas y con mayor discapacidad . Según nuestros datos, el perfil de paciente con EM y NT coincide con lo esperado ya que 10 de los 15 (66,6%) pacientes presentaban en el momento del estudio una forma SP. El EDSS medio fue de 4,75 en este grupo de pacientes, claramente mayor a la cifra media de la muestra.

Respecto al tratamiento, son pacientes que con mayor frecuencia presentan mala respuesta al tratamiento farmacológico oral, siendo este similar al utilizado en la NT clásica (Montano, 2015). Es habitual que precisen técnicas quirúrgicas y parece que existe consenso a la hora de recomendar tratamiento quirúrgico de tipo ablativo o bien por compresión de balón percutáneo (Martin, 2015).

En nuestro caso en cambio, el uso de tratamiento preventivo fue más utilizado en los pacientes sin EM. Esto no significa un mejor control del dolor ya que se trata de pacientes con alto índice de fracaso terapéutico (tanto de cirugía como de fármacos habituales). En un paciente se recurrió a tratamiento con onabotulinumtoxinA con buen resultado, ya que se consiguió reducir a la mitad la medicación oral. Es un tratamiento con buenas expectativas en el tratamiento del dolor en EM, que habitualmente estaba relegado a su uso en espasticidad y vejiga neurógena (Habek, 2010). Este tratamiento se inició posteriormente al fin de este estudio por lo que no está reflejado en los resultados.

III. CEFALEA TENSIONAL

La prevalencia de CT en nuestra muestra fue de un 32,5% con un EDSS medio de 1,1. En la población general la prevalencia es muy variada, se estima en torno a un 42%, aunque tiene un amplio rango en función de los estudios analizados que asciende hasta el 70% en algunas series (Stovner, 2007).

Analizando los diversos estudios sobre EM y cefalea, se observa que existe una alta prevalencia de CT. Una de las razones sería la forma de diagnóstico, que suele llevarse a cabo mediante test autodirigidos que generan un primer cribado de pacientes. Si tenemos en cuenta los datos que aporta la OMS, que dicen que hasta un 47% de la población ha referido algún tipo de cefalea a lo largo de un año, realizar un cribado de este tipo de cefalea parece impreciso.

Por otro lado, es un diagnóstico más complejo de realizar sobre todo en cuanto a la cefalea tensional episódica se refiere, ya que no presenta síntomas ni signos tan concretos como la migraña o la NT.

En nuestro caso, se excluyeron a aquellos pacientes que presentan CT el día del tratamiento o el posterior (consideramos el tratamiento con interferones aquí, ya que es aquel en el que los pacientes refieren una asociación temporal más clara entre su uso y la presencia del dolor). Eliminando estos pacientes, se realiza un “sesgo” consciente, que aunque disminuye la prevalencia selecciona mejor a los pacientes según nuestra opinión.

Anteriormente hemos hablado de la prevalencia de CT en general, pero si nos centramos en la CTC, vemos que las cifras disminuyen. Se estima entre un 0,5-4,8% en la población general (Yu, 2015). En nuestra muestra, tanto la CTE como la CTC presentaban

cifras similares, lo cual significa una prevalencia mayor de lo esperado y una distribución diferente a la de la población general.

En cuanto al mecanismo patogénico en el caso de la CT existen varios modelos de dolor. Uno de ellos hace referencia a que la activación de los nociceptores musculares craneocervicales condiciona de forma antidrómica una mayor sensibilización al dolor a nivel del sistema nervioso central (Bendtsen, 2011).

Esto produce la aparición de puntos gatillo miofasciales que se consideran el punto de inicio periférico del dolor. A este nivel se generan sustancias algógenas (serotonina, bradiquinina, etc.) que generan la llamada sensibilización central, entre otras localizaciones a nivel de núcleo trigeminal dorsal (Fernández de las Peñas, 2015). En este sentido, se ha planteado que el estrés sea uno de los generadores de la aparición de puntos miofasciales dolorosos como consecuencia de producir contracciones musculares mantenidas (Kikuchi, 2015). Puede ser por este motivo por el cual terapias no farmacológicas como sesiones psicológicas repetidas, contribuyen a un mejor control del dolor (Martin, 2015).

Se podría pensar del mismo modo que en pacientes con EM, la preocupación por su enfermedad y lo que esta conlleva, induzca a un mayor estrés y por ello mayor riesgo de CT. Sin embargo, nuestros datos no confirman esto. Tal vez se pueda justificar por la baja discapacidad que presenta el subgrupo de pacientes con EM y CT.

Por otro lado, se ha sugerido que pueda existir un aumento de estrés oxidativo en pacientes con CTC así como en fibromialgia (Neyal, 2013), aunque hacen falta más datos al respecto. Esto podría dar lugar a una disminución en el umbral de dolor en patologías que cursan con dolor crónico y sabemos que la liberación de óxido nítrico también se da en la EM, como se ha comentado previamente en el apartado sobre la

patogenia. De hecho algunos autores han confirmado niveles elevados de IL8 y proteína 1 quimioatrayente de monocitos (Domingues, 2014) así como de IL1 β (C Della Vedova, 2013) en la CT.

En cuanto a los FME, se ha descrito que los interferones empeoran la CT preexistente o favorecen la aparición de cefaleas de novo. Como se ha comentado previamente, Patti en 2012 describió hasta un 70% de pacientes con cefalea de nueva aparición y un 50% con empeoramiento en relación al uso de IFN β . Otros fármacos como fingolimod se han asociado a aparición de CT con buen pronóstico, sin embargo, las nuevas terapias aún no han sido estudiadas. Al respecto, la azatioprina no presenta como efecto secundario habitual la aparición de cefalea, sino leucopenia, anemia macrocítica, hepatopatía, etc (Stankiewicz, 2013). Sin embargo, en nuestro caso se repartían por igual los pacientes en tratamiento con interferones como con azatioprina. Un mínimo porcentaje refería asociación entre el uso de FME e inicio de la CT o empeoramiento. Hay que tener en cuenta que se trata de una percepción subjetiva por lo que son datos difíciles de valorar.

8.3. CALIDAD DE VIDA E IMPACTO DEL DOLOR EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE Y CEFALEA.

Tanto la EM como las cefaleas tienen un impacto notable en la vida de los sujetos que las padecen como se confirma en múltiples estudios al respecto.

Villani en 2011 analizó pacientes afectados por EM con y sin migraña. En este caso utilizaron el cuestionario MsQol54 específico para EM. Padecer migraña se asoció a peores puntuaciones en dolor corporal, problemas físicos y percepción de su salud (Villani, 2011).

Lipton en 2003, evaluó la calidad de vida mediante el cuestionario SF36 en 200 pacientes con migraña frente a un grupo de sujetos sanos (sin migraña). Los sujetos con cefalea presentaron peores puntuaciones en ocho de los nueve dominios del SF36 de forma significativa (Lipton, 2003).

Por otro lado Terwindt y colaboradores analizaron mediante el test RAND36 la calidad de vida en sujetos entrevistados por teléfono de forma aleatoria. Comparados con sujetos sin migraña, aquellos que la padecían tenían menor puntuación en dominios referentes a estado general, situación física y funcionamiento social (Terwindt, 2000). Esto se confirma también en un estudio realizado en EE.UU. Tras evaluar 2907 pacientes con migraña se encontró que los niveles de dolor corporal, ansiedad y depresión fueron más elevados de lo esperado en población sana (Malone, 2015).

En un estudio realizado en 2007 por Holroyd se analizó el impacto en la calidad de vida así como la discapacidad asociada a padecer migraña. Se seleccionaron 232 pacientes con una media de 8 crisis de migraña al mes y predominio femenino y se analizaron la respuesta a diversos cuestionarios sobre ansiedad-depresión, calidad de vida asociada a la migraña, calidad de vida en general e impacto del dolor. Asimismo se evaluó la “catastrofización” ante el dolor, observando una clara asociación entre este fenómeno psicológico y la calidad de vida de los sujetos, incluso de forma independiente a la severidad del dolor o a la presencia de síntomas ansiosos-depresivos (Holroyd, 2007).

Uno de los objetivos de nuestro estudio era evaluar la percepción de su calidad de vida en pacientes con EM sin cefalea frente a pacientes con EM y cefalea. Sería lógico pensar que estos últimos presentan peores puntuaciones en los test sobre calidad de vida, sin embargo, nuestros datos apoyan lo contrario. Existieron diferencias en las puntuaciones que hacían referencia tanto a la calidad de vida (bloques físico y emocional) co-

mo a la presencia de síntomas ansioso-depresivos (ver tabla 25), encontrando los peores resultados en pacientes sin EM.

Esta tendencia se comprueba al evaluar a los pacientes con cefalea en función de padecer o no EM. La prevalencia de depresión de acuerdo al cuestionario HADS no mostró diferencias significativas, siendo de un 6,5% en pacientes con EM frente al 2,2% en pacientes sin EM. En cambio, un 23,9% de los pacientes sin EM tenían ansiedad frente a un 8,7% en pacientes con EM, existiendo significación estadística.

Analizando en concreto el subgrupo de pacientes con migraña, observamos que los pacientes sin EM obtuvieron peores puntuaciones tanto en el cuestionario HADS como en el SF36 aunque no resultaron estadísticamente significativas.

En la serie analizada por Kister en 2010, la prevalencia de ansiedad fue del 16% en pacientes con EM y migraña mientras que la depresión ascendía hasta un 36%. Otro estudio publicado en 2014 sobre una muestra de 147 pacientes con migraña mostró una prevalencia de 11,6% de síntomas ansioso-depresivos, 19% ansiedad y un 6% depresión (Oh, 2014). Estos valores superan a los nuestros, posiblemente porque en nuestro caso la prevalencia de cefaleas de carácter crónico es baja.

Por otro lado, el impacto de la cefalea medido por el cuestionario HIT6 también mostró diferencias (aunque no significativas). El grupo de pacientes con impacto severo representó casi la mitad en el grupo de pacientes sin EM frente a un 28% de pacientes con EM. Los datos son muy similares si analizamos solo los pacientes con migraña (47% sin EM tenían impacto severo frente a un 26% con EM).

Igualmente, el impacto de la migraña según el cuestionario MIDAS, sí mostró diferencias significativas en su distribución. Los pacientes con EM se distribuyeron en puntua-

ciones más bajas (entre 0 y 10) mientras que los pacientes sin EM se distribuyen de forma más regular, de hecho un 35% de ellos presentaron puntuaciones elevadas (>20).

Probablemente estas diferencias entre los dos grupos se deban a las diferentes respuestas psicológicas que generan ambas enfermedades.

Al respecto, encontramos el término “*catastrofización*” mencionado previamente, que define la respuesta psicológica ante situaciones de dolor crónico, y está muy extendido en patologías crónicas como la fibromialgia. Se relaciona con un mayor malestar general en situaciones de dolor y se ha asociado además a conductas suicidas, mayor incapacidad laboral y peor pronóstico del dolor (García Campayo, 2008).

Sin embargo, este aspecto no justificaría *per se* una peor calidad de vida y un mayor impacto del dolor (en este caso la cefalea) en pacientes sin EM.

Otros factores influyentes en las diferencias observadas podrían ser el “*coping*”, la *resiliencia* o los diversos *rasgos de personalidad*.

Respecto a esto último, Zarbo publicó en 2015 un estudio realizado sobre 253 pacientes con EM reclutados de forma consecutiva. En él muestra cómo las personalidades con rasgos neuróticos o introvertidos se asociaron a peores puntuaciones en aspectos como dolor corporal, vitalidad o funcionamiento social (Zarbo, 2015). Se ha observado que las estrategias de afrontamiento del estrés (o *coping*) deficientes en pacientes con EM suponen un efecto negativo no solo a nivel mental sino físico. Parece que las enfermedades crónicas como la EM influyen de tal modo que condicionan cambios en la personalidad de los individuos que la padecen. En concreto, el afrontamiento del estrés es peor en varones por el impacto físico que conlleva la enfermedad así como por la fatiga, y además se asocia a más síntomas depresivos (Khodarahimi, 2015). Además de que exista un supuesto sustrato biológico que una ambas patologías, hay que tener en cuen-

ta que el diagnóstico de la enfermedad conlleva además un cierto estigma social y limita las relaciones sociales de los individuos. No obstante, existen estrategias de afrontamiento activas que permiten al individuo mantener altas las expectativas respecto a su enfermedad, evitando actitudes de desesperanza e indefensión.

Por otro lado, en estos últimos años los estudios sobre rasgos de personalidad en pacientes con cefalea, en concreto migraña, han aumentado. Según Villate, es frecuente encontrar rasgos obsesivos en pacientes que asocian migraña con otros síntomas físicos somáticos (Villate, 2015). En otro estudio realizado por Muñoz se analizaron los trastornos de personalidad en 164 pacientes afectados por migraña y se observó que los más frecuentes fueron la personalidad ansiosa, anancástica, histriónica y dependiente. Además el riesgo de padecer migraña crónica fue mayor en pacientes con personalidad anancástica (Muñoz, 2013).

Otros de los aspectos psicológicos, en este caso positivo, es la llamada *resiliencia*. Con este término se hace referencia a la capacidad del sujeto de afrontar una situación adversa. La mayoría de los autores interpretan estas situaciones con padecer dolor de forma crónica, aunque no se asocia exclusivamente con esto. La resiliencia es un aspecto “protector” que permite al individuo superar del mejor modo posible acontecimientos negativos (Southwick, 2014). En pacientes con EM de reciente diagnóstico, se ha planteado la realización de técnicas conductuales para mejorar la resiliencia y adoptar correctas estrategias de afrontamiento del estrés lo que conllevaría una menor tasa de síntomas ansioso- depresivos (Tan-Kristanto, 2015).

Sería interesante valorar las diferentes actitudes de los pacientes de los dos grupos a estudio respecto al dolor y al estrés, para confirmar el origen de estas diferencias.

8.4. DATOS ANALÍTICOS.

A nivel analítico, uno de los datos más significativos que se extraen de nuestro estudio hace referencia a la vitamina D en suero.

Tal y como se explicó en la introducción, dicha vitamina se ha relacionado ampliamente con la patogenia de la EM. Por otro lado, su rol en la génesis del dolor también se ha intentado analizar ya que algunos datos sugieren que los niveles bajos de vitamina D se asocian a situaciones de dolor crónico.

En un estudio publicado por Knutsen se analizó la respuesta de los sujetos a la administración de vitamina D oral durante 16 semanas. Se evaluó tanto la escala visual analógica de dolor (EVA) como el impacto de la cefalea según el test HIT6. Aunque las puntuaciones mejoraron respecto al inicio, no hubo diferencias entre el placebo y la vitamina D (Knutsen, 2014). Asimismo, Motaghi en 2013 encontró relación estadísticamente significativa entre deficiencia de esta vitamina y mayor frecuencia en las crisis de migraña.

En nuestro caso destacamos que existieron diferencias significativas entre los niveles de vitamina D de ambos grupos, siendo más bajo en pacientes con EM y cefalea. Teniendo en cuenta que los valores de normalidad comprenden de 30 a 150 ng/ml (según valores de referencia del laboratorio que realizó el análisis), se infiere que el grupo de pacientes con EM y cefalea tuvo de media valores en el límite bajo de la normalidad (33 ng/ml). Esta diferencia se mantuvo al analizar ambos subgrupos con migraña, con cifras medias de vitamina D incluso más bajas (31,7 ng/ml).

La migraña se asoció al 44,4% de los sujetos con EM y cefalea que tuvieron niveles bajos de vitamina D. Estos hallazgos son consistentes con lo descrito previamente, ya que ambas patologías (EM y migraña) se han asociado con niveles bajos de vitamina D.

También otras moléculas que participan en el metabolismo de la vitamina D han sido estudiadas en estas dos enfermedades. Al respecto encontramos el estudio de Nagata y colaboradores, quienes analizaron la posible mutación de la DBP (proteína de unión a la vitamina D o transcalciferrina) en una familia de individuos con migraña y dolor neuropático. Describieron una mutación concreta en dicha proteína que disminuía la afinidad por la quimiocina MCP1, lo que condicionaba un aumento de la concentración de la misma en el suero de los sujetos (Nagata, 2014). Esta molécula actúa como activador celular tanto intra como extravascular, favoreciendo la secreción enzimática por parte de los macrófagos (y por ende la génesis de fenómenos inflamatorios) así como la liberación del CGRP (péptido relacionado con el gen de la calcitonina). Sería esperable en este caso haber encontrado niveles bajos de vitamina D en suero, sin embargo fueron normales. Tal vez esta mutación concreta no disminuya la afinidad por la vitamina D sino la de la MCP1, por todo esto los estudios genéticos serían útiles para evaluar otro tipo de mutaciones que afecten a ambos niveles. Asimismo, hay que recordar que esta proteína ha sido estudiada como marcador pronóstico en pacientes con EM.

Otro dato significativo fue la diferencia en los niveles de vitamina B12, siendo mayores en el grupo de pacientes con migraña y EM. Esto se podría relacionar con el hecho de que son pacientes con un seguimiento analítico más estrecho, en los que con frecuencia se administran suplementos de dicha vitamina así como de ácido fólico. No obstante, esto no se derivó en diferencias significativas ni en los valores de folato ni en los de homocisteína.

Sabemos que los niveles elevados de homocisteína en suero han sido relacionados con la EM aunque sin poder identificar el mecanismo concreto por el que participa esta molécula en la patogenia de la enfermedad (Ansari, 2014). En concreto se ha asociado

al deterioro cognitivo en la EM (Russo, 2008). En nuestro caso, no se excluyeron pacientes en tratamiento actual o previo con suplementos orales de vitamina B12, hecho que podría representar un sesgo en los datos obtenidos. Respecto a la migraña, Lea y colaboradores publicaron que la disminución de los niveles de homocisteína mediante la toma de suplementos con vitamina B6, B12 y folatos), reducía tanto la frecuencia como la intensidad del dolor (Lea, 2009). En nuestra muestra, fue más frecuente encontrar valores patológicos en el grupo de pacientes con EM y cefalea, y de estos, el 66,6% fueron mujeres con migraña.

En cuanto a los niveles de colesterol total, colesterol LDL y HDL así como triglicéridos no se obtuvieron diferencias significativas entre pacientes con y sin EM. Sin embargo, hay que señalar que las medianas obtenidas de todos ellos fueron mayores en el grupo de pacientes con EM y migraña. Del mismo modo, los valores de colesterol total patológicos se encontraron en 38 pacientes con EM y cefalea frente a 12 pacientes sin EM. Los sujetos con migraña representaban el 47,3% del primer grupo frente al 83,3% del segundo.

Evaluar la dislipemia en pacientes con EM y cefalea puede tener utilidad práctica como se deriva del estudio de Mandjoc, quien asoció la presencia de niveles elevados de colesterol LDL y total a mayor discapacidad en pacientes con EM (Mandoj, 2015).

Por otro lado, Tana y colaboradores publicaron unos datos muy interesantes sobre una serie de pacientes afectados por migraña en los que una disminución en la frecuencia e intensidad de la cefalea se asoció a una reducción de los niveles de colesterol total y LDL (Tana, 2015). Esto podría apoyar la realización de analíticas para diagnóstico precoz de la dislipemia en pacientes con migraña. Además, podría tener implicaciones desde el punto de vista terapéutico. No en vano, se ha descrito en modelos animales que

la atorvastatina atenúa la activación del NF-KB (factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B) en el núcleo caudal trigeminal (Yin, 2009). Pese a estos datos, no existe recomendación para el uso de las estatinas como tratamiento preventivo para la migraña.

Del mismo modo, la lipoproteína A ha sido relacionada con la migraña, en concreto con el riesgo vascular asociado a esta. Sin embargo, en una reciente revisión sobre este tema se observó que los datos publicados al respecto no apoyan esta asociación (Mattiuzzi, 2015). En nuestro caso, fue el único valor relacionado con el riesgo vascular cuya mediana no estaba aumentada en los pacientes con EM y migraña respecto al otro grupo.

8.5. CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS EN LOS DIVERSOS TIPOS DE CEFALEA.

Si analizamos el conjunto de pacientes con EM y cefalea se observa que aproximadamente la mitad tenía lesiones desmielinizantes localizadas a nivel infratentorial. Respecto al número total, la mayoría tenían entre 1 y 2.

La distribución de las lesiones según el tipo de cefalea fue similar desde el punto de vista estadístico, aunque se detectaron diferencias no significativas ya que solo en el grupo de pacientes con migraña se encontraron sujetos con más de cinco lesiones en fosa posterior.

Como ya se ha comentado se ha descrito que en pacientes con migraña se activan regiones como la sustancia gris periacueductal, sustancia negra, hipotálamo, tálamo anterior, cerebelo, ínsula, cortex prefrontal, lóbulo temporal e hipocampo (Burstein, 2015; Knight, 2001) y se sabe que algunas de esas zonas están afectadas por lesiones desmie-

linizantes en pacientes con EM (Tortorella, 2006). Por otro lado, es conocido que en pacientes con migraña existen las denominadas lesiones hiperintensas inespecíficas en sustancia blanca. Se detectan en RM con secuencias T2 y tienen una prevalencia en torno al 30% (Toghae,2015). No obstante la distribución y comportamiento de estas lesiones respecto a las de la EM son diferentes ya que las lesiones inespecíficas suelen presentarse con más frecuencia afectando a circulación anterior.

Tras analizar esto, en un futuro se podría aconsejar que en pacientes con EM y migraña se realizara una nueva RM en caso de empeoramiento repentino del dolor que no pudiera justificarse por otras causas como cambio de tratamiento (Lin, 2013).

En nuestro estudio no hemos podido confirmar mayor presencia de lesiones infratentoriales en pacientes con migraña en comparación con otras cefaleas, aunque habría que aumentar el tamaño de la muestra para poder ampliar el estudio.

En cuanto a la NT, tal y como describió Love sobre una serie de rizotomías con examen histológico, existe no solo desmielinización trigeminal sino gliosis e inflamación por lo que no todo el “daño” es macroscópico (Love, 2001). La prevalencia de afectación trigeminal directa por lesiones desmielinizantes varía entre un 3% utilizando RM convencional hasta un 12-38% con RM de 3 T (Mills, 2010).

La presencia de lesiones intratentoriales en nuestro grupo de pacientes con NT y EM fue similar a la del grupo con cefalea tensional. Es posible que aumentando la potencia de la RM las prevalencias obtenidas fueran mayores.

8.6. PERSPECTIVAS FUTURAS.

Tal y como se ha comentado, existen determinantes de tipo psicológico que pueden influir en la calidad de vida de los pacientes con EM y cefaleas así como en la percepción del dolor.

En un futuro estudio sería interesante evaluar las diferencias que hemos detectado en la calidad de vida y en el impacto del dolor respecto a los rasgos de personalidad en los dos grupos de pacientes estudiados. Además, mediante las denominadas escalas de valoración de la “catastrofización” ante el dolor, se podrían analizar las diferentes actitudes ante la migraña en ambas muestras.

Del mismo modo, hemos observado que los valores analíticos asociados al riesgo vascular están elevados en el grupo de pacientes con EM y migraña, sin ser estadísticamente significativos. Sería útil aumentar el tamaño muestral para ampliar estos resultados y evaluar del mismo modo otros parámetros de riesgo vascular como la medición del Índice del Complejo Íntima Media carotídeo así como el Índice Tobillo Brazo.

Otro aspecto interesante sería comprobar la evolución de la cefalea tras la administración de suplementos de vitamina D en aquellos pacientes con niveles insuficientes en suero.

CONCLUSIONES

9. CONCLUSIONES.

- La prevalencia de la migraña en los pacientes con esclerosis múltiple es superior a la esperada en la población general.
- La prevalencia de la neuralgia del trigémino en los pacientes con esclerosis múltiple es superior a la esperada en la población general.
- La prevalencia de la cefalea tensional en los pacientes con esclerosis múltiple es inferior a la esperada en la población general.
- Existen diferencias significativas en el tratamiento preventivo y sintomático de los pacientes con esclerosis múltiple y migraña respecto a los pacientes con migraña.
- La neuralgia del trigémino en pacientes con esclerosis múltiple se asocia a mayor discapacidad que la migraña o la cefalea tensional.
- Los pacientes con esclerosis múltiple y cefalea tienen una mejor calidad de vida respecto a pacientes con cefalea, sin existir significación estadística.
- Los pacientes con esclerosis múltiple y cefalea tienen menos síntomas de ansiedad respecto a pacientes con cefalea, existiendo diferencias estadísticamente significativas.
- El impacto de la migraña es mayor en pacientes sin esclerosis múltiple.
- Los pacientes con esclerosis múltiple y migraña tienen niveles inferiores de vitamina D en suero respecto a pacientes con migraña, existiendo diferencias estadísticamente significativas.
- La presencia de lesiones desmielinizantes infratentoriales tiene una distribución similar en pacientes con esclerosis múltiple y migraña, neuralgia del trigémino o cefalea tensional.

BIBLIOGRAFÍA

- Adibhatla RM, Hatcher JF. Altered lipid metabolism in brain injury and disorders. *Subcell Biochem.* 2008;49:241-68.
- Agaku IT, King BA, Dube SR. Current cigarette smoking among adults in United States, 2005-2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014 Jan 17;63:29-34.
- Almohmeed YH, Avenell A, Aucott L, Vickers MA. Systematic review and meta-analysis of the sero-epidemiological association between Epstein Barr virus and multiple sclerosis. *PLoS One.* 2013 Apr 9;8(4):e61110.
- Alonso J, Prieto L, Antó JM. La versión española del SF-36 Health Survey (Cuestionario de Salud SF-36): un instrumento para la medida de los resultados clínicos. *Med Clin.* 1995 Mayo;104(20):771-6.
- Alroughani R, Al Hashel J, Lamdhade S, Ahmed SF. Predictors of Conversion to Multiple Sclerosis in Patients with Clinical Isolated Syndrome Using the 2010 Revised McDonald Criteria. *ISRN Neurol.* 2012:792192.
- Ansari R, Mahta A, Mallack E, Luo JJ. Hyperhomocysteinemia and neurologic disorders: a review. *J Clin Neurol.* 2014 Oct;10(4):281-8.
- Antonaci F, Nappi G, Galli F, Manzoni GC, Calabresi PC, Costa A. Migraine and psychiatric comorbidity: a review of clinical findings. *J Headache Pain.* 2011 Apr;12(2):115-25.
- Ascherio A, Munger KL, Simon KC. Vitamin D and multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2010 Jun;9(6):599-612.
- Ayuso, G. Multiple sclerosis: socioeconomic effects and impact on quality of life. *Med Clin (Barc).* 2014 Dec;143(3):7-12.
- Becker, WJ. Assessing health-related quality of life in patients with migraine. *Can J Neurol Sci.* 2002 Jun;29(2):16-22.
- Bello S, Flores A, Bello M, Chamorro M. Diagnóstico y tratamiento psicosocial del tabaquismo. *Rev Chil Enf Respir.* 2009; 25: 218-30.
- Bendtsen L, Fernández de las Peñas C. The role of muscles in tension-type headache. *Curr Pain Headache Rep.* 2011 Dec;15(6):451-8.

- Bermejo, P. Monografías en esclerosis múltiple. Manifestaciones clínicas atípicas, deterioro cognitivo y supervivencia. Barcelona. Acción Médica, 2014. Manifestaciones clínicas atípicas y poco comunes en la EM;14-16.
- Bermejo, P. Monografías en esclerosis múltiple. Manifestaciones clínicas atípicas, deterioro cognitivo y supervivencia. Barcelona. Acción Médica, 2014. Manifestaciones clínicas atípicas y poco comunes en la EM;16-20.
- Bermejo, P. Monografías en esclerosis múltiple. Manifestaciones clínicas atípicas, deterioro cognitivo y supervivencia. Barcelona. Acción Médica, 2014. Manifestaciones clínicas atípicas y poco comunes en la EM;11-13.
- Bertrams J, Kuwert E, Liedtke U. HL-A antigens and multiple sclerosis. Tissue Antigens. 1972;2(5):405-8.
- Bischof A, Sprenger T. Interferon beta-associated recurrence of painful trigeminal neuropathy attributed to a multiple sclerosis plaque. J Headache Pain. 2014 April 17;15:21.
- Bourssier MG. Patent foramen ovale in migraine:evidence for a link? Headache currents. 2006 Apr;3(2):44-51.
- Brosnan CF, Raine CS. The astrocyte in multiple sclerosis revisited. Glia. 2013 April;61(4):453-65.
- Bruyn G, Vinken PJ, Handbook of Clinical Neurology. Amsterdam. North-Holland Publishing Company. Penman J. Trigeminal neuralgia. 1968;5:296–322.
- Buettner C, Burstein R. Association of statin use and risk for severe headache or migraine by serum vitamin D status: A cross-sectional population-based study. Cephalalgia. 2015 Aug;35(9):757-66.
- Burch RC, Loder S, Loder E, Smitherman TA. The Prevalence and Burden of Migraine and Severe Headache in the United States: Updated Statistics From Government Health Surveillance Studies. Headache. 2015 Jan;55:21-34.
- Burstein R, Nosedà R, Borsook D. Migraine: Multiple Processes, Complex Pathophysiology. The Journal of Neuroscience. 2015 Apr 29;35(17):6619–29.

- Carlson NG, Rose JW. Antioxidants in multiple sclerosis: do they have a role in therapy? *CNS Drugs*. 2006;20(6):433-41.
- Cavallini A, Micieli G, Bussone G, Rossi F, Nappi G. Headache and quality of life. *Headache*. 1995 Jan;35(1):29-35.
- Chwastiak LA, Ehde DM. Psychiatric issues in multiple sclerosis. *Psychiatr Clin North Am*. 2007 Dec;30(4):803-17.
- Coles, AJ. Alemtuzumab therapy for multiple sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2013 Jan;10(1):29-33.
- Collaborative Group for the Study of Stroke in Young Women. Oral contraceptives and stroke in young women. Associated risk factors. *JAMA*. 1975 Feb 17;231:718-22.
- Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2008 Oct 25;372(9648):1502-17.
- Compston N, McAlpine D. Some aspects of the natural history of disseminated sclerosis. *Q J Med*. 1952 Apr;21:135-67.
- Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain*. 2006;129(pt3):606-16.
- Cordero M, Viñuela F, Angulo S, Martínez-Parra C, Izquierdo G. Sensitivity and efficiency of intrathecal IgG secretion in multiple sclerosis. Comparison of several indices and formulas using pre-established values of specificity. *Neurología*. 1997 Aug-Sep;12(7):277-80.
- Coyle, P. Is it multiple sclerosis? Mimics and variants. *Adv Stud Med*. 2006;6(7D):S681-S686.
- Cramer JA, Silberstein SD, Winner P. Development and validation of the Headache Needs Assessment (HANA) survey. *Headache*. 2001 Apr;41(4):402-9.
- Cruccu G, Biasiotta A, Di Rezze S, Fiorelli M, Galeotti F, Innocenti P, Mameli S, Millefiorini E, Truini A. Trigeminal neuralgia and pain related to multiple sclerosis. *Pain*. 2009 Jun;143(3):186-91.

- Cutter GR. Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain*. 1999 May;122(Pt5):871-82.
- Delgado JM, Cadenas JC, Fernández JM, Navarro G, Izquierdo G. Estudio de la calidad de vida en la esclerosis múltiple. *Rev neurol*. 2005 Sept 1-15;41(5):257-62.
- Della Vedova C, Cathcart S, Dohnalek A, Lee V, Hutchinson MR, Immink MA, Hayball J. Peripheral interleukin-1 β levels are elevated in chronic tension-type headache patients. *Pain Res Manag*. 2013;18(6):301-06.
- Domingues RB, Duarte H, Rocha NP, Teixeira AL. Increased serum levels of interleukin-8 in patients with tension-type headache. *Cephalalgia*. 2015 Aug;35(9):801-6.
- Dreier JP, Ebert N, Priller J, Megow D, Lindauer U, Klee R, Reuter U, Imai Y, Einhäupl KM, Victorov I, Dirnagl U. Products of hemolysis in the subarachnoid space inducing spreading ischemia in the cortex and focal necrosis in rats: a model for delayed ischemic neurological deficits after subarachnoid hemorrhage? *J Neurosurg*. 2000 Oct;93:658-66.
- Drulovic J, Basic-Kes V, Grgic S, Vojinovic S, Dincic E, Toncev G, Kezic MG, Kistic-Tepavcevic D, Dujmovic I, Mesaros S, Miletic-Drakulic S, Pekmezovic T. The Prevalence of Pain in Adults with Multiple Sclerosis: A Multicenter Cross-Sectional Survey. *Pain Med*. 2015 Aug;16(8):1597-602.
- Elaine Kingwell, Marriott JJ, Jetté N, Pringsheim T, Makhani N, Morrow SA, Fisk JD, Evans C, Béland SG, Kulaga S, Dykeman J, Wolfson C, Koch MW, Marrie RA. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a systematic review. *BMC Neurol*. 2013 Sep 26;13:128.
- Falip M, Tintoré M, Jardí R, Duran I, Link H, Montalbán X. Clinical usefulness of oligoclonal bands. *Rev Neurol*. 2001 Jun 16-30;32(12):1120-4.
- Falip M, Tintoré M, Montalbán X. Utilidad de las bandas oligoclonales. *Rev Neurol*. 2001;32(12):1120-24.

- Fernández de las Peñas C, Cuadrado ML, Pareja JA. Asociación de puntos gatillo miofasciales en la cefalea tensional crónica y episódica. *Fisioterapia*. 2010; 32(2):51-56.
- Fernández de las Peñas C. Myofascial head pain. *Curr Pain Headache Rep*. 2015 Jul;19(7):28.
- Fernández O, Grupo postECTRIMS. Revisión de las novedades presentadas en el XXIX Congreso del Comité Europeo para el tratamiento e investigación en Esclerosis Múltiple (ECTRIMS). *Rev Neurol*. 2014;59:371-9.
- Fernández O, Grupo postECTRIMS. Revisión de las novedades presentadas en el XXIX Congreso del Comité Europeo para el Tratamiento e Investigación en Esclerosis Múltiple (ECTRIMS) . *Rev Neurol*. 2014;59:307-16.
- Fernández O. Esclerosis Múltiple. *Salerno Momento Médico*. 2011. Tratamiento de la Esclerosis Múltiple;114-65.
- Fernández O. Esclerosis Múltiple. *Salerno Momento Médico*. 2001. Clínica de la Esclerosis Múltiple;60-68.
- Fernández O. Esclerosis Múltiple. Barcelona. *ArsXXI*. Rómero L. Clínica (escalas clínicas), diagnóstico y pronóstico. 2007;65-68.
- Fernández O. Esclerosis Múltiple. Barcelona. *ArsXXI*. Sanchez Ramón S. Inmunopatogenia e inmunofisiopatología de la esclerosis múltiple: conceptos emergentes para viejas teorías. 2007;49-56.
- Fernández-Concepción O, Canuet-Delis L. Discapacidad y calidad de vida en pacientes con migraña: factores determinantes. *Rev Neurol*. 2003 Jun 16-30;36(12):1105-12.
- Fernández-Jiménez E, Arnett PA. Impact of neurological impairment, depression, cognitive function and coping on quality of life of people with multiple sclerosis: A relative importance analysis. *Mult Scler*. 2015 Oct;21(11):1468-72.
- Fernández V, Valls-Sole J, Relova JL, Raguer N, Miralles F, Dinca L, Taramundi S, Costa-Frossard L, Ferrandiz M, Ramió-Torrentà L, Villoslada P, Saiz A, Calles C, Antigüedad A, Alvarez-Cermeño JC, Prieto JM, Izquierdo G, Montalbán X,

Fernández O. Recomendaciones para la utilización clínica del estudio de potenciales evocados motores en la esclerosis múltiple. *Neurologia*. 2013 Sep;28(7):408-16.

- Freitag FG. The cycle of migraine: patients' quality of life during and between migraine attacks. *Clin Ther*. 2007 May;29(5):939-49.
- Foley PL, Vesterinen HM, Laird BJ, Sena ES, Colvin LA, Chandran S, MacLeod MR, Fallon MT. Prevalence and natural history of pain in adults with multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Pain*. 2013 May;154(5):632-42.
- Fragoso YD, Adoni T, Gomes S, Goncalves MV, Matta AP, Mendes MF, Siquineli F. Persistent headache in patients with multiple sclerosis starting treatment with fingolimod. *Headache*. 2015 Apr;55(4):578-9.
- Freedman MS, Metzigg C, Kappos L, Polman CH, Edan G, Hartung HP, Miller DH, Montalban X, Yarden J, Spector L, Fire E, Dotan N, Schwenke S, Lanius V, Sandbrink R, Pohl C. Predictive nature of IgM anti- α -glucose serum biomarker for relapse activity and EDSS progression in CIS patients: a BENEFIT study analysis. *Mult Scler*. 2012 Jul;18(7):966-73.
- García A, Fernández O. Documento de consenso de la Sociedad Española de Neurología sobre el uso de medicamentos en esclerosis múltiple:escalado terapéutico. *Neurología*. 2010;25(6):378-90.
- García Campayo J, Rodero B, Alda M, Sobradie N, Montero J, Moreno S. Validación de la versión española de la escala de la catastrofización ante el dolor (Pain Catastrophizing Scale) en la fibromialgia. *Med Clin (Barc)*. 2008 Oct 18;131(13):487-92.
- Ghesquiere SA, Gijbels MJ, Anthonsen M, van Gorp PJ, van der Made I, Johansen B, Hofker MH, de Winther MP. Macrophage-specific overexpression of group IIa sPLA2 increases atherosclerosis and enhances collagen deposition. *J Lipid Res*. 2005 Feb;46(2):201-10.
- Gelfand AA, Gelfand JM, Goadsby PJ. Migraine and multiple sclerosis: Epidemiology and approach to treatment. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2013 Apr;2(2):73-79.

- Giuliani F, Goodyer CG, Antel JP, Yong VW. Vulnerability of human neurons to T-cell mediated cytotoxicity. *J Immunol.* 2003 Jul 1;171(1):368-79.
- Glover V, Jarman J, Sandler M. Migraine and depression: biological aspects. *J Psychiatr Res.* 1993 Apr-Jun;27(2):223-31.
- Goldberg P. Multiple sclerosis: vitamin D and calcium as environmental determinants of prevalence. *International Journal of Environmental Studies.* 1974;6:1
- González-Quintanilla V, Oterino A, Toriello M, de Pablos C, Wu Y, de Marco E, Pascual J. Cluster-tic syndrome as the initial manifestation of multiple sclerosis. *J Headache Pain.* 2012 Jul;13(5): 425–29.
- Gottberg K, Chruzander C, Einarsson U, Fredrikson S, Johansson S, Widén Holmqvist L. Health-related quality of life in partners of persons with MS: a longitudinal 10-year perspective. *BMJ Open.* 2014 Dec 16;4(12):e006097.
- Gregory SG, Schmidt S, Seth P, Oksenberg JR, Hart J, Prokop A, Caillier SJ, Ban M, Goris A, Barcellos LF, Lincoln R, McCauley JL, Sawcer SJ, Compston DA, Dubois B, Hauser SL, Garcia-Blanco MA, Pericak-Vance MA, Haines JL; Multiple Sclerosis Genetics Group. Interleukin 7 receptor alpha chain (IL7R) shows allelic and functional association with multiple sclerosis. *Nat Genet.* 2007 Sep;39(9):1083-91.
- Guo ZN, He SY, Zhang HL, Wu J, Yang Y. Multiple sclerosis and sexual dysfunction. *Asian J Androl.* 2012 Jul;14(4):530-5.
- Hae Eun Shin, Park JW, Kim YI, Lee KS. Headache Impact Test-6 (HIT-6) Scores for Migraine Patients: Their Relation to Disability as Measured from a Headache Diary. *J Clin Neurol.* 2008 Dec;4(4):158–63.
- Habek M, Karni A, Balash Y, Gurevich T. The place of the botulinum toxin in the management of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2010 Sep;112(7):592-6.
- Hall GC, Brown MM, Mo J, MacRae KD. Triptans in migraine: the risks of stroke, cardiovascular disease and death in practice. *Neurology* 2004 Feb 24;62(4):563-68.
- Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, Stefoski D, Bates D, Polman CH, O'Connor PW, Giovannoni G, Phillips JT, Lublin FD, Pace A, Kim R, Hyde R. Effect of

natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neurol.* 2009 Mar; 8(3):254-60

- Hedström AK, Bäärnhielm M, Olsson T, Alfredsson L. Tobacco smoking, but not Swedish snuff use, increases the risk of multiple sclerosis. *Neurology.* 2009 Sep 1;73(9):696-701.
- Hernández-Pedro NY, Espinosa-Ramirez G, de la Cruz VP, Pineda B, Sotelo J. Initial immunopathogenesis of multiple sclerosis: innate immune response. *Clin Dev Immunol.* 2013:413465.
- Herrero M, Blanch J, Peri JM, De Pablo J, Pintor L, Bulbena A. A validation study of the hospital anxiety and depression scale (HADS) in a Spanish population. *Gen Hosp Psychiatry.* 2003 Jul-Aug;25(4):277-83.
- Holroyd KA, Drew JB, Cottrell CK, Romanek KM, Heh V. Impaired functioning and quality of life in severe migraine: the role of catastrophizing and associated symptoms. *Cephalalgia.* 2007 Oct 27(10):1156-65.
- Johnson RT. The virology of demyelinating diseases. *Ann Neurol.* 1994;36:54-60.
- Kalia LV, O'Connor PW. Severity of chronic pain and its relationship to quality of life in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2005 Jun;11(3):322-7.
- Karatas H, Erdener SE, Gursoy-Ozdemir Y, Lule S, Eren-Koçak E, Sen ZD, Dalkara T. Spreading depression triggers headache by activating neuronal Panx1 channels. *Science.* 2013 Mar 1;339:1092–95.
- Khodarahimi S, Rasti A. The roles of fatigue, depression and Big five personality traits in males with and without multiple sclerosis disease. *Clínica y salud.* 2015:91-96.
- Kikuchi H, Yoshiuchi K, Ando T, Yamamoto Y. Influence of psychological factors on acute exacerbation of tension-type headache: Investigation by ecological momentary assessment. *J Psychosom Res.* 2015 Sep;79(3):239-42.

- Kister I, Munger KL, Herbert J, Ascherio A. Increased risk of multiple sclerosis among women with migraine in the Nurses' Health Study II. *Mult Scler*. 2012 Jan 18;18(1):90-7.
- Kitaj MB, Klink M. Pain thresholds in daily transformed migraine versus episodic migraine headache patients. *Headache*. 2005 Sep; 45:992-8.
- Klein M, Woehrl B, Zeller G, Straube A. Stabbing headache as a sign of relapses in Multiple Sclerosis. *Headache*. 2013 Jul-Aug;53(7):1159-61.
- Knight YE, Goasby PJ. The periaqueductal grey matter modulates trigeminovascular input: a role in migraine? *Neuroscience*. 2001;106(4):793-800.
- Knutsen KV, Madar AA, Brekke M, Meyer HE, Natvig B, Mdala I, Lagerløv P. Effect of vitamin D on musculoskeletal pain and headache: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial among adult ethnic minorities in Norway. *Pain*. 2014 Dec;155(12):2591-8.
- Koch-Henriksen N. The Danish Multiple Sclerosis Registry: a 50-year follow-up. *Mult Scler*. 1999 Aug;5(4):293-6.
- Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. IL-17 and Th17 cells. *Annu Rev Immunol*. 2009;27:485-517.
- Kosinski M, Bayliss MS, Bjorner JB, Ware JE Jr, Garber WH, Batenhorst A, Cady R, Dahlöf CG, Dowson A, Tepper S. A six-item short-form survey for measuring headache impact: the HIT-6. *Qual Life Res*. 2003 Dec;12(8):963-74.
- Kurth T, Chabriat H, Bousser MG. Migraine and stroke: a complex association with clinical implications. *Lancet Neurol*. 2012 Jan;11(1):92-100.
- Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983 Nov;33(11):1444-52.
- Kurtzke JF. Multiple sclerosis in time and space--geographic clues to cause. *J Neurovirol*. 2000 May;6(2):134-40.

- Labiano-Fontcuberta A, Mitchell AJ, Moreno-García S, Puertas-Martín V, Benito-León J. Impact of anger on the health-related quality of life of multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2015 Apr;21(5):630-41.
- Lana-Peixoto MA. Multiple sclerosis and positive Lyme serology. *Arq Neuropsiquiatr*. 1994 Dec;52(4):566-571.
- Lea R, Colson N, Quinlan S, Macmillan J, Griffiths L. The effects of vitamin supplementation and MTHFR (C677T) genotype on homocysteine-lowering and migraine disability. *Pharmacogenet Genomics*. 2009 Jun;19(6):422-8.
- Leray E, Yaouanq J, Le Page E, Coustans M, Laplaud D, Oger J, Edan G. Evidence of a two stage disability progression in multiple sclerosis. *Neurology*. 2010 Jul Jul;133(Pt7):1900-13.
- Ligouri NF, Seifer G, Villa AM, Garcea O. Fingolimod: un nuevo enfoque en el tratamiento de la esclerosis múltiple. *Neurol Arg*. 2012;4(3):144-51.
- Lill CM1, Bertram L. Towards unveiling the genetics of neurodegenerative diseases. *Semin Neurol*. 2011 Nov;31(5):531-41.
- Lin GY, Wang CW, Chiang TT, Peng GS, Yang FC. Multiple Sclerosis presenting initially with worsening of migraine symptoms. *J Headache Pain*. 2013 Aug 9;14:70.
- Lippi G, Cervellin G, Mattiuzzi C. No evidence for an association of vitamin D deficiency and migraine: a systematic review of the literature. *Biomed Res Int*. 2014:827635.
- Lippi G, Montagnana M, Meschi T, Borghi L. Vitamin D concentration and deficiency across different ages and genders. *Aging Clin Exp Res*. 2012 Oct;24(5):548-51.
- Lipton RB, Liberman JN, Kolodner KB, Bigal ME, Dowson A, Stewart WF. Migraine headache disability and health related quality of life: a population based case-control study from England. *Cephalalgia*. 2003 Jul;23(6):441-50.
- Liu S, Kullnat J, Bourdette D, Simon J, Kraemer DF, Murchison C, Hamilton BE. Prevalence of brain magnetic resonance imaging meeting Barkhof and McDonald

criteria for dissemination in space among Headache patients. *Multiple Sclerosis Journal*. 2013 Jul;19(8):1101-05.

- Love S, Gradidge T, Coakham HB. Trigeminal neuralgia due to multiple sclerosis: ultrastructural findings in trigeminal rhizotomy specimens. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2001 Jun;27(3):238-44.
- López-Gil A, Fernández C, Matías-Guiu J. La prevalencia como factor clave en la determinación del impacto social y laboral de la migraña. *Neurol Supl* 2007; 3: 3-4.
- Lublin FD. New multiple sclerosis phenotypic classification. *Eur Neurol*. 2014;72(1):1-5.
- Lugaresi A. Pharmacology and clinical efficacy of dalfampridine for treating multiple sclerosis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2015 Feb;11(2):295-306.
- Malone CD, Bhowmick A, Wachholtz AB. Migraine: treatments, comorbidities, and quality of life, in the USA. *J Pain Res*. 2015 Aug 12 ;8:537-47.
- Mandoj C, Renna R, Plantone D, Sperduti I, Cigliana G, Conti L, Koudriavtseva T. Anti-annexin antibodies, cholesterol levels and disability in multiple sclerosis. *Neurosci Lett*. 2015 Oct 8;606:156-160.
- Mariotti P, Nociti V, Cianfoni A, Stefanini C, De Rose P, Martinelli D, Dittoni S, Vollono C, Batocchi AP, Della Marca G. Migraine-like headache and status migrainosus as attacks of multiple sclerosis in a child. *Pediatrics*. 2010 Aug;126(2):e459-64.
- Marrie RA, Reingold S, Cohen J, Stuve O, Trojano M, Sorensen PS, Cutter G, Reider N. The incidence and prevalence of psychiatric disorders in multiple sclerosis: A systematic review. *Mult Scler*. 2015 Mar;21(3):305-17.
- Marrie RA, Yu BN, Leung S, Elliott L, Caetano P, Warren S, Wolfson C, Patten SB, Svenson LW, Tremlett H, Fisk J, Blanchard JF; CIHR Team in Epidemiology and Impact of Comorbidity on Multiple Sclerosis. Rising prevalence of vascular comorbidities in multiple sclerosis: validation of administrative definitions for diabetes, hypertension, and hyperlipidemia. *Mult Scler*. 2012 Sep;18(9):1310-9.

- Martin PR, Aiello R, Gilson K, Meadows G, Milgrom J, Reece J. Cognitive behavior therapy for comorbid migraine and/or tension-type headache and major depressive disorder: An exploratory randomized controlled trial. *Behav Res Ther.* 2015 Jul 21;73:8-18.
- Martin S, Teo M, Suttner N. The effectiveness of percutaneous balloon compression in the treatment of trigeminal neuralgia in patients with multiple sclerosis. *J Neurosurg.* 2015 Jun 12:1-5. [Epub ahead of print]
- Mateos V, Porta-Etessam J, Armengol-Bertolin S, Larios C, Garcia M, En Representacion de Los Investigadores Del Estudio Primera ER. Situación de partida y abordaje asistencial de la migraña en las consultas de neurología de España. Estudio PRIMERA. *Rev Neurol.* 2012;55(10):577-84.
- Matharu MS, Goadsby PJ. Persistence of attacks of cluster headache after trigeminal nerve root section. *Brain.* 2002 May;125(Pt5):976-84.
- Matias-Guiu J, Bolumar F, Martin R, Insa R, Casquero P, Moltó JM, Calatayud E, Aranaz J. Multiple sclerosis in Spain: an epidemiological study of the Alcoy health region, Valencia. *Acta Neurol Scand.* 1990 Jun;81(6):479-83.
- Mattiuzzi C, Cervellin G, Lippi G. Association between migraine and lipoprotein(a): a systematic review. *J Thromb Thrombolysis.* 2015 Jan;39(1):113-7.
- McCabe MP, McKern S. Quality of life and multiple sclerosis: Comparison between people with multiple sclerosis and people from the general population. *J Clin Psychol Med Settings.* 2002;9(4):287-95.
- Michalski D, Liebig S, Thomae E, Singer S, Hinz A, Bergh FT. Anxiety, depression and impaired health-related quality of life are therapeutic challenges in patients with multiple sclerosis. *Ment Illn.* 2010 May 14;2(1):5.
- Miller DH, Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler.* 2008 Nov;14(9):1157-74.
- Mills RJ, Young CA, Smith ET. Central trigeminal involvement in multiple sclerosis using high-resolution MRI at 3 T. *Br J Radiol.* 2010 Jun;83(990):493-8.

- Min Yang, Rendas-Baum R, Varon SF, Kosinski M. Validation of the Headache Impact Test (HIT-6™) across episodic and chronic migraine. *Cephalalgia*. 2011 Feb; 31(3):357–67.
- Möhrke J, Kropp P, Zettl UK. Headaches in Multiple Sclerosis patients might imply an inflamamatorial process. *PloS ONE*. 2013 Aug 5;8(8):e69570.
- Moisset X, Ouchchane L, Guy N, Bayle DJ, Dallel R, Clavelou P. Migraine headaches and pain with neuropathic characteristics: comorbid conditions in patients with multiple sclerosis. *Pain*. 2013 Dec;154(12):2691-9.
- Montano N, Conforti G, Di Bonaventura R, Meglio M, Fernandez E, Papacci F. Advances in diagnosis and treatment of trigeminal neuralgia. *Ther Clin Risk Manag*. 2015 Feb 4;11:289–99.
- Monzón MJ, Láinez MJ. Quality of life in migraine and chronic daily headache patients. *Cephalalgia*. 1998 Nov;18(9):638-43.
- Moreira MA, Tilbery CP, Lana-Peixoto MA, Mendes MF. Aspectos históricos de la Esclerosis Múltiple. *Rev Neurol*. 2002;34:378-83.
- Mottaghi T, Khorvash F, Askari G, Maracy MR, Ghiasvand R, Maghsoudi Z, Iraj B. The relationship between serum levels of vitamin D and migraine. *J Res Med Sci*. 2013 Mar;18(1):66–70.
- MS@Work Study Group. The MS@Work study: a 3-year prospective observational study on factors involved with work participation in patients with relapsing-remitting Multiple Sclerosis. *BMC Neurol*. 2015 Aug 12;15:134.
- Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA*. 2006 Dec 20;296(23):2832-8.
- Muñoz I, Toribio-Díaz ME, Carod-Artal FJ, Peñas-Martínez ML, Ruiz L, Domínguez E, Pedraza MI, Molina V, Guerrero-Peral AL, Uribe F. Personality traits in patients with migraine: a multi-centre study using the Salamanca screening questionnaire. *Rev Neurol*. 2013 Dec 16;57(12):529-34.

- Nagata E, Fujii N, Hosomichi K, Mitsunaga S, Suzuki Y, Mashimo Y, Tsukamoto H, Satoh T, Osawa M, Inoue I, Hata A, Takizawa S. Possible Association between Dysfunction of Vitamin D Binding Protein (GC Globulin) and Migraine Attacks. *PLoS One*. 2014 Aug 22;9(8):e105319.
- Neyal M, Yimenicioglu F, Aydeniz A, Taskin A, Saglam S, Cekmen M, Neyal A, Gursoy S, Erel O, Balat A. Plasma nitrite levels, total antioxidant status, total oxidant status, and oxidative stress index in patients with tension-type headache and fibromyalgia. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013 Jun;115(6):736-40.
- Nortvedt MW, Riise T, Myhr KM, Nyland HI. Quality of life in multiple sclerosis: measuring the disease effects more broadly. *Neurology*. 1999 Sep 22;53(5):1098-103.
- Oh K, Cho SJ, Chung YK, Kim JM, Chu MK. Combination of anxiety and depression is associated with an increased headache frequency in migraineurs: a population-based study. *BMC Neurol*. 2014 Dec 14;14:238.
- Olascoaga J. Calidad de vida y esclerosis múltiple. *Rev Neurol*. 2010;51(5):279-88.
- Opara JA, Jaracz K, Broła W. Quality of life in multiple sclerosis. *J Med Life*. 2010 Oct-Dec; 3(4):352–58.
- Oreja-Guevara C. Tratamiento sintomático de la esclerosis múltiple. Madrid. Luzán 5. Fernández O . Síntomas urinarios y sexuales. 2013;90-4.
- Oreja-Guevara C. Tratamiento sintomático de la esclerosis múltiple. Madrid. Luzán 5. Revilla V. Fatiga. 2013;26-36.
- Oreja-Guevara C. Tratamiento sintomático de la esclerosis múltiple. Madrid. Luzán 5. Rodríguez L. Temblor, alteraciones de la marcha y del equilibrio. 2013;58-67.
- Oreja-Guevara C, Montalban X, de Andrés C, Casanova-Estruch B, Muñoz-García D, García I, Fernández Ó; Grupo de Enfermedades Desmielinizantes de la Sociedad Española de Neurología. Consensus document on spasticity in patients with multiple sclerosis. Grupo de Enfermedades Desmielinizantes de la Sociedad Española de Neurología. *Rev Neurol*. 2013 Oct 16;57(8):359-73.

- Orhurhu V, Pittelkow TP, Hooten WM. Prevalence of smoking in adults with chronic pain. *Tobacco Induced Diseases*. 2015 Jul 17;13:17.
- Otero S, Batlle J, Bonaventura I, Brieva L, Bufill E, Cano A, Carmona O, Escartín A, Marco M, Moral E, Munteis E, Nos C, Pericot I, Perkal H, Ramió-Torrentà L, Ramo-Tello C, Saiz A, Sastre-Garriga J, Tintoré M, Vaqué J, Montalban X; Grupo de Trabajo del Registro de Esclerosis Múltiple de Cataluña. Multiple sclerosis epidemiological situation update: pertinence and set-up of a population based registry of new cases in Catalonia. *Rev Neurol*. 2010 May 16;50(10):623-33.
- Pakpoor J, Handel AE, Giovannoni G, Dobson R, Ramagopalan SV. Meta-analysis of the relationship between Multiple Sclerosis and Migraine. *PloS ONE*. 2012;7(9):e45295.
- Palacios, L. Breve historia de las clasificaciones de las cefaleas. *Rev. Cienc. Salud / Bogotá (Colombia)*. 2004;2(1):46-55.
- Patti F, Nicoletti A, Pappalardo A, Castiglione A, Lo Fermo S, Messina S, D'Amico E, Cimino V, Zappia M. Frequency and severity of headache is worsened by Interferon- β therapy in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2012 Feb;125(2):91-5.
- Perga S, Giuliano Albo A, Lis K, Minari N, Falvo S, Marnetto F, Caldano M, Reviglione R, Berchialla P, Capobianco MA, Malentacchi M, Corpillo D, Bertolotto A. Vitamin D Binding Protein Isoforms and Apolipoprotein E in Cerebrospinal Fluid as Prognostic Biomarkers of Multiple Sclerosis. *Plos One*. 2015 Jun 5;10(6):e0129291.
- Pinhas-Hamiel O, Livne M, Harari G, Achiron A. Prevalence of overweight, obesity and metabolic syndrome components in multiple sclerosis patients with significant disability. *Eur J Neurol*. 2015 Sep;22(9):1275-9.
- Pini LA, Cainazzo MM, Brovia D. Risk-benefit and cost-benefit ratio in headache treatment. *J Headache Pain*. 2005 Sep;6(4):315-8.
- Pittock SJ, Mayr WT, McClelland RL, Jorgensen NW, Weigand SD, Noseworthy JH, Rodriguez M. Quality of life is favorable for most patients with multiple sclerosis: a population-based cohort study. *Arch Neurol*. 2004 May;61(5):679-86.

- Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinshenker B, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011 Feb;69(2):292-302.
- Pozuelo-Moyano B, Benito-León J, Mitchell AJ, Hernández-Gallego J. A systematic review of randomized, double-blind, placebo-controlled trials examining the clinical efficacy of vitamin D in multiple sclerosis. *Neuroepidemiology*. 2013;40(3):147-53.
- Prakash S, Shah ND. Chronic tension-type headache with vitamin D deficiency: casual or causal association? *Headache*. 2009 Sep; 49(8):1214-22.
- Putzki N, Katsarava Z. Headache in Multiple Sclerosis. *Curr Pain Headache Rep*. 2010 Aug;14:316–20.
- Putzki N, Pfriem A, Limmroth V, Yaldizli O, Tettenborn B, Diener HC, Katsarava Z. Prevalence of migraine, tension-type headache and trigeminal neuralgia in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2009 Feb;16(2):262-7.
- Radtke A, Neuhauser H. Prevalence and burden of headache and migraine in Germany. *Headache*. 2009 Jan;49(1):79-89.
- Raggi A, Leonardi M. Burden and cost of neurological diseases: a European North–South comparison. *Acta Neurol Scand*. 2015 Jul;132(1):16–22.
- Ransohoff RM. Turning over the chance card on MS susceptibility. *Nature Immunology*. 2010 Jul;11(7):570–72.
- Ranzato F, Perini P, Tzintzeva E, Tiberio M, Calabrese M, Ermani M, Davettag F, De Zanche L, Garbin E, Verdelli F, Villacara A, Volpe G, Moretto G, Gallo P. Increasing frequency of multiple sclerosis in Padova, Italy: a 30 year epidemiological survey. *Mult Scler*. 2003 Aug;9(4):387-92.
- Rascol, A. Clanet M. Multiple sclerosis. From Charcot and Vulpian to the present time. *Rev Neurol (Paris)*. 1998;138: 921-30.

- Rendas-Baum R, Yang M, Varon SF, Bloudek LM, DeGryse RE, Kosinski M. Validation of the Headache Impact Test (HIT-6) in patients with chronic migraine. *Health Qual Life Outcomes*. 2014 Aug;12(1):117.
- Rimaz S, Mohammad K, Dastoorpoor M, Jamshidi E, Majdzadeh R. Investigation of relationship between social capital and quality of life in multiple sclerosis patients. *Glob J Health Sci*. 2014 Aug 15;6(6):261-72.
- Río J, Castelló J, Rovira A, Tintoré M, Sastre-Garriga J, Horga A, Nos C, Comabella M, Aymerich X, Montalbán X. Measures in the first year of therapy predict the response to interferon beta in MS. *Mult Scler*. 2009 Jul;15(7):848-53.
- Rivers TM, Schwentker FF. Encephalomyelitis accompanied by myelin destruction experimentally produced in monkeys. *J Exp Med*. 1935 Apr 30;61(5):689-702.
- Robinson AP, Harp CT, Noronha A, Miller SD. The experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) model of MS: utility for understanding disease pathophysiology and treatment. *Handb Clin Neurol*. 2014;122:173-89.
- Rodríguez Regal A, del Campo Amigo M, Paz-Esquete J, Martínez Feijoo A, Cebrián E, Suárez Gil P, Mouriño MA. A case-control study of the influence of the smoking behaviour in multiple sclerosis. *Neurología*. 2009 Apr;24(3):177-80.
- Rodríguez A. Monografías en esclerosis múltiple. Manifestaciones clínicas atípicas, deterioro cognitivo y supervivencia. Barcelona. Acción Médica. Manifestaciones clínicas atípicas, deterioro cognitivo y supervivencia. 2014;55-81.
- Rovira A, Tintoré M, Alvarez-Cermeño JC, Izquierdo G, Prieto JM. Recommendations for using and interpreting magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *Neurología*. 2010 May;25(4):248-65.
- Russo C, Morabito F, Luise F, Piromalli A, Battaglia L, Vinci A, Trapani Lombardo V, de Marco V, Morabito P, Condino F, Quattrone A, Aguglia U. Hyperhomocysteinemia is associated with cognitive impairment in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2008 Jan;255(1):64-9.

- Sacco S, Pistoia F, Degan D, Carolei A. Conventional vascular risk factors: Their role in the association between migraine and cardiovascular diseases. *Cephalalgia*. 2015 Feb;35(2):146–64.
- Sacco S, Ricci S, Carolei A. Migraine and vascular diseases: A review of the evidence and potential implications for management. *Cephalalgia*. 2012 Jul;32(10):785–95.
- Sandyk R, Awerbuch GI. The co-occurrence of multiple sclerosis and migraine headache: the serotonergic link. *Int J Neurosci*. 1994 Jun;76(3-4):249-57.
- Santiago O, Gutierrez J, Sorlozano A, de Dios Luna J, Villegas E, Fernandez O. Relation between Epstein-Barr virus and multiple sclerosis: analytic study of scientific production. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010 Jul;29(7):857-66.
- Santos–Franco J, Santos-Ditto R, Revuelta-Gutiérrez R. Neuralgia del trigémino. *Arch. Neurocién (Mex, D.F.)*. 2005 Oct;10(2):95-104.
- Sawcer S, Hellenthal G, Pirinen M, Spencer CC, Patsopoulos NA, Moutsianas L et al. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature*. 2011 Aug 10;476(7359):214-9.
- Schürks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2009 Oct 27;339:b3914.
- Shaw C, Chapman C, Butzkueven H. How to diagnose multiple sclerosis and what are the pitfalls. *Intern Med J*. 2009 Dec;39(12):792-9.
- Shin HE, Park JW, Kim YI, Lee KS. Headache Impact Test-6 (HIT-6) scores for migraine patients: Their relation to disability as measured from a headache diary. *J Clin Neurol*. 2008 Dec;4(4):158-63.
- Silanes CL. Manifestaciones clínicas atípicas, deterioro cognitivo y supervivencia. Barcelona. Acción Médica. Deterioro cognitivo en la esclerosis múltiple. 2014;29-52.

- Simons A. MS patients perceptions of health care and quality of life. *Australas Nurses J.* 1979 Dec;9(2):4-6.
- Simpson S Jr, Taylor BV, van der Mei I. The role of epidemiology in MS research: Past successes, current challenges and future potential. *Mult Scler.* 2015 Jul;21(8):969-77.
- Sloane J, Mainero C, Kinkel RP. No Evidence of Disease Activity in Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol.* 2015;72(7):835-36.
- Solari A, Radice D. Health status of people with multiple sclerosis: a community mail survey. *Neurol Sci.* 2001 Aug;22(4):307-15.
- Sormani MP, De Stefano M. Defining and scoring response to IFN- β in multiple sclerosis. *Nat. Rev. Neurol.* 2013 Sept;9(9):504-12 .
- Sormani MP, Rio J, Tintorè M, Signori A, Li D, Cornelisse P, Stubinski B, Stromillo MI, Montalban X, De Stefano N. Scoring treatment response in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2013 Apr;19(5):605-12.
- Southwick SM, Bonanno GA, Masten AS, Panter-Brick C, Yehuda R. Resilience definitions, theory, and challenges: interdisciplinary perspectives. *Eur J Psychotraumatol.* 2014 Oct 1;5.
- Spector JT, Kahn SR, Jones MR, Jayakumar M, Dalal D, Nazarian S. Migraine headache and ischemic stroke risk:an updated meta-analysis. *Am J Med.* 2010 Jul;123(7):612-24.
- Stankiewicz JM, Kolb H, Karni A, Weiner HL. Role of immunosuppressive therapy for the treatment of multiple sclerosis. *Neurotherapeutics.* 2013 Jan;10(1):77-88.
- Steiner TJ, Stovner LJ, Katsarava Z, Lainez JM, Lampl C, Lantéri-Minet M, Rastenyte D, Ruiz de la Torre E, Tassorelli C, Barré J, Andrée C. The impact of headache in Europe: principal results of the Eurolight project. *The Journal of Headache and Pain.* 2014 May 21;15:31.
- Steiner G. Acute plaques in MS, their pathogetic significance and the role of spirochetes as the etiological factor. *J. Neuropathol Exp. Neurol.* 1952 Oct;11(4):343-72.

- Stewart WF, Lipton RB, Dowson AJ, Sawyer J. Development and testing of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) Questionnaire to assess headache-related disability. *Neurology*. 2001;56(6-1):S20-8.
- Stovner L, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton R, Scher A, Steiner T, Zwart JA. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*. 2007 Mar;27(3):193-210.
- Szabo SJ, Sullivan BM, Peng SL, Glimcher LH. Molecular mechanisms regulating Th1 immune responses. *Annu Rev Immunol*. 2003;21:713-58.
- Tabby D, Majeed MH, Youngman B, Wilcox J. Headaches in Multiple Sclerosis: features and implications for disease management. In *J MS Care*. 2013;15(2):73-80.
- Tan-Kristanto S, Kiropoulos LA. Resilience, self-efficacy, coping styles and depressive and anxiety symptoms in those newly diagnosed with multiple sclerosis. *Psychol Health Med*. 2015;20(6):635-45.
- Tana C, Santilli F, Martelletti P, di Vincenzo A, Cipollone F, Davì G, Giamberardino MA. Correlation between Migraine Severity and Cholesterol Levels. *Pain Pract*. 2015 Sep;15(7):662-70.
- Tanasescu R, Ionete C, Chou IJ, Constantinescu CS. Advances in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Biomed J*. 2014 Mar-Apr;37(2):41-9.
- Tapia CI, Khalaf K, Berenson K, Globe D, Chancellor M, Carr LK. Health-related quality of life and economic impact of urinary incontinence due to detrusor overactivity associated with a neurologic condition: a systematic review. *Health Qual Life Outcomes*. 2013 Jan 31;11:13.
- Terwindt GM, Ferrari MD, Tijhuis M, Groenen SM, Picavet HS, Launer LJ. The impact of migraine on quality of life in the general population: the GEM study. *Neurology*. 2000 Sept 12;55(5):624-29.
- Tettey P, Simpson S Jr, Taylor BV, van der Mei IA. Vascular comorbidities in the onset and progression of multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2014 15;347(1-2):23-33.

- Tettey P, Simpson S Jr, Taylor B, Blizzard L, Ponsonby AL, Dwyer T, Kostner K, van der Mei I. Adverse lipid profile is not associated with relapse risk in MS: results from an observational cohort study. *J Neurol Sci.* 2014 May 15;340(1-2):230-2.
- Tettey P, Simpson S Jr, Taylor B, Blizzard L, Ponsonby AL, Dwyer T, Kostner K, van der Mei I. An adverse lipid profile is associated with disability and progression in disability, in people with MS. *Mult Scler.* 2014 Nov;20(13):1737-44.
- The Canadian Burden of Illness Study Group. Burden of illness of multiple sclerosis: Part II: Quality of life. *Can J Neurol Sci.* 1998 Feb; 25(1):31-8.
- Thys-Jacobs S. Vitamin D and calcium in menstrual headache. *Headache.* 1994 oct;34(9):544-46.
- Toghae M, Rahimian E, Abdollahi M, Shoar S, Naderan M. The Prevalence of Magnetic Resonance Imaging Hyperintensity in Migraine Patients and Its Association with Migraine Headache Characteristics and Cardiovascular Risk Factors. *Oman Medical Journal.* 2015 May;30(3):203–7.
- Tortorella P, Rocca MA, Colombo B, Annovazzi P, Comi G, Filippi M. Assessment of MRI abnormalities of the brainstem from patients with migraine and multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2006 May 15;244(1-2):137-41.
- Turner MK, Hooten WM, Schmidt JE, Kerkvliet JL, Townsend CO, Bruce BK. Prevalence and clinical correlates of vitamin D inadequacy among patients with chronic pain. *Pain Med.* 2008 Nov;9(8):979-84.
- Tzourio C, El Amrani M, Robert L, Alperovitch A. Serum elastase activity is elevated in migraine. *Ann Neurol.* 2000 May;47(5):648-51.
- Uccelli MM. The impact of multiple sclerosis on family members: a review of the literature. *Neurodegener Dis Manag.* 2014;4(2):177-85.
- Ufuk E, Ozer G, Sekercan S, Artan E, Kudiaki C, Uçler S, Coşkun O, Inan L. Headaches in the different phases of relapsing-remitting multiple sclerosis: a tendency for stabbing headaches during relapses. *Neurologist.* 2009 Jul;15(4):212-6.
- Van den Maagdenberg AM, Pizzorusso T, Kaja S, Terpolilli N, Shapovalova M, Hoebeek FE, Barrett CF, Gherardini L, van de Ven RC, Todorov B, Broos LA,

- Tottene A, Gao Z, Fodor M, De Zeeuw CI, Frants RR, Plesnila N, Plomp JJ, Pietrobon D, Ferrari MD. High cortical spreading depression susceptibility and migraine-associated symptoms in Ca(v)2.1S218L mice. *Ann Neurol*. 2010 Jan;67(1):85-98.
- Vanderlugt CL, Miller S. Epitope spreading in immune-mediated diseases: implications for immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2002 Feb;2(2):85-95.
 - Vilagut G, Ferrer M, Rajmil L, Rebollo P, Permanyer-Miralda G, Quintana JM, Santed R, Valderas JM, Ribera A, Domingo-Salvany A, Alonso J. El Cuestionario de Salud SF-36 español: una década de experiencia y nuevos desarrollos. *Gac Sanit*. 2005 Mar-Apr;19(2):135-50.
 - Villani V, De Giglio L, Sette G, Pozzilli C, Salvetti M, Prosperini L. Determinants of the severity of comorbid migraine in multiple sclerosis. *Neurol Sci*. 2012 Dec;33(6):1345-53.
 - Villani V, Prosperini L, Pozzilli C, Salvetti M, Sette G. Quality of life of multiple sclerosis patients with comorbid migraine. *Neurol Sci*. 2011 May;32(1):149-51.
 - Villani V, Prosperini L, De Giglio L, Pozzilli C, Salvetti M, Sette G. The impact of interferon beta and natalizumab on comorbid migraine in multiple sclerosis. *Headache*. 2012 Jul-Aug;52(7):1130-35.
 - Villar LM, Costa-Frossard L, Masterman T, Fernandez O, Montalban X, Casanova B, et al. Lipid-specific immunoglobulin M bands in cerebrospinal fluid are associated with a reduced risk of developing progressive multifocal leukoencephalopathy during treatment with natalizumab. *Ann Neurol*. 2015 Mar;77(3):447-57.
 - Villate S, Arroyo J, Bessolo E, Crespín F. Cefalea y síntomas funcionales. *Rev Neurol*. 2015 Apr 16;60(8):341-44.
 - Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992 Jun;30(6):473-83.
 - Watkins S, Espir M. Migraine and multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 1969 Feb;32:35-37.

- Yin Z, Fang Y, Ren L, Wang X, Zhang A, Lin J, Li X. Atorvastatin attenuates NF-kappaB activation in trigeminal nucleus caudalis in a rat model of migraine. *Neurosci Lett*. 2009 Nov 6;465(1):61-5.
- Yu S, Han X. Update of chronic tension-type headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2015 Jan;19(1):469.
- Yun R Li, Jin Li, Sihai D Zhao, Jonathan P Bradfield, Frank D Mentch, S Melkorka Maggadottir, Cuiping Hou, Debra J Abrams, Diana Chang, Feng Gao, Yiran Guo, Zhi Wei, John J Connolly, Christopher J Cardinale, Marina Bakay, Joseph T Glessner, Dong Li, Charly Kao, Kelly A Thomas, Haijun Qiu, Rosetta M Chiavacci, Cecilia E Kim, Fengxiang Wang, James Snyder, Marylyn D Richie et al. Meta-analysis of shared genetic architecture across ten pediatric autoimmune diseases. *Nature Medicine*, 2015 DOI: 10.1038/nm.3933.
- Zarbo IR, Minacapelli E, Falautano M, Demontis S, Carpentras G, Pugliatti M. Personality traits predict perceived health-related quality of life in persons with multiple sclerosis. *Mult Scler Journal*. 2015 Jul 10 [Epub ahead of print].
- Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983 Jun;67(6):361-70.

ANEXOS

11. ANEXOS

Anexo 1. Consentimiento informado(CI) y hoja de información al paciente.

HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Proyecto de Investigación titulado: “ESCLEROSIS MÚLTIPLE Y CEFALEAS:
ASPECTOS CLÍNICOS, ANALÍTICOS Y RADIOLÓGICOS”

Investigador principal: Dra. Alba Velázquez Benito

Se solicita su participación en este proyecto de investigación, cuyo objetivo principal es profundizar en el conocimiento de la asociación entre las cefaleas y esclerosis múltiple. Además, la detección de síntomas ansiosos/depresivos tiene una importante influencia en la calidad de vida en este grupo de pacientes por lo que se le harán preguntas sobre la existencia de dichos síntomas.

En este estudio participa el Servicio de Neurología del Hospital Clínico Universitario de Zaragoza mediante el investigador principal y dos investigadores asociados (Dra. Cristina Iñiguez Martínez y Dra. Sonia Santos Lasaosa).

Su participación en el estudio es totalmente voluntaria, y si usted decide no participar la relación con el equipo médico no se verá alterada. Las pruebas solicitadas no entrañan más riesgo para usted que su analítica de control habitual que se solicita desde consultas.

Usted tiene la opción de participar o no en cualquiera de las pruebas que forman parte del estudio.

Se solicita su consentimiento para llevar a cabo las siguientes actividades:

- Extracción de sangre venosa y posterior análisis de cifras de colesterol total y colesterol LDL, triglicéridos, homocisteína basal, lipoproteína A, ácido fólico, vitamina B12.
- Realización de diversos tests para evaluar el impacto de la migraña en su calidad de vida, la presencia de síntomas ansioso-depresivos y/o de trastorno de personalidad y la percepción de su calidad de vida basal.
- La utilización, confidencial y exclusiva para finalidades de estudios científicos, de todos aquellos datos clínicos y analíticos que se recogen en su historia clínica y se relacionan con su enfermedad.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Proyecto de Investigación titulado: “ESCLEROSIS MÚLTIPLE Y CEFALÉAS:
ASPECTOS CLÍNICOS, ANALÍTICOS Y RADIOLÓGICOS”

Investigador principal: Dra. Alba Velázquez Benito

Yo,.....
(nombre y apellidos del paciente)

Informado por.....
(nombre del investigador que informa)

- Declaro que he leído la hoja de información sobre el estudio y acepto participar en él.
- Se me han explicado las características y el objetivo del estudio.
- Se me ha dado tiempo y oportunidad para realizar preguntas.
- Sé que se mantendrá en secreto mis datos tanto clínicos como analíticos.
- Sé que los resultados del mismo se me comunicarán.

Firma del investigador

Firma del paciente

Fecha

Anexo 2. Cuestionario MIDAS validado en español.

Conteste las siguientes preguntas sobre TODOS los dolores de cabeza que sufrió en los últimos 3 meses. Escriba su respuesta en el cuadro que se encuentra frente a cada pregunta. Escriba cero si no realizó esa actividad en los últimos 3 meses.

1. ¿Cuántos días faltó al trabajo o a la escuela en los últimos 3 meses debido al dolor de cabeza? (Si no va a la escuela y no trabaja, indique cero en el cuadro)

2. ¿Cuántos días disminuyó a la mitad o menos su productividad en el trabajo o la escuela en los últimos 3 meses debido al dolor de cabeza? (No incluya los días que ya conto en la pregunta 1 por haber faltado al trabajo o a la escuela. Si no va a la escuela y no trabaja, indique cero en el cuadro)

3. ¿Cuántos días no hizo sus quehaceres domésticos en los últimos 3 meses debido al dolor de cabeza?

4. ¿Cuántos días disminuyó a la mitad o menos su productividad en sus quehaceres domésticos en los últimos 3 meses debido al dolor de cabeza? (No incluya los días que ya conto en la pregunta 3 por no haber hecho sus quehaceres)

5. ¿Cuántos días no pudo participar en actividades familiares, sociales o de diversión en los últimos 3 meses debido al dolor de cabeza?

Anexo 3. Cuestionario HIT6 validado en español.

Considerando el último mes:

1.- ¿Con qué frecuencia su dolor de cabeza es intenso?

Nunca / Pocas veces / A veces / Muy a menudo / Siempre

2.- ¿Con qué frecuencia el dolor limita su capacidad para realizar sus actividades habituales (domésticas, trabajo, estudios, ocio)?

Nunca / Pocas veces / A veces / Muy a menudo / Siempre

3.- ¿Con qué frecuencia desearía poder acostarse?

Nunca / Pocas veces / A veces / Muy a menudo / Siempre

4.- En el último mes, ¿con qué frecuencia se ha sentido demasiado cansado/a para trabajar o realizar sus actividades diarias debido a su cefalea?

Nunca / Pocas veces / A veces / Muy a menudo / Siempre

5.- En el último mes, ¿con qué frecuencia se ha sentido harto/a o irritado/a debido a su dolor de cabeza?

Nunca / Pocas veces / A veces / Muy a menudo / Siempre

6.- ¿Con qué frecuencia el dolor le ha dificultado concentrarse en sus actividades?

Nunca / Pocas veces / A veces / Muy a menudo / Siempre

Anexo 4. Cuestionario HADS validado en español.

Este cuestionario ha sido diseñado para ayudarnos a saber cómo se siente usted. Lea cada frase y marque la respuesta que más se ajusta a cómo se sintió durante la semana pasada. No piense mucho las respuestas. Lo más seguro es que si responde de prisa sus respuestas se ajustarán mucho más a cómo realmente se sintió.

1. Me siento tenso o nervioso.

- Todos los días
- Muchas veces
- A veces
- Nunca

2. Todavía disfruto con lo que antes me gustaba.

- Como siempre
- No lo bastante
- Sólo un poco
- Nada

3. Tengo una sensación de miedo, como si algo horrible me fuera a suceder.

- Definitivamente y es muy fuerte
- Sí, pero no es muy fuerte
- Un poco, pero no me preocupa
- Nada

4. Puedo reírme y ver el lado divertido de las cosas.

- Al igual que siempre lo hice
- No tanto ahora
- Casi nunca
- Nunca

5. Tengo mi mente llena de preocupaciones.

- La mayoría de las veces
- Con bastante frecuencia
- A veces, aunque no muy a menudo
- Sólo en ocasiones

6. Me siento alegre.

- Nunca
- No muy a menudo
- A veces
- Casi siempre

7. Puedo estar sentado confortablemente y sentirme relajado.

- Siempre
- Por lo general
- No muy a menudo
- Nunca

8. Me siento como si cada día estuviera más lento.

- Por lo general, en todo momento
- Muy a menudo
- A veces
- Nunca

9. Tengo una sensación extraña, como si tuviera mariposas en el estómago.

- Nunca
- En ciertas ocasiones
- Con bastante frecuencia
- Muy a menudo

10. He perdido interés en mi aspecto personal.

- Totalmente
- No me preocupo tanto como debiera
- Podría tener un poco más de cuidado
- Me preocupo al igual que siempre

11. Me siento inquieto, como si no pudiera parar de moverme.

- Mucho
- Bastante
- No mucho
- Nada

12. Me siento optimista respecto al futuro.

- Igual que siempre
- Menos de lo que acostumbraba
- Mucho menos de lo que acostumbraba
- Nada

13. Me asaltan sentimientos repentinos de pánico.

- Muy frecuentemente
- Bastante a menudo
- No muy a menudo
- Rara vez

14. Me divierto con un buen libro, la radio, o un programa de televisión.

- A menudo
- A veces
- No muy a menudo
- Rara vez

Anexo 5. Cuestionario SF-36 validado en español.

1.- En general, usted diría que su **salud** es:

- 1 ☐ Excelente
- 2 ☐ Muy buena
- 3 ☐ Buena
- 4 ☐ Regular
- 5 ☐ Mala

2.- ¿Cómo diría que es su **salud actual**, comparada con la de hace un año?

- 1 ☐ Mucho mejor ahora que hace un año
- 2 ☐ Algo mejor ahora que hace un año
- 3 ☐ Más o menos igual que hace un año
- 4 ☐ Algo peor ahora que hace un año
- 5 ☐ Mucho peor ahora que hace un año

En cuanto a las actividades cotidianas en un día normal:

3.- Su salud actual, ¿le limita para hacer **esfuerzos intensos**, tales como correr, levantar objetos pesados, o participar en deportes agotadores?

- 1 ☐ Sí, me limita mucho
- 2 ☐ Sí, me limita un poco
- 3 ☐ No, no me limita nada

4.- Su salud actual, ¿le limita para hacer **esfuerzos moderados**, como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de una hora?

- 1 ☐ Sí, me limita mucho
- 2 ☐ Sí, me limita un poco
- 3 ☐ No, no me limita nada

5.- Su salud actual, ¿le limita para **coger o llevar la bolsa de la compra**?

- 1 ☐ Sí, me limita mucho
- 2 ☐ Sí, me limita un poco
- 3 ☐ No, no me limita nada

6.- Su salud actual, ¿le limita para **subir varios pisos** por la escalera?

- 1 ☐ Sí, me limita mucho
- 2 ☐ Sí, me limita un poco
- 3 ☐ No, no me limita nada

7.- Su salud actual, ¿le limita para **subir un solo piso** por la escalera?

- 1 ☐ Sí, me limita mucho
- 2 ☐ Sí, me limita un poco
- 3 ☐ No, no me limita nada

8.- Su salud actual, ¿le limita para **agacharse o arrodillarse**?

- 1 ☐ Sí, me limita mucho
- 2 ☐ Sí, me limita un poco
- 3 ☐ No, no me limita nada

9.- Su salud actual, ¿le limita para caminar **un kilómetro o más**?

- 1 ☐ Sí, me limita mucho
- 2 ☐ Sí, me limita un poco
- 3 ☐ No, no me limita nada

10.- Su salud actual, ¿le limita para caminar **varias manzanas** (varios centenares de metros)?

- 1 ☐ Sí, me limita mucho
- 2 ☐ Sí, me limita un poco
- 3 ☐ No, no me limita nada

11.- Su salud actual, ¿le limita para caminar **una sola manzana** (unos 100 metros)?

- 1 ☐ Sí, me limita mucho
- 2 ☐ Sí, me limita un poco
- 3 ☐ No, no me limita nada

12.- Su salud actual, ¿le limita para **bañarse o vestirse por sí mismo**?

- 1 ☐ Sí, me limita mucho
- 2 ☐ Sí, me limita un poco
- 3 ☐ No, no me limita nada

En cuanto a problemas en su vida laboral o actividades cotidianas:

13.- Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que **reducir el tiempo** dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

- 1 ☐ Sí
- 2 ☐ No

14.- Durante las 4 últimas semanas, ¿**hizo menos** de lo que hubiera querido hacer, a causa de su salud física?

- 1 ☐ Sí
- 2 ☐ No

15.- Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que **dejar de hacer algunas tareas** en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

- 1 ☐ Sí
- 2 ☐ No

- 16.- Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo **dificultad** para hacer su trabajo o sus actividades cotidianas (por ejemplo, le costó más de lo normal), a causa de su salud física?
- 1 ☐ Sí
2 ☐ No
- 17.- Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que **reducir el tiempo** dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?
- 1 ☐ Sí
2 ☐ No
- 18.- Durante las 4 últimas semanas, ¿**hizo menos** de lo que hubiera querido hacer, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?
- 1 ☐ Sí
2 ☐ No
- 19.- Durante las 4 últimas semanas, ¿no hizo su trabajo o sus actividades cotidianas tan **cuidadosamente** como de costumbre, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?
- 1 ☐ Sí
2 ☐ No
- 20.- Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto su salud física o los problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales habituales con la familia, los amigos, los vecinos u otras personas?
- 1 ☐ Nada
2 ☐ Un poco
3 ☐ Regular
4 ☐ Bastante
5 ☐ Mucho
- 21.- ¿Tuvo **dolor** en alguna parte del cuerpo durante las 4 últimas semanas?
- 1 ☐ No, ninguno
2 ☐ Sí, muy poco
3 ☐ Sí, un poco
4 ☐ Sí, moderado
5 ☐ Sí, mucho
6 ☐ Sí, muchísimo
- 22.- Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?
- 1 ☐ Nada
2 ☐ Un poco
3 ☐ Regular

- 4 ☐ Bastante
- 5 ☐ Mucho

¿Cómo se ha sentido en las últimas cuatro semanas?

23.- Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió lleno de **vitalidad**?

- 1 ☐ Siempre
- 2 ☐ Casi siempre
- 3 ☐ Muchas veces
- 4 ☐ Algunas veces
- 5 ☐ Sólo alguna vez
- 6 ☐ Nunca

24.-Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo estuvo muy **nervioso**?

- 1 ☐ Siempre
- 2 ☐ Casi siempre
- 3 ☐ Muchas veces
- 4 ☐ Algunas veces
- 5 ☐ Sólo alguna vez
- 6 ☐ Nunca

25.- Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió tan **bajo de moral** que nada podía animarle?

- 1 ☐ Siempre
- 2 ☐ Casi siempre
- 3 ☐ Muchas veces
- 4 ☐ Algunas veces
- 5 ☐ Sólo alguna vez
- 6 ☐ Nunca

26.- Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió **calmado y tranquilo**?

- 1 ☐ Siempre
- 2 ☐ Casi siempre
- 3 ☐ Muchas veces
- 4 ☐ Algunas veces
- 5 ☐ Sólo alguna vez
- 6 ☐ Nunca

27.- Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo tuvo **mucha energía**?

- 1 ☐ Siempre
- 2 ☐ Casi siempre
- 3 ☐ Muchas veces
- 4 ☐ Algunas veces
- 5 ☐ Sólo alguna vez
- 6 ☐ Nunca

28.- Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió **desanimado y triste**?

- 1 ☐ Siempre
- 2 ☐ Casi siempre
- 3 ☐ Muchas veces
- 4 ☐ Algunas veces
- 5 ☐ Sólo alguna vez
- 6 ☐ Nunca

29.- Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió **agotado**?

- 1 ☐ Siempre
- 2 ☐ Casi siempre
- 3 ☐ Muchas veces
- 4 ☐ Algunas veces
- 5 ☐ Sólo alguna vez
- 7 ☐ Nunca

30.- Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió **feliz**?

- 1 ☐ Siempre
- 2 ☐ Casi siempre
- 3 ☐ Muchas veces
- 4 ☐ Algunas veces
- 5 ☐ Nunca
- 6 ☐ Nunca

31.-Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió **cansado**?

- 1 ☐ Siempre
- 2 ☐ Casi siempre
- 3 ☐ Muchas veces
- 4 ☐ Algunas veces
- 5 ☐ Sólo alguna vez
- 6 ☐ Nunca

32.-Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)?

- 1 ☐ Siempre
- 2 ☐ Casi siempre
- 3 ☐ Algunas veces
- 4 ☐ Sólo alguna vez
- 5 ☐ Nunca

Diga si las siguientes frases le parecen ciertas o falsas:

33.- Creo que me pongo enfermo más fácilmente que otras personas.

- 1 ☐ Totalmente cierta
- 2 ☐ Bastante cierta
- 3 ☐ No lo sé
- 4 ☐ Bastante falsa
- 5 ☐ Totalmente falsa

34.- Estoy tan sano como cualquiera.

- 1 ☐ Totalmente cierta
- 2 ☐ Bastante cierta
- 3 ☐ No lo sé
- 4 ☐ Bastante falsa
- 5 ☐ Totalmente falsa

35.- Creo que mi salud va a empeorar.

- 1 ☐ Totalmente cierta
- 2 ☐ Bastante cierta
- 3 ☐ No lo sé
- 4 ☐ Bastante falsa
- 5 ☐ Totalmente falsa

36.- Mi salud es excelente.

- 1 ☐ Totalmente cierta
- 2 ☐ Bastante cierta
- 3 ☐ No lo sé
- 4 ☐ Bastante falsa
- 5 ☐ Totalmente falsa

Anexo 6. Hoja de datos de los pacientes con esclerosis múltiple y cefalea.

- Edad
- Sexo
- Número historia clínica
- Número de brotes sin tratamiento
- Tipo de EM
- Número de brotes
- Número de brotes con tratamiento
- Edad de inicio de la EM
- Síntoma de inicio de la EM
- Tratamiento actual para la EM
- Discapacidad según escala EDSS
- Situación laboral
- Tabaquismo
- Hipertensión arterial
- Dislipemia
- Diabetes
- Valores de vitamina D
- Valores de hormona TSH
- Valores de vitamina B12
- Valores de ácido fólico
- Valores de homocisteína
- Valores de lipoproteína A
- Valores de colesterol total
- Valores de colesterol HDL
- Valores de colesterol LDL
- Valores de triglicéridos
- Lesiones en fosa posterior según Resonancia Magnética
- Presencia de cefalea previa al diagnóstico o posterior
- Necesidad de tratamiento preventivo para la cefalea
- Uso de triptanes
- Abuso de medicación
- Puntuación en test MIDAS
- Puntuación en test HIT6
- Puntuación en test HADS
- Puntuación en test SF-36

Anexo 7. Hoja de datos de los pacientes con cefalea.

- Edad
- Sexo
- Número historia clínica
- Situación laboral
- Tabaquismo
- Hipertensión arterial
- Dislipemia
- Diabetes
- Valores de vitamina D
- Valores de hormona TSH
- Valores de vitamina B12
- Valores de ácido fólico
- Valores de homocisteína
- Valores de lipoproteína A
- Valores de colesterol total
- Valores de colesterol HDL
- Valores de colesterol LDL
- Valores de triglicéridos
- Subtipo de cefalea
- Necesidad de tratamiento preventivo para la cefalea
- Uso de triptanes
- Abuso de medicación
- Puntuación en test MIDAS
- Puntuación en test HIT6
- Puntuación en test HADS
- Puntuación en test SF-36

Anexo 8. Escala de discapacidad EDSS.

1. Función piramidal.

0	Normal
1	Signos anormales sin discapacidad.
2	Discapacidad mínima.
3	Paraparesia o hemiparesia leve o moderada, mono-paresia grave.
4	Paraparesia o hemiparesia marcada, tetraparesia moderada o monoplejía.
5	Paraplejía, hemiplejía o tetraparesia marcada.
6	Tetraplejía.

2. Función cerebelosa.

0	Normal.
1	Signos anormales sin discapacidad
2	Ataxia leve.
3	Ataxia moderada del tronco o extremidades.
4	Ataxia grave de todas las extremidades.
5	Discapacidad para realizar movimientos coordinados debido a la ataxia.

3. Función del tronco cerebral.

0	Normal.
1	Presencia de signos leves.
2	Nistagmo moderado u otra discapacidad leve.
3	Nistagmo grave, debilidad extraocular marcada o discapacidad moderada relacionada con otros pares craneales.
4	Disartria marcada u otra discapacidad significativa.
5	Discapacidad para deglutir o hablar.

4. Función sensitiva.

0	Normal.
1	Disminución de la sensibilidad vibratoria y del reconocimiento táctil de figuras sobre la piel en 1 ó 2 extremidades.
2	Ligera disminución de la sensibilidad táctil, dolorosa o postural y/o disminución moderada de la sensibilidad vibratoria en 1 ó 2 extremidades o disminución de la sensibilidad vibratoria exclusivamente en 3 ó 4 extremidades.
3	Disminución moderada de la sensibilidad táctil, dolorosa o postural y/o pérdida de la sensibilidad vibratoria principalmente en 1 ó 2 extremidades o ligera disminución de la sensibilidad táctil o dolorosa y/o disminución moderada de todas las pruebas propioceptivas en 3 ó 4 extremidades.
4	Disminución marcada de la sensibilidad táctil o dolorosa, o pérdida de la propiocepción, solas o asociadas, en 1 ó 2 extremidades o disminución moderada de la sensibilidad táctil o dolorosa y/o disminución importante de la sensibilidad propioceptiva en más de 2 extremidades.
5	Pérdida de la sensibilidad en 1 ó 2 extremidades como característica predominante o disminución moderada de la sensibilidad táctil o dolorosa y/o pérdida de la propiocepción en la mayor parte del cuerpo por debajo de la cabeza.
6	Pérdida de la sensibilidad por debajo de la cabeza como característica predominante.

5. Función visual.

0	Normal.
1	Escotoma con agudeza visual corregida mejor que 20/30.
2	Escotoma con agudeza visual máxima corregida de 20/30-20/59 en el ojo peor.
3	Escotoma de gran tamaño en el ojo, peor, ó disminución moderada en los campos, pero con una agudeza visual máxima (corregida) de 20/60 a 20/99.
4	Disminución significativa del campo visual con una agudeza visual máxima corregida de 20/100-20/200 en el ojo peor; grado 3 más agudeza visual de 20/60 o menos en el ojo mejor.
5	Agudeza visual máxima corregida menor de 20/200 en el ojo peor; grado 4 más agudeza visual máxima de 20/60 o menos en el ojo mejor.
6	Grado 5 más agudeza visual máxima de 20/60 o menos en el ojo mejor.

6. Función intestinal o vesical.

0	Normal.
1	Goteo al inicio de la micción, urgencia miccional o retención urinaria de grado leve.
2	Goteo inicial, urgencia y retención intestinal o urinaria de grado moderado o incontinencia urinaria infrecuente.
3	Incontinencia urinaria frecuente.
4	Necesidad de sondaje prácticamente constante.
5	Pérdida de la función vesical.
6	Pérdida de la función vesical e intestinal.

7. Función cognitiva.

0	Normal.
1	Alteración del estado de ánimo (sin afectar a la puntuación de la EDSS).
2	Deterioro leve de la actividad mental.
3	Deterioro moderado de la actividad mental.
4	Deterioro marcado de la actividad mental.
5	Demencia o síndrome cerebral crónico grave o incompetente.

8. Otras funciones.

0	Normal.
1	Otros signos.

Grados de discapacidad en la escala EDSS.

- 0= Examen neurológico normal (todos los ítems son cero).
- 1.0= Ninguna incapacidad pero signos mínimos solo en un apartado.
- 1.5= Ninguna incapacidad pero signos mínimos en más de un apartado.
- 2.0= Incapacidad mínima en un apartado (al menos uno con puntuación de 2).
- 2.5= Incapacidad mínima (dos apartados puntuando 2).

- 3.0= Incapacidad moderada (un sistema puntúa 3 pero los otros entre 0 y 1). El paciente deambula sin dificultad.
- 3.5= Deambula sin limitaciones pero tiene moderada incapacidad (un sistema tiene un grado 3) o bien tiene uno o dos sistemas que puntúan un grado 2 o bien dos sistemas puntúan un grado 3 o bien 5 sistemas tienen un grado 2 aunque el resto estén entre 0 y 1.
- 4.0= Deambula sin limitaciones, es autosuficiente, y se mueve de un lado para otro alrededor de 12 horas por día pese a una incapacidad relativamente importante de acuerdo con un grado 4 en un sistema (los restantes entre 0 y 1). Capaz de caminar sin ayuda o descanso unos 500 metros.
- 4.5= Deambula plenamente sin ayuda, va de un lado para otro gran parte del día, capaz de trabajar un día completo, pero tiene ciertas limitaciones para una actividad plena, o bien requiere un mínimo de ayuda. El paciente tiene una incapacidad relativamente importante, por lo general con un apartado de grado 4 (los restantes entre 0 y 1) o bien una combinación alta de los demás apartados. Es capaz de caminar sin ayuda ni descanso alrededor de 300 metros.
- 5.0= Camina sin ayuda o descanso en torno a unos 200 metros; su incapacidad es suficiente para afectarle en funciones de la vida diaria, v.g. trabajar todo el día sin medidas especiales. Los equivalentes habituales son un grado 5 solo, los otros entre 0 y 1 o bien combinaciones de grados inferiores por lo general superiores a un grado 4.
- 5.5= Camina sin ayuda o descanso por espacio de unos 100 metros; la incapacidad es lo suficientemente grave como para impedirle plenamente las actividades de la vida diaria. El equivalente habitual es un solo grado 5, otros de 0 a 1, o bien una combinación de grados inferiores por encima del nivel 4.
- 6.0= Requiere ayuda constante, bien unilateral o de forma intermitente (bastón, muleta o abrazadera) para caminar en torno a 100 metros, sin o con descanso. Los equivalentes representan combinaciones con más de dos sistemas de grado 3.
- 6.5= Ayuda bilateral constante (bastones, muletas o abrazaderas) para caminar unos 20 metros sin descanso. El equivalente habitual son combinaciones con más de dos sistemas de grado 3+.
- 7.0= Incapaz de caminar más de unos pasos, incluso con ayuda, básicamente confinado a silla de ruedas y posibilidad de trasladarse de ésta a otro lugar, o puede manejarse para ir al lavabo durante 12 horas al día. El equivalente habitual son combinaciones de dos o más de un sistema de grado 4+.
- 7.5= Incapaz de caminar más de unos pasos. Limitado a silla de ruedas. Puede necesitar ayuda para salir de ella. No puede impulsarse en una silla normal pu-

diendo requerir un vehículo motorizado. El equivalente habitual son combinaciones con más de un sistema de grado 4+.

- 8.0= Básicamente limitado a la cama o a una silla, aunque puede dar alguna vuelta en la silla de ruedas, puede mantenerse fuera de la cama gran parte del día y es capaz de realizar gran parte de las actividades de la vida diaria. Generalmente usa con eficacia los brazos. El equivalente habitual es una combinación de varios sistemas en grado 4.
- 8.5= Básicamente confinado en cama la mayor parte del día, tiene un cierto uso útil de uno o ambos brazos, capaz de realizar algunas actividades propias. El habitual equivale a combinaciones diversas generalmente de un grado 4+.
- 9.0= paciente inválido en cama, puede comunicarse y comer. El equivalente habitual son combinaciones de un grado 4+ para la mayor parte de los apartados.
- 9.5= Totalmente inválido en cama, incapaz de comunicarse o bien comer o tragar. El equivalente habitualmente son combinaciones de casi todas las funciones en grado 4+.
- 10= Muerte por esclerosis múltiple.