



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

**FACTORES DE RIESGO MODIFICABLES DE
CRONIFICACIÓN DE LA MIGRAÑA**
ADJUSTABLE RISK FACTORS FOR MIGRAINE
CHRONIFICATION

Autor

ALFARO CORTÉS, JOSÉ MARÍA

Tutora

DRA. SANTOS LASAOSA, SONIA

Grado de Medicina

Facultad de Medicina

2024/2025

ÍNDICE

ÍNDICE DE ABREVIATURAS.....	3
RESUMEN	4
ABSTRACT.....	5
PALABRAS CLAVE Y "KEY WORDS"	6
INTRODUCCIÓN.....	7
JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	10
MATERIAL Y MÉTODOS.....	11
RESULTADOS	14
1. FISIOPATOLOGÍA DE LA MIGRAÑA	14
2. INFLUENCIA FISIOPATOLÓGICA DE LAS HORMONAS FEMENINAS EN LA CRONIFICACIÓN DE LA MIGRAÑA.....	18
3. INFLUENCIA DE LOS TRASTORNOS DEL SUEÑO EN LA CRONIFICACIÓN DE LA MIGRAÑA.....	20
4. INFLUENCIA DEL CONSUMO DE CAFEÍNA EN LA CRONIFICACIÓN DE LA MIGRAÑA	22
5. INFLUENCIA DE LA DEPRESIÓN EN LA CRONIFICACIÓN DE LA MIGRAÑA	24
6. INFLUENCIA DEL USO EXCESIVO DE MEDICACIÓN EN LA CRONIFICACIÓN MIGRAÑA.....	25
7. INFLUENCIA DE LA EPIGENÉTICA EN LA CRONIFICACIÓN DE LA MIGRAÑA.....	26
- INFLUENCIA DEL EJERCICIO FÍSICO EN LA CRONIFICACIÓN DE LA MIGRAÑA.....	27
- INFLUENCIA DE LA ALIMENTACIÓN EN LA CRONIFICACIÓN DE LA MIGRAÑA.....	28
8. INFLUENCIA DE LA OBESIDAD EN LA CRONIFICACIÓN DE LA MIGRAÑA	31
9. INFLUENCIA DE FACTORES SOCIO – ECONÓMICOS EN LA CRONIFICACIÓN DE LA MIGRAÑA ...	34
DISCUSIÓN.....	36
CONCLUSIONES	37
BIBLIOGRAFÍA.....	39

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ABREVIATURAS	
SAOS	Síndrome de apnea obstructiva del sueño.
AINEs	Antiinflamatorios no esteroideos.
CGRP	Péptido relacionado con el gen de la calcitonina.
DCP	Depresión cortical propagada.
PGs	Prostaglandinas.
NO	Óxido nítrico.
SAHS	Síndrome de apnea/hipopnea del sueño.
NO ₂	Dióxido de nitrógeno.
PMS 2.5	Partículas de suspensión en el aire con diámetro superior de 2.5 micrómetros.

RESUMEN

La migraña es una cefalea primaria de diagnóstico clínico. Cuando el paciente presenta más de 15 días al mes de cefalea, y al menos la mitad de esos días tienen características migrañosas, por un periodo mínimo de 3 meses, hablamos de migraña crónica. La cronificación de la migraña puede deberse a factores no modificables o a factores modificables. Estos últimos son el objeto de estudio de esta revisión bibliográfica sistemática. Entre ellos encontramos: 1) la influencia de los estrógenos, que tienen una relación directa tanto en la precipitación de los ataques como en el dolor presente durante los mismos; 2) trastornos del sueño como el insomnio, el síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) o la narcolepsia aumentan la frecuencia de los ataques y, por el contrario, el tratamiento de las mismas, la disminuye; 3) un consumo inadecuado de cafeína puede también provocar ataques. Por ello, un consumo reducido, constante y sin fluctuaciones reduce la probabilidad de tener ataques de migraña; 4) la disfunción del sistema serotoninérgico, principal causa del síndrome depresivo, aumenta también, no solo la frecuencia de los ataques, sino también la intensidad del dolor; 5) el uso inadecuado de medicación analgésica aumenta el riesgo de tener un ataque de migraña; 6) algunas alteraciones de la expresión genética inducidas por factores ambientales (epigenética) pueden aumentar también la frecuencia de los ataques. Por ejemplo, la práctica regular de ejercicio aeróbico o la alimentación basada en una dieta mediterránea reducen la periodicidad de los ataques. Sin embargo, la práctica de ejercicio durante los ataques, el mal control de las enfermedades infamatorias intestinales, la ingesta de ciertos alimentos (como el chocolate o los cítricos) y los hábitos alimenticios que contribuyen a la deshidratación y a la hipoglucemia; contribuyen a la cronificación de la migraña; 7) tener obesidad, sobre todo si se trata de obesidad corporal, también incrementa el riesgo de cronificación; 8) vivir por debajo del umbral de la pobreza o estar constantemente expuesto a ambientes altamente contaminados por la emisión de determinados gases son otros de los factores que favorecen la cronificación de la migraña.

ABSTRACT

Migraine is a primary headache with a clinical diagnosis. When a patient suffers headaches for more than 15 days per month and, at least, half of those days with migraine-like characteristics, for a minimum period of 3 months, we could classify it as a chronic migraine. The chronification of migraine may be due to non-modifiable or modifiable factors. The latter is the scope of the study in this systematic literature review. Among them are: 1) the influence of estrogens, which are directly related to both the onset of attacks and the pain present during them; 2) sleep disorders such as insomnia, obstructive sleep apnea syndrome or narcolepsy, increase the frequency of attacks. On the other hand, the correct treatment of that disorders decreases the number of attacks; 3) Inadequate caffeine consumption can also trigger attacks. Therefore; low, consistent and steady caffeine consumption reduces the likelihood of experiencing migraine attacks. 4) Dysfunction of the serotonergic system, the main cause of depressive syndrome, also increases not only the frequency of attacks, but also the intensity of the pain; 5) Inappropriate use of analgesic medication increases the risk of having a migraine attack too; 6) some alterations in genetic expression induced by environmental factors (epigenetics) can also increase the frequency of attacks. For example, regular aerobic exercise or a mediterranean diet reduce the frequency of attacks. However, exercising during attacks, poorly controlled inflammatory bowel diseases, the consumption of certain foods (such as chocolate or citrus fruit) and eating habits that contribute to dehydration and hypoglycemia all contribute to the chronification of migraine; 7) Being obese also increases the risk of chronification; 8) Living below the poverty line or being constantly exposed to highly polluted environments due to the emission of certain gases are other factors that favour the chronicity of migraine.

PALABRAS CLAVE

1. Cafeína.
2. Cronificación.
3. Epigenética.
4. Estrógenos.
5. Factores de riesgo modificables.
6. Factores socio – económicos.
7. Migraña crónica.
8. Obesidad.
9. Síndromes depresivos.
10. Sobremedicación.
11. Trastornos del sueño.

KEY WORDS

1. Caffeine.
2. Chronification.
3. Epigenetics.
4. Estrogens.
5. Adjustable risk factors.
6. Socio-economic factors.
7. Chronic migraine.
8. Obesity.
9. Depressive syndromes.
10. Overmedication.
11. Sleep disorders.

INTRODUCCIÓN

La migraña supone una importante carga física, mental y económica para el bienestar de aquellos pacientes que la sufren. De hecho, es la tercera enfermedad más prevalente a nivel mundial y la segunda que más discapacidad provoca. Aunque es una enfermedad muy normalizada, su correcto abordaje debería ser una causa de interés general en nuestra sociedad. La migraña afecta al 14% de la población mundial y está considerada la segunda causa global de discapacidad. Esto supone que el 14% de la población padece esta enfermedad. Si nos centramos en la población española, el 12% de la población (alrededor de 5 millones de personas) la sufre. Si dividimos a la población por sexos, el 17% de las mujeres y el 8% de los hombres tienen migraña. La incidencia en España es de 4 nuevos casos cada 1.000 habitantes por año¹.

Según numerosos estudios realizados de manera prospectiva en la población americana, supone un gasto sanitario indirecto de hasta 2.350 \$ más por paciente si lo comparamos con aquellos individuos que no padecen la enfermedad. Esto significa que, además de la carga sintomatológica que sufre el paciente y por la cual no puede, en muchas ocasiones, llevar a cabo su actividad diaria habitual, supone un gasto elevado por absentismo laboral y presentismo del paciente. En esos mismos estudios también se vio que el gasto sanitario directo (derivado de la atención sanitaria y uso de fármacos) también era más elevado en los pacientes con migraña crónica respecto a aquellos que no padecen esta enfermedad. Concretamente, el gasto anual es 11.010 \$ mayor en los pacientes con esta patología².

En España se estima que el coste de la migraña episódica por paciente al año se eleva hasta los 5.041€ y hasta los 12.970€ si hablamos de una migraña crónica. De todos los gastos derivados de la enfermedad los indirectos son mayores que los directos ya que son los que se centran en el absentismo y la falta de productividad laboral. Esta circunstancia, que convierte a la migraña en la causa más frecuente de absentismo laboral en nuestro país por motivos de salud, hace que sea imprescindible para nuestra sociedad un diagnóstico y tratamiento precoces de la enfermedad³.

El diagnóstico de la migraña es clínico; no es necesaria la realización de pruebas complementarias, y la exploración tanto física como neurológica son normales. En España se estima que, de media, el diagnóstico suele demorarse 6 años desde el primer ataque de migraña³.

El diagnóstico de migraña crónica se basa en la frecuencia de días de cefalea el mes. Los pacientes con esta enfermedad tienen más de 15 días de cefalea, de los cuales, al menos la mitad, tienen características migrañosas. Esta situación debe mantenerse durante un mínimo de

3 meses. La migraña crónica se caracteriza por un mayor consumo de recursos, mayor discapacidad, comorbilidades asociadas y peor respuesta al tratamiento. Un 2,5-3% de los pacientes con migraña episódica evolucionan a migraña crónica cada año. Esta progresión se debe a múltiples factores, algunos de los cuales se pueden prevenir. Por ello la migraña crónica supone un reto terapéutico y tratar de evitarla es de gran importancia para la salud del paciente a largo plazo^{2,4,3}.

Además de clasificar la migraña en crónica o episódica podemos hacerlo también en función de la presencia o no de aura. El aura se define como el conjunto de síntomas neurológicos reversibles que tienen una corta duración y que pueden presentarse poco antes del episodio de migraña o durante el mismo. Entre estos síntomas debe aparecer alguno de los siguientes: la presencia de un punto ciego parcial o total en punto fijo con un patrón en zigzag, alteraciones sensoriales como hormigueo o entumecimiento, alteraciones del lenguaje, debilidad muscular, *tinnitus*, vértigo, diplopía o incluso alteraciones de la conciencia^{2,3,4}.

Si el paciente presenta alguno de estos síntomas, aparecen de forma progresiva, son completamente reversibles y no duran más de 1 hora podremos establecer el diagnóstico de migraña con aura. El 15 - 33% de los pacientes con migraña presentan aura y lo más frecuente es que se trate de un aura visual. A pesar de ser un porcentaje importante de pacientes, lo más común es presentar una migraña sin aura⁵.

En cuanto al abordaje terapéutico de la patología debemos combinar medidas de educación y concienciación que promuevan hábitos de vida saludables en los pacientes con medidas farmacológicas para el control sintomático y la prevención de la aparición de nuevos ataques. Para el tratamiento del ataque disponemos de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), triptanes o ergóticos. En el tratamiento preventivo podemos utilizar fármacos no específicos, inyecciones de toxina botulínica o fármacos dirigidos contra el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP)³.

Los pacientes con migraña son más susceptibles a padecer otras comorbilidades que van desde trastornos cardiovasculares hasta trastornos del sueño pasando por patologías inflamatorias o psiquiátricas. Se piensa que estas comorbilidades son más frecuentes en los pacientes con migraña crónica³.

Podemos clasificar a los factores que favorecen la conversión de una migraña episódica en crónica en modificables y no modificables. Entre los modificables podemos destacar las alteraciones estrogénicas, los trastornos del sueño, el consumo de cafeína, la depresión, la sobremedicación, la epigenética (hábitos y conductas que pueden influir en la actividad genética pero que no modifican el genoma), la obesidad y contar con bajos recursos económicos. Observamos los principales factores modificables en la tabla correspondiente a la tabla 1³.

Tabla 1. Factores de cronificación de la migraña modificables ³.

FACTORES DE CRONIFICACIÓN DE LA MIGRAÑA MODIFICABLES
1) Alteraciones estrogénicas.
2) Trastornos del sueño.
3) Abuso de cafeína
4) Ansiedad, depresión, estrés y otras patologías mentales.
5) Uso excesivo de medicación sintomática y tratamiento ineficaz de los ataques de migraña.
6) Obesidad.
7) Escasos recursos económicos.
8) Elevada frecuencia de los ataques.

Entre los factores de riesgo no modificables podemos destacar los eventos vitales estresantes, los traumatismos craneocervicales o el asma. Podemos ver la lista de los factores de riesgo no modificables en la tabla correspondiente a la tabla 2 ³.

Tabla 2. Factores de riesgo de cronificación de la migraña no modificables ³.

FACTORES DE CRONIFICACIÓN DE LA MIGRAÑA NO MODIFICABLES
1) Eventos vitales estresantes.
2) Náuseas persistentes en los ataques de migraña.
3) Alodinia en los ataques de migraña.
4) Asma.
5) Otras enfermedades que cursan con dolor crónico.
6) Traumatismos craneocervicales.

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

El 14% de la población mundial sufre migraña. En España este porcentaje se sitúa en el 12%. Si nos centramos solamente en la migraña crónica, la prevalencia a nivel mundial es del 2% pero se estima que, al año, entre un 2,5 y un 3% de los pacientes con migraña crónica progresan a migraña crónica. El hecho de padecer una migraña crónica no solo supone una gran carga de discapacidad para el paciente (la migraña está considerada la segunda enfermedad que más discapacidad provoca a nivel mundial), sino que aumenta el riesgo de padecer otras enfermedades entre las que destacan las cardiovasculares.

Esta altísima prevalencia, unida a que muchos de los factores que provocan la cronificación de la migraña son modificables (consumo de cafeína, trastornos del sueño, depresión, uso excesivo de medicación, etc.), hace que tanto la prevención como el tratamiento de esta patología suponga una prioridad para nuestro sistema sanitario. La prevención debe centrarse en los factores de riesgo modificables y solamente mediante el conocimiento y estudio en profundidad de los mismos seremos capaces de dar a la población las pautas necesarias para evitar la cronificación de su migraña.

Si somos capaces de alcanzar el objetivo de implantar programas de prevención de los factores de riesgo que conllevan a la cronificación de esta patología, no solo estaremos mejorando la calidad de vida de cientos de millones de personas a nivel mundial y de millones de españoles y españolas, sino que estaremos ahorrando una gran cantidad de gasto sanitario, tanto directo como indirecto, a nuestro sistema.

El objetivo de este trabajo es, por tanto, revisar la evidencia publicada en relación a los principales factores de riesgo modificables de cronificación de la migraña para poder avanzar en la implementación de hábitos y conductas que traten de evitar los factores de riesgo modificables que cronifican la enfermedad.

Por todo lo expuesto anteriormente, para tratar de alcanzar el objetivo de conocer esos factores de riesgo modificables y encontrar y definir las intervenciones que deberían implementarse en la población a nivel mundial para conseguir la reducción del impacto que supone la cronificación de la migraña, nos planteamos la siguiente pregunta PICO. ¿Qué factores cronifican la migraña y qué nuevas intervenciones podríamos llevar a cabo para prevenirlos, reduciendo así su impacto en la salud y calidad de vida de la población?

MATERIAL Y MÉTODOS

Para la realización de esta revisión bibliográfica sistemática cualitativa se han consultado distintas bases de datos, entre las que destaca MEDLINE/Pubmed, utilizando los Medical Subject Headings (MeSH): (migraine [TI] OR migraine with aura [TI] OR headache [TI] OR chronic migraine [TI]) AND (costs [TIAB] OR pathophysiology [TIAB] OR sex hormones [TIAB] OR estrogens [TIAB] OR sleep disorders [TIAB] OR insomnia [TIAB] OR caffeine [TIAB] OR coffee [TIAB] OR epigenetics [TIAB] OR physical exercise [TIAB] OR sport [TIAB] OR gut microbiome [TIAB] OR depression [TIAB] OR medication overuse [TIAB] OR medication abuse [TIAB] OR obesity [TIAB] OR poverty [TIAB] OR socioeconomic factors [TIAB]). El diagrama de selección de artículos se muestra en la figura 1 .

Se incluyeron todos los artículos que reunían las siguientes características:

- Estudios publicados en los últimos 10 años .
- Artículos escritos en lengua inglesa.
- Artículos publicados con un resumen escrito en inglés.
- Artículos publicados en revistas de primer y segundo cuartil.
- Meta-análisis y revisiones sistemáticas.

Se exponen a continuación el número de artículos revisados y finalmente citados para la elaboración de los diferentes apartados (figura 2).

- Introducción: se han incluido un total de 5 artículos ¹⁻⁵ de los 14 seleccionados (119 publicados).
- Fisiopatología: se han incluido un total de 3 artículos ⁶⁻⁸ de los 8 seleccionados (2047 publicados).
- Influencia de las hormonas femeninas: se han incluido un total de 2 artículos ⁹⁻¹⁰ de los 12 seleccionados (17 publicados).
- Influencia de los trastornos del sueño: se han incluido un total de 2 artículos ^{6, 11} de los 7 seleccionados (79 publicados).
- Influencia del consumo de cafeína: se han incluido un total de 2 artículos ¹²⁻¹³ de los 5 seleccionados (7 publicados).
- Influencia de la depresión: se ha incluido un único artículo¹⁴ de los 5 seleccionados (1448 publicados).

- Influencia del uso excesivo de medicación: se ha incluido un artículo ⁸ de los 7 seleccionados (198 publicados).
- Influencia de la epigenética: se han incluido un total de 2 artículos ¹⁵⁻¹⁶ de los 5 seleccionados (30 publicados).
- Influencia del ejercicio físico: se ha incluido un artículo ¹⁶ de los 7 seleccionados (30 publicados).
- Influencia de la alimentación: se han incluido un total de 2 artículos ¹⁷⁻¹⁸ de los 9 seleccionados (23 publicados).
- Influencia de la obesidad en la cronificación de la migraña: se han incluido 4 artículos ¹⁹⁻²² de los 9 seleccionados (232 publicados).
- Influencia de los factores socioeconómicos en la cronificación de la migraña: se han incluido 3 artículos ²³⁻²⁵ de los 14 seleccionados (201 publicados).

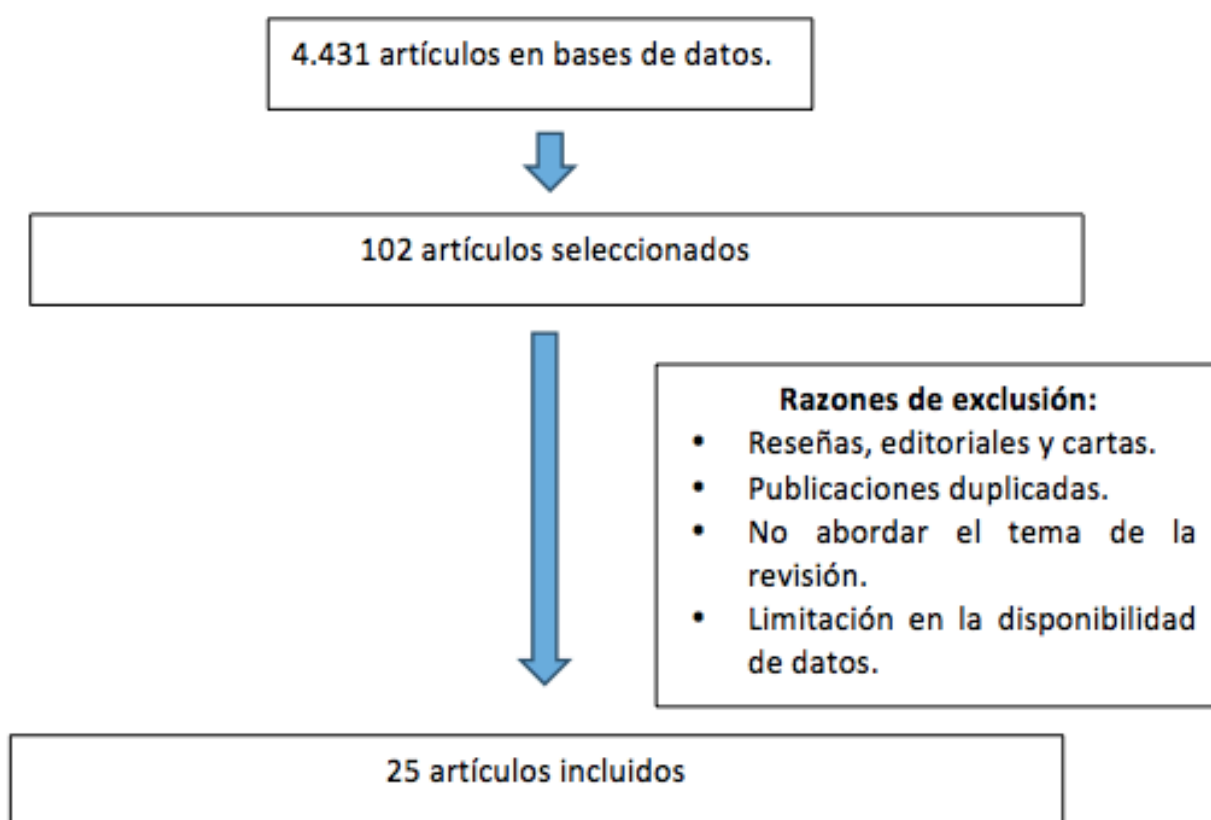


Figura 1. Diagrama de selección de artículos.

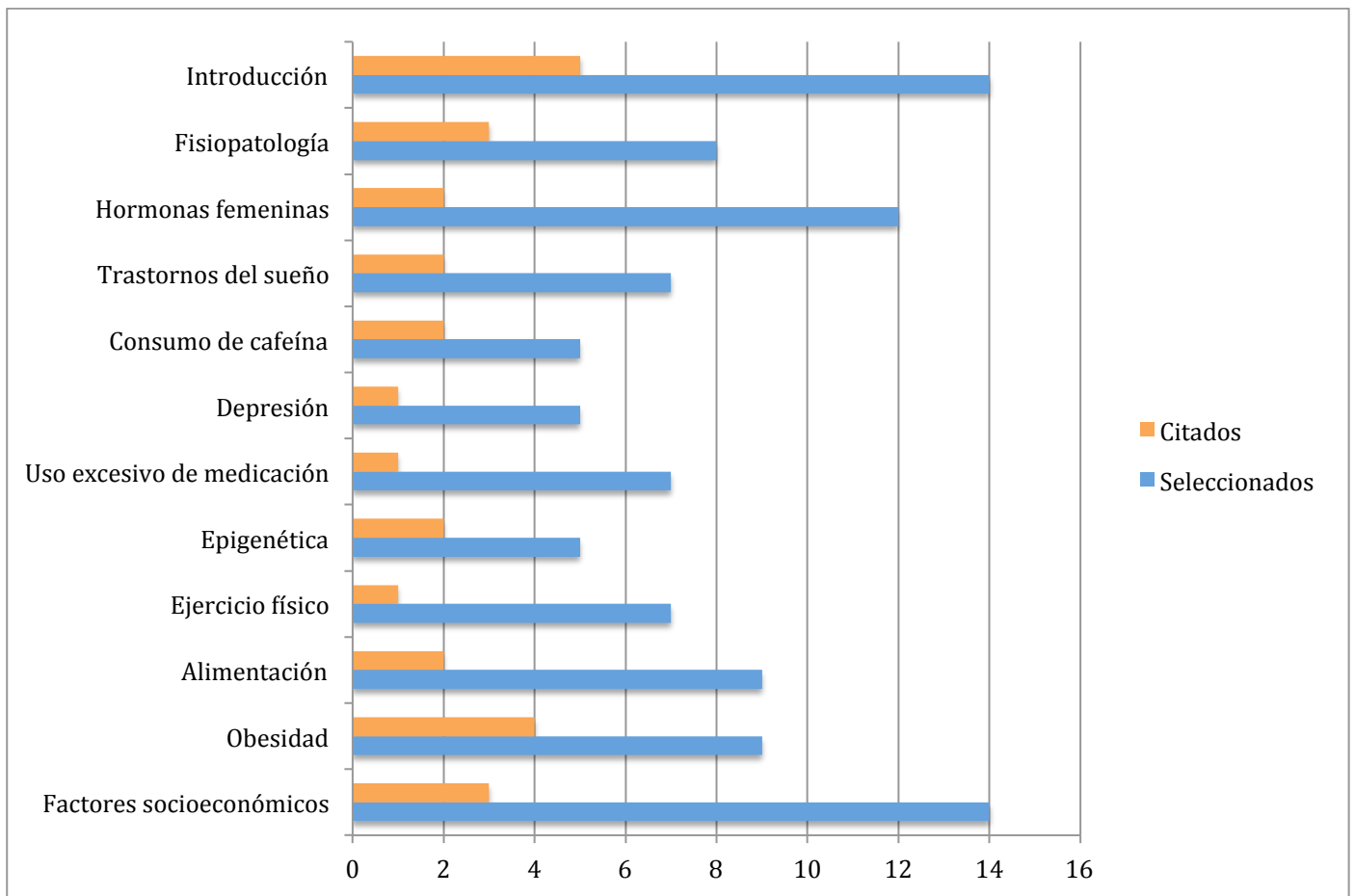


Figura 2. Artículos revisados y seleccionados para esta revisión bibliográfica dentro de cada uno de los apartados.

RESULTADOS

1. FISIOPATOLOGÍA DE LA MIGRAÑA.

La migraña crónica propiamente dicha es una enfermedad altamente incapacitante que, además, se encuentra infradiagnosticada y, por tanto, infratratada. Se piensa que puede llegar a afectar hasta un 2% de la población. Se define con los mismo síntomas que una migraña episódica pero con la particularidad de que los pacientes presentan más de 15 días al mes de cefalea. Esto hace que sea altamente incapacitante para los pacientes y que cobre especial importancia la eliminación de los factores de riesgo modificables para la evolución de la enfermedad, objetivo principal que persigue esta revisión. Algunos de estos factores como la predisposición familiar, tener asma o los factores sociodemográficos no podemos modificarlos, pero otros como los trastornos del sueño, el estrés o el uso excesivo de medicación deben ser tratados para evitar la cronificación de la migraña.^{6,8}.

El conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad permite avanzar tanto en la prevención de la misma como en la investigación de nuevos fármacos que mejoren su control y, por tanto, la vida de los pacientes que la sufren.^{6,8}.

La migraña tiene un claro componente dinámico. En cada ataque de migraña se suceden diferentes fases que voy a desglosar a continuación.^{6,7}.

Antes del inicio propiamente dicho del dolor, el paciente experimenta una fase premonitricea o prodrómica con síntomas como sed, bostezos, somnolencia, antojos de comida, cambios de humor y algunas dificultades cognitivas. Esta fase prodrómica se extiende desde 48 hasta 2 horas antes del inicio del dolor.

A continuación, un 30 % de los pacientes, aproximadamente, experimenta la sintomatología típica del aura (visual, sensitiva o del lenguaje) ya descrita anteriormente^{6,8}.

El dolor, síntoma fundamental de esta enfermedad, es típicamente hemicraneal (con posterior generalización), y puede incrementarse con el ejercicio e incluso con el movimiento. Este dolor se acompaña, además, de hipersensibilidad a diferentes estímulos sensoriales como la luz, los sonidos, e incluso los olores⁶.

Posteriormente los pacientes entran en la denominada fase postdrómica, peor caracterizada en la literatura; describen fatiga, problemas de comprensión y concentración e incluso rigidez de cuello. Estos síntomas parecen deberse, según neuroimágenes obtenidas de diferentes pacientes durante esta fase, a una reducción en la perfusión cerebral con un posible aumento de flujo sanguíneo en la zona occipital^{6,7}.

Por último, debemos destacar que, en la fase interictal, muchos pacientes tienen también sintomatología más inespecífica, en forma de fotofobia, dificultad para la concentración y fatiga; que contribuye sin ninguna duda a la carga de esta enfermedad .⁶

Estas diferentes fases pueden observarse en la figura número 3.⁶

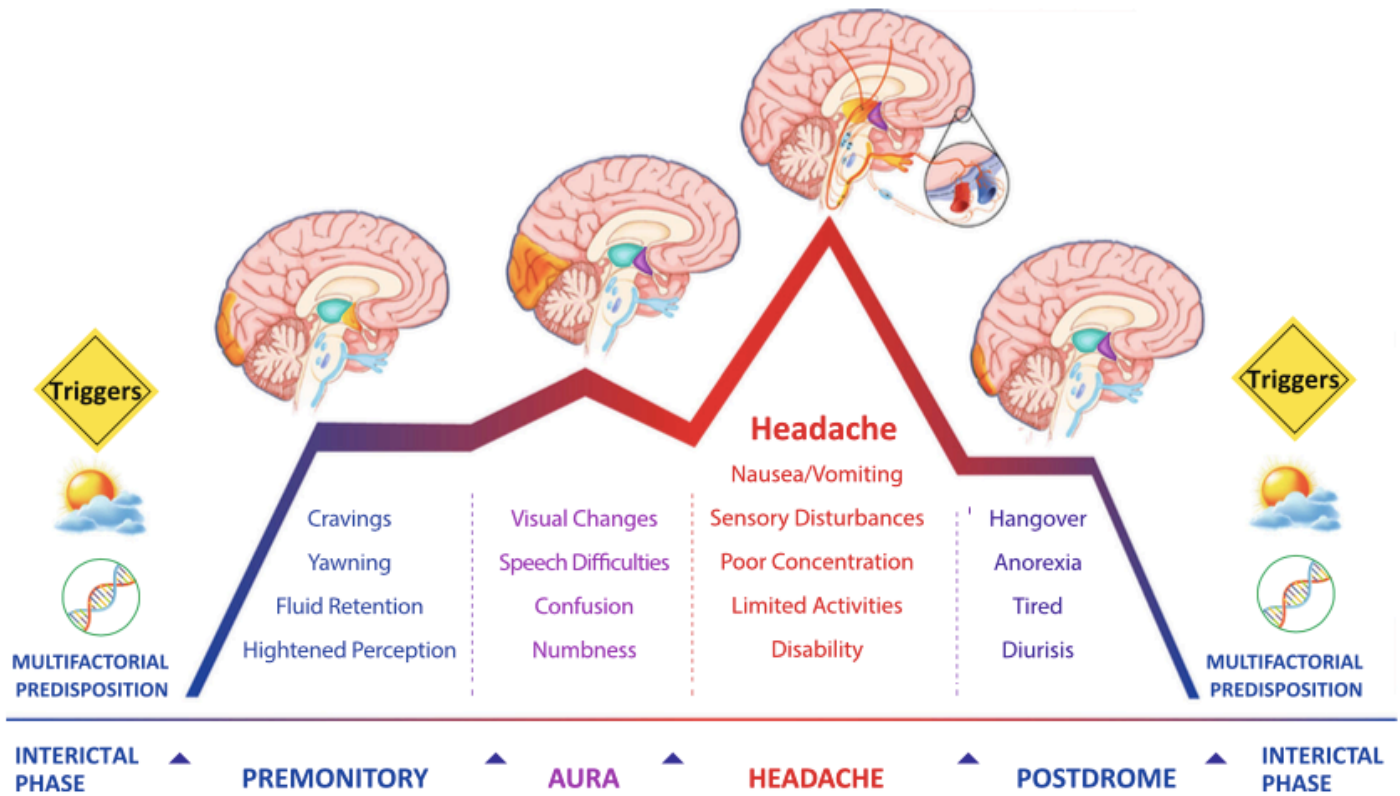


Figura 3. Representación de las diferentes fases del ataque de migraña⁶.

Si profundizamos en la fisiopatología, el hipotálamo, nuestro marcapasos endógeno (regula, por ejemplo, nuestro ritmo vigilia- sueño) es el protagonista de la fase premonitoria, que, por tanto, tiene un origen central. Este hecho justifica el carácter circadiano que esta cefalea tiene en muchos pacientes, en los que el ataque habitualmente se inicia ya durante el sueño y ello conduce a un despertar con dolor. Existe además una probable hipofunción dopaminérgica que justificaría la elevada frecuencia de los bostezos⁶.

El aura es la manifestación clínica de la denominada depresión cortical propagada (DCP). Se trata de una onda de despolarización neuronal y glial que progresa lentamente a lo largo de la corteza cerebral a una velocidad de 2,5-5mm/min en sentido póstero-anterior y se sigue de una supresión sostenida de la actividad neuronal espontánea de 5-15 minutos de duración. Sabemos además que este fenómeno se acompaña de cambios en el calibre vascular, cambios en el metabolismo energético y cambios a nivel del córtex⁶.

La DCP, sustrato fisiopatológico del aura, se inicia y mantiene a partir de la liberación de neurotransmisores excitatorios como glutamato y de cambios iónicos (aumento del potasio extracelular e incremento intracelular de sodio, cloro y calcio) ⁶.

Todo ello genera cambios en el flujo sanguíneo y en el metabolismo energético. Así, se ha descrito una hiperemia de 1-2 minutos de duración seguida de una fase de oligoemia de 1-2 horas. Los cambios en el metabolismo energético implican la liberación de mediadores químicos al espacio extra y perivascular (potasio, protones, prostaglandinas (PGs), glutamato y óxido nítrico (NO, por sus siglas en inglés)), que actúan sobre las neuronas de primer orden de la vía del dolor (sistema trigémino-vascular) ⁶.

Pero, además, se producen cambios corticales como la liberación de adenosín trifosfato y glutamato por parte de las neuronas y células gliales, activación de metaloproteinasas que rompen la barrera hematoencefálica y que permiten que los mediadores químicos activen las terminales trigeminales que rodean los vasos meníngeos, desencadenando así el dolor migrañoso. Además, esta activación produce una activación secuencial de las neuronas trigeminales de segundo orden, sustrato de la sensibilización tardía o central ⁶.

En la fase de dolor, distinguimos una sensibilización temprana o periférica y una sensibilización tardía o central. La primera es secundaria a la activación del sistema trigémino-vascular (conformado por fibras C (amielínicas) y fibras A-delta (escasamente mielinizadas), ramas de la división oftálmica del nervio trigémino y ramas arteriales de la arteria menínea media). La liberación de mediadores inflamatorios, fundamentalmente CGRP, genera una vasodilatación que explica el carácter pulsátil del dolor ⁶.

La fase de sensibilización tardía se produce con la activación de la segunda neurona del circuito de dolor en la migraña, ubicada a nivel de núcleo caudal o espinal del trigémino, a nivel troncoencefálico. Esta activación explicaría la alodinia mecánica que experimentan muchos pacientes. La tercera neurona de esta vía la ubicamos a nivel del núcleo postero-medial talámico y la cuarta neurona, a nivel del córtex somatosensorial ⁶.

Existe además activación autonómica inducida por el hipotálamo ya que el aumento de la actividad parasimpática es frecuente durante los episodios. Esto es debido a que el sistema autónomo está controlado por el hipotálamo y, de hecho, a través del arco trigémino-autonómico puede impulsar la activación del trigémino. En los pacientes que sufren migraña con síntomas de características autonómicas, el bloqueo del ganglio esfenopalatino consiguió aliviar el dolor causado por la migraña hasta en un 50% de los mismos. Se piensa que esto se debe a que una gran cantidad de fibras nerviosas parasimpáticas que inervan la vascularización cerebral tienen su origen en este ganglio (además del ganglio ótico) y a que el trigémino, dada su relación

con el hipotálamo y, por ende, con el sistema autónomo, tiene un importante papel en la fisiopatología de la migraña tanto episódica como crónica ^{6,7}.

En muchos pacientes existe, además, una hiperexcitabilidad cortical mantenida incluso en la fase interictal, que explicaría la alodinia visual que refieren muchos pacientes ⁶.

Aunque no disponemos, a día de hoy, de un marcador biológico de esta enfermedad, sabemos que, en un elevado número de pacientes con migraña frente a los controles sanos, el CGRP está elevado en sangre. Este péptido está más elevado en pacientes con migraña crónica frente a aquellos con migraña episódica, y se eleva también en cada nuevo ataque. Los nuevos tratamientos para la migraña (sintomáticos y preventivos) que se han desarrollado en los últimos años, se dirigen específicamente contra este neuropéptido (anticuerpos monoclonales y gepantes). Aun cuando el CGRP lo tenemos presente en toda la vía del dolor en la migraña, estos nuevos fármacos solo actúan a nivel del sistema trigémino-vascular, y no atraviesan la barrera hematoencefálica ⁶. En la figura 4 se muestran las estructuras anatómicas implicadas en la fisiopatología de la migraña.

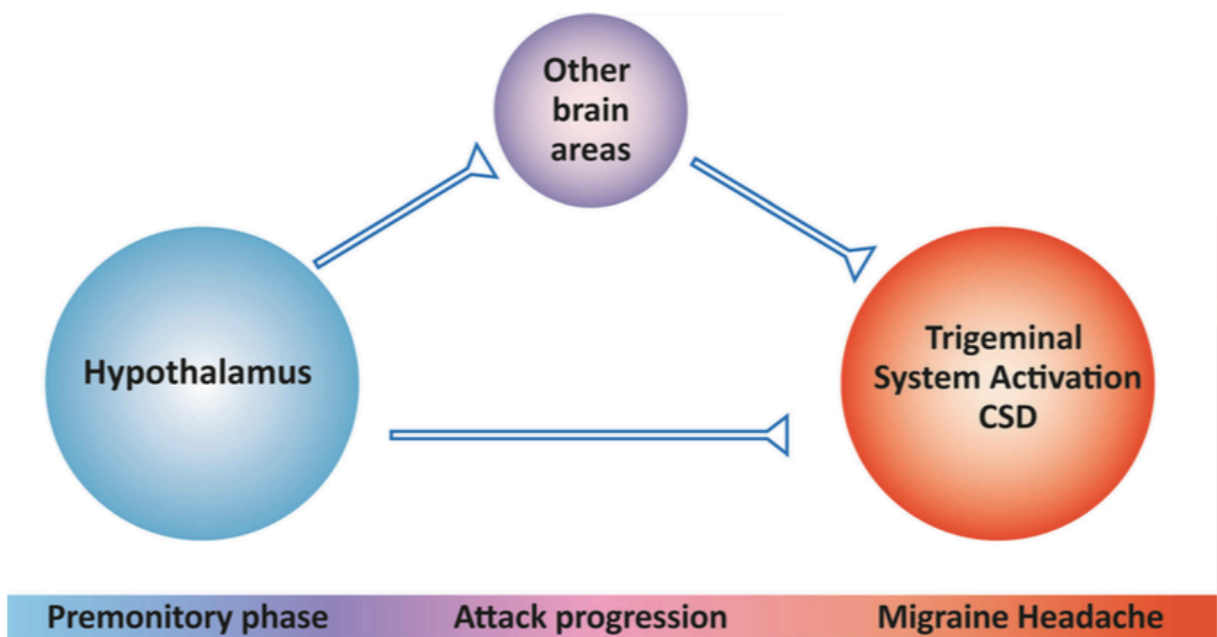


Figura 4. Anatomía de la migraña ⁶.

2. INFLUENCIA FISIOPATOLÓGICA DE LAS HORMONAS FEMENINAS EN LA CRONIFICACIÓN DE LA MIGRAÑA.

La influencia de las hormonas sexuales femeninas en la fisiopatología de la migraña es evidente y lo demuestra el hecho de que, durante la infancia y adolescencia hasta el momento de la menarquia la prevalencia de migraña es similar en hombres y mujeres. Después, la prevalencia en mujeres es de 3 a 4 veces mayor que en los hombres⁹.

El componente hormonal explica también que, en muchas mujeres, los ataques de migraña predominen durante la menstruación. Durante esta fase, los ataques suelen cursar con mayor sintomatología, son más intensos y responden peor al tratamiento⁹.

Las mujeres con migraña presentan una disminución más rápida de los estrógenos en la fase lútea tardía con respecto a las que no tienen la enfermedad. Debido a esta influencia estrogénica, se ha demostrado que los tratamientos anticonceptivos hormonales disminuyen, en algunas mujeres, los días de migraña, la intensidad del dolor, la discapacidad y el uso de analgésicos. Todo esto hace evidente la relación directa entre el ciclo hormonal femenino y la aparición del ataque de migraña, así como la influencia fisiopatológica que las variaciones estrogénicas juegan en la cronificación de la migraña en las mujeres⁹.

Otra situación que debemos tener en cuenta en las mujeres es la posibilidad de que se queden embarazadas, con la alteración hormonal que eso supone. Durante el primer trimestre de gestación los episodios de migraña tienden a aumentar y, posteriormente, tienden a disminuir durante el tercero. Debido a las particularidades del embarazo, se debe limitar el uso de medicación y, en caso de ser necesaria, debe administrarse medicación que no sea perjudicial ni para la embarazada ni para el feto⁹.

Durante el periodo perimenopáusico, lo más habitual es que las mujeres vean reducidos tanto los días que padecen cefaleas al mes como la intensidad del dolor. Además, se ha visto que, en la mayoría de las pacientes, el tratamiento con terapia hormonal sustitutiva ayuda al control de la frecuencia e intensidad de las crisis migrañosas. Sin embargo, su prescripción todavía presenta muchas dudas ya que no se sabe con certeza si el beneficio en su uso para el control de la migraña supera los potenciales riesgos a los que podría someter a las mujeres sometidas a dicho tratamiento (como la elevación del riesgo cardiovascular). Lo que sí se sabe es que unos niveles hormonales estables favorecen el buen control de la migraña y previenen la cronificación de la misma⁹.

Cuando los estrógenos se unen a la membrana o a los receptores citoplasmáticos de las células cerebrales, se activa una cascada intracelular de señalización que modifica las vías enzimáticas, la conductancia de los canales iónicos y la propia excitabilidad neuronal¹⁰.

Diferentes áreas cerebrales implicadas en la fisiopatología de la migraña presentan receptores estrogénicos. De esas zonas podemos destacar el hipotálamo por su importancia en la fisiopatología de la migraña y porque en este órgano se encuentran presentes los tres diferentes tipos de receptores de estrógenos que existen (ER alpha, ER beta y GPER). El subtipo beta se expresa en la corteza cerebral. Esto sugiere que esta hormona juega un papel importante en la modulación de la percepción del dolor en el nivel cognitivo y puede tener importancia en la sensibilidad a la percepción del dolor a través de las vías descendentes. Diferentes receptores también han sido hallados en estructuras relacionadas con el dolor durante un episodio de migraña. Alguna de ellos son las células del músculo liso y las células endoteliales de los vasos cerebrales. También hay que resaltar que, en el ganglio del trigémino, involucrado en la fisiopatología de la migraña, también se expresan los tres tipos de receptores estrogénicos¹⁰.

3. INFLUENCIA DE LOS TRASTORNOS DEL SUEÑO EN LA CRONIFICACIÓN DE LA MIGRAÑA.

Entre uno y dos tercios de la población padece síntomas compatibles con el insomnio. Numerosos estudios han demostrado la relación entre el insomnio y la migraña. En este sentido, el insomnio está relacionado con un mayor número de ataques y con la intensidad del dolor. Por ello, supone un factor de riesgo de cronificación. El hecho de padecer migraña también supone un riesgo para padecer insomnio, es decir, entre ambas patologías existe una relación bidireccional ¹¹.

Del mismo modo, se ha demostrado que el uso de terapia cognitiva y el seguimiento de pautas de higiene del sueño adecuadas reducen el porcentaje de insomnio y, por tanto, el riesgo de cronificación de la migraña ¹¹.

Otros de los síndromes de los que vamos a hablar son los síndromes respiratorios relacionados con el sueño. En torno al 20% de los adultos de mediana edad padece algún síntoma relacionado con estos síndromes tales como la fragmentación del sueño o la baja saturación de oxihemoglobina. Estos síndromes se caracterizan por episodios de hipoventilación durante el sueño que cursan con una reducción de la saturación de oxígeno. Se ha visto que no existe relación directa entre estos síndromes y la migraña. Sin embargo, se ha demostrado que el riesgo de padecer una migraña crónica sin aura es mayor en aquellos pacientes que padecen un síndrome obstructivo del sueño como el SAOS o el síndrome de apnea/hipopnea del sueño (SAHS) ⁶

El tratamiento de estos síndromes con flujos de aire a presión positiva continua en la vía aérea ha demostrado una reducción en el número de episodios de migraña al mes, la intensidad de los mismos, la necesidad de medicación y el número de días de absentismo laboral ¹¹.

Con relación a otros trastornos del sueño, como el síndrome de piernas inquietas, se ha visto que la prevalencia de la misma aumenta de un 8 a un 12,6%. También se ha demostrado que, en estos pacientes, la intensidad de los síntomas asociados (foto y sonofobia, náuseas y vómitos, mareo) es mayor, al igual que la prevalencia de depresión y ansiedad. La asociación entre las dos patologías es más frecuente en los pacientes que padecen una migraña crónica (hasta un 18% más). Por todo ello podemos afirmar que la migraña, en aquellos pacientes con síndrome de piernas inquietas, es de mayor gravedad y provoca mayor incapacidad en el paciente ¹¹.

La narcolepsia es otro de los trastornos del sueño que parece tener relación con la aparición de la migraña. En concreto, hasta un 23% de los pacientes con narcolepsia pueden

desarrollar migraña en un rango de tiempo de unos 12 años desde la aparición de la narcolepsia⁶.

En el caso de los pacientes con hipersomnia idiopática esta asociación alcanza el 41,2%. Parece que esta asociación podría deberse a una disfunción del sistema orexigénico hipotalámico ya que es un sistema relacionado con funciones como la nocicepción, el control del ciclo sueño vigilia o la secreción hormonal¹¹.

Otra clara asociación es la que se ha visto entre las alteraciones de los hábitos y los patrones del sueño y la aparición de migraña. En un estudio realizado con equipos de enfermería de Noruega (cita bibliográfica número 11) se vio que el personal que cambiaba de horario con frecuencia y que, por tanto, no mantenía una rutina de sueño vigilia constante, tenía una mayor prevalencia de migraña y, en concreto, de migraña crónica. En cambio, el personal que mantenía un horario estable y que no estaba sujeto a alteraciones diarias en su patrón de sueño vigilia, padecía menos episodios de migraña¹¹.

También se ha descrito la relación entre migraña y determinadas parasomnias, como el sonambulismo, así como la asociación entre tener migraña y desarrollar un trastorno del sueño o trastornos de depresión y ansiedad. Por ello, la relación entre diferentes patologías del sueño y la migraña parece ser bidireccional¹¹.

4. INFLUENCIA DEL CONSUMO DE CAFEÍNA EN LA CRONIFICACIÓN DE LA MIGRAÑA.

La relación entre la migraña y el consumo de cafeína es controvertida ya que el consumo prolongado de cafeína puede activar una serie de procesos fisiopatológicos que pueden derivar en tres situaciones diferentes: empeoramiento de la cefalea del paciente, aparición de cefaleas relacionadas con la interrupción del consumo de cafeína y la aparición de cefaleas causadas por el uso excesivo de medicación analgésica que contenga cafeína. En numerosos estudios se ha visto que la cafeína puede tanto aliviar como desencadenar un episodio tanto de migraña como de otros tipos de cefalea como la cefalea tensional. Sin embargo, el consumo prolongado de cafeína tiene una clara relación tanto con la migraña como con la cronificación de la misma ¹².

La cafeína y la adenosina tienen una estructura similar, algo que podría ser interesante ya que durante los episodios de migraña se ha visto una elevada concentración de adenosina en sangre. De hecho, la administración de adenosina como tratamiento de determinadas patologías cardíacas se ha relacionado con la provocación de un episodio de migraña. La antagonización de la adenosina por el consumo de cafeína también ha demostrado que puede tener un papel positivo en el desarrollo de ataques de migraña. Esto se debe a que dicha antagonización produce un efecto diurético que conlleva la deshidratación del paciente y, por tanto, al descenso más rápido de los niveles de adenosina en el paciente. Esta deshidratación puede suponer sin embargo, un desencadenante para sufrir un ataque de migraña ¹².

Además, la cafeína incrementa la excreción urinaria de potasio, sodio, calcio y magnesio. Precisamente se ha demostrado que la pérdida urinaria de magnesio puede influir directamente en la aparición de un ataque de migraña, especialmente de migraña con aura. En definitiva, todas las alteraciones electrolíticas que provoquen una alteración del flujo sanguíneo cerebral o una DPC, así como el estrés oxidativo, pueden desencadenar un ataque de migraña. Además, se ha demostrado que los episodios de migraña provocados por estos desencadenantes son de una mayor intensidad sintomática y provocan mayor incapacidad en los pacientes que los sufren ¹².

Sin embargo, también se han visto beneficios en el consumo de cafeína. Durante los ataques de migraña se produce un enlentecimiento de la actividad y el vaciado gástrico. Este provoca que se reduzca también la acción de los analgésicos que se administran a los pacientes para el control sintomático de sus episodios. La cafeína aumenta la actividad gástrica y, por tanto, la eficacia de la mediación ingerida por el paciente. Por ello, la administración de los analgésicos con cafeína ha demostrado ser más eficaz para el control de los síntomas ¹².

Sin embargo, este efecto coadyuvante de la cafeína no se ha demostrado cuando se administra con triptanes, que son el *gold estándar* en el tratamiento del ataque de migraña. Más bien al contrario, ya que el consumo de cafeína disminuye la efectividad los mismos y aumenta cuando los pacientes interrumpen el consumo de cafeína ¹².

En definitiva, el consumo prolongado de cafeína incrementa la sensibilidad de los receptores de adenosina, por lo que aumenta la concentración de adenosina en sangre, que es un potente vasodilatador. Este exceso de adenosina tiene un efecto acelerador en la aparición de la migraña e incrementa la probabilidad de evolución de la misma a una migraña crónica ¹².

Por todo lo expuesto anteriormente, los pacientes que padezcan migraña deberían seguir las siguientes recomendaciones: identificar la cantidad de cafeína que ingieren, teniendo en cuenta que, en mayor o menor medida, hay muchos productos que la contienen; aquellos que deseen seguir tomando cafeína deben elegir el café como principal fuente y, si desean dejar de tomarla, deben ir reduciendo la dosis poco a poco; la dosis de cafeína no debe exceder los 200 mg/día; los pacientes deben adquirir una rutina en la que diariamente tomen una dosis similar de cafeína y deben tomarla siempre a las mismas horas, una rutina que debe mantenerse los fines de semana; el uso de medicación con cafeína para tratar los ataques de migraña debe reducirse a dos días por semana para evitar la cefalea por uso excesivo de medicación ¹³.

5. INFLUENCIA DE LA DEPRESIÓN EN LA CRONIFICACIÓN DE LA MIGRAÑA.

Otro de los factores de riesgo que ha demostrado favorecer la cronificación de la migraña es el hecho de padecer una depresión. Es más, se ha demostrado que la influencia de una patología sobre la otra se da en un sentido bidireccional, es decir, que ambas suponen un factor de riesgo para el desarrollo de la otra. La cronificación de la migraña parece ser favorecida por una disfunción del sistema serotoninérgico a nivel cerebral. Hace más de 60 años ya se descubrió en diferentes estudios la presencia de ácido 5-hidroxiindoleacético, que es el principal metabolito de la serotonina, en la orina de los pacientes con migraña durante un episodio de la misma. De la misma forma se vio que durante los ataques de migraña los niveles de serotonina en sangre aumentan y que estos niveles descienden en los periodos intercrisis. La serotonina es un neurotransmisor esencial en la señalización del dolor tanto central como periférico. Por tanto, parece que el aumento de la serotonina durante los ataques se debe al aumento del dolor que experimenta el paciente ¹⁴.

Aunque no se conoce con certeza el mecanismo exacto, parece que este neurotransmisor favorece el aumento de excitabilidad de las neuronas nociceptivas y propicia una modulación disfuncional del dolor. Por todo ello, los pacientes serían más susceptibles a padecer más días de cefalea al mes. En este sentido, se ha demostrado que unos niveles bajos de serotonina favorecen una disminución del umbral nociceptivo y una mayor capacidad de respuesta a los estímulos sensoriales. Por tanto, los pacientes son más susceptibles a los estímulos. Además, también se sabe que los aumentos bruscos de serotonina durante un episodio de migraña aumentan y favorecen el mantenimiento del dolor. Otro hecho que demuestra la participación de la serotonina en la fisiopatología de la migraña es la eficacia de los inhibidores de la recaptación de la serotonina en la prevención de los ataques de migraña. ¹⁴.

También está demostrado que los pacientes con migraña tienen asociado, en mayor número que la población general, polimorfismos en el gen SLC6A4, que codifica el transportador de serotonina (SERT). Los dos polimorfismos que se asocian más estrechamente con la migraña son VNTRS Tin2 y 5-HTTLPR. Este último polimorfismo ha demostrado tener también una estrecha asociación con la depresión y con la eficacia de los antidepresivos ¹⁴.

6. INFLUENCIA DEL USO EXCESIVO DE MEDICACIÓN EN LA CRONIFICACIÓN MIGRAÑA.

Otro de los factores de riesgo que han demostrado favorecer la conversión de una migraña episódica en crónica es el mal uso de la medicación para el tratamiento de la misma. Por una parte ha demostrado ser un factor de riesgo el uso excesivo de fármacos y, por otra, la utilización de fármacos no indicados para el tratamiento de esta enfermedad. La Sociedad Internacional de cefaleas define el uso excesivo de medicación cuando el paciente consume analgésicos simples o AINEs 15 o más días al mes, o triptanes 10 o más días al mes. La cefalea por uso excesivo de medicación tiene un perfil más tensional (carácter continuo del dolor, holocraneal, menos expresiva desde el punto de vista sintomático) y puede llegar a enmascarar al dolor de características migrañosas. La supresión de la analgesia, además, puede causar una cefalea por rebote. Los pacientes que hacen un uso excesivo de medicación y reducen el uso de analgésicos, reducen también las posibilidades de cronificación de su migraña y, por tanto, la carga incapacitante de la enfermedad ⁸.

El uso excesivo de la mayoría de medicamentos (entre los que se encuentran los opioides y los barbitúricos) inducen la evolución de una migraña episódica en crónica. Sin embargo, se ha visto que, en el caso de los triptanes, esta evolución solo se produce en los casos en los que al inicio del estudio la frecuencia de la migraña ya era elevada. Esto demuestra la importancia que tiene y lo que influye en la calidad de vida del paciente a largo plazo el temprano y correcto abordaje terapéutico de la enfermedad ⁸.

Por otro lado, el uso de tratamientos inadecuados, y que por tanto no son eficaces en el control del dolor, puede favorecer una sensibilización central que provoque la cronificación de la enfermedad reduciendo el umbral a partir del cual se produce un episodio. El mal control del dolor durante el episodio agudo también aumenta el riesgo de padecer un nuevo brote. En este sentido, se ha demostrado que el uso de triptanes es más efectivo en el control del brote agudo que los AINEs y analgésicos clásicos. Por tanto, su uso reduce el riesgo de cronificación de la enfermedad. También debemos tener en cuenta que la medicación para los síntomas agudos es más efectiva en la migraña episódica frente a la crónica. Esto hace más importante si cabe la prevención de la cronificación de la enfermedad ⁸.

7. INFLUENCIA DE LA EPIGENÉTICA EN LA CRONIFICACIÓN DE LA MIGRAÑA.

Todavía no disponemos de mucha evidencia acerca de la influencia genética en el desarrollo de la migraña. De lo que estamos seguros es de la heredabilidad de la misma debido a la evidente asociación familiar de la enfermedad. Uno de los principales avances realizados es el hecho de que la susceptibilidad a la misma no se debe a un gen si no a asociaciones de varios de ellos en forma de variantes poligénicas. Se ha demostrado, en los pacientes con migraña, una mayor presencia de la secuencia GWAS (MEF2D, TGFBR2, PHACTR1 y ASTN2) ^{6,15}.

En uno de los últimos estudios (referencia bibliográfica número 6) con 60.000 pacientes con la variante GWAS y hasta 300.000 controles, hasta 44 polimorfismos con 38 locus diferentes se asociaron con migraña sin aura. Un buen número de los mismos se encuentran implicados en vías moleculares con relevancia en funciones vasculares o en el control de la homeostasis y metabolismo de iones metálicos. Por tanto, estas dos vías continúan siendo objeto de investigaciones en cuanto a su relación con la fisiopatología de la migraña ⁶.

A pesar de conocer que estos factores genéticos incrementan la susceptibilidad para padecer migraña, no se conoce bien la manera en la que lo hacen ni el mecanismo involucrado en la cronificación de la misma mediada por factores genéticos. Además, esto no supone un factor de riesgo modificable y, por tanto, no es objeto de este trabajo ^{6,15}.

Sin embargo, la epigenética también puede jugar un papel importante en la cronificación de la migraña a través de conductas o hábitos que sí que podemos modificar y que son, por tanto, objeto de esta revisión. Concretamente serán desarrollados aquellos hábitos que pueden inferir alteraciones epigenéticas en el campo de la alimentación y en el del ejercicio físico ^{6,15}.

La epigenética se entiende como una modificación genética en la que no cambia la secuencia de ADN subyacente y que se produce mediante mecanismos como la metilación causados por factores ambientales, estrés o plasticidad cerebral, entre otras causas ^{6,15}.

Dos genes, SH2D5 y NPTX2, podrían estar implicados en la cronificación de la migraña a través de diferentes mecanismos entre los que se encuentran las alteraciones epigenéticas (producidas principalmente por el mecanismo de metilación mencionado anteriormente). El primero de ellos codifica una proteína de regulación indirecta de la plasticidad sináptica mediante la regulación de las proteínas Rac GTP. El segundo de los genes codifica la pentraxina II, que inhibe las sinapsis excitadoras a través de la unión de receptores AMPA (glutamatérgicos) ^{6,15}.

Ambos se han relacionado también con mecanismos implicados en la adicción a drogas y el desarrollo de enfermedades neuropsiquiátricas ^{6,15}.

- INFLUENCIA DEL EJERCICIO FÍSICO EN LA CRONIFICACIÓN DE LA MIGRAÑA.

Uno de los hábitos que pueden inferir modificaciones epigenéticas en nuestro genoma es la práctica de ejercicio físico y la forma en la que lo realizamos. A continuación, tratamos de explicar la influencia del mismo en la migraña y en la cronificación de la misma.

Si bien el dolor durante un ataque de migraña empeora con el ejercicio, es bien conocido el papel protector que éste ejercicio ejerce en los pacientes. Sin embargo, a día de hoy la evidencia en cuanto al tipo de ejercicio (aeróbico o anaeróbico), intensidad y duración del mismo es escasa. Lemmens et al (referencia bibliográfica número 16) se plantearon en un estudio como objetivo analizar el papel del ejercicio físico aeróbico moderado en la migraña. Para ello incluyeron dos brazos; el primero lo conformaba un grupo de pacientes con migraña que realizaron sesiones de ejercicio físico aeróbico moderado al menos tres veces por semana. En el segundo brazo se incluyeron pacientes con migraña que no cumplieron dicha pauta. El seguimiento fue de 8 meses a un año ¹⁶.

Al finalizar el estudio se vio que los pacientes que realizaban ejercicio experimentaban como mínimo un 22% menos de días de cefalea al mes con respecto a los que no realizaban ejercicio físico. Esto nos permite decir que hay motivos para recomendar el ejercicio físico en pacientes con migraña ya que puede ser un factor protector para evitar la progresión, con el tiempo, a una migraña crónica. En el mismo estudio se planteaba la posibilidad de que el ejercicio físico redujera la intensidad del dolor o la duración de los ataques de migraña. Sin embargo, no encontraron diferencias significativas entre ambos grupos ¹⁶.

Todo lo anteriormente expuesto confirma la importancia de una actividad física determinada para evitar que se produzcan cambios epigenéticos en aquellos pacientes con migraña, ya que, de lo contrario, tendrán más probabilidades de que su migraña se cronifique.

- INFLUENCIA DE LA ALIMENTACIÓN EN LA CRONIFICACIÓN DE LA MIGRAÑA.

Ya hace más de una década que se vio la estrecha relación entre el sistema gastrointestinal y el sistema nervioso central. Este eje de unión entre ambos sistemas implica tanto al sistema autoinmune gastrointestinal como al sistema intestinal neuroendocrino pasando por el sistema nervioso entérico y, por supuesto, el sistema nervioso central y la microbiota intestinal. Por ello, los hábitos alimenticios y todos aquellos que puedan modificar nuestra microbiota pueden influir y provocar fenómenos epigenéticos que pueden tener un papel importante en la aparición de un ataque de migraña y, por tanto, en la cronificación de la enfermedad ¹⁷.

Se ha visto que la microbiota intestinal está compuesta de trillones de bacterias, virus y hongos que pueden tener un papel importante en numerosas enfermedades y procesos, muchos de los cuales todavía desconocemos. Existen ya datos publicados en relación a la asociación de las enfermedades inflamatorias intestinales con trastornos neuropsiquiátricos como la depresión mayor o los trastornos ansioso – depresivos, con trastornos del espectro autista y con enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Parkinson o la demencia tipo Alzheimer. Muchos de los pacientes que sufren alguna de estas enfermedades se ha visto que tienen una microbiota intestinal disbiótica. Esto significa, por ejemplo, la pérdida de diversidad en los microorganismos que la componen o cambios en la capacidad metabólica de los mismos. Todas estas circunstancias influyen en la regulación de la producción de citoquinas proinflamatorias y la actividad autoinmune, en la producción de neurotransmisores o en la modulación de la formación de metabolitos bacterianos entre otros. Por todo ello, las alteraciones en la microbiota pueden ser el origen de numerosas enfermedades ¹⁷.

También se ha visto una asociación directa entre el eje intestino – cerebro y el dolor. Esto se debe a que a través de este eje se transmiten, de manera bidireccional, señales que influyen en la percepción del dolor tanto central como periférico. Estas señales se transmiten a través de mediadores de regulación de la neuroinflamación que activan la vía de la microglía, los astrocitos y las células inmunes para regular y modular la sensibilización central y, en consecuencia, la percepción del dolor crónico y de los ataques de dolor, como el de la migraña ¹⁷.

En el caso de la sensibilización periférica, la microbiota intestinal también tiene un papel importante en la regulación de metabolitos, neurotransmisores y neuromoduladores que participan en la regulación de la activación de las neuronas nociceptivas primarias involucradas en la citada sensibilización periférica del dolor ¹⁷.

Además, la asociación entre migraña y microbiota intestinal se ve apoyada por el hecho de que numerosos alimentos pueden protegernos o favorecer un ataque de migraña. El origen podría estar en la influencia de los mismos en la microbiota intestinal o en los cambios que su ingesta produce en la misma ¹⁷.

Se ha visto que el exceso de NO, podría ser un desencadenante del ataque de migraña. El NO interactúa con el CGRP y se ha demostrado que el exceso de concentración de éste, lo que supone también un exceso de concentración de NO, juega un papel fundamental en la fisiopatología de la migraña. Por otro lado, los microorganismos reductores de nitrato, nitrito y óxido nítrico (como las *Pseudomonas* y los *Estreptococos*) juegan también un papel importante en el desarrollo de la migraña y la proporción de los mismos en nuestro tubo digestivo también tiene un papel importante en la provocación de las crisis ¹⁷.

Recientemente también se ha podido demostrar que la bacteria *Lachnospiraceae* UCG001 incrementa el riesgo de migraña, mientras que *Eubacterium* y *Bacteroides fragilis* lo reducen. Por todo lo expuesto anteriormente, aunque todavía disponemos de pocos estudios que estudien los beneficios directos de los mismos, el uso de probióticos y prebióticos que nos protejan de aquellas bacterias intestinales productoras de NO y, por tanto favorecedoras de la aparición de migraña, parece ser un factor protector en cuanto a la reducción de la frecuencia y de la intensidad de los ataques de migraña ¹⁷.

La alimentación es otro de los factores que puede desencadenar un ataque de migraña y unos malos hábitos alimentarios continuados o, al menos, unos hábitos que favorezcan la aparición de ataques, suponen un factor de riesgo para la cronificación de la migraña ¹⁷.

Además de la cafeína de la que se habla en otro apartados de la revisión, hay otros alimentos que han demostrado tener un papel importante como desencadenantes del ataque de migraña (chocolate, nueces, cítricos y queso curado entre otros) ¹⁷.

Además de estos alimentos, se ha demostrado que hay determinados hábitos alimentarios capaces de desencadenar un ataque de migraña (como el ayuno prolongado) o de protegernos del mismo ¹⁰.

Por otro lado, la deshidratación o la hipoglucemia prolongada, que se dan en el hábito cada vez más extendido del ayuno intermitente, han demostrado estar relacionados con el aumento de la frecuencia de episodios de dolor. Esto se debe a que al haber deshidratación, el organismo aumenta la producción y secreción de vasopresina que hace que se estimule el sistema nervioso simpático y se altere el sistema serotoninérgico. Ello podría explicar cómo el consumo de comida o bebidas a altas horas de la madrugada, supone un factor protector ¹⁷.

El suplemento de la dieta con vitamina B (folato, tiamina, riboflavina y B6) ha demostrado reducir el número de días de cefalea al mes (concretamente el consumo de >2,39

mg de B6 al día y >502,01 mg de folato al día). Además, la hipomagnesemia también aumenta los días de cefalea. Por ello se hizo un estudio (referencia bibliográfica número 17) con 905 pacientes diagnosticados de migraña y se vio que la mayoría presentaban bajos niveles de magnesio en sangre si los comparáramos con el grupo control en el que se incluyeron 2721 controles sanos. Del grupo de los enfermos, aquellos que comenzaron a tomar de 310 a 420 mg de magnesio al día vieron notablemente reducidos los días de cefalea al mes. Por tanto, la administración de magnesio ha demostrado ser un método eficaz para prevenir la progresión de una migraña episódica a crónica (nivel de evidencia IV)¹⁷.

Otros iones que han demostrado tener relación con la migraña son el zinc, el potasio y el hierro, ya que los niveles bajos de los mismos en sangre, favorecen la aparición de la migraña y el aumento de la frecuencia de los episodios de la misma¹⁷.

La dieta mediterránea ha demostrado numerosos beneficios para la salud de los individuos si se compara con otras dietas de otras culturas y partes del mundo. El consumo de legumbres, pescado, aceite de oliva y frutas y verduras frescas, todos ellos pilares fundamentales de la dieta mediterránea, reduce también el número de episodios o días de migraña al mes, además de la intensidad de los mismos. Esto se cree que es debido a la mayor cantidad de vitamina B y magnesio que suelen tener estos alimentos. La reducción del consumo de grasas saturadas, sal y dulces también ha demostrado ser efectivo en la reducción de los episodios de la enfermedad¹⁷.

Los cambios frecuentes en los hábitos alimentarios suponen también un riesgo para la cronificación de la migraña. Hay que tener en cuenta que, en ocasiones, estos cambios son debidos a la propia enfermedad ya que durante los episodios de cefalea los pacientes suelen presentar episodios de náuseas y vómitos que les llevan a modificar sus hábitos o que les quitan el apetito. Por tanto, estos pacientes, por el hecho de padecer una migraña episódica, tendrán más probabilidades de adquirir unos hábitos alimentarios que hagan que se transforme en una migraña crónica¹⁷.

Otra dieta que podría prevenir la aparición de la migraña, así como reducir el número de crisis de la misma, es la dieta cetogénica. Esta dieta se basa en comer alimentos ricos en grasas y proteínas pero pobres en hidratos de carbono. Induce cetosis, la cual produce energía que supone una fuente alternativa de la misma para el cerebro que hará que este reduzca su reactividad. Pese a su eficacia como protectora de la migraña, es una dieta que presenta otros inconvenientes como la aparición de problemas musculares o la elevación del colesterol que nos llevarán a no recomendarla a los pacientes^{17, 18}.

8. INFLUENCIA DE LA OBESIDAD EN LA CRONIFICACIÓN DE LA MIGRAÑA.

Otro de los factores que incrementa el riesgo de cronificación de la migraña es la obesidad. Esta relación se ha visto en numerosos estudios (referencia bibliográfica número 19). Alguno de los datos obtenidos y que apoyan esta relación es, por ejemplo, el hecho de que, de una muestra de 5.847 pacientes adolescentes con migraña, el 60% eran obesos o presentaban sobrepeso. En otro estudio con 3.733 mujeres con migraña se vio que el hecho de padecer migraña siendo obesa o teniendo sobrepeso aumenta un 50%. Además, en este estudio se vio también que el grado de obesidad también aumenta la probabilidad de padecer migraña. Incluso otros estudios como el de Peterlin et al. (cita bibliográfica número 19) habla de que la obesidad aumenta hasta en un 81% el riesgo de padecer episodios de migraña. Además, parece que el riesgo es más elevado en personas por debajo de los 50 años que en personas más mayores, según este estudio. Esto hace que, al aumentar el número de ataques, aumente el riesgo de cronificación de la migraña. También se vio esta relación en un meta análisis realizado en 2017 por Gelaye et al. (referencia bibliográfica número 20). En el mismo se contó con una muestra de 288.891 pacientes procedentes de 17 estudios diferentes y se concluyó que el hecho de tener obesidad o sobrepeso incrementa, al menos, un 27% el riesgo de tener migraña. Por último, un estudio llevado a cabo por Kristoffersen et al. (referencia bibliográfica número 21) determinó que la asociación entre ambas patologías es más potente en personas jóvenes, y también en aquellos pacientes con obesidad corporal respecto a los que solamente presentan obesidad abdominal independientemente del peso de los mismos. Además, aquellos con obesidad corporal también presentan una mayor progresión a migraña crónica que aquellos con obesidad abdominal dado que tienen mayor riesgo de padecer ataques de migraña¹⁹.

Estudios orientados específicamente a estudiar el riesgo de cronificación de la migraña en pacientes obesos o con sobrepeso, como es el caso del análisis transversal de Diner y Beck (referencia bibliográfica número 22), demuestra que aquellos pacientes obesos con migraña episódica tienen un 50% más de probabilidades de que la misma progrese a una migraña crónica con respecto a pacientes con normopeso que padecen migraña episódica¹⁹.

Parece además que la asociación entre estas patologías es bidireccional ya que en numerosos estudios se ha visto también que aquellos pacientes con migraña son más propensos a desarrollar obesidad. Se piensa que esta asociación viene determinada por múltiples factores bioquímicos y la influencia de otros factores ambientales que por sí mismos también favorecen

la aparición de la migraña y la cronificación de la misma. A continuación hablaré de alguno de estos biomarcadores ¹⁹.

En primer lugar, parece que los niveles bajos de serotonina aumentan el apetito. En fase interictal, los pacientes presenta niveles bajos de este biomarcador. Por ello los niveles del mismo pueden estar implicados en la asociación de ambas patologías y no solo eso, sino también en la asociación de las mismas con la depresión ¹⁹.

La orexina es otro de los biomarcadores que pueden explicar la asociación entre la migraña y la obesidad. Tanto la orexina A como la Orexina B son péptidos secretados por neuronas hipotalámicas que están implicados en el apetito, en procesos de regulación del dolor y en la regulación del ciclo sueño – vigilia. Se ha demostrado que los pacientes con migraña presentan unos niveles aumentados de orexinas en LCR (líquido cefalorraquídeo). Esto parece deberse a que se segregan más para ayudar al control del dolor. Esto hace que, al tener una mayor concentración de las mismas, aumente el apetito de estos pacientes incrementando el grado de obesidad de los mismos ¹⁹.

Por último, otra de las hormonas que influye en la aparición de la obesidad es la leptina. Se trata de la hormona que produce la sensación de saciedad. Es decir, a mayor concentración de la misma, menos apetito tendrá el paciente. Sin embargo, se ha visto que los pacientes obesos presentan una resistencia a la misma. Por ello, pese a presentar niveles elevados de la hormona en sangre, no perciben sensación de saciedad. En pacientes con migraña se han observado niveles anormalmente bajos de leptina en sangre. Aunque todavía hay pocos estudios en esta dirección, parece que estos niveles bajos de la hormona podrían favorecer la obesidad en los pacientes con migraña, la cual a su vez incrementaría el riesgo de cronificación de la misma ¹⁹.

También se ha visto que es más frecuente la presencia de resistencia a insulina en pacientes con migraña crónica que en aquellos que presentan migraña episódica. Este dato también nos orienta a pensar que el hecho de presentar una diabetes asociada a la resistencia a la insulina, que es típica de pacientes con obesidad, aumenta el riesgo de cronificación de la migraña. Sin embargo, no se ha detectado asociación entre migraña y diabetes mellitus tipo II. Por tanto, esa mayor prevalencia de resistencia a la insulina en los pacientes que presentan migraña crónica parece estar relacionada con la obesidad o sobrepeso que padecen dichos pacientes y, además de ser un factor de riesgo para la aparición y la cronificación de su migraña, supone un incremento de probabilidad para dichos pacientes de desarrollar una diabetes mellitus de tipo II ¹⁹.

El hecho de que la obesidad está implicada en la cronificación de la migraña también viene refrendado por los primeros estudios realizados recientemente ¹⁹. En estos primeros estudios se ha visto que la pérdida de peso en pacientes obesos con migraña no solo redujo la

intensidad del dolor, sino también la frecuencia de ataques. En los citados estudios también se vio que la pérdida de peso parece proporcional a la mejoría de los síntomas de los pacientes. Esta pérdida puede proceder de medidas higiénico-dietéticas o de la cirugía bariátrica, ya que ambos abordajes de la obesidad han demostrado ser eficaces en la reducción de los ataques de migraña ¹⁹.

9. INFLUENCIA DE FACTORES SOCIO – ECONÓMICOS EN LA CRONIFICACIÓN DE LA MIGRAÑA.

Otro factor de riesgo modificable es contar con unos recursos económicos reducidos o hallarse en una situación de riesgo de exclusión social. Sobre este aspecto se está investigando cada vez más, pero supone un área de investigación muy extensa y con muchas circunstancias y factores diferentes interrelacionados que le imprimen al tema una complejidad particular. Por ello, voy a centrarme en aquellos factores de los que se cuenta con una mayor evidencia de su posible influencia en la cronificación de la migraña. Principalmente se trata de la pobreza y la contaminación ²³.

En un estudio llevado a cabo en Estados Unidos por Burch et al. (cita bibliográfica número 24) se estudió la posible asociación entre el poder adquisitivo y la aparición o cronificación de la migraña. En este estudio se vio, en primer lugar, que la incidencia de migraña aumentaba en aquellos individuos cuyos ingresos familiares se encontraban por debajo de los 35.000 \$, especialmente si se hallaban en situación de pobreza. Esta asociación negativa entre los ingresos económicos y la incidencia de migraña es todavía más intensa si hablamos de migraña crónica. En el mismo estudio se vio que, en personas que se encontraban por debajo de esos ingresos era más frecuente la cronificación de una migraña episódica, si las comparamos con los grupos de personas con mayores recursos económicos. Concretamente, el riesgo de padecer una migraña crónica es más del doble según el mencionado estudio ²³.

La situación laboral, íntimamente relacionada con la situación económica y el poder adquisitivo de los pacientes, también ha demostrado tener influencia en la aparición de la migraña. Los trabajadores a tiempo completo presentan menor incidencia de migraña que aquellos que lo son a tiempo parcial. Estos presentan a su vez menos probabilidad de padecer migraña que aquellos que no trabajan y nunca lo han hecho. Por último, el grupo que más probabilidad tiene de padecer una migraña es el de aquellos individuos desempleados que han trabajado con anterioridad (esto, por supuesto, también puede deberse a otros factores interrelacionados como puede ser el estrés) ²³.

Otros aspectos a tener en cuenta cuando nos referimos a grupos de pacientes con diferentes recursos socioeconómicos son las diferencias en los hábitos de vida entre unos y otros. Esto cobra especial importancia en la cronificación de la migraña ya que, como se muestra en esta revisión bibliográfica, los hábitos alimenticios, el ejercicio físico y un correcto uso de la medicación influyen en el proceso de cronificación. Por tanto, las personas con mayores recursos económicos pueden acceder, por regla general, a determinados hábitos de vida y a una

atención sanitaria más rápida y, en ocasiones, mejor (dependiendo del país o región a la que pertenezca cada paciente), que hará que sea menos probable que padezca un ataque. Por tanto, será menos probable que sufra una cronificación de su migraña ²³.

Aunque todavía existe poca evidencia sobre este tema, parece que el estrés es el principal culpable de la asociación entre la migraña y los bajos recursos económicos. Se ha demostrado que la asociación entre la situación laboral y la migraña se debe, principalmente, al estrés que provoca en los pacientes el hecho de no tener empleo. Este estrés es mayor en personas entre los 20 y los 60 años y entre las personas con estudios universitarios, que son los grupos de personas que presentan mayor prevalencia de migraña. Por tanto, el estrés parece tener un importante papel en el origen de los ataques de estos pacientes y, por tanto, en el riesgo de cronificación de los mismos ²³.

Aquellos lugares en los que se concentra mayor pobreza suelen ser zonas o lugares más contaminados. En un estudio realizado por Elser et al. en la población californiana (cita bibliográfica número 25) se vio que las emisiones de dióxido de nitrógeno (NO₂) y gas metano aumentan la incidencia de la migraña. Además, tanto las emisiones de NO₂ como de partículas de suspensión en el aire con diámetro superior de 2.5 micrómetros (PMS 2.5) parecen estar relacionada con migrañas más graves y con episodios más frecuentes, es decir, con migrañas crónicas. Entre las conclusiones del estudio se encuentra el hecho de que una exposición continuada a la contaminación ambiental, especialmente a las partículas y gases mencionados, favorece la cronificación de la migraña y la mayor gravedad de la misma. Por ello, podemos considerar la contaminación ambiental y las emisiones contaminantes como un factor de riesgo de cronificación de la migraña. No obstante, todavía contamos con pocos estudios que demuestren cuáles son las sustancias o gases contaminantes que están implicados y las dosis de exposición a las que se puede desencadenar un ataque de migraña ²⁵.

DISCUSIÓN

Esta revisión bibliográfica sistemática cualitativa pone de manifiesto algunos de los factores de riesgo que han demostrado jugar un papel importante en la cronificación de la migraña. Entre ellos, los que más evidencia han demostrado son la depresión y las alteraciones del sistema serotoninérgico, el uso excesivo de medicación sintomática durante los ataques, las alteraciones estrogénicas y los trastornos del sueño. Sin embargo, hay otros factores, como la influencia de la obesidad, el consumo excesivo de cafeína o determinados hábitos que provocan alteraciones epigenéticas (como la práctica de ejercicio físico o determinados hábitos alimentarios), sobre los que se está estudiando y conociendo cada vez con mayor profundidad su asociación con la cronificación de la migraña. Si bien hay actuaciones que ya han demostrado ser eficaces en la prevención (como evitar ciertos alimentos u hábitos alimenticios, el correcto tratamiento de trastornos depresivos o del sueño, la toma adecuada de la medicación o la práctica de ejercicio físico aeróbico), deben llevarse a cabo más estudios que definan de forma clara los hábitos adecuados que permitan a los pacientes con migraña prevenir su cronificación.

Por tanto, la principal aportación del estudio es dar a conocer la magnitud del problema que la cronificación de la migraña supone en cuanto a pérdida de calidad de vida para el paciente y en términos económicos y sociales para el sistema, además de exponer las principales causas modificables conocidas de la cronificación para poder plantear medidas que aminoren las consecuencias de las mismas. Esta revisión bibliográfica responde, por todo lo expuesto, a la pregunta PICO en la que se sustenta, investigando sobre los resultados disponibles según la evidencia actual de un problema (la cronificación de la migraña) y planteando algunas de las intervenciones necesarias para prevenirlo con la única limitación y en base a la evidencia científica disponible en la actualidad. Esta evidencia ha sido estrictamente analizada cualitativamente según los criterios de inclusión y los factores de exclusión mencionados en el apartado de metodología.

La principal limitación del estudio es, sin duda, la escasez de artículos publicados con un grado de impacto adecuado. Por este hecho, tras la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión planteados en la metodología, son pocos los artículos disponibles que cumplen los criterios sobre este tema en las distintas bases de datos consultadas. Por tanto, este estudio tiene la limitación de la evidencia publicada, que es escasa, y podemos concluir que, dada la magnitud del problema que se expone, hay una gran necesidad de llevar a cabo estudios que arrojen luz tanto sobre los mecanismos a través de los cuales los distintos factores de riesgo aumentan la frecuencia de los ataques, como sobre las medidas necesarias para paliar sus efectos.

CONCLUSIONES

La migraña es una cefalea primaria, cuyo diagnóstico es clínico. Podemos clasificarla en función de la presencia de aura (migraña con aura y sin aura), y de los días de dolor al mes. La migraña crónica (frente a la episódica) cursa con más de 15 días de cefalea al mes, de los cuales al menos la mitad tienen características migrañosas, durante un mínimo de 3 meses.

Los factores de riesgo de cronificación de la migraña pueden ser modificables o no modificables. En este estudio se revisa la evidencia publicada sobre los modificables:

- 1) Las hormonas femeninas, concretamente los estrógenos, pueden facilitar un ataque de migraña. Esto se debe a que los tres tipos de receptores estrogénicos se expresan en el ganglio del trigémino, principal causante de la cefalea. Además, se ha demostrado un aumento de frecuencia de los ataques de migraña durante la menstruación y una disminución de los mismos tras la menopausia.
- 2) El insomnio es otro de los factores favorecedores del ataque de migraña. Se ha demostrado que el tratamiento del mismo, tanto con métodos higiénicos como farmacológicos, reduce la frecuencia de los días de dolor. Otros trastornos del sueño como el SAOS, el síndrome de piernas inquietas o la narcolepsia también incrementan la frecuencia de los ataques.
- 3) El consumo de cafeína también puede contribuir a la aparición de un ataque de migraña, posiblemente por su similitud estructural con la adenosina. Por tanto, una reducción en el consumo de la cafeína, así como un consumo diario constante y sin fluctuaciones podrían reducir el riesgo de aparición de ataques.
- 4) La disfunción del sistema serotoninérgico favorecen también la aparición de los ataques de migraña y, dado que es una de las explicaciones fisiopatológicas de los síndromes depresivos, podemos concluir que los mismos aumentan la frecuencia de los episodios de dolor. También se ha demostrado que la secreción inadecuada de serotonina incrementa, no solo la frecuencia, sino también la intensidad de la cefalea.
- 5) El uso adecuado de medicación analgésica y el adecuado control del dolor reducen el riesgo de cronificación de la migraña. Por el contrario, el uso excesivo de esta medicación (más de 15 días al mes de AINEs o más de 10 días al mes de uso de triptanes), incrementa la frecuencia de los ataques y dificulta progresivamente el control del dolor durante las mismas.
- 6) La epigenética también juega un papel importante en el aumento del número de ataques de migraña. La práctica de ejercicio aeróbico disminuye el riesgo de cronificación de la migraña. Determinados alimentos pueden comportarse como

desencadenantes del ataque. Esto se debe a que contribuyen a la modificación de la microbiota intestinal. Se sabe que las alteraciones de la misma, como las presentes en las enfermedades inflamatorias intestinales, tienen un papel fundamental en la precipitación de un ataque.

- 7) Hay alimentos como el chocolate, los cítricos o el queso curado que contribuyen a la cronificación de la migraña. También hay ciertos hábitos alimenticios (aquellos que contribuyen a la deshidratación y a la hipoglucemia, como el ayuno intermitente) que contribuyen a ello. En cambio, la dieta mediterránea reduce la frecuencia de los ataques debido a que aumenta la vitamina B y el magnesio en sangre.
- 8) Tener obesidad o sobrepeso aumenta hasta en un 50 % la frecuencia de los ataques de migraña. Además, la obesidad corporal aumenta en mayor medida este riesgo en comparación con la obesidad abdominal. Los niveles bajos de serotonina, la elevación de las orexinas o la resistencia a la leptina son algunos de los mecanismos fisiopatológicos que explican la relación entre las dos enfermedades, una relación que es bidireccional.
- 9) Finalmente, en relación a los factores socio-económicos, las personas que viven por debajo del umbral de pobreza y aquellas en situación de precariedad laboral tienen más riesgo de cronificación de su migraña. Además, la exposición a ambientes contaminados (en especial aquellos con altas emisiones de gas metano, NO₂ y PMS 2.5), que suelen sufrir con más frecuencia las personas con bajos recursos económicos y aquellas que se encuentran en riesgo de exclusión social, supone también un riesgo de cronificación de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Burch RC, Buse DC, Lipton RB. Migraine: Epidemiology, burden, and comorbidity. *Neurol Clin* [Internet]. 2019; 37(4):631–49. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ncl.2019.06.001>.
2. Frimpong-Manson K, Ortiz YT, McMahon LR, Wilkerson JL. Advances in understanding migraine pathophysiology: a bench to bedside review of research insights and therapeutics. *Front Mol Neurosci* [Internet]. 2024; 17:1355281. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fnmol.2024.1355281>.
3. Garrido Cumbreña M, Gálves Ruiz D, Braçe O, Nieblas Rosado MI, Delgado Domínguez CJ, Colomina I, et al. Impacto y situación de la Migraña en España: Atlas 2018. (Universidad de Sevilla, ed.). AEMICE. 2018. Disponible en: https://www.dolordecabeza.net/wp-content/uploads/2018/11/3302.-Libro-Atlas-Migraña_baja.pdf.
4. Amir P, Kazeminasab S, Nejadghaderi SA, Mohammadinasab R, Pourfathi H, Araj-Khodaei M, et al. Migraine: A Review on Its History, Global Epidemiology, Risk Factors, and Comorbidities. *Front Neurol Media S.A.* [Internet]. 2021; 12: 800605. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.800605>.
5. Lucas C. Migraine with aura. *Rev Neurol (Paris)* [Internet]. 2021; 177(7):779-784. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2021.07.010>.
6. Andreou AP, Edvinsson L. Mechanisms of migraine as a chronic evolutive condition. *Journal of Headache and Pain* [Internet]. 2019; 20(1):117. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s10194-019-1066-0>
7. Villar-Martinez MD, Goadsby PJ. Pathophysiology and therapy of associated features of migraine. *Cells* [Internet]. 2022; 11(17):2767. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/cells1117276>.
8. Torres-Ferrús M, Ursitti F, Alpuente A, Brunello F, Chiappino D, de Vries T, et al. From transformation to chronification of migraine: pathophysiological and clinical aspects. *J Headache Pain* [Internet]. 2020; 21(1):42. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s10194-020-01111-8>.
9. Godley F, Meitzen J, Nahman-Averbuch H, O'Neal MA, Yeomans D, Santoro N, et al. How sex hormones affect migraine: An interdisciplinary preclinical research panel review. *J Pers Med* [Internet]. 2024; 14(2):184. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/jpm14020184>.

10. Nappi RE, Tiranini L, Sacco S, De Matteis E, De Icco R, Tassorelli C. Role of estrogens in menstrual migraine. *Cells* [Internet]. 2022; 11(8):1355. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/cells11081355>.
11. Tiseo C, Vacca A, Felbush A, Filimonova T, Gai A, Glazyrina T, et al. Migraine and sleep disorders: a systematic review. *J Headache Pain* [Internet]. 2020; 21(1):126. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s10194-020-01192-5>.
12. Zduńska A, Cegielska J, Zduński S, Domitrz I. Caffeine for headaches: Helpful or harmful? A brief review of the literature. *Nutrients* [Internet]. 2023; 15(14). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/nu15143170>.
13. Nowaczewska M, Wiciński M, Kaźmierczak W. The ambiguous role of caffeine in migraine headache: From trigger to treatment. *Nutrients* [Internet]. 2020; 12(8):2259. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/nu12082259>
14. Viudez-Martínez A, Torregrosa AB, Navarrete F, García-Gutiérrez MS. Understanding the biological relationship between migraine and depression. *Biomolecules* [Internet]. 2024; 14(2). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/biom14020163>.
15. Zobdeh F, Eremenko II, Akan MA, Tarasov VV, Chubarev VN, Schiöth HB, et al. The epigenetics of migraine. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023; 24(11). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms24119127>.
16. Lemmens J, De Pauw J, Van Soom T, Michiels S, Versijpt J, van Breda E, et al. The effect of aerobic exercise on the number of migraine days, duration and pain intensity in migraine: a systematic literature review and meta-analysis. *J Headache Pain* [Internet]. 2019; 20(1):16. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s10194-019-0961-8>.
17. Gazerani P, Papetti L, Dalkara T, Cook CL, Webster C, Bai J. The brain, the eating plate, and the gut microbiome: Partners in migraine pathogenesis. *Nutrients* [Internet]. 2024; 16(14):2222. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/nu16142222>.
18. Stanton AA. Specifically formulated ketogenic, low carbohydrate, and carnivore diets can prevent migraine: a perspective. *Front Nutr* [Internet]. 2024; 11:1367570. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fnut.2024.1367570>.
19. Fortini I, Felsenfeld Junior BD. Headaches and obesity. *Arq Neuropsiquiatr* [Internet]. 2022; 80(5 Suppl 1):204–13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/0004-282X-ANP-2022-S106>.

20. Gelaye B, Sacco S, Brown WJ, Nitchie HL, Ornello R, Peterlin BL. Body composition status and the risk of migraine: A meta-analysis. *Neurology* [Internet]. 2017 May; 88(19):1795-1804.
21. Kristoffersen ES, Børte S, Hagen K, Zwart J-A, Winsvold BS. Migraine, obesity and body fat distribution – a population-based study. *J Headache Pain* [Internet]. 2020; 21(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s10194-020-01163-w>.
22. Diener H-C, Beck CA. Migraine and risk of cardiovascular disease in women: learning about relative and absolute risk. *Neurology* [Internet]. 2016; 73(8):576–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181b0108f>.
23. Sun L, Zhao R, You X, Meng J, Meng L, Di H. Association between family income to poverty ratio and severe headache/migraine in the American adults: data from NHANES 1999-2004. *Front Neurol* [Internet]. 2024; 15:1427277. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2024.1427277>.
24. Burch R, Rizzoli P, Loder E. The prevalence and impact of migraine and severe headache in the United States: Figures and trends from government health studies. *Headache* [Internet]. 2018; 58(4):496–505. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/head.13281>.
25. Elser H, Morello-Frosch R, Jacobson A, Pressman A, Kioumourtzoglou M-A, Reimer R, et al. Air pollution, methane super-emitters, and oil and gas wells in Northern California: the relationship with migraine headache prevalence and exacerbation. *Environ Health* [Internet]. 2021; 20(1):45. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12940-021-00727-w>.