



Universidad de Valladolid



PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD

TESIS DOCTORAL

SENSIBILIDAD MECÁNICA A LA PRESIÓN EN DIFERENTES SITUACIONES CLÍNICAS DE MIGRAÑA: ANÁLISIS DE UNA SERIE DE 142 PACIENTES

Presentada por:

JOHANNA BARÓN SÁNCHEZ

para optar al grado de Doctora por la

Universidad

de Valladolid

Dirigida por:

Dr. D. Ángel Luis Guerrero Peral

Dr. D. César Fernández de las Peñas

2019



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

**SENSIBILIDAD MECÁNICA A LA PRESIÓN EN DIFERENTES
SITUACIONES CLÍNICAS DE MIGRAÑA: ANÁLISIS DE UNA
SERIE DE 142 PACIENTES**

AUTOR

Johanna Barón Sánchez

DIRECTORES

Dr. Ángel Luis Guerrero Peral

Dr. César Fernández de las Peñas

2019

*“El dolor es inherente a la condición del ser humano,
el sufrimiento es opcional”*

Budha

AGRADECIMIENTOS

La presente tesis ha sido un reto académico y personal que acepte con ilusión desde su inicio y que durante su desarrollo me ha permitido ser testigo de la generosidad de diversas personas, que han enriquecido mi crecimiento, tanto a nivel profesional como personal, y sin las cuales la culminación de este trabajo no habría sido posible.

Quisiera agradecer de manera especial a mis directores de Tesis; en primer lugar al Dr. Ángel L. Guerrero Peral, por su apoyo y confianza en mi trabajo desde el inicio de mi formación como residente, donde además de tener origen esta investigación, surgieron otros proyectos e ilusiones científicas que incentivaron en mi, un espíritu investigador. Gracias por sus conocimientos, persistencia, paciencia y maestría en la dirección de esta Tesis, por su acompañamiento y buenos consejos en mi carrera como médico especialista y sobre todo gracias por estos años de inestimable amistad. Siempre te estaré agradecida Ángel!.

También quiero agradecer el apoyo recibido de mi Co-Director de Tesis el Dr. Cesar Fernández de las Peñas, por poner al servicio de este trabajo su gran experiencia en el campo de la investigación. Sus conocimientos, dedicación y tiempo han sido invaluable e imprescindibles en el desarrollo de esta Tesis.

De igual manera quisiera expresar mi agradecimiento al Dr. Lars Arendt-Nielsen y al Laboratorio para el Estudio Experimental del Dolor (*Sensory Motor Interaction*) de la Universidad de Aalborg (Dinamarca), por el soporte técnico y científico fundamentales en la realización de la presente Tesis.

Sensibilidad Mecánica a la Presión en Diferentes Situaciones Clínicas de Migraña

A todos los pacientes que participaron de manera altruista y desinteresada, sin su colaboración esta investigación no se habría podido llevar a cabo.

Quisiera también recordar a las estudiantes de Medicina de la Universidad de Valladolid: Sara Ortiz Seco y Julia Hernando Escudero, a quienes he tenido la oportunidad de Co-tutorizar sus trabajos de fin de grado. Sus aportaciones también han sido importantes en el desarrollo de esta investigación.

A la Dra. Gabriela Goizueta, gracias por tu confianza, constante apoyo e invaluable amistad. A las Dras. M. Victoria Alejos, Gemma Vásquez e Isabel Soto, vuestras palabras de animo y consejo, han sido clave en los momentos no tan buenos de este trabajo y esta profesión.

Y por supuesto, mi agradecimiento más profundo a mi familia; a mis padres, ejemplo de superación, tenacidad y fortaleza, gracias por creer en mi, por apoyar cada decisión que he tomado y por ser el pilar principal de lo que soy hoy. A mis hermanas Mariluz, Erika y Diana, a mis sobrinos y a Maricarmen por que su cariño y afecto me han hecho más fácil este camino. Pero, sobre todo, gracias a ti Miguel, por tu alegría, amor incondicional, paciencia y comprensión en cada etapa de este proyecto, gracias por tanto.

A todos, muchísimas gracias.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	19
1.1. EVOLUCIÓN DEL CONCEPTO MIGRAÑA	21
1.2. CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN DE LA MIGRAÑA	23
1.3. DIAGNÓSTICO DE LA MIGRAÑA	33
1.4. EPIDEMIOLOGÍA DE LA MIGRAÑA	34
1.5. PATOGENESIS DE LA MIGRAÑA	40
1.5.1. Hiperexcitabilidad cortical.....	41
1.5.2. Estructuras anatómicas involucradas en la migraña.....	42
1.5.3. Depresión cortical propagada y sistema trigémino-vascular.....	42
1.5.4. Sensibilización central y periférica.....	46
1.6. ALGOMETRIA	48
1.6.1. Evaluación cuantitativa del dolor.....	48
1.6.2. Algómetro de presión.....	50
1.6.3. Determinación de los umbrales de dolor a la presión.....	52
1.6.4. Evaluación dinámica del dolor - Algómetro dinámico.....	56
1.6.5. Algometría en el estudio de las cefaleas primarias.....	58
1.6.6. Algometría en el estudio de la migraña.....	61
2. JUSTIFICACIÓN	65
3. HIPÓTESIS	69
4. OBJETIVOS	73
4.1. OBJETIVOS PRIMARIOS	75
4.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS	75

5. MÉTODOS	77
5.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	79
5.2. ELEGIBILIDAD	79
5.2.1. Criterios de inclusión.....	79
5.2.2. Criterios de exclusión.....	80
5.3. SELECCIÓN DE LOS CONTROLES	81
5.4. VARIABLES DEL ESTUDIO	81
5.4.1. Variables demográficas y clínicas basales.....	81
5.5. REALIZACIÓN DE LA ALGOMETRÍA	82
5.5.1. Umbrales de dolor a la presión: Algometría estática.....	82
5.5.2. Umbrales de dolor a la presión: Algometría dinámica.....	87
5.6. NIVELES DE ANSIEDAD Y DEPRESIÓN	88
5.7. CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL	89
5.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	89
5.9. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES	90
6. RESULTADOS	91
6.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS	93
6.2. MAPAS TOPOGRÁFICOS DE LA SENSIBILIDAD MECÁNICA	95
6.3. SENSIBILIDAD MECÁNICA TRIGÉMINO-CERVICAL	104
6.4. SENSIBILIDAD MECÁNICA EXTRA-TRIGEMINAL	104
6.5. UMBRALES DINÁMICOS DE LA SENSIBILIDAD MECÁNICA	108
6.5.1. Diferencias entre sujetos con migraña y controles sanos.....	108
6.5.2. Diferencias entre sujetos con migraña episódica y migraña crónica.....	110
6.5.3. Umbral de dolor a la presión dinámico y migraña.....	112

Sensibilidad Mecánica a la Presión en Diferentes Situaciones Clínicas de Migraña

6.5.4. Umbral de dolor a la presión dinámico y estático.....	112
6.5.5. Umbral de dolor a la presión dinámico/estático y frecuencia de migraña.....	113
7. DISCUSIÓN.....	115
7.1. SENSIBILIDAD MECÁNICA TRIGÉMINO-CERVICAL Y EXTRA-TRIGEMINAL.....	118
7.2. MAPAS TOPOGRÁFICOS DE LA SENSIBILIDAD MECÁNICA.....	122
7.3. SENSIBILIDAD MECÁNICA DINÁMICA PROFUNDA.....	124
7.4. LIMITACIONES.....	126
8. CONCLUSIONES.....	129
9. BIBLIOGRAFÍA.....	133

RESUMEN

Introducción: La migraña es una de las cefaleas primarias más frecuentes en la población mundial. Aunque los mecanismos fisiopatológicos implicados en la génesis de la migraña siguen sin estar claros, actualmente se acepta que los pacientes con migraña presentan un estado de sensibilización del sistema nervioso tanto periférico como central. La hiperalgesia por dolor mecánico, expresada como disminución de los umbrales de dolor a la presión (UDP), es una manifestación de sensibilización de las vías de dolor nociceptivo. Estudios previos han encontrado resultados contradictorios al estudiar los UDP en sujetos con migraña. Nuestro trabajo es el primero en realizar un estudio cartográfico de los UDP en la totalidad de la calota así como de la sensibilidad mecánica dinámica en el área trigeminal comparada con la sensibilidad mecánica generalizada, todo ello en diferentes situaciones clínicas de la migraña.

Objetivos: Investigar las diferencias de sensibilidad mecánica cefálica, generalizada y de sensibilidad mecánica dinámica trigeminal en pacientes con migraña y controles sanos, considerando la cronicidad y el lado de los síntomas y teniendo en cuenta factores psicológicos como la ansiedad y la depresión.

Material y métodos: Se llevó a cabo un estudio transversal de casos y controles, en una muestra de 142 pacientes diagnosticados de migraña episódica (n=70) y migraña crónica (n=72), y 42 controles sanos con características demográficas similares. Se investigaron las diferencias de sensibilidad mecánica cefálica, generalizada así como de sensibilidad mecánica dinámica del músculo temporal entre los grupos. Los estudios se realizaron por un único investigador y de forma ciega respecto del diagnóstico los sujetos.

Resultados: 1, los pacientes con migraña tanto crónica como episódica presentan mayor sensibilidad mecánica cefálica y generalizada que los sujetos sanos, sin observarse diferencias significativas entre los grupos de migraña y sin guardar relación con la lateralidad del dolor ni con los niveles de ansiedad y depresión; 2, se encontró un gradiente antero-posterior de hiperalgesia mecánica cefálica tanto en pacientes con migraña como en controles sanos, evidenciándose una mayor sensibilidad mecánica fronto-temporal en todos los grupos; 3, los sujetos con migraña presentan mayor sensibilidad mecánica dinámica que los sujetos control; 4, los pacientes con migraña crónica presentan umbrales de dolor a la presión dinámicos (UDPD) más bajos que aquellos con migraña episódica.

Conclusiones: 1, los pacientes con migraña crónica y episódica presentan una hipersensibilización mecánica cefálica y generalizada similar, lo que podría sugerir que las manifestaciones centrales están presentes con independencia de la cronicidad de los síntomas y que podrían estar involucradas en el origen y mantenimiento del dolor; 2, la algometría dinámica es un método válido para evaluar la sensibilidad mecánica en el área del trigémino, siendo consistente con la sensibilidad mecánica estática, pero a diferencia de esta, es capaz de diferenciar entre la migraña episódica y la crónica. Evaluar la sensibilidad del tejido somático profundo estático y dinámico puede proporcionar nuevas oportunidades en la evaluación de los resultados de tratamiento en estos pacientes.

Palabras clave: Migraña; umbrales de dolor a la presión; sensibilidad; algómetro, algometría dinámica.

ABREVIATURAS

AINE: Antiinflamatorio no esteroideo

AVAD: Años de vida Ajustados por discapacidad

AVVD: Años de Vida Vividos con Discapacidad

CGE: Carga Global de Enfermedades

CGRP: Péptido relacionado con el gen de la calcitonina

CIC-1: Primera edición de la Clasificación Internacional de Cefaleas

CIC-2: Segunda edición de la Clasificación Internacional de Cefaleas

CIC-3: Tercera edición de la Clasificación Internacional de Cefaleas

CT: Cefalea Tensional

DCP: Depresión Cortical Propagada

EEG: Electroencefalograma

END: Escala Numérica del dolor

GT: Ganglio Trigeminal

HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale. Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria.

IHS: International Headache Society

MC: Migraña Crónica

ME: Migraña Episódica

MHF: Migraña Hemipléjica Familiar

NSS: Núcleo Salival Superior

NTC: Núcleo Trigeminal Caudal

OMS: Organización Mundial de la Salud

Sensibilidad Mecánica a la Presión en Diferentes Situaciones Clínicas de Migraña

RM: Resonancia Magnética

RMf: Resonancia Magnética funcional

SAHOS: Síndrome de Apnea-Hipopnea Obstructiva del Sueño

SNC: Sistema Nervioso Central

UDP: Umbral de Dolor a la Presión

UDPD: Umbral de Dolor a la Presión Dinámica

1. INTRODUCCIÓN

1.1. EVOLUCIÓN DEL CONCEPTO MIGRAÑA

El dolor ha sido objeto de estudio y reflexión para el hombre a lo largo de la historia. Platón y Aristóteles, máximos representantes de la filosofía griega, fueron los primeros en aproximarse al fenómeno del dolor. Para Aristóteles (384-322 A.C.) el alma es inseparable del cuerpo, consideraba al cuerpo como un todo, una única realidad existente, aunque con dos aspectos; el fisiológico y el mental, donde el dolor era un producto de procesos corporales. Según Leahey, su concepción se asemeja a lo que actualmente se denomina monismo neutral o doctrina del doble aspecto (*Leahey, 1982*). Pero a pesar de que consideró el dolor como material, al igual que Platón, lo incluyó en la esfera de lo mental (*Miró, 1992*).

Por el contrario, Platón (427-347 A.C.) defendió una idea dual, donde el alma, perfecta, en el mundo de las ideas, afecta y controla al cuerpo, imperfecto, en el mundo sensible (*Miró, 1992*). Desde esta óptica *animista*, el dolor es el resultado del impacto de fuertes reacciones del cuerpo en la *psyche* o alma. Así, el dolor no sería sólo una sensación, sino que se trata también de una percepción activa del alma. En su diálogo sobre la templanza, hace referencia al dolor de cabeza, donde Cármides, debe creer primero que ha tratado su alma, y solo después de ello, tomar el medicamento para aliviar sus dolores de cabeza, es decir, restablecer la armonía entre el cuerpo y el alma, antes de medicarse (*García-Albea, 1998; Shott, 1993; Palacios, 2004*).

Contemporáneamente, Hipócrates de Cós (460-375 A.C) intentó dar una explicación científica al origen del dolor y la enfermedad. Ya en sus escritos se puso de manifiesto la preocupación por el estudio de las cefaleas y en alguna de sus descripciones hay datos que nos hacen pensar en la migraña. En uno de sus

relatos se recoge: “Parece que ve algo delante de él, como si fuera una luz, generalmente en el ojo derecho. Al cabo de un rato sobreviene un dolor en el lado derecho del cráneo.... Tras el vómito el dolor se alivia.”(*García-Albea, 1998*) Es el primero en dar una descripción de lo que hoy conocemos como traqueteo, al puntualizar que dicho dolor aumentaba con los movimientos cefálicos (*Guerrero y De Frutos, 2013*). Más tarde, Areteo de Capadocia (Siglos I y II) realizó una clasificación de las cefaleas en tres grandes grupos, introduciendo términos como *cephalalgia*, dolor secundario a un problema banal, de corta duración e intensidad leve, que puede revestir gravedad cuando se asocia a fiebre, escalofríos o hipotonía; *cephalea*, dolor de mayor duración e intensidad, que suele ser remitente y resistente al tratamiento; (*Guerrero y De Frutos, 2013; Guerrero-Peral et al, 2014*) y *heterocrania* para referirse a los dolores de cabeza que se localizaban en un hemicraneo (*Silberstein et al, 1998*), de localización e intensidad variable, asociados generalmente a náuseas, vómitos, sudores, sensación vertiginosa, fotofobia y percepción de los olores alterada (*Guerrero y De Frutos, 2013; Guerrero-Peral et al, 2014*). Galeno de Pérgamo (129-201 d.C) acuñó el término hemicránea como sinónimo de *heterocrania*, de forma que, con el paso del tiempo, derivaría en la palabra migraña (*Silberstein et al, 1998; Lance et al, 1999.*)

El interés por el estudio y el entendimiento de las cefaleas se ha mantenido a través de los siglos, pero no es hasta el siglo pasado cuando la investigación en este campo da un paso adelante, gracias inicialmente a las contribuciones de John Graham y Harold Wolff, quienes en 1938 demostraron el efecto vasoconstrictor que la ergotamina producía en las arterias temporales dilatadas durante una crisis de migraña (*Graham y Wolff, 1938*). Este hecho fue un punto de inflexión que daría paso a la etapa de los ensayos farmacológicos controlados.

En este clima científico, investigadores apoyados en los trabajos de Wolff conformaron un grupo de estudio, que daría lugar al comité *ad hoc* para la clasificación de cefaleas, de donde surgió la primera clasificación internacional en 1956 (Palacios, 2004; Olesen et al, 1990).

1.2. CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN DE MIGRAÑA

En 1983 se fundó la International Headache Society (IHS) y en 1988 se publicó la primera Clasificación Internacional de Cefaleas (CIC-1), (*Classification and Diagnostic Criteria for Headache Disorders, Cranial Neuralgias and Facial Pain; Headache Classification Committee of the International Headache Society, 1988*), que modificó la de 1956. En el año 2004 se editó una segunda edición (CIC-2) donde se introdujeron algunos cambios (*ICHD-II, The International Classification of Headache Disorders, 2nd edition; Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society, 2004*) y, recientemente en 2013 se ha publicado la tercera edición (CIC-3), (disponible inicialmente en versión beta y luego en su versión definitiva, publicada en 2018) que actualiza conceptos y adjunta algunas entidades nuevas, (*ICHD-3 beta, The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, beta version; Headache Classification Committee of the International Headache Society, 2013; ICHD-3, The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition; Headache Classification Committee of the International Headache Society, 2018*).

De acuerdo con esta última, la migraña ha sido clasificada en seis subtipos basados en criterios estrictos y cuidadosamente revisados (*Tabla 1.1*).

Tabla 1.1. Clasificación de la Migraña

1.1 Migraña sin aura
1.2 Migraña con aura
1.2.1 Migraña con aura típica
1.2.1.1 Aura típica con cefalea
1.2.1.2 Aura típica sin cefalea
1.2.2 Migraña con aura del tronco encefálico
1.2.3 Migraña hemipléjica
1.2.3.1 Migraña hemipléjica familiar (MHF)
1.2.3.1.1 Migraña hemipléjica familiar tipo 1 (MHF1)
1.2.3.1.2 Migraña hemipléjica familiar tipo 2 (MHF2)
1.2.3.1.3 Migraña hemipléjica familiar tipo 3 (MHF3)
1.2.3.1.4 Otros tipos de migraña hemipléjica familiar
1.2.3.2 Migraña hemipléjica esporádica
1.2.4 Migraña retiniana
1.3 Migraña crónica
1.4 Complicaciones de la migraña
1.4.1 Estado migrañoso
1.4.2 Aura persistente sin infarto
1.4.3 Infarto migrañoso
1.4.4 Crisis epiléptica desencadenada por aura migrañosa
1.5 Migraña probable
1.5.1 Migraña sin aura probable
1.5.2 Migraña con aura probable

1.6 Síndromes episódicos que pueden asociarse a la migraña

1.6.1 Trastorno gastrointestinal recurrente

1.6.1.1 Síndrome de vómitos cíclicos

1.6.1.2 Migraña abdominal

1.6.2 Vértigo paroxístico benigno

1.6.3 Tortícolis paroxística benigna

Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia 2018; 38(1): 1-211.

Los dos subtipos principales son la migraña con aura y la migraña sin aura. La migraña sin aura es un tipo de cefalea primaria que se caracteriza por dolor recurrente, de entre 4 y 72 horas de duración, de localización habitualmente unilateral (*Figura 1*). El carácter del dolor suele ser pulsátil y con una intensidad moderada o intensa, y que empeora con el ejercicio, lo que en un gran número de ocasiones condiciona que el paciente descuide y/o abandone las actividades de la vida diaria (*Kelman, 2005*). A menudo, se puede acompañar de náuseas y/o vómitos, fotofobia, fonofobia (*Tabla 1.2*), y, en menor medida, de osmofobia (*Kelman, 2006; De Carlo et al, 2006*).

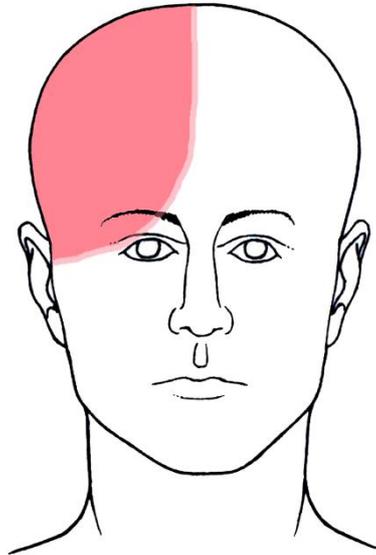


Figura 1. Localización habitual del dolor en la migraña. Tomado con permiso, Tesis Doctoral de Ángel L. Guerrero. *Epicránea fugax: propuesta de criterios diagnósticos de una cefalea emergente a partir del análisis de una serie de 59 pacientes.* 2015.

Por otro lado, hasta un 20% de los pacientes padecen migraña con aura. Es decir, presentan síntomas neurológicos focales (principalmente visuales, sensitivos, y alteraciones del lenguaje), unilaterales y transitorios, que suelen preceder y a veces acompañar al dolor (Kelman, 2004), y que típicamente duran entre 5 y 60 minutos (Tabla 1.3).

Tabla 1.2. Criterios diagnósticos de la Migraña sin Aura

- A.** Al menos cinco crisis que cumplen los criterios B-D.
- B.** Episodios de cefalea de entre 4 y 72 horas de duración (no tratados o tratados sin éxito).
- C.** La cefalea presenta al menos dos de las siguientes cuatro características:
 - 1.** Localización unilateral.
 - 2.** Carácter pulsátil.
 - 3.** Dolor moderado o intenso.
 - 4.** Empeorada por, o condiciona el abandono, de la actividad física habitual (por ejemplo, andar o subir escaleras).
- D.** Al menos uno de los siguientes durante la cefalea:
 - 1.** Náuseas y/o vómitos.
 - 2.** Fotofobia y fonofobia.
- E.** Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la CIC-3.

Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia 2018; 38(1): 1-211.

Tabla 1.3. Criterios diagnósticos de Migraña con Aura

-
- A.** Al menos dos crisis que cumplen los criterios B y D.
- B.** Uno o más de los síntomas de aura siguientes:
1. Visuales.
 2. Sensitivos.
 3. De habla o del lenguaje.
 4. Motores.
 5. Troncoencefálicos.
 6. Retinianos.
- C.** Al menos dos de las siguientes cuatro características:
1. Progresión gradual de al menos uno de los síntomas de aura durante un período \geq 5 minutos y/o dos o más síntomas se presentan consecutivamente.
 2. Cada síntoma de aura tiene una duración de entre 5 y 60 minutos.
 3. Al menos uno de los síntomas de aura es unilateral.
 4. El aura se acompaña, o se sigue antes de 60 minutos, de cefalea.
- D.** Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la CIC-3 y se ha descartado un accidente isquémico transitorio.

Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia 2018; 38(1) : 1-211.

Adicionalmente, en esta última clasificación, la migraña crónica (MC) pasó de ser una complicación de la misma, a considerarse un tercer subtipo (*Tabla 1.1*). Según la CIC-3, se diagnostica de MC a aquellos pacientes que presentan cefalea durante más de 15 días al mes, teniendo el dolor al menos 8 días al mes, características de migraña; esta frecuencia debe mantenerse al menos durante 3 meses (*Tabla 1.4*). En contraposición al concepto de MC, la migraña episódica (ME) se define como aquella que cursa con menos de 15 días de cefalea al mes. Tanto la migraña con aura como la migraña sin aura se pueden presentar como migraña episódica o crónica.

El concepto de MC ha evolucionado desde la primera descripción que realizó Silberstein et al en 1996, en su clasificación de cefaleas crónicas, donde la denominó migraña transformada. Posteriormente paso a ser considerada como una complicación de la migraña, con criterios diagnósticos que se recogieron en la segunda edición de la CIC, aunque estos, resultaron ser muy restrictivos, haciéndolos poco eficaces en la práctica clínica habitual, por lo que fueron revisados poco tiempo después (*Headache Classification Committee: Olesen et al, 2006*) aproximándose a los criterios actuales.

La tasa de transformación de ME a MC es aproximadamente del 2,5% anual (*Bigal et al, 2008*). Se han identificado factores de riesgo tanto modificables como no modificables, que facilitan esta transformación (*Tabla 1.5*) (*Adams et al, 2015; Guerrero-Peral et al, 2015*).

Cabe destacar, como factores de riesgo no modificables la presencia de ataques de migraña de alta intensidad y el sexo femenino, siendo el cociente mujer/hombre marcadamente más alto en sujetos con MC (7-9:1) que en aquellos con ME (3-4:1) (*McGregor et al, 2011*).

Sensibilidad Mecánica a la Presión en Diferentes Situaciones Clínicas de Migraña

Dentro de los factores de riesgo modificables cobra especial importancia mantener un estrecho control de los sujetos que presentan ME con crisis de alta frecuencia (entre 10 y 14 días de cefalea al mes) (*Guerrero-Peral et al, 2015*).

Otros factores de riesgo modificables a destacar son, el uso excesivo de medicación sintomática, en particular aquellos fármacos con mayor potencial de facilitar la cronificación como los triptanes, ergóticos, opiáceos y asociaciones de fármacos (*Bigal et al, 2008*). Aunque la postura actual es considerarlo no tanto una causa de la migraña crónica sino más bien una consecuencia (*Guerrero-Peral et al, 2015*). Por otro lado, se ha visto una asociación estadísticamente significativa entre el consumo excesivo de cafeína y la cronificación de la migraña, sin embargo; se ha encontrado que, si el consumo es homogéneo, este factor pierde importancia (*Bigal y Lipton, 2006*). De igual forma, se ha descrito que los eventos vitales estresantes y los trastornos del ánimo guardan una estrecha relación con la transformación de ME en MC (*Ashina et al, 2012*).

Tabla 1.4. Criterios diagnósticos de Migraña Crónica

- A.** Cefalea (tipo tensional o migrañoso) durante un período de 15 o más días al mes durante más de 3 meses que cumple los criterios B y C.
- B.** Aparece en un paciente que ha sufrido al menos cinco crisis que cumplen los criterios B-D para la 1.1 Migraña sin aura y/o los criterios B y C de la 1.2 Migraña con aura.
- C.** Durante un período de 8 o más días al mes por espacio de más de 3 meses cumple cualquiera de los siguientes:
 - 1.** Criterios C y D para la 1.1 Migraña sin aura.
 - 2.** Criterios B y C para la 1.2 Migraña con aura.
 - 3.** En el momento de la aparición el paciente cree que es migraña, y se alivia con un triptán o derivados ergóticos.
- D.** Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la CIC-3.

Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia 2018; 38(1): 1-211.

Tabla 1.5. Factores de riesgo relacionados con la cronificación de la migraña

No modificables	Modificables
- Migraña	- Elevada frecuencia de crisis
- Predisposición genética	- Uso excesivo de medicación
- Intensidad severa	- Obesidad
- Sexo femenino	- Acontecimientos vitales estresantes
- Raza blanca	- Depresión
- Separación	- Ansiedad
- Estatus educacional o socioeconómico bajo	- Abuso de cafeína
- Traumatismo/s craneal/es	- Trastornos del sueño (SAHOS)
- Maltrato/abusos en la infancia	- Frecuentes visitas médicas
	- Hipertensión intracraneal idiopática sin papiledema

SAHOS: síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño

Guía Oficial de la Práctica Clínica en Cefaleas. Guías Diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2015.

1.3. DIAGNÓSTICO DE LA MIGRAÑA

La migraña es un trastorno crónico, que se caracteriza por una predisposición a presentar episodios de cefalea con características específicas y un carácter recurrente.

El diagnóstico de migraña, como indica la Clasificación Internacional, hace necesario descartar la presencia de causas de cefalea secundaria, lo cual en ocasiones requiere la utilización de exploraciones complementarias. También es importante verificar si el paciente presenta, además de la migraña, otra cefalea primaria concomitante.

La base fundamental para llegar al diagnóstico de la migraña es la anamnesis, por lo que la realización de una adecuada historia clínica, bien estructurada, evaluando cuidadosamente el perfil temporal del dolor, el carácter, la localización, la intensidad, los síntomas acompañantes, los desencadenantes y las experiencias terapéuticas previas, cobra gran relevancia (*Guerrero-Peral y Ruiz-Piñero, 2014*).

En primera instancia, en cuanto al perfil temporal de la migraña, es importante indagar si el paciente ha presentado un único episodio de dolor o si por el contrario presenta síntomas persistentes. Así mismo, es fundamental evaluar si el perfil temporal ha cambiado en el tiempo, lo que podría arrojar luz en la forma de evolución de la cefalea. Con respecto a la evaluación del carácter del dolor, no siempre es fácil, ya que depende en gran medida del nivel educativo del paciente y, en muchas ocasiones, puede verse limitado al presentar dificultades en la expresión de lo que siente, sin embargo, se ha de tener en cuenta el descriptor verbal que el paciente utilice (*Guerrero-Peral y Ruiz-Piñero, 2014*).

La localización anterior (orbicular, frontal y temporal) es la forma de presentación más frecuente de la migraña, además ésta puede manifestarse de manera unilateral o bilateral (*Kelman, 2005; Kelman, 2006*). Por otro lado en la evaluación de la intensidad del dolor, es de gran ayuda la utilización de escalas funcionales, por ejemplo la Escala HIT-6 (*Anexo 1*), que al tener solo 6 ítems de medición, es fácil y rápida de usar. En sus primeros tres puntos valora la severidad de los episodios dolorosos y en los tres últimos la frecuencia con la que estos episodios afecta la vida de los pacientes (*Guerrero-Peral y Ruiz-Piñero, 2014*).

En cuanto a los síntomas acompañantes, son fácilmente identificables la foto, fono u osmofobia que frecuentemente acompañan a un ataque de migraña, así como las náuseas y los vómitos. De igual forma, el aumento del dolor con los movimientos cefálicos orienta el diagnóstico de migraña. Por otra parte, los pacientes pueden presentar pródromos hasta en un 30% de los casos, los cuales pueden mantenerse más de 6 horas, produciendo somnolencia, torpeza mental, anorexia o hiperfagia, estreñimiento, sensación de frío, irritabilidad o euforia, retención hídrica (*Kelman, 2004*). Mas frecuentemente y de mayor duración (superior a 24 horas) se pueden producir postdromos, que dan lugar a estados alterados del animo, astenia o poliuria (*Kelman, 2006*).

1.4. EPIDEMIOLOGÍA DE LA MIGRAÑA

Según los últimos datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2016, la prevalencia de cefaleas en la población adulta mundial es de cerca del 50 por ciento (*Organización Mundial de la Salud. Centro de prensa. Cefaleas 2016*). De igual forma, la mayoría de los adultos refiere haber sufrido uno o más episodios de cefalea en el último año (*Linde et al, 2012*).

Sensibilidad Mecánica a la Presión en Diferentes Situaciones Clínicas de Migraña

La migraña es la cefalea primaria que genera mayor número de visitas en la consulta de neurología (*Pascual et al, 1995*). Se han realizado numerosos estudios de prevalencia de la migraña sobre diferentes poblaciones, obteniéndose estimaciones muy diversas, debido a la heterogeneidad de la edad de los sujetos estudiados, los cuestionarios utilizados en la recogida de datos, las diferencias raciales, el diseño del estudio y el medio donde viven los pacientes.

Estudios realizados en pacientes rusos, establecieron una prevalencia de migraña a un año de un 20,8% (*Ayzenberg et al, 2012*). En población turca, se ha encontrado una prevalencia de migraña de un 12,4%, siendo mayor en mujeres de entre 35-40 años, en los hombres no se evidenciaron diferencias (*Ertas et al, 2012*). Una investigación alemana encontró una prevalencia de cefaleas con frecuencia de menos de 15 días al mes, en el 55% de los sujetos, donde el 12,5 % pertenecía a sujetos con ME y el 11,9% al conjunto de ME y cefalea tensional episódica. De igual forma, encontraron una prevalencia de cefalea con frecuencia mayor a quince días al mes, en el 2,6% de los sujetos, donde el 1,1 % fueron diagnosticados de MC (*Yoon et al, 2012*). Estudios llevados a cabo en China, han estimado una prevalencia anual de cefalea de 23,8%, donde el 9,3% corresponde a migraña (*Yu et al, 2012*).

Por otra parte, numerosos estudios han observado, que los residentes en áreas urbanas tienen 1,3 veces más probabilidades de padecer migraña comparado con los residentes en áreas rurales (11,2% vs 8,4% respectivamente) y que la prevalencia en estudiantes (asistentes al colegio/universidad) es de un 12,4%, lo que muestra diferencias de prevalencia urbano-rural y escolar-rural significativa (*Woldeamanuel y Cowan, 2017*).

Por otro lado, se ha observado que los picos de prevalencia (25% en mujeres) suceden en los años más productivos de la edad adulta (entre los 25 y los

55 años), lo que genera un gran impacto socioeconómico a nivel mundial (*Silverstein, 2004; Lipton, 2005*).

La prevalencia global de la migraña ha cambiado desde el año 1930, mostrando un incremento significativo de la misma en la última década (*Figura 2*), (*Woldeamanuel y Cowan, 2017*). Este hecho podría estar relacionado con las rápidas tasas de urbanización que han venido ocurriendo a lo largo de estos años (*Kojima, 1996*), sumado a los cambios desfavorables en el estilo de vida, como niveles bajos de actividad física y la alteración en los patrones de sueño; estos dos últimos factores han demostrado que en conjunto pueden disminuir el umbral para el inicio de un ataque de migraña (*Woldeamanuel y Cowan, 2016*). En Europa, concretamente, este incremento podría deberse a una combinación de atención inadecuada y priorización subóptima, debida a los cambios en las políticas de salud pública con respecto a la sensibilización y manejo de la cefalea, así como a una pobre utilización de los recursos de atención en cefalea que en consecuencia llevan a estrategias ineficaces; todo ello unido a los cambios de estilo de vida desfavorables ya mencionados (*Diener et al, 2006*).

En España se ha observado un incremento en la prevalencia de la migraña en la primera década del siglo XXI, pasando de un 9,02% en el sexo femenino y 3,95% en el masculino en 2003, a un 14,24% y 4,91% respectivamente, en 2012. Del mismo modo se ha evidenciado que la probabilidad de sufrir migraña en los últimos 12 meses aumentó de 2003 a 2012 en un 31% en los hombres, un 77% en las mujeres y un 65% en ambos sexos. Al igual que en estudios previos, descritos anteriormente, es posible que los cambios en la sociedad moderna, incluidos los cambios en los entornos sociales, la vida sedentaria, mayor estrés, o hábitos de vida menos saludables podrían estar relacionados con una mayor

Sensibilidad Mecánica a la Presión en Diferentes Situaciones Clínicas de Migraña

prevalencia en nuestro medio. Por otro lado, se ha encontrado que probabilidad de que las mujeres españolas sufran migraña es tres veces mayor que para los hombres. Así mismo se ha visto una tendencia a la disminución de la prevalencia de migraña a medida que aumenta la edad (*Fernández de las Peñas et al, 2014*).

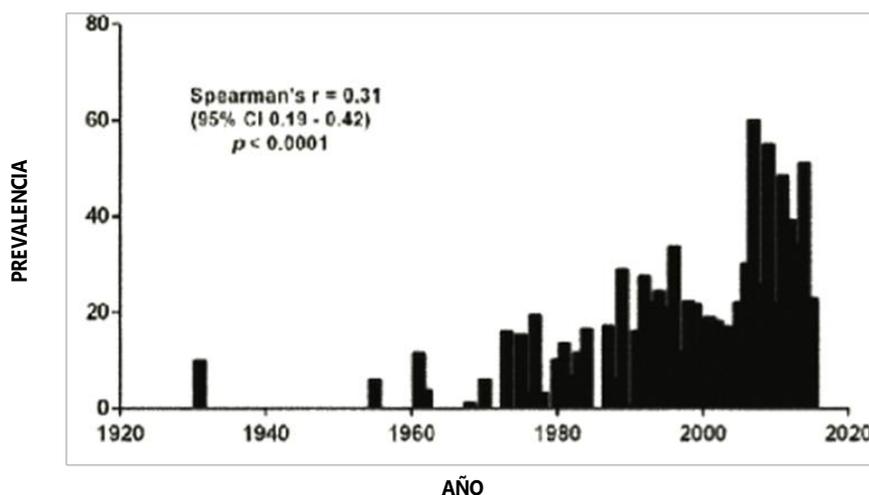


Figura 2. La prevalencia global de Migraña muestra un incremento significativo entre los años 1930 y 2015. Tomado de Woldeamanuel y Cowan. *Migraine affects 1 in 10 people worldwide featuring recentrise: A systematic review and meta-analysis of community-bases studies involving 6 million participants. J Neurol Sci, 2017.*

En España la proporción de pacientes que padecen migraña es similar a la de países vecinos. Un estudio epidemiológico realizado a nivel nacional en 2006, por medio de encuestas telefónicas validadas para el diagnóstico de migraña (*CATI, Computer Assisted Telephone Interview; Porta-Etessam et al, 2010*), calculó que la prevalencia de migraña en España era del 12,6%, con una proporción 2:1 en relación mujer-hombre (17,2% en mujeres y 8,9% en hombres). Adicionalmente se encontró que la migraña era más frecuente en los jóvenes y que esta disminuía partir de los 50 años de edad (*Matías-Guiu et al, 2010*).

En relación a la incidencia de la migraña, se ha visto que está influenciada por la edad y el sexo, así, por ejemplo, en las mujeres, el pico máximo de incidencia se presenta en la adolescencia, para la migraña con aura entre los 12 y los 13 años de edad (14,1/1000 personas/año) y en la migraña sin aura entre los 14 y los 17 años (18,9/1000 personas/año). En contraposición, el pico máximo de incidencia en los hombres se presenta durante la infancia y pre-adolescencia, en la migraña con aura a partir de los 5 años de edad (6,6/1000 personas/año), en tanto que en la migraña sin aura se observa una edad máxima de aparición entre los 10 y 11 años (10/1000 personas/año) (*Stewart et al, 1991*).

A pesar de ser una entidad, que no repercute directamente en el incremento de la mortalidad ni de secuelas físicas en la mayoría de los casos, a día de hoy y después de décadas de investigación se ha visto que la migraña tiene un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes, produciendo un detrimento de la misma en mayor medida que otras enfermedades consideradas, a veces, de mayor gravedad. Generalmente, durante las crisis de migraña, los pacientes experimentan dificultades en su rendimiento; hasta un 50% se encuentran obligados a disminuir sus actividades de la vida diaria y un 30% puede llegar incluso a requerir reposo en cama (*Leonardi, 2005; GBD, 2015*).

Estos aspectos inciden directamente y de manera considerable en costes a nivel personal (individuales, familiares, sociales) y económico, como consecuencia de los cuidados médicos que requieren los pacientes y de la disminución de la productividad en el trabajo, sumado al absentismo laboral (*Stovner, 2007; Láinez et al, 2011*).

En Europa los costes directos e indirectos de la migraña se encuentran alrededor de los 27 billones de euros por año (*Andlin-Sobocki et al, 2005*); de hecho,

el proyecto *Eurolight (The Eurolight Project)*, encontró que la migraña es uno de los trastornos neurológicos más costosos en la Unión Europea. Además, según estos datos, se observó que España es uno de los países europeos donde el coste económico es más alto, con 1.425 euros por persona y año y un coste global de 15.000 millones al año. El 90% de esta cantidad es secundario a costes indirectos como el absentismo laboral y, sobre todo, al bajo rendimiento en el trabajo (*Linde et al, 2012*). Dado que el diagnóstico de migraña así como la implementación de un tratamiento efectivo son procedimientos en bastantes ocasiones de bajo coste, disminuir el tiempo entre el inicio de la clínica y el diagnóstico podría reducir parte los gastos directos e indirectos relacionados con esta entidad (*Lipton y Bigal, 2007*).

Más del 80% de los pacientes con migraña sufre algún grado de discapacidad relacionada con esta cefalea (*Menken et al, 2000; Lozano et al, 2012*), por lo que la OMS la ha incluido entre los trastornos más incapacitantes. Así, en su último estudio de 2015 sobre la carga que las enfermedades suponen en el mundo, muestra que la migraña por sí sola es la vigésimo primera causa de discapacidad en todo el mundo, la décima en Europa Occidental y la sexta a nivel mundial en el grupo de sujetos de edad entre 25 a 39 años. La migraña es una patología que afecta principalmente a adultos jóvenes, siendo la tercera causa de discapacidad en términos de años de vida vividos con discapacidad (AVVD) tanto en hombres como en mujeres de 15 a 49 años de edad. En la actualidad se estima que la migraña afecta a 959 millones de personas en todo el mundo, emergiendo como el trastorno de cefalea más discapacitante de la población (*GBD, 2015*).

1.5. PATOGÉNESIS DE LA MIGRAÑA

Durante gran parte del siglo XX, la teoría propuesta por Graham y Wolff (1938), que explicaba el origen del dolor de la migraña como consecuencia de la dilatación de los vasos craneales, así como el aura debida a vasoconstricción, se convirtió en un dogma y dominó el pensamiento de clínicos e investigadores. Sin embargo, diferentes estudios en los años posteriores, han cuestionado esta teoría, acercándose más a aquellos investigadores que en la última parte del siglo XIX pensaban en el origen de la migraña como un desorden neuronal (*Liveing, 1873; Gowers, 1888*).

Poco después de la publicación de Graham y Wolff, Leao describió el fenómeno de depresión cortical propagada (DCP). Según sus resultados, este fenómeno genera una onda de despolarización neuronal seguida por una supresión de la actividad cerebral, con los consiguientes cambios en el calibre de los vasos y en consecuencia del flujo sanguíneo (hiperemia seguida de oligohemia) (*Leao, 1944*). Un gran número de investigaciones han demostrado que la DCP juega un papel muy importante en la génesis de la crisis migrañosa, aunque por si sola, no es suficiente para explicar la amplia gama de síntomas que pueden preceder, acompañar o seguir el dolor.

La *teoría neurogénica* sostiene que los pacientes migrañosos presentan un estado de hiperexcitabilidad de la corteza cerebral, lo que daría lugar al fenómeno de DCP, donde los cambios en el calibre de los vasos sanguíneos serían, solamente, un fenómeno secundario (*Olesen, 1987; Lauritzen, 1987*). Surge entonces la *teoría unificadora o teoría neurovascular*, según la cual el desencadenante inicial sería de

origen neuronal, aunque el proceso doloroso migrañoso tendría origen en los vasos sanguíneos extra-cerebrales, especialmente los meníngeos.

1.5.1. Hiperexcitabilidad cortical

Se ha encontrado que durante el periodo intercrítico, los pacientes con migraña manifiestan una hiperexcitabilidad de la corteza cerebral, en especial en el lóbulo occipital, lo que podría conllevar una mayor susceptibilidad de padecer episodios migrañosos que la población general (*Welch, 2003; González de la Aleja et al, 2006*).

Estudios neurofisiológicos con estimulación magnética transcraneal (EMT) han demostrado que se puede inducir fosfenos aplicando un estímulo en la corteza occipital y que se requiere menor intensidad de estímulo para inducirlos en sujetos que sufren migraña con aura en relación a sujetos sanos (*Aurora et al, 1998, Aurora et al, 2003; Welch, 2003; Schoenen et al, 2003; González de la Aleja et al, 2006*).

Se han descrito factores que podrían explicar el aumento o disfunción de la excitabilidad neuronal. Por un lado, se ha propuesto una deficiencia de magnesio, dado que éste participa en la fosforilación oxidativa mitocondrial, necesaria en la estabilización de membranas celulares. Adicionalmente es un ion compuerta que regula la acción del receptor del glutamato NMDA (N-metil-D-aspartate) (*Welch y Ramadan, 1995; Welch, 1998*). Por otro lado, se ha identificado un trastorno en el balance del glutamato durante los periodos inter-crisis, encontrándose un incremento ratio glutamato/glutamina en sujetos con migraña comparados con sujetos sanos. La pérdida de este balance podría estar causado por alteraciones en el acoplamiento neuronal-glial en el metabolismo del glutamato y por la existencia de un número mayor de neuronas respecto a la proporción de astrocitos en la

corteza occipital (*Lauritzen, 1994*). Estos factores podrían explicar la mayor predisposición para desencadenar el fenómeno de DCP que se manifiesta en la corteza occipital en los pacientes con migraña (*González de la Aleja et al, 2013*).

1.5.2. Estructuras anatómicas involucradas en la migraña

En las últimas décadas se han publicado numerosos estudios que han intentado explicar la compleja red anatómica que se ve involucrada en la génesis de la migraña. Así, se ha descrito que los vasos sanguíneos intracraneales y las meninges, en especial la duramadre (estructuras sensibles al dolor), se encuentran inervadas por fibras nerviosas sensitivas de la rama oftálmica del nervio trigémino (*Edvinsson y Krause, 2002; Edvinsson y Uddman, 2005*) que provienen de los cuerpos neuronales (pseudounipolares) ubicados en el ganglio trigeminal (GT) (*Link et al, 2008; Eftekhari et al, 2010*), que a su vez se proyectan como neuronas sensoriales de segundo orden hacia el núcleo trigémino caudal (NTC) en el tronco encefálico y sus correspondientes prolongaciones hasta el nivel cervical C2. A este conjunto de estructuras anatómicas se ha denominado complejo trigeminocervical (*Edvinsson, 2011*). A partir de aquí, la señal dolorosa es transmitida al tálamo, quien a su vez emite esta activación hacia la corteza frontal, las ínsulas y la corteza cingulada, lo que finalmente permite la experiencia del dolor (*Goadsby et al, 2007*).

1.5.3. Depresión cortical propagada y sistema trigémino-vascular

El fenómeno de DCP que planteó Leao en 1944, se basó en observaciones en animales lisencefálicos, a los que aplicó cloruro potásico sobre la corteza cerebral, registrando una despolarización neuronal, que era seguida de una supresión de la

Sensibilidad Mecánica a la Presión en Diferentes Situaciones Clínicas de Migraña

actividad, y que se extendía sobre la corteza cerebral adyacente a una velocidad de 2-4 milímetros por minuto, a modo de onda. De igual forma, advirtió una disminución en el flujo sanguíneo cerebral que acompañaba a este fenómeno.

Esta descripción parecía similar al fenómeno relatado con anterioridad por Lashley en 1941, con respecto a su propia aura visual. Este científico pudo registrar la velocidad de propagación a la cual se desplazaba su escotoma, mientras este se movía hacia la periferia del campo visual. Con estos datos logró calcular que una onda de excitación, seguida de otra de inhibición, se difundiría a través de la corteza occipital, a una velocidad de unos 3 milímetros por minuto.

Los resultados de estos dos trabajos sustentaron la base fisiopatológica que defendía la DCP como matriz del aura migrañosa (*González de la Aleja et al, 2006*).

Aunque sólo alrededor del 20% de los pacientes reportan un aura clínica, la DCP puede ocurrir en pacientes sin aura clínicamente obvia y en áreas silenciosas del cerebro (*Woods, 1994*).

Se ha descrito que la DCP puede iniciarse por estímulos químicos, eléctricos o mecánicos (*Dalkara, 2006*) y, una vez iniciado el fenómeno, este se propaga lentamente, generando a su paso cambios en la concentración de iones tanto a nivel intra como extracelular. Así, el calcio intracelular aumenta generando ondas de calcio que difunden a través de las células gliales, lo que lleva a la liberación extracelular de óxido nítrico (NO), ácido araquidónico, protones (H⁺) y potasio (K⁺) y esto a su vez conduce a la activación de los nociceptores trigeminales que inervan los vasos meníngeos; consecuentemente se produce la activación y degranulación de los mastocitos y la activación del reflejo trigeminovascular (*Ward, 2012*).

Sensibilidad Mecánica a la Presión en Diferentes Situaciones Clínicas de Migraña

Al activarse este reflejo, las neuronas trigeminales localizadas en los vasos duros, liberan péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), sustancia P y neuroquinina A, provocando dilatación e inflamación de los vasos, que lleva a la extravasación de proteínas plasmáticas.

A este proceso se le denomina inflamación neurogénica estéril (*Moskowitz, 1992; Silberstein, 2004; Messlinger, 2009*), la cual genera una alteración del entorno molecular de los nociceptores meníngeos. Existen dos tipos de receptores serotoninérgicos que controlan tanto la inflamación estéril como la vasodilatación, los llamados 5-HT_{1D} (ubicados a nivel presináptico, cuya estimulación inhibe la liberación de neuropéptidos) y los 5-HT_{1B} (situados en los propios vasos, cuya estimulación genera vasoconstricción) (*Goadsby et al, 2002*).

Esta cascada inflamatoria activa las neuronas trigeminales de primer orden (sensibilización periférica) que son las encargadas de enviar información dolorosa a nivel central. En este punto, el paciente puede experimentar dolor pulsátil y dolor con el movimiento cefálico o traqueteo (*Ward, 2012*) A su vez, se puede producir una activación del *reflejo trigémino-parasimpático*, dadas las polisinápsis existentes con el núcleo salival superior (NSS), haciendo que las fibras parasimpáticas que inervan los vasos duros liberen acetilcolina, NO y polipéptido intestinal vasoactivo (*Figura 3*). El paciente clínicamente puede manifestar síntomas autonómicos como miosis, ptosis, inyección conjuntival, lagrimeo, congestión nasal o rinorrea (*Ward, 2012; Charles, 2009; Dalkara, 2006; Goadsby, 2002*).

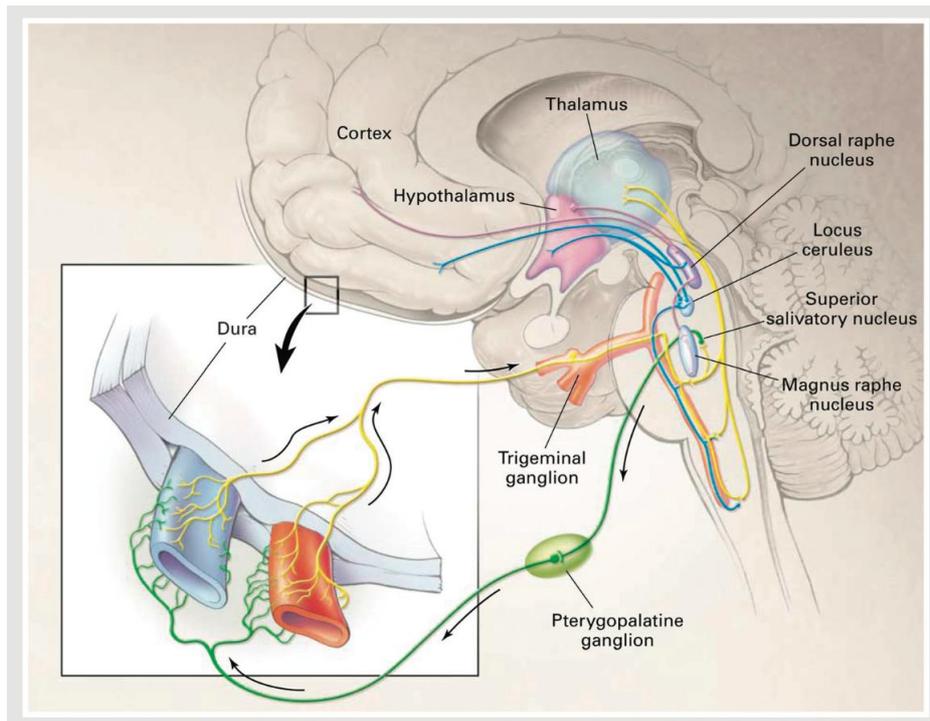


Figura 2. Fisiopatología de la migraña. La migraña implica la disfunción de las vías del tallo cerebral que normalmente modulan la entrada sensorial. La vía clave para el dolor es la entrada trigemino-vascular de los vasos meníngeos, que pasa a través del ganglio trigeminal y las sinapsis en las neuronas de segundo orden en el complejo trigemino-cervical. Tomado de Goadsby et al. *Migraine - current understanding and treatment. N Engl J Med* 2002.

Si se instaure tratamiento durante las primeras etapas del ataque migrañoso, cuando sólo existe una sensibilización periférica, la crisis puede ser yugulada. Por el contrario, si esta progresa, las neuronas de segundo y tercer orden (trigemino-talámicas y talamocorticales) pueden activarse (sensibilización central), lo que podría llevar a que el paciente presente alodinia. Así, se han descrito cuadros clínicos como: sensibilidad en el cuero cabelludo, dolor facial, de cuello o incluso de las extremidades, que ocurre espontáneamente o en respuesta a estímulos no dolorosos (Ward, 2012). A medida que la duración del ataque aumenta, es más probable que se instaure la sensibilización central; de igual forma, es más probable

que la sensibilización central esté presente en la MC que en la ME (*Ward, 2004; Burstein, 2004; Ashkenazi, 2007*).

1.5.4. Sensibilización Central y Periférica

El término sensibilización central (SC) se utilizó por primera vez por Woolf y colaboradores a finales de los años ochenta, al evidenciar la hiperexcitabilidad de las neuronas de la médula espinal, evocada por una lesión tisular periférica, en un modelo murino (*Woolf et al, 1989*).

Aun no está claro si son necesarios *inputs* periféricos aferentes activos para mantener la SC o si este proceso puede ser autónomo (*Gracely y Schweinhardt, 2015*). Algunos autores defienden que lo más probable es que estén involucrados ambos procesos (*Woolf, 2011; Yunus, 2015*).

La SC se define como un estado de hiper-excitación del sistema nervioso central (SNC) que compromete estructuras a nivel espinal y supra-espinal debido a una amplificación de las señales neuronales que involucra un complejo entramado sináptico y molecular.

Así, se ha descrito que pacientes con dolor de larga duración, presentan con frecuencia, un sistema nociceptivo sensibilizado, donde la conducción de los impulsos nerviosos nociceptivos se encuentra facilitada. En este medio ambiente sensibilizado, un nuevo estímulo puede producir un incremento del dolor y un incremento del área receptiva de dolor. La traducción clínica de estos hallazgos incluye síntomas como hipersensibilidad de la cara o el cuero cabelludo, sensibilidad de los músculos del cuello e hiperalgesia. (*Edvinsson y Krause, 2002; Edvinsson y Uddman, 2005*). Aún no está claro como sucede, pero se cree que está mediado por un incremento de la sensibilidad de los receptores periféricos, una

facilitación de la conducción en las neuronas nociceptivas y/o una reducción de la inhibición de las vías eferentes del control del dolor (*Edvinsson et al, 2012*).

En pacientes con migraña, se ha demostrado que la activación de las neuronas trigemino-vasculares periféricas, secundaria a la vorágine inflamatoria descrita anteriormente (inflamación neurogénica estéril) genera su propio proceso de sensibilización, haciendo que su umbral de respuesta disminuya y que la magnitud de su respuesta se magnifique. A este proceso se le ha denominado sensibilización periférica. Así, estímulos provocados en la duramadre que previamente generaban una respuesta mínima o inexistente, empiezan a generar una respuesta significativa (*Strassman et al, 1996*).

Cuando las neuronas trigemino-vasculares centrales del NTC (con sus correspondientes prolongaciones hasta las neuronas del asta dorsal) y de los núcleos talámicos se sensibilizan, su actividad espontánea aumenta, sus campos receptivos se expanden, y comienzan a responder a la estimulación mecánica y térmica inocua de las áreas de la piel cefálica y extra-cefálica como si estuviesen frente a un estímulo nocivo (sensibilización central) (*Burstein et al, 1998, 2000*). Estos estudios sugieren que la sensibilización que se produce en el asta dorsal, secundaria a agentes inflamatorios produce también hipersensibilidad sensitiva intra y extracraneal (*Edvinsson, 2012*).

Lo anteriormente expuesto sugiere que la sensibilización de las vías centrales puede estar directamente relacionada con el aumento de la nocicepción, especialmente en áreas craneales y cervicales, dada la sensibilización del NTC (*Aguggia et al, 2013*).

1.6. ALGOMETRÍA

1.6.1. Evaluación cuantitativa del dolor

La cuantificación de la experiencia sensorial dolorosa humana es un paso esencial en el entendimiento de los diversos procesos nociceptivos. La evaluación del dolor en humanos mediante test de sensibilidad cuantitativos se ha vuelto más avanzada y brinda la posibilidad de poder aproximar qué vías y mecanismos del dolor están implicados, alterados o afectados.

La importancia atribuida a los métodos que permiten medir la sensibilidad al dolor, así como los problemas de crear una técnica rápida, fácil, económica, segura y reproducible para producir dolor con fines experimentales, puede medirse por los numerosos métodos ideados para determinarla. Ya en 1943, Goetzl y colaboradores encontraron ochenta y dos métodos diferentes, que implicaban la aplicación de estimulación mecánica, química, eléctrica y térmica (*Goetzl et al, 1943*). A partir de esta variedad de métodos, las pruebas mecánicas y térmicas han demostrado ser las más útiles.

La primera aproximación de un método mecánico y objetivo para la evaluación del dolor, la realizó Libman en 1934, mediante su sencillo test del proceso estiloideo, con el que pudo estudiar la representación de la sensibilidad en relación con los síntomas (*Libman, 1934*). Este método consistía básicamente en realizar una presión digital con el pulgar, primero contra la punta de la mastoides, y luego deslizando el dedo hacia adelante empujando contra el proceso estiloideo. Describió que la presión hacia el proceso estiloideo es dolorosa en unos sujetos y en otros no y que podría explicarse por la sensibilización del nervio auricular

mayor. La modificación de este test, daría origen al algómetro de presión.

En 1952 Hardy y colaboradores establecieron con detalle los requisitos de un método adecuado para medir el umbral del dolor. Así, especificaron qué es necesario llevar a cabo una medición controlada y reproducible del estímulo. Además de ser necesarios: un claro y adecuado rango desde el umbral, hasta el techo en la percepción de dolor, que se produzca un daño mínimo al tejido, y que el método sea sencillo. Estos criterios fueron luego expandidos (*Beecher, 1959*) para incluir inicialmente dos más; el primero, la disponibilidad de aplicar el estímulo en un punto del cuerpo donde las variaciones neuro-histológicas individuales sean mínimas y dos, un método de cuantificación de respuestas de estímulo en el tiempo. Finalmente fueron agregados los criterios de fiabilidad y la capacidad de usar un dispositivo sin que el resultado final este influenciado por el investigador (*Merskey, 1974*).

Actualmente existen distintos métodos de estimulación de los nociceptores para provocar dolor experimental que permiten la evaluación cuantitativa de la sensibilidad al dolor del tejido profundo. Los métodos para inducir dolor en los tejidos profundos mediante estímulos fisiológicos (ejercicio intenso o isquemia) se definen como endógenos, mientras que aquellos que implican estímulos externos (estimulación a través de presión o inyección de sustancias algésicas) se clasifican como exógenos (*Svensson y Arendt-Nielsen, 1995*).

La estimulación por presión de los nociceptores en el tejido profundo, aplicada manualmente (algometría de presión) es una técnica validada para la evaluación de la sensibilidad al dolor y ha sido ampliamente utilizada (*Jensen et al, 1986; Chesterton et al 2007*).

1.6.2. Algómetro de presión

Etimológicamente la palabra algómetro viene de las raíces griegas *algos* que significa dolor y *métron* medida. Se tienen registros del uso del algómetro ya desde la época victoriana, para la evaluación de la analgesia en pacientes aquejados de *tabes dorsalis*. El instrumento consistía esencialmente en un cilindro de metal con un resorte interior unido a un émbolo en el que se fijaba una presión calibrada en kilogramos (desde 0 a 10) para medir la fuerza aplicada en la punta. Esta punta acababa de forma redondeada y solía tener un diámetro entre 0 y 5 centímetros (Keele, 1954). El dispositivo se aplica perpendicularmente a una superficie ósea plana, aumentando la presión a una velocidad estándar de 1 kilogramo/segundo.



Figura 4.1. Algómetro estático de presión analógico (modelo Wagner®)

Sensibilidad Mecánica a la Presión en Diferentes Situaciones Clínicas de Migraña

A pesar de los diversos cambios que ha sufrido el algómetro desde entonces, y de la diversidad que podemos encontrar hoy en día, su mecanismo estructural no difiere mucho de los primeros algómetros. Así, en la actualidad podemos encontrar algómetros analógicos (*Figura 4.1*) y algómetros digitales (*Figura 4.2*). Los valores de las mediciones se pueden expresar tanto en pascales ($1 \text{ Pa} = 1 \text{ Newton/metro}^2$) como en Kilogramos/centímetro².



Figura 4.2. Algómetro estático de presión digital (modelo TECH®)

El procedimiento adecuado para la evaluación de la sensibilidad dolorosa en el paciente fue ya puesto de manifiesto por Keele en 1954, quien indicó las condiciones óptimas bajo las cuales se debe realizar la prueba. Inicialmente sugirió que se ha de estandarizar en la medida de lo posible, para disminuir cualquier aprensión por parte del paciente. El ambiente más adecuado es en una consulta, con el paciente recostado con la cabeza cómodamente apoyada en la camilla de evaluación y sin la presencia de una tercera persona. Se debe evitar transmitir ninguna impresión de amenaza para el paciente mediante el instrumento o el procedimiento.

Se ha de utilizar además una secuencia estandarizada para introducir el instrumento y el procedimiento al paciente, donde además se le pide cooperar, transmitiendo lo que siente. Se le explica que sentirá presión, la cual se verá incrementará, y que en el momento en que note la presión como dolorosa debe decir "ahora". Se le instruye específicamente para que no deje que la presión continúe después de que se haya vuelto dolorosa. Finalmente la presión se repite en áreas diferentes hasta que se obtengan lecturas consistentes en tres ocasiones (Keele, 1954).

1.6.3. Determinación de umbrales de dolor a la presión

La estimulación mediante presión reflejará la sensibilidad al dolor tanto de las estructuras superficiales como profundas. Aunque se ha demostrado que los nociceptores del tejido profundo median un componente principal del dolor inducido por la presión durante la algometría de presión (Graven-Nielsen, 2004).

La aplicación sobre la superficie corporal de un estímulo mecánico con un algómetro de presión, estimula principalmente las fibras nociceptivas tipo C de conducción lenta. La presión ejercida es una magnitud de fuerza que puede ser medida y que es definida como la fracción de fuerza por unidad de superficie.

El algómetro permite la determinación del Umbrales de Dolor a la Presión (UDP), lo que representa la mínima cantidad de presión necesaria para que un sujeto perciba una sensación dolorosa cuando dichas fibras son estimuladas (Fischer, 1990). Se ha demostrado que el UDP es un valor fiable para medir umbrales de dolor mecánico en los músculos, incluidos los craneofaciales (Bezov, 2011).

Además, se puede registrar el inicio del dolor local, el inicio del dolor referido y la máxima presión tolerable (test de umbral al dolor y test de tolerancia al dolor, respectivamente). El algómetro se utiliza principalmente para identificar el inicio del dolor local o umbral (*Brown et al, 2000*), que se corresponde con el nivel subjetivo en el cual una sensación de presión que aumenta gradualmente se empieza a percibir como dolorosa.

La determinación del umbral es un indicativo del estado basal del sistema y tiene la ventaja de involucrar un punto fácilmente definido (percepción dolorosa por parte del paciente) que es estable y reproducible en la práctica.

La técnica de uso del algómetro estático no es muy distinta de la descrita por Keele en 1954, así, el algómetro se debe colocar de forma perpendicular al punto que se quiere estudiar, ayudándose con el segundo y el tercer dedo del evaluador para sujetar y estabilizar la sonda. Se realizan tres mediciones en cada uno de los puntos explorados, y se calcula la media aritmética para obtener el UDP.

Estudios previos han utilizado el algómetro manual de presión, para la medición de los UDP, en un gran espectro de patologías, como la artritis (*Wessel, 1995*), el síndrome de dolor miofascial (*Sciotti et al, 2001*), la fibromialgia (*Maquet et al, 2004*), la esclerosis múltiple (*Svendsen et al, 2005*), el síndrome de latigazo cervical (*Sterling et al, 2003*), dolor neuropático (*Rolke et al, 2005*), la enfermedad de Alzheimer (*Cole et al, 2006*), la enfermedad de Parkinson (*Vela et al, 2007*), los trastornos de la articulación temporomandibular (*Fernández de las Peñas et al, 2009*), el síndrome del túnel del carpo (*Fernández de las Peñas et al, 2009*), la epicondialgia (*Fernández-Carnero et al, 2009*), dolor relacionado con enfermedad cerebrovascular (*Tuvesson et al, 2009*), el dolor de hombro (*Hidalgo-Lozano et al, 2010*) o el síndrome de fatiga crónica (*Winger et al, 2014*).

Así también, otros estudios han empleado los UDP como variable en respuesta a un tratamiento. Recientemente se ha utilizado en la evaluación del tratamiento de la disfunción temporomandibular (*Alessandri-Bonetti et al, 2016*).

Por otra parte, aunque el algómetro estático de presión ha evolucionado como herramienta estandarizada que permite evaluar la hiperalgesia mecánica, este presenta algunas limitaciones. Se debe tener en cuenta, que los examinadores deben estar capacitados para obtener reproducibilidad inter-observador (*Reeves et al, 1986; Antonaci et al, 1998; Nussbaum y Downes, 1998; Ohrbach et al, 1998; Persson et al, 2004*). Se ha encontrado que dos examinadores pueden tener una buena concordancia en el umbral promedio de dolor a la presión, pero hay una gran diferencia entre ellos para sujetos individuales (*Nussbaum y Downes, 1998*). Antonaci et al. (1998) hallaron que la fiabilidad inter-observador es buena, pero menor en comparación con la intra-observador, aunque la reproducibilidad intra-observador es excelente.

Otro parámetro que influye en las mediciones de los UDP es el tamaño de la sonda estimulante. Cuando se utilizan sondas pequeñas (0,01-0,49 mm²), existe poco efecto sobre las aferencias en el tejido profundo, activándose principalmente las terminaciones nerviosas intraepidérmicas (*Greenspan y McGillis 1991; Treede et al, 2002*). Cuando se ejerce presión con sondas acolchadas grandes (por ejemplo, 1 cm²), es posible la activación de vías aferentes principalmente profundas (*Treede et al, 2002*). De igual forma, se ha visto que parámetros como la presión y el ángulo de aplicación de presión, afectan la fiabilidad (*Antonaci et al, 1998*).

Finalmente, un factor adicional que se debe considerar con respecto a la variación en la sensibilidad a la presión, es la no uniformidad de la sensibilidad a lo largo de la unidad músculo-esquelética, es decir, la sensibilidad a la presión no es

Sensibilidad Mecánica a la Presión en Diferentes Situaciones Clínicas de Migraña

necesariamente similar en dos sitios diferentes en el mismo músculo. Esto se ha observado tanto en músculos normales como sensibilizados (*Andersen et al, 2006*). Así pues, dado que la algometría de presión se aplica a un área localizada, se requiere realizar varias mediciones en diferentes zonas para poder mapear la sensibilidad a lo largo de un músculo (*Andersen et al, 2006*).

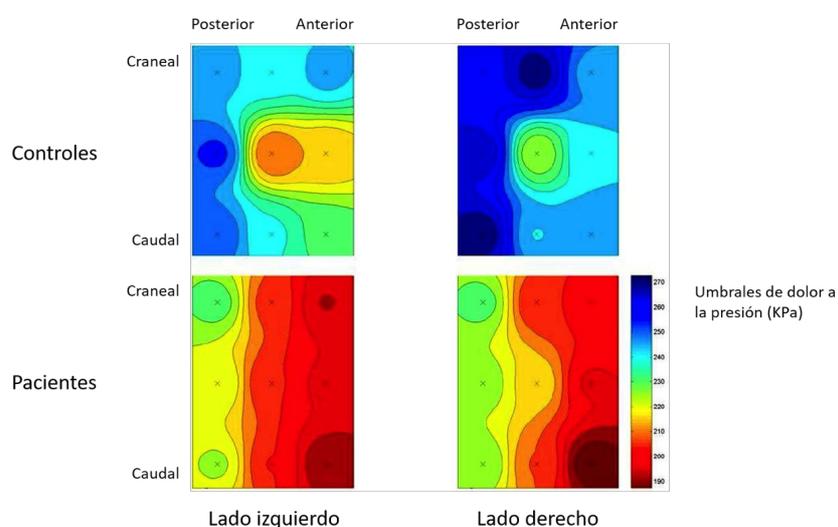


Figura 4.3. Mapa cartográfico de los umbrales de dolor a la presión sobre el músculo temporal en pacientes con cefalea tensional crónica y sujetos control (Tomado de Fernández de las Peñas et al, 2008).

En la última década, se ha desarrollado una técnica de mapeo topográfico, la cual permite obtener mapas de sensibilidad dolorosa a la presión en diversos sitios anatómicos, como la columna vertebral, el cuello, los músculos o la rodilla (*Arent-Nielsen et al, 2010*), utilizándose como herramienta visual que permite evaluar el dolor de forma esquemática, mostrando la heterogeneidad de la sensibilización mecánica en distintas áreas corporales (*Binderup et al, 2010*). Así por ejemplo, en el estudio de la cefalea tensional crónica, estos mapas han revelado un gradiente

anteroposterior de los UDP en el músculo temporal (*Fernández de las Peñas et al, 2008*) (*Figura 4.3*)

1.6.4. Evaluación dinámica del dolor–Algómetro dinámico

Las investigaciones de la última década en torno al dolor, han puesto su foco en el entendimiento del procesamiento desde una perspectiva dinámica. Como se detalló anteriormente, la herramienta más común para la evaluación de la sensibilidad mecánica es la algometría estática de presión, usando el algómetro manual de presión. No obstante, la presión que se ejerce en el sujeto mediante este dispositivo, se aplica en un punto localizado, obteniendo medidas estáticas como el umbral, la tolerancia y la estimación de la magnitud supra-umbral, las cuales representan un resultado estático de la nocicepción en un área focal restringida. Sin embargo, se sabe que la sensibilidad varía dentro de una misma zona, por ejemplo, la región trigeminal (*Fernández de las Peñas et al, 2008*), proporcionando una visión limitada del sistema de procesamiento del dolor. En contraposición, las pruebas dinámicas intentan evocar un curso más complejo de procesamiento del mismo, activando y midiendo la suma temporal y espacial, así como la modulación descendente del dolor (*Arendt-Nielsen y Yarnitsky, 2009*).

Se cree que la disparidad de los UDP en una misma área, es debida a las diferentes concentraciones de nociceptores en dicha región o a lo largo de un mismo músculo. Es bien sabido, que en el dolor neuropático, por ejemplo, la fricción dinámica de la piel (con un cepillo, aplicada a una velocidad y una fuerza dada, sobre una distancia en la piel) es una forma de provocar dolor (alodinia) (*Du*

Jardin et al, 2012; Samuelsson et al, 2011), que no puede evaluarse mediante un estímulo estático aplicado en una posición fija.



Figura 4.4. Algómetro dinámico de presión diseñado por la Universidad de Aalborg.
(Aalborg University, Denmark®).

Así, se ha desarrollado un equipo novedoso, el algómetro dinámico de presión, un dispositivo que utiliza el concepto de aplicar un estímulo de presión móvil a una estructura músculo-esquelética de forma estandarizada y cuantitativa. Esta nueva herramienta es capaz de realizar evaluaciones más dinámicas del dolor músculo-esquelético, lo que proporciona información temporal y espacial adicional sobre las manifestaciones de la hiperalgesia muscular (*Finocchietti et al, 2015*).

La estructura básica del algómetro dinámico consiste en una rueda a través de la cual el evaluador puede aplicar once diferentes rodillos, cada uno con un nivel de fuerza diferente 500 g, 700 g, 850 g, 1350 g, 1550 g, 2200 g, 2500 g,

3100 g, 3350g, 3850g y 5300g. La rueda tiene un diámetro de 35 mm y un ancho de 10 mm, está hecha de un material plástico duro y no emite ningún tipo de sensación térmica. Cada rueda está unida a un mango, con la que se puede aplicar una fuerza específica, que está determinada por un resorte. De esta suerte, se conforma un set de once algómetros dinámicos con los que el experimentador puede aplicar diez fuerzas distintas (*Finocchietti et al, 2015*).

En los últimos años, el Departamento de Ciencia y Tecnología de la Salud, de la Facultad de Medicina en la Universidad de Aalborg (Dinamarca) desarrollo un algómetro dinámico mejorado (Dynamic Roller - Aalborg University, Denmark®), el cual ha sido cedido a nuestro equipo de investigación, para el desarrollo de diferentes estudios relacionados con las cefaleas, incluidos los estudios de la presente tesis (*Figura 4.4*).

1.6.5. Algometría en el estudio de las cefaleas primarias

Diversas condiciones clínicas, incluyendo el dolor craneofacial, presentan característicamente un aumento de la sensibilidad mecánica (*Svensson, 2001*). Se ha descrito que algunas cefaleas primarias muestran una sensibilidad muscular craneofacial asociada (*Drummond, 1987*).

La algometría de presión ha demostrado ser una medida válida y fiable de los UDP en músculos cráneo-cervicales (*Prushansky et al, 2004; Walton et al, 2014*). En los últimos años se ha visto la gran importancia de los estudios algométricos en el estudio y entendimiento de la fisiopatología en las cefaleas. Una revisión reciente pone de manifiesto que entre los años 2004 y 2015 se publicaron 710

artículos que emplearon algometría en la investigación de migraña, cefalea tensional (CT) y cefalea cervicogénica (Castien et al, 2018).

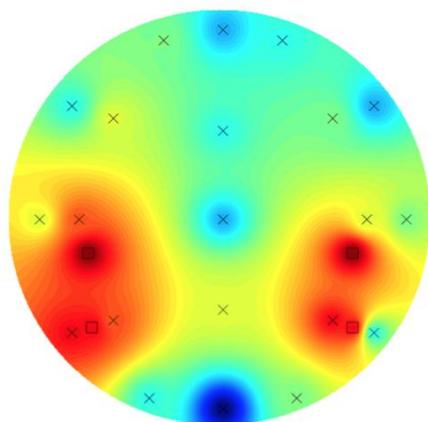


Figura 4.5. Mapa topográfico de los UDP en una cefalea numular multifocal (caso propio). Disminución del UDP (color rojo) en cuatro puntos bien delimitados en los que la paciente refería dolor (Rodríguez C, 2015).

Los estudios de percepción del dolor en pacientes con cefalea que miden la sensibilidad muscular, incluidos UDP, han supuesto un hito en el entendimiento de los mecanismos fisiopatológicos en diferentes tipos de cefaleas. Los UDP representan la sensibilidad de los tejidos y, según el sitio de medición (región cervico-cefálica y/o extra cervico-cefálica) donde estos UDP disminuyen, se cree que reflejan signos de sensibilización del núcleo caudal trigémino-cervical (Bezov et al, 2011; Chen, 2009; Filatova et al, 2008). Se considera que este modelo neurofisiológico de sensibilización del núcleo caudal trigémino-cervical juega un papel importante en la aparición y el mantenimiento de algunas cefaleas crónicas,

Sensibilidad Mecánica a la Presión en Diferentes Situaciones Clínicas de Migraña

como la migraña y la cefalea de tensión crónica (*Bernstein y Burstein, 2012; Fumal y Schoenen, 2008*). En consecuencia, se puede esperar que las personas con cefaleas primarias tengan valores más bajos de UDP en la región cráneo-cervical que los sujetos sanos.

Numerosos estudios llevados a cabo con algometría de presión, han demostrado una disminución de los UDP en otros tipos de cefaleas primarias, entre ellas la cefalea numular (*Fernández de las Peñas et al, 2006*) o la cefalea en racimos (*Fernández de las Peñas et al, 2011*). Por otro lado, con relación al género, se han demostrado diferencias significativas de los UDP, siendo menores en las mujeres, con independencia del músculo explorado o el tipo de cefalea (*Andersen et al, 2015; Castien et al, 2018*). Un estudio concluyó que los UDP en la calota no presentaban diferencias significativas entre pacientes con cefalea numular y controles sanos, excepto en el punto sintomático, donde se observó un descenso de los mismos (*Cuadrado et al, 2010*). Nuestro equipo de trabajo corroboró la presencia de UDP disminuidos en las regiones sintomáticas, en un caso de una paciente con cefalea numular multifocal (*Figura 4.5*) (*Rodríguez et al, 2015*).

Por otra parte, la algometría de presión se ha empleado de forma extensa en el estudio de la CT. Se ha observado que los sujetos con CT crónica y episódica con crisis frecuentes, manifiestan unos UDP más bajos de forma generalizada con respecto a controles sanos, tanto en zonas dependientes de inervación trigeminal (*Abboud et al, 2013*), como en zonas extra-trigeminales (*Palacios-Ceña et al, 2017*). Así mismo, en población infantil se han obtenido similares resultados (*Fernández de las Peñas et al, 2010*).

En un estudio de seguimiento de 12 años, de pacientes con CT episódica, con UDP basales normales, se observó, que aquellos que desarrollaban cefalea tensional crónica, presentaban un descenso significativo de los UDP. Los autores concluyeron que la hiperalgesia podría ser una manifestación secundaria a la cronificación del dolor y no un factor de riesgo (*Buchgreitz et al, 2008*).

1.6.6. Algometría en el estudio de la migraña

Como se reseñó anteriormente, en la búsqueda de una mejor comprensión del origen de la migraña, se han llevado a cabo en los últimos años, un gran número de investigaciones que analizan el comportamiento de los UDP en estos pacientes, mediante el empleo de la algometría de presión. Los resultados que se han obtenido han sido contradictorios, puesto que en algunos estudios se han observado disminución de los UDP en pacientes con migraña en comparación con sujetos sanos (*Kitaj y Klink, 2005; Fernández de las Peñas et al, 2009; Fernández de las Peñas et al, 2010; Grossi et al, 2011; Florencio et al, 2015; Castien et al, 2018*), mientras que otros no encontraron diferencias significativas (*Bovim, 1992; Jensen et al, 1993*).

Las discrepancias entre estos estudios pueden relacionarse con diferentes aspectos. En primer lugar, muchas de estas investigaciones evaluaron los UDP en un único punto estandarizado, y como ya se ha hablado anteriormente, se sabe que la sensibilidad dolorosa a la presión, generada por un estímulo mecánico estático, no está uniformemente distribuida dentro del mismo músculo o entre músculos (*Binderup et al, 2010*) y que hay cambios espaciales en la sensibilidad dolorosa a la presión estática en individuos con migraña en los músculos trapecio (*Fernández de las Peñas et al, 2010*) y temporal (*Fernández de las Peñas et al, 2009*). En segundo

lugar, los estudios realizados hasta la fecha, tampoco han hecho una diferenciación entre la ME o MC. En tercer lugar, los estudios han incluido hasta ahora pacientes con migraña bilateral o alternante y no sujetos con síntomas estrictamente unilaterales (*Kitaj y Klink, 2005; Florencio et al, 2015; Jensen et al, 1993*).

Hasta donde sabemos, ningún estudio ha investigado cambios topográficos de los UDP en toda la calota, en individuos que sufren migraña. En la presente tesis doctoral hemos realizado un estudio sobre este tema, evaluando 21 puntos sobre el cuero cabelludo según el sistema internacional 10/20 de electroencefalografía y agrupando a los pacientes en episódicos/crónicos según la frecuencia de la migraña y en unilaterales/bilaterales según la sintomatología.

Una revisión sistemática publicada en el 2015, concluyó que los UDP son más bajos en pacientes con migraña en comparación con sujetos control, cuando se evalúan los músculos peri-craneales, sin hallarse diferencias significativas entre los pacientes que padecen CT (*Andersen et al, 2015*). Una vez más, no hay evidencia bibliográfica, de estudios que hayan investigado la presencia de sensibilidad mecánica generalizada en sujetos con migraña, diferenciándolos en aquellos que presentan sintomatología episódica o crónica

Por otra parte, el desarrollo de la algometría dinámica de presión ha demostrado que es una herramienta fácil de usar y confiable para la evaluación cuantitativa de aspectos espaciales de la sensibilidad al dolor y que puede proporcionar información complementaria a la algometría de presión estática (*Finocchietti et al, 2015*). La exploración adicional de esta nueva técnica puede ser de ayuda en la comprensión del procesamiento nociceptivo en cefaleas primarias y

Sensibilidad Mecánica a la Presión en Diferentes Situaciones Clínicas de Migraña

sus mecanismos subyacentes. De esta forma se abre un campo de investigación prometedor en el área de las cefaleas.

Hasta la fecha, se ha llevado a cabo un único estudio que ha empleado algometría dinámica en la evaluación de la sensibilidad mecánica dinámica de los tejidos en el área trigeminal en individuos con cefalea primaria, particularmente en CT.

Los autores concluyeron que los umbrales dinámicos de dolor a la presión y los niveles de intensidad del dolor se asociaron con una generalización de la sensibilidad a la presión, independientemente de la frecuencia de las cefaleas. Así, refieren que esta información podría ayudar en el diagnóstico y en el pronóstico de pacientes con CT (*Palacios-Ceña et al, 2017*). Sin embargo, no se han publicado estudios que hayan empleado el algómetro dinámico de presión en la evaluación de sensibilidad mecánica de sujetos que padecen migraña, por lo que la presente tesis profundiza en este tema.

2. JUSTIFICACIÓN

2. JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL

En virtud de lo expuesto anteriormente en el presente trabajo, se evidencia la necesidad y justificación de llevar a cabo de manera sistemática, el estudio de la sensibilidad mecánica cefálica y extra-cefálica en una muestra de gran tamaño, de pacientes con migraña.

Nuestro trabajo tiene como particularidad ser el primero en realizar un estudio cartográfico de los UDP en la totalidad de la calota en sujetos con migraña. Pretendemos determinar si existe un patrón algométrico cefálico y si este se modifica de acuerdo a la presencia o no de migraña, o del lado predominante del dolor. También sería interesante determinar diferencias entre aquellos pacientes con ME y MC. Asimismo, pretendemos estudiar la presencia de sensibilización central en pacientes con migraña, a través de la medición de UDP extra-cefálicos.

Adicionalmente como segunda particularidad, esta tesis presenta el primer estudio realizado empleando un dispositivo como el algómetro dinámico, para la evaluación de la sensibilidad mecánica dinámica, de los tejidos profundos en el área trigeminal, en pacientes con ME y MC. Pretendemos determinar si esta nueva herramienta es eficaz en la diferenciación de un patrón algométrico en migraña crónica y episódica, lo que podría repercutir en su ulterior utilización, como método de evaluación de resultados, de los diferentes tratamientos empleados actualmente en migraña.

3. HIPÓTESIS

3. HIPÓTESIS DE LA TESIS DOCTORAL

1. Los pacientes con migraña podrían presentar patrones característicos de sensibilidad mecánica cefálica, tanto estática como dinámica, comparado con sujetos sin migraña.
2. Los pacientes con migraña crónica podrían mostrar patrones de sensibilidad mecánica cefálica, tanto estática como dinámica, distintos de los pacientes con migraña episódica.
3. Los patrones de sensibilidad mecánica cefálica en los pacientes migrañosos podrían diferir en función de la lateralización del dolor.
4. Los patrones de sensibilidad mecánica cefálica en pacientes migrañosos podrían ser diferentes en función de la presencia de trastornos del ánimo.
5. Los pacientes con migraña podrían mostrar patrones de sensibilidad mecánica generalizada distintos de los sujetos control sanos.
6. Los patrones de sensibilidad mecánica generalizada en pacientes migrañosos podrían ser diferentes en función de la situación clínica de la migraña.
7. Los patrones de sensibilidad mecánica generalizada en sujetos con migraña podrían ser diferentes en función de la lateralización del dolor.
8. Los patrones de sensibilidad mecánica generalizada en pacientes con migraña podrían diferir en función de la presencia de trastornos del ánimo.
9. El algómetro dinámico podría ser una herramienta válida para el estudio de la sensibilidad mecánica en tejidos profundos en pacientes con migraña.
10. El algómetro dinámico podría ser eficaz en la diferenciación de los patrones de sensibilidad mecánica en pacientes con migraña episódica o crónica.

4. OBJETIVOS

4. OBJETIVOS DE LA TESIS DOCTORAL

4.1. Objetivos primarios

1. Comparar la sensibilidad mecánica cefálica estática entre sujetos con migraña y una población control sin cefalea.
2. Elaborar y comparar mapas topográficos de sensibilidad mecánica cefálica en pacientes con migraña y controles sanos.
3. Comparar la sensibilidad mecánica generalizada entre sujetos con migraña y una población control sin cefalea.
4. Comparar la sensibilidad mecánica cefálica dinámica entre sujetos con migraña y una población control.
5. Validar el algómetro dinámico como una herramienta eficaz para el estudio de la sensibilidad mecánica en tejidos profundos en pacientes con migraña.

4.2. Objetivos secundarios

1. Evaluar las diferencias de la sensibilidad mecánica cefálica estática entre pacientes con migraña crónica y migraña episódica.
2. Evaluar la sensibilidad mecánica cefálica estática en función de la lateralidad del dolor migrañoso.
3. Evaluar la sensibilidad mecánica cefálica estática en función de la presencia de trastornos del ánimo.
4. Evaluar las diferencias de la sensibilidad mecánica generalizada entre pacientes con migraña crónica y migraña episódica.

Sensibilidad Mecánica a la Presión en Diferentes Situaciones Clínicas de Migraña

5. Evaluar la sensibilidad mecánica generalizada en función de la lateralidad del dolor.
6. Evaluar la sensibilidad mecánica generalizada en función de la presencia de trastornos del ánimo.
7. Comparar la sensibilidad mecánica cefálica dinámica entre pacientes con migraña crónica y migraña episódica.

5. MÉTODOS

5.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio transversal, de casos y controles.

Población de estudio: Pacientes atendidos por primera vez en la Unidad de Cefaleas del Servicio de Neurología del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

El diagnóstico de migraña se llevó a cabo de acuerdo con la Edición vigente de la Clasificación Internacional de Cefaleas, por un mismo neurólogo.

Los pacientes atendidos en esta Unidad de Cefaleas pueden ser remitidos desde Atención Primaria, la Consulta General de Neurología u otras especialidades. El periodo de inclusión fue de Agosto de 2015 a Mayo de 2016.

Reclutamiento y Muestreo: Se realizó un muestreo probabilístico por conveniencia, invitándose a participar a todos aquellos pacientes que cumplieran los criterios de inclusión/exclusión.

El proyecto fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (código PI 15/274) (*Anexo III*).

5.2. ELEGIBILIDAD

5.2.1. Criterios de inclusión

- Edad comprendida entre los 18 y los 65 años.
- Diagnóstico de ME o MC de acuerdo con los criterios de versión vigente de la Clasificación Internacional de Cefaleas.
- Los pacientes dieron su consentimiento firmado por escrito.

5.2.2. Criterios de exclusión

- Edad < 18 años o > de 65 años.
- Antecedentes de otras cefaleas primarias o secundarias.
- Historia de dolor cervical.
- Antecedentes de traumatismo craneo-encefálico o cervical.
- Antecedentes de enfermedades psiquiátricas graves (p. ej. cuadros psicóticos, depresión mayor).
- Indicación reciente, en el último mes, de psicofármacos.
- Embarazo.
- Abuso de alcohol o consumo de drogas.
- Enfermedades sistémicas concomitantes (p. ej. enfermedad neoplásica no controlada, lupus eritematoso, artritis reumatoide).
- Diagnóstico de fibromialgia.
- Tratamiento previo con toxina botulínica o bloqueo anestésico en los últimos 3 meses.
- Neuroimagen con alteraciones de relevancia clínica.
- Incapacidad de entender y cumplimentar un consentimiento informado, o de llevar a cabo un registro adecuado de las cefaleas.

No analizamos pacientes con migraña episódica de alta frecuencia (entre 10 y 14 días de cefalea al mes). Aunque podrían clasificarse como ME de acuerdo con la Clasificación Internacional de Cefaleas, y dadas las dudas mostradas por algunos autores sobre si son pacientes más cercanos fisiopatológicamente a la MC, hemos decidido evitar su inclusión (*Serrano et al, 2017*).

5.3. SELECCIÓN DE LOS CONTROLES

Los sujetos control fueron seleccionados entre los acompañantes asintomáticos de los pacientes que acudieron a la consulta de cefaleas. Además, consideramos sujetos asintomáticos entre la población de estudiantes y residentes. La selección de los controles se realizó pareada con los pacientes migrañosos.

El mismo neurólogo que seleccionaba los pacientes, se aseguraba mediante una breve entrevista clínica, de que los controles no padecían cefaleas primarias.

Los criterios de exclusión para el reclutamiento de los sujetos control, fueron los mismos que para el grupo de sujetos con migraña.

5.4. VARIABLES DEL ESTUDIO

5.4.1. Variables demográficas y clínicas basales

- Edad (años)
- Sexo
- Lateralización dolor (predominantemente izquierdo o derecho, bilateral).
- Tiempo transcurrido desde el inicio de la migraña (años).
- Frecuencia de la migraña (días/mes).
- Intensidad de los ataques de migraña (escala numérica de 0 a 10 en la que 0: ausencia de dolor y 10: peor dolor imaginable).
- Historia familiar de migraña.
- Medicación sintomática aguda y profiláctica utilizadas.

5.5. REALIZACIÓN DE LA ALGOMETRIA

El estudio algométrico se realizó inmediatamente tras la visita clínica o en un segundo momento de acuerdo con la disponibilidad del paciente. Se utilizó siempre la misma sala y en horario de mañana. Todos los estudios algométricos fueron realizados por la autora de la tesis doctoral, de forma que se evita un posible sesgo inter-observador

5.5.1. Umbrales de dolor a la presión: algometría estática

Para la determinación de los UDP se empleó un algómetro estático de presión analógico de Fisher (Pain Diagnosis and Treatment Inc., Great Neck, NY, USA). Este dispositivo está formado por una sonda con un extremo de goma y forma circular de 1 centímetro de diámetro, conectado un disco circular al que se transmite la presión que ofrece una medida de presión con un rango de valores de 0-10 kg/cm² y una precisión de 100 g (o, en libras, 20Lb x 25lb).

En primer lugar, se localizaron 21 puntos distribuidos sobre todo el cuero cabelludo (*Figura 5*). Las localizaciones y nomenclatura de estos puntos se basaron en las posiciones estandarizadas del sistema internacional 10/20 y 10/10 para la realización de electroencefalogramas. Se marcaron 8 puntos en la izquierda (Fp1, F3, F7, C3, T3, P3, T5 y O1), 8 puntos en la derecha (Fp2, F4, F8, C4, T4, P4, T6, O2) y 5 puntos en la curva media sagital (Fpz, Fz, Cz, Pz y Oz).

Aunque este sistema se diseñó originalmente para el análisis de la actividad cerebral y no para la evaluación de la sensibilización somatotópica, se ha utilizado previamente en pacientes con cefalea numular con buenos resultados (*Cuadrado et al, 2010*). Se calculó el UDP en cada uno de los puntos (*Figura 6*).

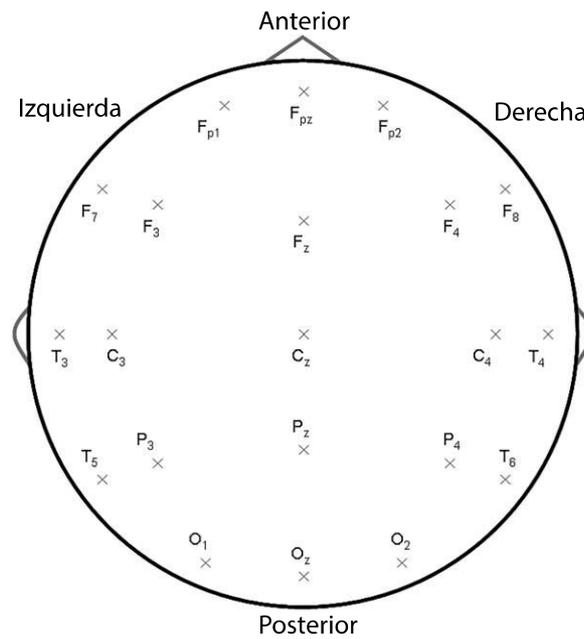


Figura 5. Puntos de referencia para la medición de los umbrales de dolor a la presión (UDP). Su ubicación y nomenclatura se basaron en el Sistema Internacional 10/20 para el registro de electroencefalogramas (EEG).



Figura 6. Realización de la algometría estática en la calota.

Sensibilidad Mecánica a la Presión en Diferentes Situaciones Clínicas de Migraña

De igual forma se localizaron 8 puntos adicionales, repartidos por todo el cuerpo, de forma que se midieron los UDP en 2 puntos derecho e izquierdo en: zona temporal, articulación cigapofisaria C5-C6 (*Figura 7*), segundo metacarpiano (*Figura 8*) y tibial anterior (*Figura 9*). La investigadora marcó todos estos puntos con un rotulador dermatográfico.



Figura 7. Realización de la algometría estática en la articulación cigapofisaria C5-C6.

El algómetro se calibró antes de la recolección de datos. El orden de evaluación de los puntos fue aleatorizado, en conocimiento por la investigadora pero no por el paciente (simple ciego). La presión se aplicó perpendicularmente a cada punto marcado en la piel del cuero cabelludo (*Figura 6*) y de las regiones extra-cefálicas (*Figuras 7-9*) a una velocidad aproximada de $\sim 1 \text{ kg/cm}^2/\text{s}$. Las mediciones se repitieron siempre tres veces no consecutivas en cada punto, con un intervalo de tiempo de 30 segundos entre cada una, para evitar la sumación temporal (*Nie et al,*

2005). Posteriormente se calculó la media aritmética de los tres valores obtenidos, y se convirtieron a kPa para su análisis ulterior.



Figura 8. Realización de la algometría estática en espacio segundo metacarpiano.

La evaluación se llevó a cabo, cómo ya hemos comentado, siempre por la misma investigadora, en la misma sala y en horario de mañana, condiciones comparables de un día a otro. Para llevar a cabo el estudio, debían haber transcurrido al menos 24 horas desde el último ataque de dolor migrañoso, para evitar la alodinia relacionada con el ataque agudo de migraña. No se realizó ningún cambio en el tratamiento de los pacientes. Se informó a los participantes que la evaluación era para determinar el umbral del dolor y no la tolerancia al dolor; por lo tanto, se les pidió que señalaran tan pronto como sintieran dolor por primera vez. Todos los

Sensibilidad Mecánica a la Presión en Diferentes Situaciones Clínicas de Migraña

participantes se familiarizaron con una primera evaluación en los extensores de la muñeca de la mano derecha.

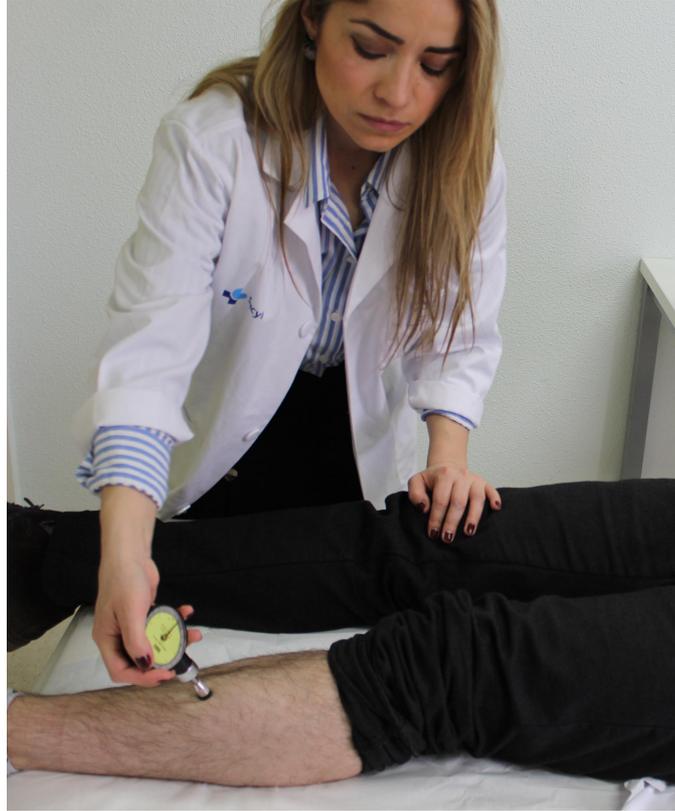


Figura 9. Realización de la algometría estática en musculo tibial anterior.

En el cuero cabelludo, se generaron mapas topográficos de la sensibilidad al dolor por presión, utilizando el UDP promediado de cada ubicación. Se utilizó una interpolación ponderada por distancia inversa para obtener una representación gráfica tridimensional de la distribución del dolor a la presión (*Shepard, 1968*). La interpolación ponderada por distancia inversa consiste en calcular el UDP en las ubicaciones desconocidas mediante el uso de puntajes medios de los valores y ubicaciones conocidas de UDP.

5.5.2. Umbrales de dolor a la presión: algometría dinámica

Para la evaluación de los UDPD se empleó un algómetro dinámico, también llamado Roller (Aalborg University®, Denmark). Este dispositivo está formado por una rueda de plástico duro de 35 mm de diámetro y 10 mm de ancho, unida a un mango, con un nivel de carga fijo de 500 g, 700g, 850g, 1350g, 2200g, 2500g, 3100g, 3500g, 3850g, y 5300g, conformando así un set de 11 rodillos.

Para llevar a cabo la medición, la investigadora mantuvo una presión constante con el rodillo sobre el músculo temporal, mientras lo movía a una velocidad de aproximadamente 0,5cm/s. La trayectoria del rodillo fue de alrededor de 60 mm aproximadamente, cruzando el músculo temporal desde la parte anterior a la posterior, con un área total estimulada dinámicamente de 10 x 60 mm (*Figura 10*).

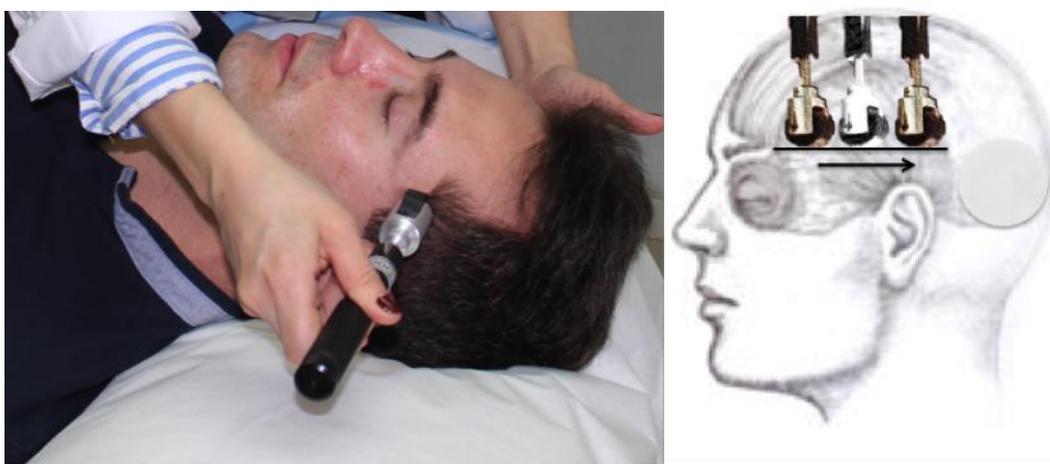


Figura 10. Evaluación de la sensibilidad mecánica dinámica en músculo temporal

La evaluación se repitió 2 veces en cada lado de la cabeza (músculo temporal derecho e izquierdo), La segunda estimulación se realizó una vez que desapareció la molestia o dolor producido por la primera estimulación.

El nivel de carga del rodillo donde la presión dinámica se percibió por primera vez como dolorosa se definió como el UDPD. Además, se pidió a los sujetos que determinaran la intensidad del dolor percibida en el nivel de UDPD (dolor evocado por el rodillo) mientras el rodillo se movía sobre el músculo temporal en una escala numérica de dolor de 10 puntos (END, 0: sin dolor, 10 : dolor máximo).

5.6. NIVELES DE ANSIEDAD Y DEPRESIÓN

Tras la evaluación clínica de cada paciente, y antes de la realización de los estudios algométricos, se administró el cuestionario de la Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HADS, de sus siglas en inglés) en cada paciente. El HADS consta de 14 ítems calificados en una escala Likert de 4 puntos que van de 0 a 3 puntos para evaluar los síntomas de ansiedad (HADS-A) y depresión (HADS-D). El ámbito de aplicación de la escala es durante la semana previa (*Zigmond y Snaith, 1983*). Los 14 ítems se clasifican en 7 (los impares) que evalúan la presencia de ansiedad y 7 (los pares) que lo hacen con la depresión. De esta forma hay una puntuación para cada una de las dos escalas, HADS-ansiedad y HADS-depresión, considerándose 10 el punto de corte para ambas. Este cuestionario se considera confiable y válido para evaluar la ansiedad (α de Cronbach: 0,83) y la depresión (α de Cronbach: 0,82) (*Bjelland et al, 2002*). En pacientes con cefalea, el HADS también mostró buena consistencia interna (α de Cronbach: 0,84) (*Juang et al, 1999*). Nosotros utilizamos la versión en español del HADS, que también mostró una alta consistencia interna (α de Cronbach: 0,86) (*Quintana et al, 2003*) (*Anexo I*).

5.7. CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL

La determinación del tamaño de la muestra se basó en la detección de un tamaño de efecto moderado-grande de 0,7 entre los grupos de sujetos con migraña y los grupos de sujetos sanos, una prueba de dos colas, con un nivel alfa (α) de 0,05 y una potencia deseada (β) de 90%. Esto generó un tamaño de muestra de 42 participantes por grupo. Para detectar un tamaño de efecto moderado de 0,5 entre la migraña episódica y crónica, el tamaño de la muestra se estimó en al menos 75 en cada grupo de migraña.

5.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se analizaron con el paquete estadístico SPSS (versión 21.0). Los resultados se expresan como medias, desviaciones estándar (DE) o intervalos de confianza del 95% (IC del 95%). Se verificó una distribución normal de los datos mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se aplicó un ANCOVA multinivel de efecto mixto para detectar diferencias en los UDP con el punto (Fp1; O1; Fp2 ...) y el lado estudiado (izquierda, derecha, bilateral) como factores intra sujeto, grupo (ME, MC, o controles) como factor inter sujeto y género y puntajes de depresión y/o ansiedad como covariables. Las comparaciones *post hoc* se realizaron con la prueba de Bonferroni. Finalmente, se utilizó la prueba de rho (r_s) de Spearman para analizar la asociación entre variables clínicas relacionadas con síntomas clínicos y UDP. El análisis estadístico se realizó con un IC del 95%. Un valor $P < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

5.9. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

Los procedimientos para la ejecución de este estudio siguieron los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos de la Declaración de Helsinki, adoptada por la 18ª Asamblea General de la Asociación Médica Mundial (Rickham *et al*, *World Medical Association*, 1964), y revisada por última vez en la 64ª Asamblea General de la misma asociación en Fortaleza, Brasil (*World Medical Association*, 2013).

Antes de ser incluidos en el estudio, todos los pacientes fueron informados sobre los procedimientos y la finalidad del estudio, y otorgaron libremente su consentimiento por escrito (*Anexo II*). Los resultados se registraron en una base de datos (Sistema de Gestión de Información (SGDI), salvaguardando en todo momento los datos personales de las pacientes, conforme a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal.

Adicionalmente, el Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital Clínico Universitario de Valladolid sometió a evaluación y aprobó el diseño del estudio, antes de su puesta en marcha (PI 15/274) (*Anexo III*).

6. RESULTADOS

6.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS

De un total de 193 sujetos con diagnóstico de migraña que accedieron a participar en el estudio, se excluyeron 50 por las siguientes razones: 30 por antecedentes de otro tipo de cefalea primaria, 13 por trauma cefálico o cervical previo y 7 por embarazo. Finalmente, se incluyeron un total de 143 pacientes con migraña. Adicionalmente, se incluyeron un total de 42 controles sanos sin historia de cefalea. La *Tabla 2.1* muestra los datos demográficos de cada grupo.

Tabla 2.1. Características Demográficas de Pacientes con Migraña y Controles Sanos

	Migraña (n= 143)	Controles Sanos (n= 42)	
	Media \pm DE	Media \pm DE	p-valor
Edad (años)	38,9 \pm 12,1	36,3 \pm 15,1	0,294
Genero (hombre/mujer)	19 (13%) / 124 (86,7%)	17 (40,5%) / 25 (59,5%)	

De los 142 sujetos con migraña reclutados, 70 (49,3%) cumplían criterios de ME, de los cuales 62 eran mujeres (88,6%) y 8 hombres (11,4%). Los 72 (50,7%) restantes cumplieron criterios de MC, 62 mujeres (84,9%) y 11 hombres (15,1%). No se observaron diferencias significativas en las variables clínicas y demográficas entre los grupos según el tipo de migraña, a excepción de la ansiedad (tabla 2,3) donde los individuos con MC mostraron niveles más altos de ansiedad que los

sujetos con ME. Las *tablas 2.2-2.3* resumen las características demográficas y clínicas de cada grupo según el tipo de migraña.

Tabla 2.2. Características Clínicas y Demográficas de los Pacientes con Migraña Episódica y Migraña Crónica

	Migraña episódica (n=70)	Migraña crónica (n= 72)
	Media ± DE	Media ± DE
Edad (años)	36,1 ± 11,3	42,4 ± 11,1
Genero (hombre/mujer)	8 (11,4%) / 62 (88,6%)	11 (15,1%) / 62 (84,9%)
Características de la migraña		
Tiempo (años) de migraña	13,8 ± 11,2	21,1 ± 14,3
Duración (horas/ataque)	19,1 ± 21,2	24,4 ± 24,9
Intensidad (END)	6,7 ± 1,2	7,1 ± 1,6

END: Escala numérica dolor. Entre 0: no dolor y 10: el peor dolor imaginable

Tabla 2.3. Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HADS) en los Pacientes con Migraña Episódica y Migraña Crónica.

	Migraña episódica (n= 53)		Migraña crónica (n= 56)		p-valor
	Media \pm DE	% >10	Media \pm DE	% >10	
Ansiedad (0-21)*	7,0 \pm 3,6	18,9	9,1 \pm 4,1	28,6	0,001
Depresión (0-21)	3,1 \pm 3,2	5,7	4,5 \pm 3,7	7,1	0,660

* Diferencias significativas entre pacientes con migraña episódica y crónica (P <0,001).

6.2. MAPAS TOPOGRÁFICOS DE SENSIBILIDAD MECÁNICA

El modelo mixto ANCOVA reveló diferencias significativas en los UDP entre los puntos evaluados (F=55,674; P<0,001) y los grupos (F=5,316; P=0,006), pero no entre lados (F=0,880; P=0,417). No se observaron interacciones estadísticamente significativas entre Grupos x Lados x Puntos (F=1,270; P= 0,283), ni efectos significativos de género (F=0,897; P=0,656), depresión (F=1,109; P=0,202), o ansiedad (F=0,981; F=0,569).

Las comparaciones post hoc evidenciaron:

- UDP más bajos en sujetos con migraña comparados con el grupo control, en todos los puntos evaluados (P<0,001) (Tabla 2.4 - Figura 11).
- No se encontraron diferencias significativas entre los sujetos con MC y ME (P>0,335), excepto para los puntos Fp1 (P=0,045) y Fp2 (P=0,017): los

Sensibilidad Mecánica a la Presión en Diferentes Situaciones Clínicas de Migraña

sujetos con migraña crónica mostraron menores UDP en los puntos fronto-temporales que aquellos con migraña episódica (Tabla 2.5 - Figura 12).

- No se encontraron diferencias significativas entre sujetos que presentaban migraña bilateral o unilateral (todos, $P > 0,417$) (Tabla 2.6 - Figura 13).

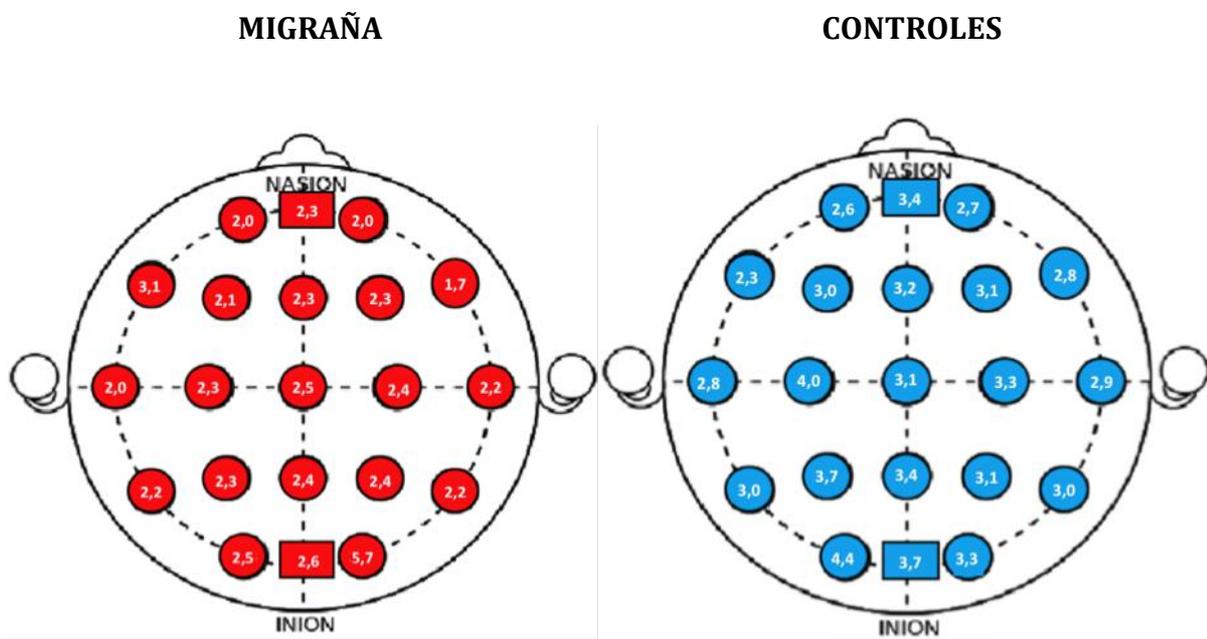
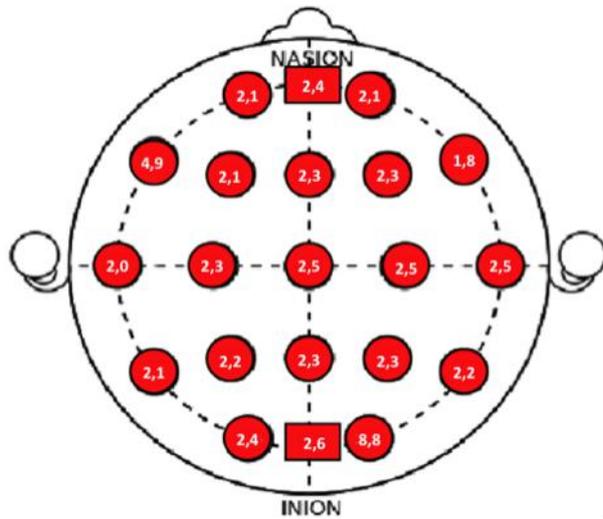


Figura 11. Representación del sistema internacional 10-20 para el registro de EEG, con la media obtenida en cada punto, en pacientes con migraña y controles sanos (presión medida en kilogramos).

MIGRAÑA EPISÓDICA



MIGRAÑA CRÓNICA

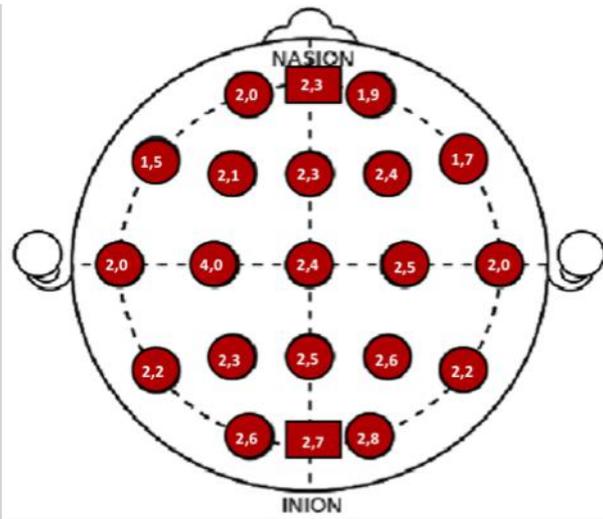
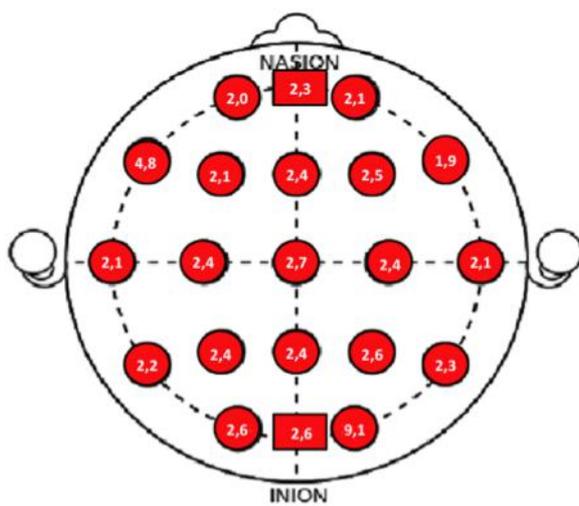


Figura 12. Representación del sistema internacional 10-20 para el registro de EEG, de la media obtenida en cada punto, en pacientes con migraña episódica y migraña crónica (presión medida en kilogramos).

UNILATERAL



BILATERAL

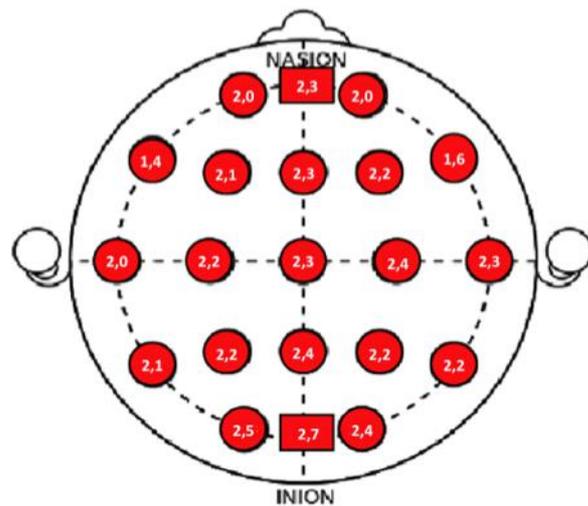


Figura 13. Representación del sistema internacional 10-20 para el registro de EEG, de la media obtenida en cada punto, en pacientes con migraña de presentación unilateral y bilateral (presión medida en kilogramos).

Sensibilidad Mecánica a la Presión en Diferentes Situaciones Clínicas de Migraña

La *Figura 14* muestra los mapas topográficos de la sensibilidad dolorosa a la presión en sujetos con ME, MC y controles sanos, mientras que la *Figura 15* representa topográficamente la sensibilidad dolorosa a la presión según el lado de los síntomas. Se encontró un gradiente antero-posterior de forma bilateral, donde los UDP con valores más bajos se localizaron en las regiones frontales y los UDP con valores más altos en las áreas occipitales, en todos los grupos ($P < 0,001$). No se observaron asociaciones significativas entre los mapas de sensibilidad dolorosa a la presión y ninguna de las características clínicas del dolor migrañoso (todas, $P > 0,108$).

Tabla 2.4. Umbrales de Dolor a la Presión Sobre Cada Punto Evaluado en Pacientes con Migraña y Controles Sanos.

	Migraña (n = 143)	Controles (n = 40)	p-valor
Lado Izquierdo			
Fp1	2,06 ± 0,9	2,66 ± 0,8	<0,001
F7	2,12 ± 0,9	2,35 ± 0,8	<0,001
F3	2,17 ± 1,0	3,03 ± 1,0	<0,001
T3	2,07 ± 1,2	2,81 ± 0,9	<0,001
C3	2,33 ± 1,0	3,18 ± 1,2	<0,001
P3	2,30 ± 1,0	3,12 ± 1,1	<0,001
T5	2,20 ± 1,0	3,01 ± 0,9	<0,001
O1	2,57 ± 1,5	3,37 ± 1,3	<0,001
Línea Media			
Fpz	2,37 ± 1,3	3,42 ± 1,1	<0,001
Fz	2,37 ± 1,1	3,23 ± 1,0	<0,001
Cz	2,50 ± 2,0	3,12 ± 1,1	<0,001
Pz	2,46 ± 1,4	3,44 ± 1,2	<0,001
Oz	2,67 ± 1,2	3,70 ± 1,2	<0,001
Lado Derecho			
Fp2	2,09 ± 0,8	2,75 ± 0,9	<0,001
F8	1,79 ± 1,4	2,84 ± 3,0	<0,001
F4	2,38 ± 1,8	3,17 ± 0,9	<0,001
T4	2,26 ± 2,1	2,92 ± 0,9	<0,001
C4	2,45 ± 1,1	3,38 ± 1,0	<0,001
P4	2,41 ± 1,6	3,13 ± 0,9	<0,001
T6	2,27 ± 1,0	3,08 ± 1,0	<0,001
O2	2,58 ± 1,1	3,30 ± 1,1	<0,001

Tabla 2.5. Umbrales de Dolor a la Presión Sobre Cada Punto Evaluado en Pacientes con Migraña Episódica y Migraña Crónica.

	Episódica (n = 86)	Crónica (n = 76)
	Lado Izquierdo	
Fp1*	2,11 ± 0,8	1,72 ± 1,0
F7	1,60 ± 0,8	1,51 ± 1,0
F3	2,16 ± 0,9	2,18 ± 1,1
T3	2,09 ± 0,9	2,06 ± 1,3
C3	2,30 ± 1,0	2,08 ± 1,1
P3	2,29 ± 0,9	2,31 ± 1,2
T5	2,18 ± 0,9	2,21 ± 1,0
O1	2,47 ± 1,1	2,66 ± 1,3
	Línea Media	
Fpz	2,43 ± 1,1	2,32 ± 1,4
Fz	2,36 ± 1,0	2,37 ± 1,2
Cz	2,58 ± 1,6	2,42 ± 1,1
Pz	2,35 ± 1,1	2,57 ± 1,6
Oz	2,67 ± 1,1	2,76 ± 1,3
	Lado Derecho	
Fp2*	2,19 ± 0,8	1,79 ± 0,9
F8	1,88 ± 1,8	1,70 ± 0,9
F4	2,32 ± 1,0	2,43 ± 2,3
T4	2,51 ± 1,8	2,02 ± 1,2
C4	2,56 ± 0,9	2,50 ± 1,3
P4	2,30 ± 2,0	2,26 ± 1,1
T6	2,28 ± 0,9	2,27 ± 1,1
O2	2,47 ± 1,5	2,27 ± 1,1

Tabla 2.6. Umbrales de Dolor a la Presión Sobre Cada Punto Evaluado en Pacientes con Migraña de presentación Unilateral y Bilateral.

	Unilateral (n = 71)	Bilateral (n = 69)
Lado Izquierdo		
Fp1	2,08 ± 1,0	2,00 ± 0,8
F7	1,51 ± 0,7	1,40 ± 0,8
F3	2,19 ± 1,1	2,15 ± 0,9
T3	2,12 ± 1,2	2,03 ± 1,2
C3	2,41 ± 1,1	2,27 ± 0,9
P3	2,41 ± 1,2	2,21 ± 0,9
T5	2,28 ± 1,1	2,12 ± 0,9
O1	2,63 ± 1,8	2,50 ± 1,1
Línea Media		
Fpz	2,36 ± 1,4	2,39 ± 1,1
Fz	2,44 ± 1,2	2,32 ± 1,0
Cz	2,71 ± 2,6	2,30 ± 0,9
Pz	2,46 ± 1,4	2,49 ± 1,4
Oz	2,65 ± 1,3	2,72 ± 1,1
Lado Derecho		
Fp2	2,11 ± 1,0	2,05 ± 0,7
F8	1,93 ± 1,9	1,64 ± 0,7
F4	2,54 ± 2,4	2,23 ± 1,0
T4	2,17 ± 1,1	2,37 ± 2,9
C4	2,48 ± 1,3	2,43 ± 1,0
P4	2,62 ± 2,1	2,22 ± 0,9
T6	2,33 ± 1,1	2,25 ± 0,9
O2	2,33 ± 1,2	2,49 ± 1,0

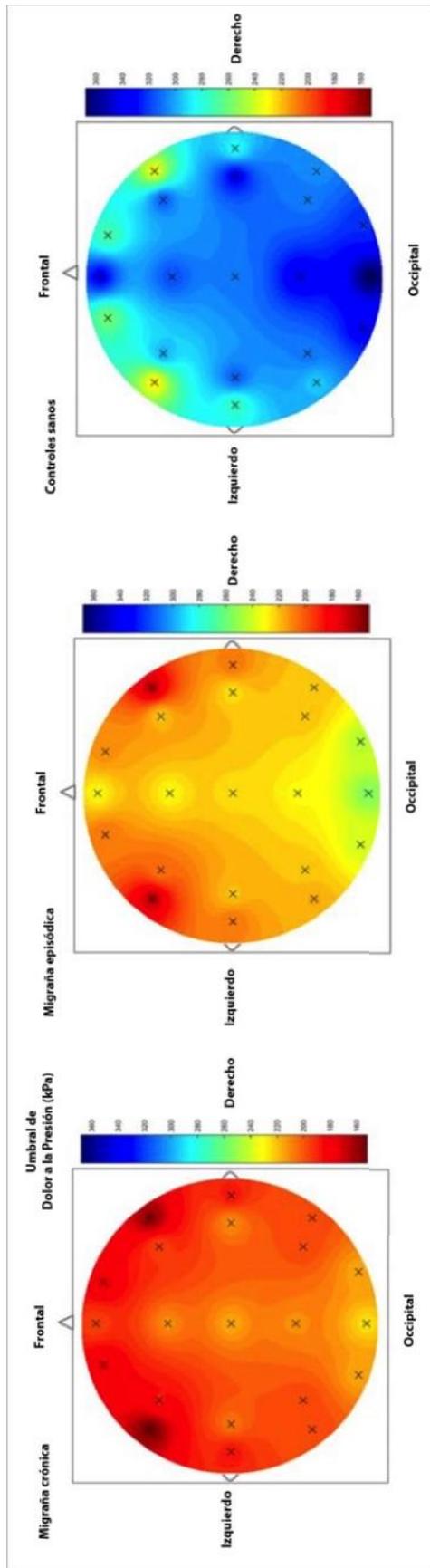


Figura 14. Mapas topográficos de la sensibilidad dolorosa a la presión en los grupos de pacientes con migraña crónica (izquierda), migraña episódica (centro) y controles sanos (derecha). La "X" representa la localización de los puntos donde se midieron los umbrales de dolor a la presión (Cortesía Dr. Madeleine y Arendt-Nielsen, Universidad de Aalborg Dinamarca).

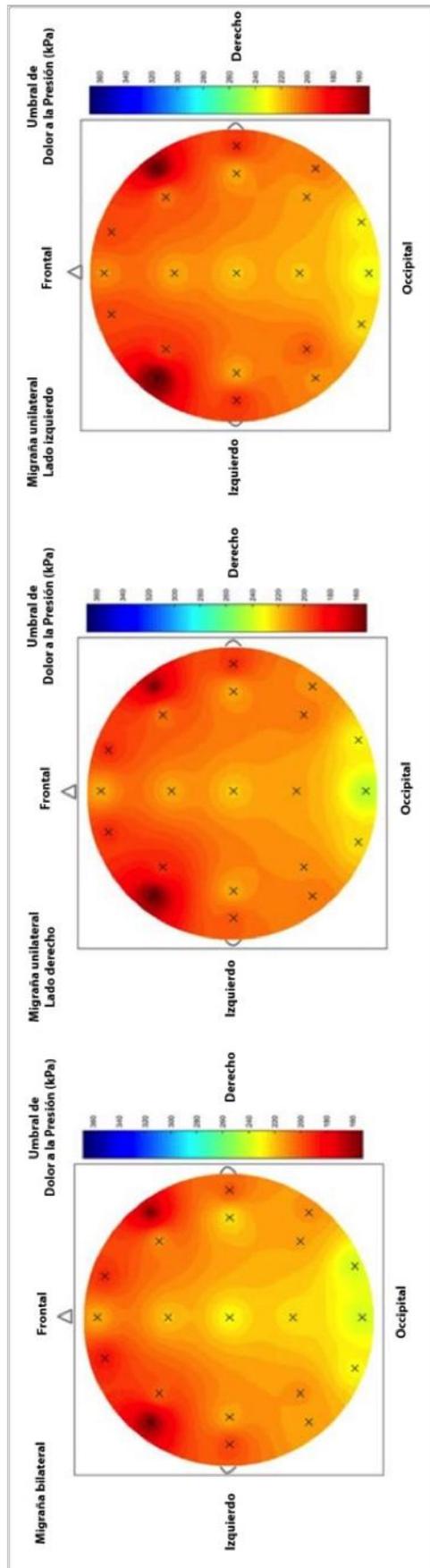


Figura 15. Mapas topográficos de la sensibilidad dolorosa a la presión en los grupos de pacientes con migraña bilateral (izquierda), migraña estrictamente unilateral en el lado derecho (centro) y migraña estrictamente unilateral en la lado izquierdo (derecha). La "X" representa la localización de los puntos donde se midieron los umbrales de dolor a la presión (Cortesía Dr. Madeleine y Arendt-Nielsen, Universidad de Aalborg Dinamarca).

6.3. SENSIBILIDAD MECÁNICA TRIGEMINO-CERVICAL

El ANCOVA encontró diferencias significativas de los UDP entre grupos, pero no entre lados, en ambos músculos temporales (grupo: $F=37,279$, $P<0,001$; lado: $F=1,664$, $P=0,298$) y articulación cigapofisaria C5/C6 (grupo: $F=35,707$, $P<0,001$; lado: $F=2,472$, $P=0,163$). No se encontró interacción significativa entre el grupo y el lado (músculo temporal: $F=0,019$, $P=0,981$; C5/C6: $F=0,163$, $P=0,850$). El análisis post hoc reveló que ambos grupos de pacientes con migraña mostraron UDP más bajos, de forma bilateral, que los controles sanos ($P<0,001$).

No se encontraron diferencias significativas entre los pacientes con migraña crónica y episódica ($P = 0.919$). Adicionalmente, los UDP del área trigémino-cervical no se encontraron influenciados por los niveles de depresión (músculo temporal: $F=1,014$, $P=0,316$; C5/C6: $F=0,556$, $P=0,458$) o de ansiedad (músculo temporal: $F=0,047$, $P = 0,828$; C5/C6: $F=0,003$, $P=0,954$).

6.4. SENSIBILIDAD MECÁNICA EXTRA-TRIGEMINAL

El ANCOVA mostró diferencias significativas de los UDP entre grupos, pero no entre lados, en el segundo metacarpiano (grupo: $F=24,853$, $P<0,001$; lado: $F= 0,001$, $P=0,994$) y en el músculo tibial anterior (grupo: $F=52,301$, $P<0,001$; lado: $F= 0,741$, $P=0,390$). De igual forma no se encontró interacción significativa entre el grupo y lado (segundo metacarpiano: $F=0,036$, $P=0,965$; tibial anterior: $F=1,070$, $P=0,334$). El análisis post hoc evidenció que ambos grupos de pacientes con migraña mostraron UDP bilaterales más bajos que los controles sanos ($P<0,001$), pero sin diferencias entre pacientes con migraña episódica y crónica ($P>0,919$).

Sensibilidad Mecánica a la Presión en Diferentes Situaciones Clínicas de Migraña

La sensibilidad dolorosa por presión en áreas extra-trigeminales tampoco se encontró influenciada por la depresión (segundo metacarpiano: $F=0,713$, $P=0,400$; músculo tibial anterior: $F=0,143$, $P=0,706$), o ansiedad (segundo metacarpiano: $F=0,017$, $P=0,897$; músculo tibial anterior: $F=0,640$, $P=0,425$).

La *tabla 2.7* y las *figuras 16-18* representan los UDP sobre las áreas trigémino-cervicales y extra-trigeminales para ambos lados, dentro de cada grupo.

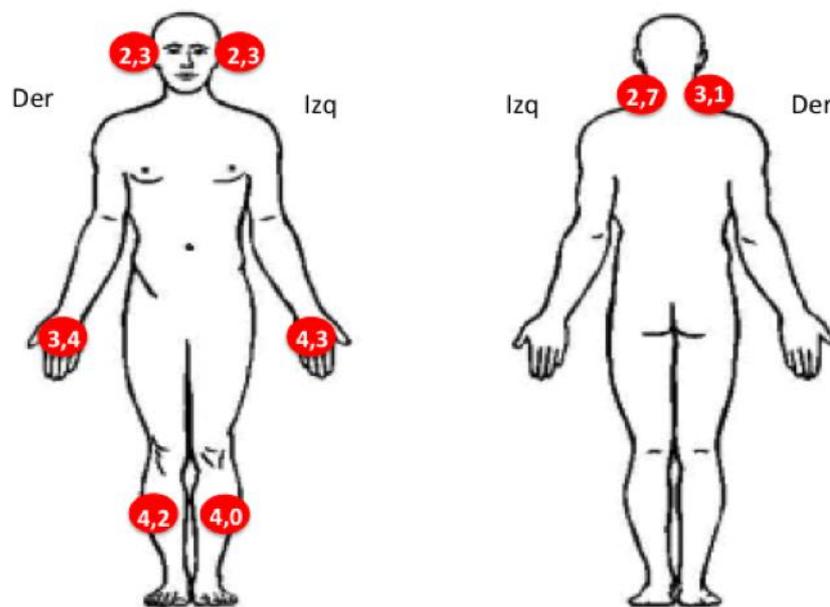


Figura 16. Umbrales de dolor a la presión (kilogramos) trigémino-cervicales (músculo temporal y articulación C5-C6) y extra-trigeminales (2º espacio metacarpiano y músculo tibial anterior), en sujetos con migraña episódica.

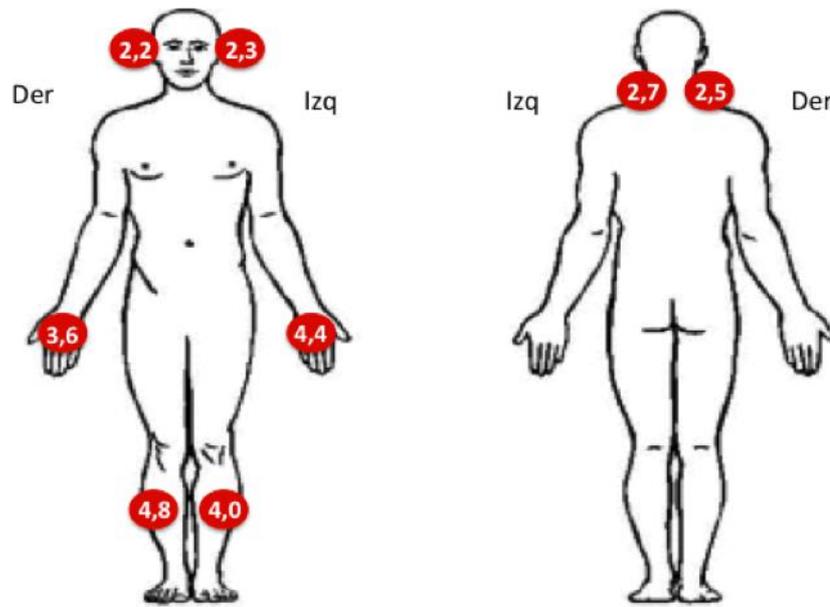


Figura 17. Umbrales de dolor a la presión (kilogramos) trigémino-cervicales (músculo temporal y articulación C5-C6) y extra-trigeminales (2º espacio metacarpiano y músculo tibial anterior), en sujetos con migraña crónica.

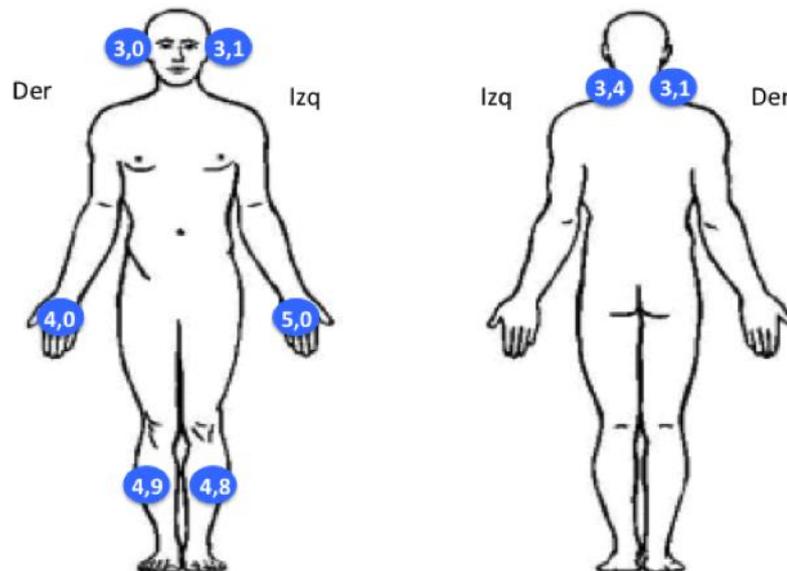


Figura 18. Umbrales de dolor a la presión (kilogramos) trigémino-cervicales (músculo temporal y articulación C5-C6) y extra-trigeminales (2º espacio metacarpiano y músculo tibial anterior), en sujetos control sanos.

Tabla 2.7. Diferencias de los Umbrales de Dolor a la Presión (kg) trigémino-cervicales y extra-trigeminales en Pacientes con Migraña Episódica, Migraña Crónica y Controles Sanos.

	Temporal	C5-C6	Segundo metacarpiano	Tibial anterior
Migraña Episódica				
Lado sintomático	2,3 ± 1,2	3,1 ± 1,0	3,4 ± 1,4	4,2 ± 1,5
Lado asintomático	2,3 ± 1,1	2,7 ± 1,3	3,3 ± 1,3	4,0 ± 1,4
Migraña Crónica				
Lado sintomático	2,2 ± 1,4	2,5 ± 1,2	3,6 ± 2,0	3,8 ± 1,5
Lado asintomático	2,3 ± 1,4	2,7 ± 1,4	3,4 ± 2,0	4,0 ± 1,6
Controles Sanos				
Lado Dominante	3,0 ± 1,0	3,1 ± 1,1	4,0 ± 1,5	4,9 ± 1,7
Lado No dominante	3,1 ± 1,0	3,4 ± 1,5	5,0 ± 1,7	4,8 ± 1,5

6.5. UMBRALES DINÁMICOS DE SENSIBILIDAD MECÁNICA

6.5.1. Diferencias entre sujetos con migraña y controles sanos

Se observaron unos UDPD y máximas tolerancias del rodillo más bajas, en los sujetos con migraña (mayor sensibilidad) que, en los controles, con una diferencia estadísticamente significativa (todos, $P < 0,001$) (Tabla 3, Figuras 19-20).

Tabla 3. Umbrales de Dolor a la Presión Dinámicos en Región Temporal en Pacientes con Migraña y Controles Sanos.

	Migraña (n= 137)		Controles Sanos (n= 40)	
	Media ± DE		Media ± DE	
Umbral de dolor a la presión dinámico (gr)				
Lado sintomático	594.4 ± 170.6	Lado dominante	756.2 ± 238.0	
Lado asintomático	624.6 ± 202.0	Lado no dominante	750.0 ± 251.6	
Umbral de tolerancia a la presión dinámico (gr)				
Lado sintomático	1575.0 ± 522.0	Lado dominante	2038.1 ± 511.1	
Lado asintomático	1556.9 ± 537.7	Lado no dominante	2051.3 ± 510.2	

UDPD, Umbral de Dolor a la Presión Dinámico. * Diferencias significativas entre pacientes con migraña y sujetos control ($P < .001$).

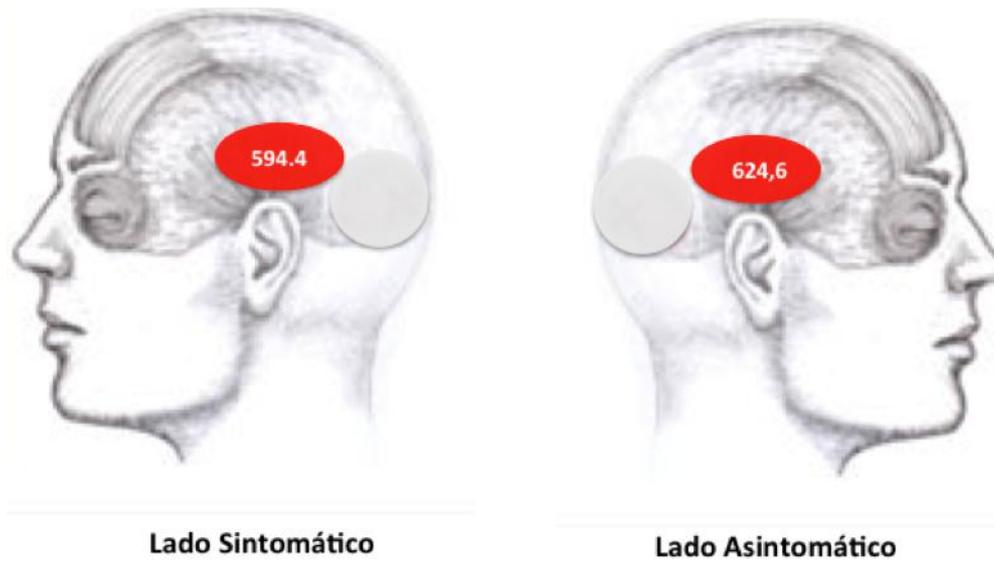


Figura 19. Umbrales dinámicos de dolor a la presión (gr) en región temporal en sujetos con Migraña.

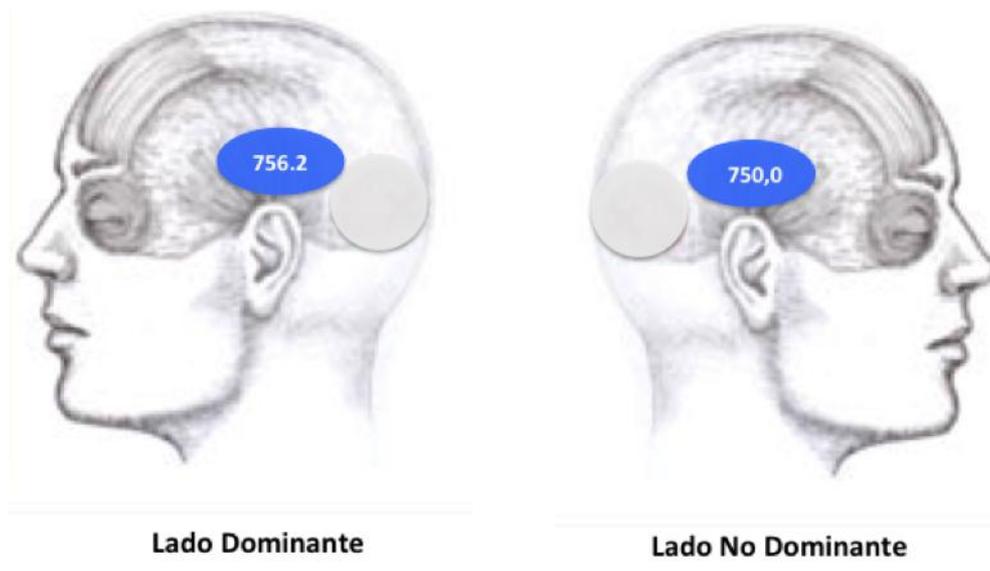


Figura 20. Umbrales dinámicos de dolor a la presión (gr) en región temporal en sujetos Control.

6.5.2. Diferencias entre sujetos con migraña episódica y migraña crónica

Se encontraron diferencias significativas en los UDPD ($P < 0,01$) pero no en la intensidad del dolor durante la algometría dinámica ($P > 0,292$), entre los sujetos con migraña episódica y crónica: las mujeres con migraña crónica exhibieron unos UDPD más bajos de forma bilateral, es decir, una mayor sensibilidad a la presión dinámica en los tejidos profundos, que aquellos con migraña episódica (*Tabla 4, Figuras 21-22*).

Tabla 4. Umbrales de Dolor a la Presión Dinámicos en Región Temporal en Pacientes con Migraña Episódica y Migraña Crónica.

	Migraña Episódica (n=69)	Migraña Crónica (n= 68)
	Media ± DE	Media ± DE
Umbral de dolor a la presión dinámico (gr)		
Lado sintomático	605.1 ± 194,9	583,8 ± 143.1
Lado asintomático	631.6 ± 226.0	617.6 ± 176.1
Dolor durante Umbral de dolor a la presión dinámico (0-10)		
Lado sintomático	2.2 ± 1,5	1.8 ± 1.1
Lado asintomático	2.4 ± 1,8	2.1 ± 1.4
Umbral de tolerancia a la presión dinámico (gr)		
Lado sintomático	1524.6 ± 576.4	1589.7 ± 497.4
Lado asintomático	1530.1 ± 544.0	1619.8 ± 499.1

UDPD, Umbral de Dolor a la Presión Dinámico. END, Escala Numérica del Dolor (0-10). * Diferencias significativas entre pacientes con migraña episódica y migraña crónica ($P < 0,001$)

Sensibilidad Mecánica a la Presión en Diferentes Situaciones Clínicas de Migraña



Figura 21. Umbrales dinámicos de dolor a la presión (gr) en región temporal en sujetos con migraña episódica.

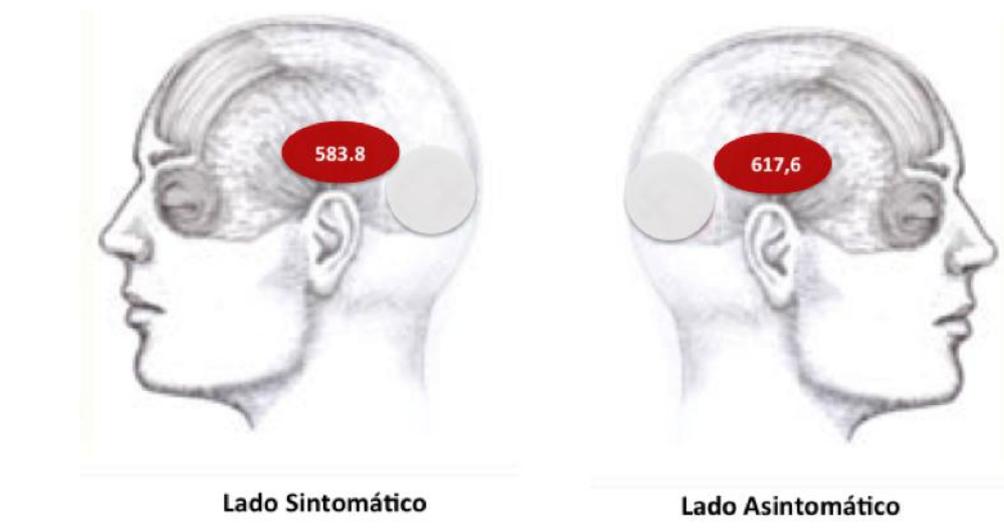


Figura 22. Umbrales dinámicos de dolor a la presión (gr) en región temporal en sujetos con migraña crónica.

6.5.3. Umbral de dolor a la presión dinámico y migraña

No se observaron asociaciones significativas entre los UDPD y las características clínicas de la migraña, es decir, intensidad, frecuencia o duración (todas, $P > 0,341$).

6.5.4. Umbral de dolor a la presión dinámico y estático

Los UDPD se asociaron de forma moderada y positiva con los UDP estáticos en todos los puntos evaluados tanto en el lado derecho (articulación C5-C6: $r=0,482$, $P < 0,001$; músculo temporal: $r=0,358$, $P < 0,001$; segundo metacarpiano: $r=0,495$, $P < 0,001$; músculo tibial anterior: $r=0,700$, $P < 0,001$) como en el lado izquierdo (C5-C6: $r=0,364$, $P < 0,001$; temporal: $r=0,370$, $P < 0,001$; segundo metacarpiano: $r=0,369$, $P < 0,001$; músculo tibial anterior: $r = 0,700$, $P < 0,001$): cuanto más bajo es el UDPD, más bajos son los UDP estáticos, es decir, a mayor sensibilidad dinámica en la región trigeminal, mayor la hipersensibilidad dolorosa a la presión generalizada.

Además, el dolor provocado por el rodillo durante la medición de los UDPD también mostró asociaciones negativas significativas, aunque más pequeñas, con los UDP estáticos en todos los puntos evaluados, del lado derecho (articulación C5-C6: $r=-0,346$, $P < 0,001$; temporal: $r=-0,255$, $P < 0,001$; segundo metacarpiano $r=-0,318$, $P=0,014$; tibial anterior: $r=-0,200$, $P < 0,029$) y lado izquierdo (articulación C5-C6: $r=-0,294$, $P < 0,001$; temporal: $r=-0,336$, $P < 0,001$; segundo metacarpiano: $r=-0,336$, $P < 0,014$; músculo tibial anterior: $r=-0,235$, $P < 0,01$). Así, a mayor dolor evocado por el rodillo durante la medición de los UDPD, más bajos fueron los UDP generalizados, en otros términos, mayor será la sensibilidad al dolor por presión.

6.5.5. Umbral de dolor a la presión dinámico/estático y frecuencia de migraña

Al agrupar por la frecuencia de la migraña, se encontraron resultados similares. Dentro del grupo de ME, los UDPD también se asociaron positivamente con los UDP estáticos generalizados de forma bilateral, derecha (articulación C5-C6: $r=0,465$; temporal: $r=0,379$; segundo metacarpiano: $r=0,406$; tibial anterior: $r=0,672$; todos $P<0,001$) e izquierda (articulación C5-C6: $r=0,430$; temporal: $r=0,323$; segundo metacarpiano: $r=0,386$; tibial anterior: $r=0,548$; todos $P<0,001$), mientras que el dolor durante la medición de los UDPD se asoció negativamente con los UDP estáticos en ambos lado derecho (articulación C5-C6: $r=-0,291$; músculo temporal: $r=-0,347$; segundo metacarpiano: $r=-0,271$; tibial anterior: $r=-0,230$, todos $P<0,01$) e izquierdo (C5-C6: $r=-0,231$; músculo temporal: $r=-0,295$; segundo metacarpiano: $r=-0,261$; tibial anterior: $r=-0,236$, todos $P<0,05$).

De manera similar, en el grupo de MC, los UDPD se asociaron positivamente con los UDP estáticos generalizados, en ambos lados: derecho (articulación C5-C6: $r=0,673$; músculo temporal: $r=0,632$; segundo metacarpiano: $r=0,656$; tibial anterior: $r=0,750$, $P<0,001$) e izquierdo (articulación C5-C6: $r=0,501$; temporal: $r=0,590$; segundo metacarpiano: $r=0,520$; tibial anterior: $r=0,707$; todos $P<0,001$), mientras que el dolor durante los UDPD se encontró asociado negativamente con los UDP estáticos bilateralmente; derecha (articulación C5-C6: $r=-0,396$; temporal: $r=-0,305$; segundo metacarpiano: $r=-0,294$; tibial anterior: $r=-0,293$, todas $P<0,05$) izquierda (C5-C6: $r=-0,353$; temporal: $r=-0,367$; segundo metacarpiano: $r=-0,395$; tibial anterior: $r=-0,339$, todos $P<0,05$).

7. DISCUSIÓN

7. DISCUSIÓN

Estudios antiguos ya habían evidenciado un incremento de la mecano-sensibilidad craneal en pacientes con migraña (*Blau y Dexter, 1981*). De igual forma, se cree, que la exacerbación del dolor en la migraña, podría estar mediada por la sensibilización mecánica de las aferencias meníngeas (*Strassman y Levy, 2006*). Así, manifestaciones clínicas como la hiperalgesia y la alodinia, presentes en sujetos con migraña, serían la evidencia de esta sensibilización central (*Aguggia et al, 2013*).

El estudio de la sensibilidad del dolor a la presión en sujetos con migraña, ha mostrado resultados discrepantes, ya que los primeros estudios publicados no mostraron diferencias en los UDP en sujetos con migraña comparado con sujetos control (*Bovim, 1992; Jensen et al., 1993*); en contraposición, estudios posteriores han observado una disminución significativa de los UDP en sujetos con migraña (*Kitaj y Klink, 2005; Fernández de las Peñas et al, 2009; Fernández de las Peñas et al, 2010; Grossi et al, 2011; Florencio et al, 2015*). Una revisión sistemática evidenció que la migraña presenta disminución de los UDP en la región craneal, sobre todo en el músculo temporal en comparación con sujetos control (*Andersen et al, 2015*).

Hasta la fecha no se había realizado ningún estudio que investigase la sensibilidad mecánica en la superficie total de la calota en sujetos con migraña, en sus formas episódica y crónica, así como tampoco se ha llevado a cabo un estudio que evalúe la presencia de sensibilidad mecánica generalizada en sujetos ME y MC. Nuestro estudio ha sido el primero en investigar la distribución topográfica de la sensibilidad dolorosa a la presión en la totalidad de la calota en pacientes con migraña, comparándola con un grupo control, teniendo en cuenta la presencia de

Sensibilidad Mecánica a la Presión en Diferentes Situaciones Clínicas de Migraña
sintomatología y unilateral o bilateral y la clasificación de episódica y crónica.

Los resultados que hemos encontrado evidenciaron una hipersensibilidad mecánica de forma generalizada en la cabeza, tanto en sujetos con ME y MC, comparada con sujetos sanos, expresada por una disminución de los UDP en todos los puntos explorados, lo cual apoyaría la hipótesis 1, aunque no se encontraron diferencias entre los dos grupos de pacientes, rechazando así la hipótesis 2. A su vez, no se evidenció asociación de los UDP con síntomas unilaterales o bilaterales, lo cual rechaza también la hipótesis 3 del estudio. Finalmente, tampoco se observó relación entre la ansiedad y depresión con la hiperalgesia mecánica en la calota, esto último rechazaría la hipótesis 4. Encontramos niveles de ansiedad y depresión menores que en estudios previos, lo cual podría explicar que no exista influencia de estas variables en la sensibilidad mecánica.

7.1. SENSIBILIDAD MECÁNICA TRIGEMINO-CERVICAL Y EXTRA-TRIGEMINAL

La presencia de hipersensibilidad al dolor mecánico en la región inervada por el trigémino en pacientes con migraña no es una observación nueva (*Andersen et al, 2015*), ya que diversos estudios han registrado UDP más bajos en el músculo temporal y en el área cervical en sujetos aquejados de migraña (*Florencio et al, 2015; Grossi et al, 2011; Fernández-de-las-Peñas et al, 2010; Fernández-de-las-Peñas et al, 2009; Kitaj y Klink, 2005*) que en sujetos sin migraña; pero hasta donde sabemos, no se había investigado antes los mapas topográficos de la sensibilidad dolorosa a la presión en toda la superficie del cuero cabelludo, en estos pacientes.

Algunos de estos estudios previos han usado la misma metodología que hemos empleado para el desarrollo de esta investigación y han descrito los mapas topográficos de sensibilidad mecánica al dolor en mujeres con migraña, pero solo en el músculo temporal (*Fernández-de-las-Peñas et al, 2009*) o trapecio (*Fernández-de-las-Peñas et al, 2010*), no en áreas topográficas como la cabeza. Los resultados de nuestro estudio amplían el conocimiento actual, sustentado que los sujetos con migraña presentan hiperalgesia mecánica en todo el cuero cabelludo, incluido el área occipital (a pesar de ser evaluados durante la fase inter-crítica). Esto revela una sensibilización tanto en áreas trigeminales como en cervicales superiores, ya que las estructuras que recubren el cuero cabelludo reciben inervación del nervio trigémino y de las raíces C1-C3 de la columna cervical (núcleo trigémino-cervical).

Burstein propuso que las respuestas de hiperalgesia y alodinia que se observan con frecuencia en la migraña, pueden deberse al desarrollo de una sensibilización central que involucra neuronas de segundo orden en el núcleo del trigémino (que reciben información de las meninges, el cuero cabelludo y la cara) y las neuronas de tercer orden en el tálamo y el tronco encefálico (que procesan información de todo el cuerpo) (*Burstein et al, 2001*). De forma interesante, nuestros resultados evidenciaron que la hipersensibilidad mecánica observada sobre toda la superficie del cuero cabelludo, fue similar entre las personas con migraña episódica o crónica, lo que apoyaría que la sensibilidad mecánica en la región trigeminal no se encuentra asociada a la cronicidad de los síntomas. Del mismo modo, no se encontró una asociación entre la hipersensibilidad mecánica generalizada del cuero cabelludo y la presencia de síntomas uni- o bi- laterales.

A pesar de que hemos encontrado UDP más bajos (mayor hiperalgesia) en las áreas fronto-temporales (Fp1, Fp2) en los pacientes con MC comparado con los pacientes que padecen ME, las diferencias no pueden considerarse clínicamente relevantes. Estos resultados son acordes con los encontrados previamente por otros autores quienes tampoco evidenciaron diferencias en la sensibilidad a la presión en el área trigémino-cervical entre la forma crónica y episódica de la migraña (*Kitaj y Klink, 2005; Fernández-de-las-Peñas et al, 2010; Fernández-de-las-Peñas et al, 2009; Florencio et al, 2015; Bovim, 1992; Jesen et al, 1993*). Del mismo modo, un estudio publicado por *Grossi et al (2011)*, realizado en una muestra de 14 sujetos con MC, 15 con ME y 15 controles, en los músculos craneocervicales (frontal, temporal, masetero, trapecio superior, esternocleidomastoideo) tampoco encontró diferencias en los UDP entre mujeres con MC y ME. Nuestro estudio es el primero en demostrar que no hay diferencias significativas en mapas topográficos de sensibilidad mecánica al dolor de la calota, entre los pacientes con ME o MC en una cohorte con un tamaño muestral adecuado. El hecho de que no se encuentre asociación entre la frecuencia de la migraña y los UDP apoyaría la hipótesis de que tanto la ME y MC son parte de una misma entidad, y no procesos independientes.

Adicionalmente, la sensibilidad mecánica al dolor también fue similar entre pacientes con síntomas estrictamente unilaterales y aquellos con síntomas bilaterales, resultados acordes con los encontrados en un estudio previo que muestra la presencia de hiperalgesia mecánica bilateral en el músculo temporal en mujeres con migraña estrictamente unilateral (*Fernández-de-las-Peñas, 2009*). Otros estudios han investigado diferencias de la sensibilidad mecánica en el área trigémino-cervical, pero no diferenciaron entre ME o MC no han hecho distinción entre sujetos con síntomas uni o bilaterales (*Kitaj y Klink, 2005; Fernández-de-las-*

Peñas et al, 2010; Fernández-de-las-Peñas et al, 2009; Florencio et al, 2015; Bovim, 1992; Jensen et al, 1993).

Nuestros resultados apoyan la presencia de sensibilización bilateral y generalizada en pacientes con migraña independientemente de la presencia de los síntomas unilaterales o bilaterales. Estos resultados se correlacionan con el segundo estudio realizado de forma paralela por nuestro equipo de trabajo, donde se demostró una hipersensibilidad mecánica generalizada en áreas trigeminales y las extra-trigeminales, en pacientes con ME o MC, revelando UDP más bajos que los controles, pero sin diferencias entre ambos grupos y sin relación con la presencia de los trastornos del ánimo (*Palacios-Ceña et al, 2016*).

De esta forma, se podría afirmar, que existe un proceso de sensibilización periférica en los pacientes con migraña, demostrada por los UDP disminuidos en las zonas sintomáticas de la calota y en zonas adyacentes (*Graven-Nielsen y Arendt-Nielsen 2010*) y de la misma forma, como resultado del aumento de la excitación periférica (estímulos periféricos repetidos) o por disminución de los mecanismos inhibitorios del dolor, los pacientes desarrollarían un proceso de sensibilización central (*Graven-Nielsen y Arendt-Nielsen, 2010*) manifestada por hipersensibilidad mecánica generalizada extendida en zonas asintomáticas, cercanas y distantes al área dolorosa, y sin relación anatómica con los síntomas.

7.2. MAPAS TOPOGRÁFICOS DE SENSIBILIDAD MECÁNICA

En las últimas dos décadas, se ha desarrollado y demostrado ampliamente la utilidad de las evaluaciones de los UDP en múltiples sitios y regiones. Como tal, los registros de los UDP permiten el mapeo sobre un área, es decir, de parte o de todo el músculo o del área anatómica del cuerpo que se desea estudiar, lo que ha generado una nueva modalidad de imagen para la evaluación de la distribución de la sensibilidad al dolor, los mapas topográficos. Esta técnica permite detectar y visualizar la no uniformidad de la sensibilidad mecánica en una misma área, que se observa comúnmente en la práctica clínica (*Binderup et al, 2008*) ofreciendo una manera de plasmar de forma gráfica, la distribución topográfica de la sensibilidad, el alcance de la hiperalgesia, así como posibles cambios producidos por diversas intervenciones, en diferentes patologías.

Otra particularidad de nuestro estudio, es ser el primero en describir los mapas topográficos de sensibilidad dolorosa a la presión del cuero cabelludo y cabeza en sujeto con migraña. Hemos encontrado un gradiente antero-posterior de la sensibilidad dolorosa a la presión en la cabeza, tanto en el grupo de sujetos con migraña como en el grupo de controles sanos, en consonancia con los resultados encontrados en un estudio realizado en pacientes con cefalea numular (*Cuadrado et al, 2010*). Los resultados actuales, así como los descritos previamente apoyarían la presencia de una sensibilidad dolorosa a la presión heterogénea en el cuero cabelludo, independientemente de la presencia o ausencia de cefalea, ya que el gradiente antero-posterior es similar en pacientes con migraña, cefalea numular o sujetos sanos.

Sensibilidad Mecánica a la Presión en Diferentes Situaciones Clínicas de Migraña

La existencia de una distribución heterogénea de los nociceptores (ya sea en número o su posible localización) dentro de los tejidos cutáneos, subcutáneos y musculares que cubren el cuero cabelludo podría ser potencial responsable de este gradiente. De hecho, se ha descrito que existen diferencias en la hiperalgesia mecánica en relación con localizaciones anatómicas particulares, por ejemplo, en el vientre muscular los UDP son más bajos, que en la unión músculo-tendinosa. Las diferencias espaciales en la sensibilidad mecánica podrían explicarse por el hecho de que en la zona del vientre muscular existe un mayor flujo sanguíneo y grosor de los tejidos, que en los sitios músculo-tendinosos (*Adigozali et al, 2016; Andersen et al, 2006*). En paralelo, las estructuras óseas subyacentes en las uniones músculo-tendinosas pueden proporcionar mayor dureza del tejido, lo que podría resultar en UDP más altos que en el vientre muscular (*Albuquerque et al, 2018*).

Nuestros resultados coinciden también con varios estudios previos que han aplicado mapas de sensibilidad dolorosa a la presión en diferentes músculos, y localizaciones anatómicas, incluyendo el hombro (*Caro-Moran et al, 2016; Ribeiro et al, 2016*), el codo (*Ruiz-Ruiz et al, 2011*), las manos (*Fernández-de-las-Peñas et al, 2010*), la zona lumbar (*Binderup et al, 2010*), la rodilla (*Arendt-Nielsen et al, 2010*), los pies (*Tornero-Caballero et al, 2016*), y toda la extremidad inferior (*Domínguez-Martin et al, 2013*). Estos estudios han incluido además poblaciones muy distintas y con diversas patologías tales como síndrome de dolor subacromial (*Salvini et al, 2016*), epicondilalgia lateral (*Ruiz-Ruiz et al, 2011*), síndrome de túnel del carpo (*Fernández-de-las-Peñas et al, 2010*), artrosis de rodilla (*Arendt-Nielsen et al, 2010*), fibromialgia (*Tornero-Caballero et al, 2016*), cáncer de mama (*Caro-Moran et al, 2016*), adultos asintomáticos (*Binderup et al, 2010*), y jugadores de fútbol sin lesión (*Domínguez-Martin et al, 2013*). Todas estas investigaciones han evidenciado una

Sensibilidad Mecánica a la Presión en Diferentes Situaciones Clínicas de Migraña

distribución heterogénea de la sensibilidad dolorosa a la presión en las áreas anatómicas estudiadas, en consonancia con nuestros hallazgos en la cabeza o el cuero cabelludo; sin embargo, se necesitan estudios futuros para determinar y/o confirmar la fisiología del gradiente antero-posterior que hemos encontrado en la calota.

7.3. SENSIBILIDAD MECÁNICA DINÁMICA PROFUNDA

Finalmente, hemos tenido el privilegio de contar con uno de los primeros algómetros dinámicos (*roller*) diseñados y construidos en Universidad de Aalborg para nuestro estudio. Como otra novedad, hemos diseñado y llevado a cabo por primera vez un estudio de la sensibilización mecánica dinámica sobre el músculo temporal en pacientes con migraña con este nuevo dispositivo, comparándola con la respuesta a la estimulación mecánica medida por algometría estática.

Los resultados de nuestro estudio apoyan la algometría dinámica de presión (*roller*) como una herramienta válida para evaluar la sensibilidad dinámica a la presión en el tejido profundo, en el área del trigémino en sujetos con migraña. Hemos encontrado que los umbrales de dolor dinámico y el dolor inducido por la estimulación dinámica sobre el músculo temporal se asociaron a una sensibilidad generalizada a la presión estática tanto en la migraña episódica como en la crónica. Esto respaldaría que la sensibilidad a la presión dinámica en el área trigeminal es consistente con la sensibilidad generalizada al dolor por presión en esta población, lo que podría dar información adicional relacionada con los diferentes mecanismos etiológicos subyacentes entre los estímulos aplicados de forma estática y dinámica.

La razón principal que impulsó el desarrollo del algómetro dinámico o *roller* fue la necesidad de encontrar una manera fiable de medir la sensibilidad mecánica dinámica musculoesquelética de los tejidos profundos, es decir, la evaluación cuantitativa de los aspectos espaciales de la hiperalgesia profunda (*Finocchietti et al, 2015*).

Hemos definido el UDPD como la fuerza o carga de rodillo más baja que es percibida como dolorosa o incomoda por el paciente, definición similar para los UDP estáticos. La principal diferencia entre ambos umbrales es que los UDP son una medida estática en un punto específico y los UDPD son una medida dinámica de la sensibilidad profunda de un área estimulada de mayor tamaño. De hecho, la algometría de presión dinámica difiere de la algometría de presión estática en el volumen de tejido estimulado. También encontramos que los UDPD en el músculo temporal eran inferiores a los UDP estáticos sobre el vientre del músculo, lo que sugiere que la sensibilidad dinámica profunda del músculo puede ser más alta que la sensibilidad estática profunda. Por tanto, es posible que los UDPD proporcionen información complementaria a los UDP estáticos mediante diferentes estímulos de nociceptores profundos o activando diferentes redes neuronales.

Nuestros resultados revelaron que pacientes con MC presentaban UDPD bilaterales más bajos que aquellos con ME, lo que sugiere que tal vez el *roller* sea más sensible que la algometría estática para detectar diferencias entre la migraña episódica y crónica, lo que apoyaría la hipótesis número 10. De hecho, los pacientes con migraña crónica han mostrado una mayor prevalencia de alodinia cutánea que aquellos con migraña episódica (*Chou et al, 2010; Bigal et al, 2008*).

Otro hallazgo relevante de nuestro estudio fue que los UDPD mostraron asociaciones moderadas con los UDP estáticos en los puntos trigeminales, extra-trigeminales y áreas distantes sin dolor, tanto en ME como MC, lo que sugiere que la evaluación de la sensibilidad dolorosa a la presión dinámica es una herramienta correlacionada con la sensibilidad dolorosa a la presión generalizada, en sujetos con migraña. Estos hallazgos respaldarían la validez de la algometría dinámica de presión o *roller* para evaluar la sensibilidad mecánica dinámica en la migraña, ya que se puede usar como un resultado del procesamiento del dolor nociceptivo alterado, aceptando así la hipótesis número 9.

Adicionalmente, la evaluación de la sensibilización dolorosa a la presión dinámica también puede ser utilizada como una herramienta cuantitativa para la valoración de perfiles de tratamiento, al ser una técnica sencilla y que demanda poco tiempo, y que se podría realizar en la consulta. Sería importante investigar la algometría de presión dinámica y su relación con la algometría estática en otras condiciones para evaluar su valor predictivo para los resultados de tratamientos.

7.4. LIMITACIONES

Aunque las fortalezas de la presente tesis doctoral incluyen un gran tamaño muestral y la inclusión tanto de sujetos con migraña episódica como crónica, seleccionados con los criterios diagnósticos más actualizados, y la utilización de un nuevo dispositivo para realización del último estudio, debemos reconocer algunas limitaciones. En primera instancia, los individuos fueron reclutados en atención hospitalaria, por lo que, nuestra muestra puede representar un grupo específico de la población general con migraña.

Sensibilidad Mecánica a la Presión en Diferentes Situaciones Clínicas de Migraña

En segundo lugar, debemos reconocer que los niveles de depresión y ansiedad en nuestra muestra de pacientes con migraña fueron más bajos que en estudios previos, lo que en consecuencia podría llevar a que no exista relación entre los parámetros clínicos y la hiperalgesia mecánica. Es posible que el papel de la depresión y la ansiedad en la hipersensibilidad dolorosa a la presión sea mayor en individuos con puntuaciones más altas.

En tercer lugar, el diseño de un estudio transversal no permite establecer una relación cause efecto, por lo que no sabemos si los hallazgos encontrados son anteriores o posteriores al desarrollo de la migraña. Estudios longitudinales deben ser realizados para indagar estas cuestiones.

8. CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES

1. Los pacientes con migraña presentan mayor sensibilidad mecánica de forma generalizada en la cabeza, expresada por UDP significativamente más bajos en comparación con los sujetos sanos.
2. Los mapas topográficos de sensibilidad mecánica cefálica, mostraron un gradiente antero-posterior de hiperalgesia mecánica tanto en pacientes con migraña como en controles sanos, evidenciándose una mayor sensibilidad mecánica de la calota fronto-temporal en todos los grupos.
3. Los sujetos con migraña presentan mayor sensibilidad mecánica generalizada que los sujetos control.
4. Los sujetos con migraña presentan mayor sensibilidad mecánica dinámica profunda en el músculo temporal, que los sujetos control.
5. No se encontraron diferencias significativas en los UDP cefálicos entre los sujetos con migraña crónica y aquellos con migraña episódica.
6. La presencia de síntomas unilaterales o bilaterales no guardó relación con la disminución de los UDP en el cuero cabelludo.
7. No hubo asociación entre la hiperalgesia mecánica del cuero cabelludo en los pacientes con migraña y los niveles de ansiedad o depresión.
8. No se encontraron diferencias significativas en los UDP extra-cefálicos entre los sujetos con migraña crónica y aquellos con migraña episódica.
9. La presencia de síntomas unilaterales o bilaterales no guardó relación con la disminución de los UDP extra-cefálicos.

Sensibilidad Mecánica a la Presión en Diferentes Situaciones Clínicas de Migraña

10. No hubo asociación entre la hiperalgesia mecánica generalizada en los pacientes con migraña y los niveles de ansiedad o depresión.

11. La algometría dinámica es una herramienta eficaz para la evaluación dinámica de la sensibilidad dolorosa a la presión de los tejidos profundos en el área del trigémino, en sujetos con migraña, siendo capaz de diferenciar los patrones de migraña episódica y migraña crónica.

9. BIBLIOGRAFÍA

9. BIBLIOGRAFÍA

- Abboud J, Marchand A, Sorra K, Descarreaux M. Musculoskeletal physical outcome measures in individuals with tension-type headache: A scoping review. *Cephalalgia*. 2013; 33:1319-1336.
- Adams AM, Serrano D, Buse DC, Reed ML, Marske V, Fanning KM, Lipton RB. The impact of chronic migraine: The Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study methods and baseline results. *Cephalalgia*. 2015; 35:563-78
- Adigozali H, Shadmehr A, Ebrahimi E, Rezasoltani A, Naderi F. Ultrasonography for the assessment of the upper trapezius properties in healthy females: a reliability study. *Muscles Ligaments Tendons J*. 2016;6:167–172.
- Afridi SK, Giffin NJ, Kaube H, Friston KJ, Ward NS, Frackowiak RS, et al. A positron emission tomographic study in spontaneous migraine. *Arch Neurol*. 2005; 62:1270–1275.
- Aguggia M, Saracco MG, Cavallini M, Bussone G, Cortelli P. Sensitization and pain. *Neurol Sci*. 2013; 34:S37–40.
- Albuquerque-Sendín F, Madeleine P, Fernández-de-las-Peñas C, Camargo PR, Salvini TF. Spotlight on topographical pressure pain sensitivity maps: a review. *J Pain Res*. 2018; 11: 215–225.
- Alessandri-Bonetti G, Bortolotti F, Bartolucci ML, et al. The effects of mandibular advancement device on pressure pain threshold of masticatory muscles: a prospective controlled cohort study. *J Oral Facial Pain*. 2016; 30:234-40.

Sensibilidad Mecánica a la Presión en Diferentes Situaciones Clínicas de Migraña

Andersen H, Arendt-Nielsen L, Danneskiold-Samsøe B, Graven-Nielsen T.

Pressure pain sensitivity and hardness along human normal and sensitized muscle. *Somatosens Mot Res.* 2006; 23: 97–109.

Andersen S, Petersen MW, Svendsen AS, et al. Pressure pain thresholds assessed over temporalis, masseter, and frontalis muscles in healthy individuals, patients with tension-type headache, and those with migraine: A systematic review. *Pain.* 2015; 156:1409-23.

Andlin-Sobocki P, Jonsson B, Wittchen HU, Olesen J. Cost of disorders of the brain in Europe. *Eur J Neurol.* 2005; 12:S1–S27.

Arendt-Nielsen L, Nie H, Laursen MB, Laursen BS, Madeleine P, Simonsen OH, Graven-Nielsen T. Sensitization in patients with painful knee osteoarthritis. *Pain.* 2010;149:573-81.

Arendt-Nielsen L. y Yarnitsky D. Experimental and clinical applications of quantitative sensory testing applied to skin, muscles and viscera. *J Pain.* 2009; 10:556-72.

Ashina S, Serrano D, Lipton RB, et al. Depression and risk of transformation of episodic to chronic migraine. *J Headache Pain.* 2012;13:615-24

Ashkenazi A, Sholtzow M, Shaw JW, et al. Identifying cutaneous allodynia in chronic migraine using a practical clinical method. *Cephalalgia* 2007; 27: 111-117.

Aurora SK, Ahmad BK, Welch KM, Bhardhwaj P, Ramadan N. Transcranial magnetic stimulation confirms hyperexcitability of occipital cortex in migraine. *Neurology* 1998; 50: 1111-1114.

Aurora SK, Welch KM, Al-Sayeed F. The threshold for phosphine is lower in migraine. *Cephalalgia* 2003; 23: 258-63.

Sensibilidad Mecánica a la Presión en Diferentes Situaciones Clínicas de Migraña

Ayzenberg I, Katsarava Z, Sborowski A, et al. The prevalence of primary headache disorders in Russia: a countrywide survey. *Cephalalgia*. 2012; 32: 373- 81.

Bahra A, Matharu MS, Buchel C, Frackowiak RS, Goadsby PJ. Brainstem activation specific to migraine headache. *Lancet*. 2001; 357:1016–1017.

Barón J, Rodríguez C, Ruiz M, et al. Atypical nummular headache or circumscribed migraine: the utility of pressure algometry. *Pain Res Manag*. 2015; 20:60-2.

Blau JN, Dexter SL. The site of pain origin during migraine attacks. *Cephalalgia*. 1981; 1:143–147.

Beecher H. K., Measurement of subjective responses. New York: Oxford University Press. 1959.

Bernstein C. y Burstein R. Sensitization of the trigemino vascular pathway: perspective and implications to migraine pathophysiology. *J Clin Neurol*. 2012; 8:89–99.

Bezov D, Ashina S, Jensen R, Bendtsen L. Pain perception studies in tension-type headache. *Headache* 2011;51:262–71.

Bigal ME, Serrano D, Buse D, Scher A, Stewart WF, Lipton RB. Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: A longitudinal population-based study. *Headache*. 2008;48:1157-68.

Bigal ME, Ashina S, Burstein R, et al. Prevalence and characteristics of allodynia in headache sufferers: A population study. *Neurology* 2008; 70: 1525–1533.

Bigal ME y Lipton RB. Modifiable risk factors for migraine progression. *Headache*. 2006;46:1334-43.

Binderup A, Arendt-Nielsen L, Madeleine P. Pressure pain threshold mapping: a new imaging modality of muscle sensitivity to pain. *IEEEExplore*. 2008:1–4.

Sensibilidad Mecánica a la Presión en Diferentes Situaciones Clínicas de Migraña

Binderup A, Arendt-Nielsen L, Madeleine P. Pressure pain sensitivity maps of the neck-shoulder and the low back regions in men and women. *BMC Musculoskel Disord.* 2010; 11:234-41.

Bjelland I, Dahl AA, Tangen Haug T, Neckelmann D. The validity of The Hospital Anxiety and Depression Scale: An updated literature review. *J Psychosom Res.* 2002;52:69-77.

Bovim G. Cervicogenic headache, migraine and tension type headache. Pressure pain threshold measurements. *Pain.* 1992; 51: 169-73.

Brown FF, Robinson ME, Riley JL, et al. Better palpation of pain: reliability and validity of a new pressure pain protocol in TMD. *J Cranio.* 2000; 18(1): 58-65.

Buchgreitz L, Lyngberg AC, Bendtsen L, et al. Increased pain sensitivity is not a risk factor but a consequence of frequent headache: a population-based follow-up study. *Pain.* 2008; 137:623-30.

Burstein R, Yamamura H, Malick A, Strassman AM. Chemical stimulation of the intracranial dura induces enhanced responses to facial stimulation in brain stem trigeminal neurons. *J Neurophysiol.* 1998; 79: 964–982.

Burstein R, Yarnitsky D, Goor-Aryeh I, Ransil BJ, Bajwa Z. An association between migraine and cutaneous allodynia. *Ann Neurol.* 2000; 47: 614–624.

Burstein R, Jakubowski M. Analgesic triptan action in an animal model of intracranial pain: a race against the development of central sensitization. *Ann Neurol.* 2004;55:27Y36.

Cao Y, Aurora SK, Nagesh V, Patel SC, Welch KM. Functional MRI-BOLD of brainstem structures during visually triggered migraine. *Neurology.* 2002; 59: 72–78.

Sensibilidad Mecánica a la Presión en Diferentes Situaciones Clínicas de Migraña

Caro-Moran E, Fernandez-Lao C, Diaz-Rodriguez L, Cantarero-Villanueva I,

Madeleine P, Arroyo-Morales M. Pressure pain sensitivity maps of the neck-shoulder region in breast cancer survivors. *Pain Med.* 2016;17:1942–1952.

Castien R.F, Van der Wouden J.C, De Hertogh W. Pressure pain thresholds over the cranio-cervical region in headache: a systematic review and meta-analysis. *J Headache and Pain.*2018; 19:9.

Charles A. Advances in the basic and clinical science of migraine. *Ann Neurol.* 2009;65:491Y498.

Chen Y. Advances in the pathophysiology of tension-type headache: from stress to central sensitization. *Cur Pain Head Rep.* 2009; 13:484–494.

Chesterton L.S, Sim J, Wright C.C. & Foster, N.E. Interrater reliability of algometry in measuring pressure pain thresholds in healthy humans, using multiple raters. *Clin. J. Pain.* 2007;23, 760–766.

Chou CH, Fuh JL, Wu J, et al. Comparison of self- reported cutaneous allodynia and brushing allodynia during migraine attacks. *Cephalalgia* 2010; 30: 682–685.

Cole LJ, Farrell MJ, Duff EP, et al. Pain sensitivity and fMRI pain-related brain activity in Alzheimer's disease. *Brain.* 2006; 129: 2957-65.

Cuadrado ML, Valle B, Fernandez-de-las-Peñas C, et al. Pressure pain sensitivity of the scalp in patients with nummular headache: a cartographic study. *Cephalalgia.* 2010; 30:200-6.

Dalkara T, Zervas NT, Moskowitz MA. From spreading depression to the trigeminovascular system. *Neurol Sci.* 2006;27:S86-S90.

De Carlo D, Dal Zotto L, Perissinotto E et al. Osmophobia in migraine classification: a multicentre study in juvenile patients. *Cephalalgia.* 2010; 30: 1486-1494.

De Fusco M, Marconi R, Silvestri L, Atorino L, Rampoldi L, Morgante L, et al. Haploinsufficiency of ATP1A2 encoding the Na⁺/K⁺ pump alpha2 subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2. *Nat Genet.*2003; 33: 192-196.

Diener H.C, Steiner T.J, Tepper S.J. Migraine—the forgotten epidemic: development of the EHF/WHA Rome declaration on migraine, *J Headache Pain* 2006;7:433-437.

Dichgans M, Freilinger T, Eckstein G, Babini E, Lorenz-Depiereux B, et al. Mutation in the neuronal voltage-gated sodium channel SCN1A in familial hemiplegic migraine. *Lancet* 2005; 366: 371-377.

Drummond PD. Scalp tenderness and sensitivity to pain in migraine and tension headache. *Headache* 1987;27:45–50.

Du Jardin KG, Gregersen LS, Røslund T, Uggerhøj KH, Petersen LJ, Arendt-Nielsen L, Gazerani P. Assessment of pain response in capsaicin-induced dynamic mechanical allodynia using a novel and fully automated brushing device. *Pain Res* 2012;18:6-10.

Edvinsson, L. Tracing neural connections to pain pathways with relevance to primary headaches. *Cephalalgia.* 2011;31: 737–747.

Edvinsson, L., & Krause, D. N. *Cerebral Blood Flow and Metabolism.* Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2002.

Edvinsson, L., y Uddman, R. Neurobiology in primary headaches. *Brain Res Brain.*2010; 48: 438–456.

Edvinsson, L., Villalón C. M, MaassenVanDenBrink A. Basic mechanisms of migraine and its acute treatment. *Pharmacology & Therapeutics.*2012; 136: 319-333.

Sensibilidad Mecánica a la Presión en Diferentes Situaciones Clínicas de Migraña

Edvinsson, L., y Uddman, R. Neurobiology in primary headaches. *Brain Res Brain.*2005; 48: 438–456.

Eftekhari, S., Salvatore, C. A., Calamari, A., Kane, S. A., Tajti, J., & Edvinsson, L. Differential distribution of calcitonin gene-related peptide and its receptor components in the human trigeminal ganglion. *Neuroscience.* 2010; 169: 683–696.

Ertas M, Baykan B, Orhan EK, et al. One-year prevalence and the impact of migraine and tension-type headache in Turkey: a nationwide home-based study in adults. *J Headache Pain* 2012; 13: 147-57

Fernández-Carnero J, Fernández-de-las-Peñas C, De-la-Llave-Rincón AI, et al. Widespread mechanical pain hyper-sensitivity as sign of central sensitization in unilateral lateral epicondylalgia: A blinded, controlled study. *Clin J Pain.* 2009: 555-61.

Fernandez-de-las-Peñas C, Cuadrado ML, Barriga FJ, et al. Local decrease of pressure pain threshold in nummular headache. *Headache.* 2006; 46: 1195-8.

Fernández-de-las-Peñas C, Ge HY, Cuadrado ML, et al. Bilateral pressure pain sensitivity mapping of the temporalis muscle in chronic tension-type headache. *Headache.* 2008; 48:1067-1075.

Fernández-de-las-Peñas C, Madeleine P, Cuadrado ML, et al. Pressure pain sensitivity mapping of the temporalis muscle revealed bilateral pressure hyperalgesia in patients with strictly unilateral migraine. *Cephalalgia* 2009; 29:670-676.

Fernández-de-las-Peñas C, Galan-del-Rio F, Fernández-Carnero J, et al. Bilateral widespread mechanical pain sensitivity in myofascial temporomandibular

Sensibilidad Mecánica a la Presión en Diferentes Situaciones Clínicas de Migraña

disorder: Evidence of impairment in central nociceptive processing. *J Pain.* 2009; 10: 1170-1178.

Fernández-de-las-Peñas C, De-la-Llave-Rincón AI, Fernández-Carnero J, et al. Bilateral widespread mechanical pain sensitivity in carpal tunnel syndrome: Evidence of central processing in unilateral neuropathy. *Brain.* 2009; 132: 1472-1479.

Fernández-de-las-Peñas C, Madeleine P, Caminero A, Cuadrado ML, Arendt-Nielsen L, Pareja J. Generalized neck- shoulder hyperalgesia in chronic tension-type headache and unilateral migraine assessed by pressure pain sensitivity topographical maps of the trapezius muscle. *Cephalalgia* 2010; 30:77-86.

Fernández-de-las-Peñas C, Ortega-Santiago R, Cuadrado ML, et al. Bilateral widespread mechanical pain hypersensitivity as sign of central sensitization in patients with cluster headache. *Headache.* 2010.

Fernández-de-las-Peñas C, Fernández-Mayoralas DM, Ortega-Santiago R, et al. Bilateral, widespread, mechanical pain sensitivity in children with frequent episodic tension-type headache suggesting impairment in central nociceptive processing. *Cephalalgia.* 2010;30:1049-55.

Fernández-de-las-Peñas C, Madeleine P, Martínez-Pérez A, Arendt-Nielsen L, Jiménez-García R, Pareja JA. Pressure pain sensitivity topographical maps reveal bilateral hyperalgesia of the hands in patients with unilateral carpal tunnel syndrome. *Arthritis Care Res.* 2010;62:1055–1064.

Fernández-de-las-Peñas C, Palacios-Ceña D, Salom-Moreno J, López-de-Andrés A, Hernández-Barrera V, Jiménez-Trujillo I, Jiménez-García R, Gallardo-Pino C,

Sensibilidad Mecánica a la Presión en Diferentes Situaciones Clínicas de Migraña

García-Gómez-de-las-Heras MS, Carrasco-Garrido P. Has the Prevalence of Migraine Changed over the Last Decade (2003–2012)? A Spanish Population-Based Survey. *PLoS One*. 2014; 9(10): e110530.

Filatova E, Latysheva N, Kurenkov A. Evidence of persistent central sensitization in chronic headaches: a multi-method study. *J Headache Pain*. 2008;9:295–300.

Finocchietti S, Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L. Dynamic mechanical assessment of muscle hyperalgesia in humans: The dynamic algometer. *Pain Res Manag*. 2015;20:29-34.

Fischer AA. Application of pressure algometry in manual medicine. *J Manual Med*. 1990; 5: 145-150.

Florencio LL, Giantomassi MC, Carvalho GF, Goncalves M, Dach F, Fernández de las Peñas C, Bevilaqua-Grossi D. Generalized pressure pain hypersensitivity in the cervical muscles in women with migraine. *Pain Med* 2015; 16:1629-1634.

Fumal A. y Schoenen J. Tension-type headache: current research and clinical management. *Lancet Neurol*. 2008; 7:70–83.

García-Albea E. *História de la jaqueca*. Barcelona: Masson; 1998.

GBD 2015 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016; 388:1603–1658.

Sensibilidad Mecánica a la Presión en Diferentes Situaciones Clínicas de Migraña

Goadsby PJ, Dodick DW, Almas M, Diener HC, Tfelt-Hansen P, Lipton RB, et al.

Treatment-emergent CNS symptoms following triptan therapy are part of the attack. *Cephalalgia*.2007; 27: 254–262.

Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine, current understanding and treatment. *N Engl J Med* 2002;346:257-270.

Goetzl FR, Burrill DY, Ivy AC. *Quart. Bull. Northw. Univ. med. Sch.* 1943. 17, 280.

González de la Aleja J, Porta-Etessam J, Sepúlveda-Sánchez JM, Rodríguez Peña-Marín M. Fisiopatología de la migraña. Reflexiones sobre la hipótesis glutamatérgica. *Rev Neurol* 2006; 43: 481-488.

González de la Aleja J, Ramos A, Mato-Abad V, Martínez-Salio A, Hernández-Tamames J, Molina J, et al. Higher glutamate to glutamine ratios in occipital regions in women with migraine during the interictal state. *Headache* 2013; 53: 365-375.

Gowers WR. *A manual of diseases of the nervous system*. Philadelphia: P. Blakiston Son & Co. 1888.

Gracely RH y Schweinhardt P. Programmed symptoms: disparate effects united by purpose. *Curr Rheumatol Rev* 2015; 11;116-30.

Graham JR y Wolff HG. Mechanism of migraine headache and action of ergotamine tartrate. *Arch Neurol Psychiatry* 1938; 39:737-763.

Graven-Nielsen T, Mense S, Arendt-Nielsen, L. Painful and non-painful pressure sensations from human skeletal muscle. *Exp. Brain Res.* 2004;159, 273–283.

Grossi DB, Chaves TC, Gonçalves MC et al. Pressure pain threshold in the cranio-cervical muscles of women with episodic and chronic migraine: A controlled study. *Arq Neuropsiquiatr* 2011; 69: 607-12.

Sensibilidad Mecánica a la Presión en Diferentes Situaciones Clínicas de Migraña

Guerrero AL, Rojo E, Herrero S, et al. Characteristics of the first 1000 headaches in an outpatient headache clinic registry. *Headache*. 2011; 51:226-231.

Guerrero AL y De Frutos V. Historia de la ciencia y la antigüedad en el medioevo. *Kranion* 2013; 10:22-7.

Guerrero-Peral AL et al. Galeata: chronic migraine independently considered in a medieval headache classification. *J Headache and Pain* 2014 15:16.

Guerrero-Peral AL, Díaz-Insa S, López-Mesonero L, Oterino-Duran A, Irimia-Sieria P. Migraña crónica. En: Ezpeleta D y Pozo-Rosich P, editores. *Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología* 2015. Madrid: Ediciones SEN; 2015; pp. 89-101.

Guerrero-Peral y Ruiz-Piñero. Anamnesis. En: Pharma & Health Consulting, editor. *Migraña. Una aproximación directa*. Madrid: Pharma & Health Consulting; 2014; pp. 7-16.

Headache Classification Committee of the International Society. Classification and Diagnostic Criteria for Headache Disorders, Cranial Neuralgias and Facial Pain. *Cephalalgia* 1988; 8: S1-S96.

Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia* 2004; 24: S9-S160.

Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33: 629-808.

Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018; 38: 1-211.

Sensibilidad Mecánica a la Presión en Diferentes Situaciones Clínicas de Migraña

Headache Classification Committee: Olesen J, Bousser M-J, Diener H-C, et al. New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. *Cephalalgia*. 2006;26:742-6.

Hidalgo-Lozano A, Fernandez-de-las-Penas C, Alonso-Blanco C, et al. Muscle trigger points and pressure pain hyperalgesia in the shoulder muscles in patients with unilateral shoulder impingement: A blinded, controlled study. *Exp Brain Res*. 2010; 202: 915-925.

Jensen R, Rasmussen BK, Pederken B, Olesen J. Muscle tenderness and pressure pain threshold in headache: A study population. *Pain*. 1993; 52: 193-9.

Jensen K, Andersen H. O, Olesen J y Lindblom U. Pressure-pain threshold in human temporal region. Evaluation of a new pressure algometer. *Pain*. 1986; 25, 313-323.

Kelman L. The premonitory symptoms (prodrome): a tertiary care study of 893 migraineurs. *Headache* 2004; 44: 865-872.

Kelman L. The aura: a tertiary care study of 952 migraine patients. *Cephalalgia* 2004; 24: 728-734.

Kelman L. Migraine pain location: a tertiary care study of 1283 migraineurs. *Headache* 2005; 45: 1038-1047.

Kelman L. Pain Characteristics of the acute migraine attack. *Headache* 2006; 46: 942-953.

Kelman L. The postdrome of the acute migraine attack. *Cephalalgia*. 2006; 26: 214-20.

Keele, K. D. Pain-sensitivity tests; the pressure algometer. *Lancet* 1954; 266: 636-639.

Sensibilidad Mecánica a la Presión en Diferentes Situaciones Clínicas de Migraña

Kitaj MB y Klink M. Pain thresholds in daily transformed migraine versus episodic migraine headache patients. *Headache* 2005; 45:992-8.

Kojima R. Introduction: population migration and urbanization in developing countries, *Dev. Econ.* 1996; 34:349-369.

Kruit MC, van Buchem MA, Launer LJ, et al. Migraine is associated with an increased risk of deep white matter lesions, subclinical posterior circulation infarcts and brain iron accumulation: the population-based MRI CAMERA study. *Cephalalgia* 2010;30:129-136.

Kruit MC, Launer LJ, Overbosch J, van Buchem MA, Ferrari MD. Iron accumulation in deep brain nuclei in migraine: a population-based magnetic resonance imaging study. *Cephalalgia.* 2009;29:351-9.

Láinez J.M, Casado I, Gómez M, Medrano V. Impacto socioeconómico y clasificación de las cefaleas. En: Diaz Insa, S y comité del grupo de estudio de cefaleas, Eds. Guía oficial de la Sociedad Española de Neurología para el diagnóstico y tratamiento de las cefaleas. No.10. Barcelona: Prous Science, 2011; pp. 1-18.

Lance JW, Goadsby P. The history of headache. En: Lance JW, Goadsby P. *Headache.* Woburn: Butterworth Heinemann; 1999. p. 1-8.

Lashley, K. S. Patterns of cerebral integration indicated by the scotomas of migraine. *Archives of Neurology & Psychiatry* 1941; 46: 331-339.

Lauritzen M. Cerebral blood flow in migraine and cortical spreading depression. *Acta Neurol Scand Suppl* 1987; 113: 1-40.

Lauritzen M. Pathophysiology of the migraine aura. The spreading depression theory. *Brain* 1994; 117: 199-210.

Sensibilidad Mecánica a la Presión en Diferentes Situaciones Clínicas de Migraña

Leahey TH. Historia de la psicología. Madrid: Debate. 1982

Lea o AAP. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. J Neurophysiol 1944;7:359-390.

Leonardi M, Steiner TJ, Scher AT, Lipton RB. The global burden of migraine: measuring disability in headache disorders with Who's classification of functioning, disability and health (ICF). J Headache Pain. 2005;6:429-440.

Libman, E. J. Amer. med. Ass. 1934; 355: 102.

Linde M, Gustavsson A, Sotvner L, Steiner TJ, Barré J, Katsarava Z, et al. The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight Project. Eur J Neurol 2012; 19: 703-711.

Link AS, Kuris A, Edvinsson L. Treatment of migraine attacks based on the interaction with the trigemino-cerebrovascular system. J Headache Pain 2008; 9: 5-12.

Lipton RB, Bigal ME. The epidemiology of migraine. Am J Med. 2005;118:S3-S10

Lipton RB, Bigal ME. Ten lessons on the epidemiology of migraine. Headache. 2007;47:S2-S9.

LivingE. On Megrin, sick-headache, and some allied disorders, A contribution to the pathology of nerve-storms, 1873. London.Arts & Boeve Nijmegen.

Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2012; 380: 2095-2128.

Maquet D, Croisier JL, Demoulin C, Crielaard JM. Pressure pain thresholds of tender point sites in patients with fibromyalgia and in healthy controls. Eur J Pain 2004; 8:111-117.

Sensibilidad Mecánica a la Presión en Diferentes Situaciones Clínicas de Migraña

Matharu MS, Bartsch T, Ward N, Frackowiak RS, Weiner R, Goadsby PJ. Central neuromodulation in chronic migraine patients with suboccipital stimulators: a PET study. *Brain*. 2004; 127:220–230.

Matías-Guiu J, Porta-Etessam J, Mateos V, Díaz-Insa S, Lopez-Gil A, Fernández C; Scientific Committee of the PALM Program. One-year prevalence of migraine in Spain: a nationwide population-based survey. *Cephalalgia* 2011; 31: 463-470.

McGregor EA, Rosenberg JD, Kurth T. Sex-related differences in epidemiological and clinic-based headache studies. *Headache*. 2011;51:843-59.

Menken M, Munsat TL, Toole JF. The global burden of disease study: implications for Neurology. *Arch Neurol* 2000; 57: 418-420.

Merskey H. Assessment of pain. *Physiotherapy* 1974. 60, 96-98.

Moskowitz MA. Neurogenic *versus* vascular mechanisms of sumatriptan and ergot alkaloids in migraine. *Trends Pharmacol Sci* 1992; 13: 307-311.

Miró J. Evolución del concepto de dolor: un análisis histórico: *Rev Psicología* 1992; 1: 39-64.

Nie H, Arendt-Nielsen L, Andersen H, Graven- Nielsen T. Temporal summation of pain evoked by mechanical stimulation in deep and superficial tissue. *J Pain*. 2005;6:348-355.

Olesen J. The ischemic hypotheses of migraine. *Arch Neurol* 1987; 44: 321-322.

Olesen J. The classification and diagnosis of headache disorders. En: Mathew Ninan T, editor. *Headache, neurologic clinics*. Philadelphia: W. B. Saunders; 1990. p. 793-799.

Sensibilidad Mecánica a la Presión en Diferentes Situaciones Clínicas de Migraña

Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, Frants RR, Ferrari MD. Wolff Award

1997. Involvement of a Ca²⁺ channel gene in familial hemiplegic migraine and migraine with and without aura. Dutch Migraine Genetics Research Group. *Headache* 1997; 37: 479-485.

Organización Mundial de la Salud. Centro de prensa. *Cefaleas 2016*. Disponible en:

<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs277/es/>

Palacios-Ceña M, Lima Florencio L, Natália Ferracini G, Barón J, Guerrero AL,

Ordás-Bandera C, Arendt-Nielsen L, Fernández-de-las-Peñas C. Women with chronic and episodic migraine exhibit similar widespread pressure pain sensitivity. *Pain Med* 2016; 17: 2127-2133.

Palacios-Cena M, Wang K, Castaldo M, et al. Assessment of deep dynamic

mechanical sensitivity in individuals with tension-type headache: The dynamic pressure algometry. *Eur J Pain*. 2017; 21:1451- 1460.

Palacios L. Breve historia de las clasificaciones de las cefaleas. *Rev Cienc Salud*

2004; 2: 46-55.

Pascual J, Combarros O, Leno C, Polo JM, Rebollo M, Berciano J. Distribución por

diagnósticos del dolor de cabeza como motivo de consulta neurológica. *Med Clin* 1995;104:161-164.

Porta-Etessam J, López-Gil A, Matías-Guiu J, Fernández, C. Validación de un

cuestionario diagnóstico para migraña adaptado para encuesta telefónica asistida por ordenador. *Neurología* 2010; 25: 163-167.

Prushansky T, Dvir Z, Defrin-Assa R. Reproducibility indices applied to cervical

pressure pain threshold measurements in healthy subjects. *Clin J Pain*. 2004; 20:341-347.

Sensibilidad Mecánica a la Presión en Diferentes Situaciones Clínicas de Migraña

Quintana JM, Padierna A, Esteban C, Arostequi I, Bilbao A, Ruiz I. Evaluation of the psychometric characteristics of Spanish version of the Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand.* 2003;107:216-221.

Reeves JL, Jaeger B, Graff-Radford SB. Reliability of the pressure algometer as a measure of myofascial trigger point sensitivity. *Pain.* 1986; 24:313–321.

Ribeiro IL, Camargo PR, Albuquerque-Sendín F, Madeleine P, Fernández-de-las-Peñas C, Salvini TF. Topographical pressure pain sensitivity maps of the shoulder region in individuals with subacromial pain syndrome. *Man Ther.* 2016;21:134–143.

Rodríguez C, Herrero-Velázquez S, Ruiz M, Barón J, Carreres A, Rodríguez-Valencia E, Guerrero AL, Madeleine P, Cuadrado ML, Fernández-de-Las-Peñas C. Pressure pain sensitivity map of multifocal nummular headache: a case report. *J Headache Pain.* 2015; 16:523.

Rolke R, Andrews CK, Magerl W, Treede RD. Deep pain thresholds in the distal limbs of healthy human subjects. *Eur J Pain* 2005; 9:39–48.

Ruiz-Ruiz B, Fernández-de-las-Peñas C, Ortega-Santiago R, Arendt-Nielsen L, Madeleine P. Topographical pressure and thermal pain sensitivity mapping in patients with unilateral lateral epicondylalgia. *J Pain.* 2011;12:1040–1048.

Samuelsson M, Leffler A, Johansson B, Hansson P. The influence of brushing force and stroking velocity on dynamic mechanical allodynia in patients with peripheral neuropathy. *Eur J Pain* 2011;15:389-94.

Schoenen J, Ambrosini A, Sandor PS, Maertens de Noordhout A. Evoked potentials and transcranial magnetic stimulation in migraine: published data and viewpoint on their pathophysiologic significance. *Clin Neurophysiol* 2003; 114: 955-972.

Sensibilidad Mecánica a la Presión en Diferentes Situaciones Clínicas de Migraña

Serrano D, Lipton RB, Scher AI, et al. Fluctuations in episodic and chronic migraine status over the course of 1 year: implications for diagnosis, treatment and clinical trial design. *J Headache Pain*. 2017;18:101.

Shapiro RE. Pathophysiology and genetics of migraine and cluster headache. In: Levin M, ed. *Comprehensive review of headache medicine*. Oxford, UK: Oxford University Press, 2008. Pp. 21-38.

Shepard D. A two-dimensional interpolation function for irregularly-spaced data. In: *Proceedings of the 23rd National Conference*. New York: Association for Computing Machinery (ACM); 1968:517-524.

Shott H, editor. *Crónica de la medicina*. Barcelona: Plaza y Janés; 1993: 2-28.

Silberstein SD, Lipton MB, Goadsby PJ. Headache in clinical practice. Historical introduction. Oxford (UK): Isis Medical Media; 1998: 1-8.

Silberstein SD. Migraine. *Lancet* 2004;363:381-391.

Silberstein SD, Lipton RB, Sliwinski M. Classification of daily and near-daily headaches: field trial of revised HIS criteria. *Neurology*. 1996;47:871-5.

Sciotti VM, Mittak VL, DiMarco L, Ford LM, Plezbert J, Santipadri E, Wigglesworth J, Ball K. Clinical precision of myofascial trigger point location in the trapezius muscle. *Pain* 2001; 93:259–266.

Sterling M, Jull G, Vicenzino B, Kenardy J. Sensory hypersensitivity occurs soon after whiplash injury and is associated with poor recovery. *Pain* 2003; 104:509–517.

Stewart WF, Linet MS, Celentano DD, Van Natta M, Ziegler D. Age- and sex-specific incidence rates of migraine with and without visual aura. *Am J Epidemiol* 1991; 134: 1111-1120.

Sensibilidad Mecánica a la Presión en Diferentes Situaciones Clínicas de Migraña

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;27:193-210.

Strassman AM, Raymond SA, Burstein R. Sensitization of meningeal sensory neurons and the origin of headaches. *Nature*. 1996; 384: 560-564.

Strassman AM, Levy D. Response properties of dural nociceptors in relation to headache. *J Neurophysiol*. 2006; 95: 1298-1306.

Svendsen KB, Jensen TS, Hansen HJ, et al. Sensory function and quality of life in patients with multiple sclerosis and pain. *Pain*. 2005; 114: 473-81.

Svensson P. y Arendt-Nielsen L. Induction and assessment of experimental muscle pain. *J. Electromyogr. Kinesiol.*1995;5, 131-140.

Svensson P, Graven-Nielsen T. Craniofacial muscle pain: review of mechanisms and clinical manifestations. *J Orofac Pain* 2001;15:117-45.

Tornero-Caballero MC, Salom-Moreno J, Cigarán-Méndez M, Morales-Cabezas M, Madeleine P, Fernández-de-las-Peñas C. Muscle trigger points and pressure pain sensitivity maps of the feet in women with fibromyalgia syndrome. *Pain Med*. 2016;17:1923-1932.

Turesson B, Leffler AS, Hansson P. Influence of heterotopic noxious conditioning stimulation on spontaneous pain and dynamic mechanical allodynia in central poststroke pain patients. *Pain*. 2009; 143: 84-91.

Vela L, Lyons KE, Singer C, et al. Pain-pressure threshold in patients with Parkinson's disease with and without dyskinesia. *Parkinsonism Relat Disord*. 2007;13:189-92.

Sensibilidad Mecánica a la Presión en Diferentes Situaciones Clínicas de Migraña

Vos T, Flaxman A,D,Naghavi M,Lozano R, Michaud C, Ezzati M,etal.,Yearslived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010, Lancet 2012; 380:2163–2196.

Walton DM, Macdermid JC, Nielson W, Teasell RW, Chiasson M, Brown L. Reliability, standard error, and minimum detectable change of clinical pressure pain threshold testing in people with and without acute neck pain. J Orthop Sports Phys Ther. 2011;41:644-650.

Walton DM, Levesque L, Payne M, Schick J. Clinical pressure pain threshold testing in neck pain: comparing protocols, responsiveness, and association with psychological variables. Phys Ther. 2014; 94:827–837.

Ward TN. Migraine Diagnosis and Pathophysiology.Continuum Lifelong Learning Neurol 2012;18:753–763.

Ward TN, Levin M. Diagnosis and pathophysiology of migraine. Expert Rev Neurother 2004;4:383-390.

Weiller C, May A, Limmroth V, Juptner M, Kaube H, Schayck RV, et al. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. Nat Med. 1995;7:658–660.

Welch KM, Ramadan NM. Mitochondria, magnesium and migraine.J Neurol Sci 1995; 134: 9-14.

Welch KM. Current opinions in headache pathogenesis: introduction and synthesis. Curr Opin Neurol 1998; 11: 193-197.

Sensibilidad Mecánica a la Presión en Diferentes Situaciones Clínicas de Migraña

Welch KM, Cao Y, Aurora S, Wiggins G, Vikingstad EM. MRI of the occipital cortex, red nucleus, and substantia nigra during visual aura of migraine. *Neurology*. 1998; 51:1465–1469.

Welch KM. Contemporary concepts of migraine pathogenesis. *Neurology* 2003; 61: S2-S8.

Wessel J. The reliability and validity of pain threshold measurements in osteoarthritis of the knee. *Scand J Rheumatol*. 1995; 24:238–242.

Winger A, Kvarstein G, Wyller VB, et al. Pain and pressure pain thresholds in adolescents with chronic fatigue syndrome and healthy controls: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2014; 6:9.

Woldeamanuel YW, Cowan RP. The impact of regular lifestyle behavior in migraine: a prevalence case-referent study, *J. Neurol*. 2016; 263:669–676.

Woldeamanuel YW, Cowan R.P. Migraine affects 1 in 10 people worldwide featuring recentrise: A systematic review and meta-analysis of community-based studies involving 6 million participants. *Journal of the Neurological Sciences* 2017; 372: 307-315.

Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain* 2011; 152: S2-S15.

Woolf CJ, Thompson SW, King AE. Prolonged primary afferent induced alterations in dorsal Horn neurones, an intracellular analysis in vivo and in vitro. *J Physiol* 1988; 83: 255- 66.

Woods RP, Iacoboni M, Mazziotta JC. Brief report: bilateral spreading cerebral hypoperfusion during spontaneous migraine headache. *N Engl J Med* 1994; 331:1689-1692.

Sensibilidad Mecánica a la Presión en Diferentes Situaciones Clínicas de Migraña

Yoon MS, Katsarava Z, Obermann M, et al. Prevalence of primary headaches in

Germany: results of the German Headache Consortium Study. *J Headache*

Pain. 2012; 13: 215-23

Yu S, Liu R, Zhao G, Yang X, Qiao X, Feng J, Fang Y, Cao X, He M, Steiner T. The

prevalence and burden of primary headaches in China: a population-based

door-to-door survey. *Headache* 2012; 52: 582-91

Yunus MB. Editorial review: an update on central sensitivity syndromes and the

issues of nosology and psychobiology. *Curr Rheumatol Rev*. 2015;11:70-85.

Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta*

Psychiatr Scand. 1983; 67:361-370.

ANEXOS

ANEXO I

CUESTIONARIO HADS PARA LA DETECCIÓN DE ANSIEDAD Y DEPRESIÓN

Este cuestionario se ha construido para conocer mejor como se siente usted. Lea cada frase y marque la respuesta que más se ajusta a como se sintió usted durante la semana pasada. No piense mucho las respuestas. Lo más seguro es que si contesta deprisa, sus respuestas podrán reflejar mejor cómo se encontraba usted durante la semana pasada.

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
- Ahora no tanto
- 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 tranquilamente 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 de "aleteo" en el estómago

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

10. He perdido interés por 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
- Nada

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 II

CONSENTIMIENTO INFORMADO ESCRITO (CASOS)

 <p>HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO C/ Parra y Cajal, 3 47002 - VALLADOLID</p>	<p>DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA INVESTIGACIÓN CLÍNICA QUE NO IMPLIQUE MUESTRAS BIOLÓGICAS HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID Versión 5 de 21-03-2014</p>	<p>Código: FO-P-07-04 Edición: 02 Unidad: iHCUV Fecha: 25/08/2014 Pág.: 1 de 5</p>	 <p>Sacyl SALUD DE CASTILLA Y LEÓN</p>
--	---	--	---

**DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA INVESTIGACIÓN CLÍNICA QUE
NO IMPLIQUE MUESTRAS BIOLÓGICAS**

HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID

SERVICIO / UNIDAD: NEUROLOGÍA

INVESTIGADOR RESPONSABLE: ANGEL LUIS GUERRERO PERAL

TELÉFONO DE CONTACTO: 983 42 00 00 (86220) **EMAIL:** gueneurol@gmail.com

NOMBRE DE LA LÍNEA DE TRABAJO: SENSIBILIDAD A LA PRESIÓN MEDIDA POR
ALGOMETRÍA EN PACIENTES CON MIGRAÑA

VERSIÓN DE DOCUMENTO: (Número de versión, fecha): 1, Mayo 2015

I) Finalidad de la línea de trabajo propuesta:

La migraña es una cefalea primaria incapacitante con una prevalencia en todo el mundo de alrededor del 12%. En España la forma crónica alcanza una prevalencia del 2-3% de la población, y de hasta un 5% en las mujeres en la edad media de la vida.

Se acepta que la sensibilización central es el mecanismo subyacente en el proceso de cronificación y clínicamente se puede manifestar por la presencia de sensibilidad del cuero cabelludo y facial, el cuello, o incluso dolor en las extremidades. Esta sensibilidad puede medirse a través de una prueba llamada algometría que determina el umbral a la presión tanto en la cabeza con algunos puntos óseos del cuerpo.

Presentamos un estudio observacional que se llevará a cabo en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Se incluirán pacientes con diagnóstico de Migraña así como a población control.

En estos pacientes se llevará a cabo un estudio algométrico. Nuestro objetivo es evaluar la modificación de los umbrales de presión medidos por algometría tanto estática como dinámica en pacientes con migraña en diferentes situaciones clínicas y controles.

Los resultados de estos estudios ayudarán probablemente a diagnosticar y/o tratar de manera más precisa a los enfermos con una enfermedad como la suya.

Se entrega copia de este documento al paciente

 <p>HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO C/ Ramón y Cajal, 2 47105 - VALLADOLID</p>	<p>DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA INVESTIGACIÓN CLÍNICA QUE NO IMPLIQUE MUESTRAS BIOLÓGICAS HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID Versión 5 de 21-03-2014</p>	<p>Código: FO-P-07-04 Edición: 02 Unidad: iHCUV Fecha: 25/08/2014 Pág.: 2 de 5</p>	 <p>Sacyl SALUD DE CASTILLA Y LEÓN</p>
--	---	--	---

II) Algunas consideraciones sobre su participación:

Es importante que Vd., como participante en esta línea de trabajo, conozca varios aspectos importantes:

A) Su participación es totalmente voluntaria. Dentro del proceso de asistencia hospitalaria por su enfermedad, se realizará una encuesta clínica. Esta encuesta no interferirá con los procesos diagnósticos o terapéuticos que usted ha de recibir por causa de su enfermedad.

La algometría es una técnica en la que se determina el momento en el que una presión ejercida por un instrumento calibrado es molesta para usted. La medida de varios de estos valores umbrales en diferentes puntos de su cabeza nos permitirá elaborar un mapa de sensibilidad a la presión.

El estudio completo llevará unos 30-40 minutos; aunque evitaremos realizarlo en momentos en los que usted padezca cefalea de intensidad al menos moderada o la haya tenido en las 24 horas previas, el estudio puede dar lugar a cierto dolor de cabeza

B) Puede plantear todas las dudas que considere sobre su participación en este estudio.

C) No percibirá ninguna compensación económica o de otro tipo por su participación en el estudio. No obstante, la información generada en el mismo podría ser fuente de beneficios comerciales. En tal caso, están previstos mecanismos para que estos beneficios reviertan en la salud de la población, aunque no de forma individual en el participante.

D) La información obtenida se almacenará en una base de datos, en soporte informático, registrada en la Agencia Española de Protección de Datos, según lo indicado en la legislación vigente sobre protección de datos de carácter personal (Ley Orgánica 15/1999), de 13 de diciembre). Los datos registrados serán tratados estadísticamente de forma codificada.

E) En todo momento el participante tendrá derecho de acceso, rectificación o cancelación de los datos depositados en la base de datos siempre que expresamente lo solicite. Para ello deberá ponerse en contacto con el investigador principal. Los datos quedarán custodiados bajo la responsabilidad del Investigador Principal del Estudio, Dr. A.L. Guerrero Peral.

F) Los datos serán guardados de forma indefinida, lo que permitirá que puedan ser utilizados por el grupo del investigador principal en estudios futuros de investigación relacionados con la línea de trabajo arriba expuesta. Dichos datos podrán ser cedidos a otros investigadores designados

Se entrega copia de este documento al paciente

 <p>HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO C/ Plateros y Capell, 3 47005 - VALLADOLID</p>	<p>DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA INVESTIGACIÓN CLÍNICA QUE NO IMPLIQUE MUESTRAS BIOLÓGICAS HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID Versión 5 de 21-03-2014</p>	<p>Código: FO-P-07-04 Edición: 02 Unidad: iHCUV Fecha: 25/08/2014 Pág.: 3 de 5</p>	 <p>Sacyl SANEAMIENTO DE CASTILLA Y LEÓN</p>
--	---	--	---

por el Investigador Principal para trabajos relacionados con esta línea, siempre al servicio de proyectos que tengan alta calidad científica y respeto por los principios éticos. En estos dos últimos casos, se solicitará antes autorización al CEIC (Comité Ético de Investigación Clínica) del Área de Salud Valladolid Éste.

G) La falta de consentimiento o la revocación de este consentimiento previamente otorgado no supondrá perjuicio alguno en la asistencia sanitaria que Vd. recibe/recibirá.

H) Es posible que los estudios realizados aporten información relevante para su salud o la de sus familiares. Vd. tiene derecho a conocerla y transmitirla a sus familiares si así lo desea.

I) Sólo si Vd. lo desea, existe la posibilidad de que pueda ser contactado en el futuro para completar o actualizar la información asociada al estudio.

Se entrega copia de este documento al paciente

ANEXO III

APROBACIÓN DEL COMITÉ ETICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA



HOSPITAL CLINICO UNIVERSITARIO
Avda. Ramón y Cajal, 3
Telf. 983 42 00 00
47003 - VALLADOLID



CONFORMIDAD DE LA DIRECCIÓN DEL CENTRO

Don Jose María Eiros Bouza,

Director Gerente del
Hospital Clínico Universitario de Valladolid,

CODIGO HOSPITAL	TITULO	PROMOTOR INVESTIGADOR PRINCIPAL SERVICIO
PI 15-274	PRESSURE PAIN SENSITIVITY MEASURED WITH PRESSURE PAIN THRESHOLDS ALGOMETRY MIGHT BE A MARKER OF CHRONIC MIGRAINE	I.P. ANGEL GUERRERO EQUIPO: MARINA RUIZ PIÑERO, LAURA BLANCO GARCÍA, ANA JUANATEY GARCÍA, MERCEDES DE LERA ALFONSO, JOHANNA BARÓN SÁNCHEZ NEUROLOGÍA RECIBIDO 18-06-2015

En relación con el citado Proyecto de Investigación, de acuerdo a la evaluación favorable a su realización en este Hospital por parte del CEIC Área Valladolid Este en su sesión del 23-07-2015.

Se informa favorablemente la realización del dicho estudio en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid,

Lo que firma en Valladolid, a 23 de Julio de 2015

EL DIRECTOR GERENTE

Jose María Eiros Bouza

ANEXO IV

APORTACIONES CIENTÍFICAS – ARTÍCULO 1

Headache
© 2016 American Headache Society

ISSN 0017-8748
doi: 10.1111/head.12984
Published by Wiley Periodicals, Inc.

Research Submission

Differences in Topographical Pressure Pain Sensitivity Maps of the Scalp Between Patients With Migraine and Healthy Controls

Johanna Barón, MD; Marina Ruiz, MD; María Palacios-Ceña, PT, DMs;
Pascal Madeleine, PhD, Dr. Med. Sci.; Ángel L. Guerrero, MD, PhD;
Lars Arendt-Nielsen, PhD, Dr. Med. Sci.; César Fernández-de-las-Peñas, PT, PhD, Dr. Med. Sci.

Objective.—To investigate differences in topographical pressure pain sensitivity maps of the scalp between patients with migraine and healthy controls considering the chronicity (episodic/chronic) and side (strictly unilateral/bilateral) of the symptoms.

Background.—It seems that the trigeminal area is sensitized in migraine. No study has investigated topographical pressure sensitivity maps of the scalp in patients with migraine.

Methods.—Pressure pain thresholds (PPTs) were assessed from 21 points distributed over the scalp in 86 patients with episodic migraine, 76 with chronic migraine, and 42 healthy age and matched healthy controls in a blinded design. Topographical pressure pain sensitivity maps based on interpolation of the PPTs were constructed. Clinical features of migraine, anxiety, and depression (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) were collected.

Results.—The multivariate ANCOVA revealed significant differences in PPT between points ($F = 55.674$; $P < .001$) and groups ($F = 5.316$; $P = .006$), but not sides ($F = 0.880$; $P = .417$). No significant effect of gender ($F = 0.897$; $P = .656$), depression ($F = 1.109$; $P = .220$), or anxiety ($F = 0.981$; $F = 0.569$) was found. Post hoc comparisons revealed: (1) lower PPTs in both migraine groups than in healthy controls in all points ($P < .001$); (2) no significant differences between chronic or episodic migraine ($P > .335$) except for Fp1 ($P = .045$) and Fp2 ($P = .017$) points where subjects with chronic migraine had lower PPTs than those with episodic migraine; (3) no differences between bilateral/unilateral migraine ($P > .417$). An anterior to posterior gradient was found, with the lowest PPTs located in frontal regions and the highest PPTs in occipital areas (all groups, $P < .001$).

Conclusions.—We found that patients with migraine exhibited generalized pressure pain hypersensitivity in the head as compared to healthy controls and that hypersensitivity was similar between episodic/chronic and unilateral/bilateral migraine. Topographical pressure pain sensitivity maps revealed an anterior to posterior gradient of pressure pain sensitivity in both migraine and control groups.

From the Headache Unit, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, Spain (J. Barón, M. Ruiz, and Á.L. Guerrero); Department of Physical Therapy, Occupational Therapy, Physical Medicine and Rehabilitation, Universidad Rey Juan Carlos, Alcorcón, Spain (M. Palacios-Ceña and C. Fernández-de-las-Peñas); Physical Activity and Human Performance group, SMI, Department of Health Science and Technology, Aalborg University, Aalborg, Denmark (P. Madeleine); Center for Sensory-Motor Interaction (SMI), Department of Health Science and Technology, School of Medicine, Aalborg University, Aalborg, Denmark (L. Arendt-Nielsen and C. Fernández-de-las-Peñas)

Address all correspondence to C. Fernández de las Peñas, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Rey Juan Carlos, Avenida de Atenas s/n, 28922 Alcorcón, Madrid, Spain, email: cesarfdlp@yahoo.es and cesar.fernandez@urjc.es

Accepted for publication August 29, 2016.

Key words: migraine, pressure pain, head

Abbreviations: ANCOVA analysis of covariance, CI confidence interval, CT computerized tomography, HADS Hospital Anxiety and Depression Scale, MRI magnetic resonance imaging, NPRS Numerical Pain Rate Scale, PPT pressure pain threshold

(Headache 2016;00:00-00)

Migraine is a primary headache disorder with a worldwide rate of prevalence of between 5 and 12%.¹ It is accepted that migraine is associated with a primary brain dysfunction with deficient regulation of excitatory–inhibitory balance during cortical activity leading to pain sensitization.² This hyperexcitability can result in the facilitation of nociceptive gain due to sensitization of the trigemino-cervical nucleus caudalis and third-order neurons.³ Mechanical hyperalgesia or allodynia are clinical manifestations of hyper-excitability of the central nervous system in individuals with migraine.⁴ In fact, static mechanical pain hyperalgesia, expressed as decreased pressure pain thresholds (PPTs), is a manifestation of sensitization of nociceptive pain pathways. Previous studies investigating differences in PPTs in the trigemino-cervical areas on migraine sufferers reported conflicting results since some studies observed lower PPTs within the migraine group compared to healthy people,^{5–8} whereas others did not find such differences in pressure pain sensitivity.^{9,10} Discrepancies between previous studies can be related to different aspects. First, these studies assessed PPTs on a single standardized point. It is known that static mechanical pain sensitivity is not uniformly distributed within the same muscle or across muscles¹¹ and that there are spatial changes in static pressure pain sensitivity in individuals with migraine in both trapezius⁶ and temporalis⁷ muscles. Second, these previous studies also did not differentiate between episodic or chronic migraine. Third, studies have so far included patients with bilateral or side shifting migraine and not subjects with strictly unilateral symptoms.^{5,8–10} Therefore, it is important

Conflict of Interest: The authors declare that there is no conflict of interest.

Funding Information: This study was supported by an investigator-initiated trial grant from Allergan, Inc (M.R.).

to control for all these clinical manifestations of pain sensitization in future studies.

Additionally, pressure pain sensitivity mapping has been used as a method to explore nociceptive gain, not only in the same muscle, but also over an anatomical area such as the hand,¹² the elbow,¹³ or the low back.¹⁴ Regarding headaches, the only study investigating static topographical pressure sensitivity maps of the head has revealed similar anterior to posterior gradient with the lowest PPTs located in frontal regions and the highest PPTs in occipital regions between subjects with nummular headache and healthy controls.¹⁵

The application of topographical pressure pain sensitivity maps on the scalp may contribute to a better understanding of clinical manifestations of pain sensitization in migraine. To the best of our knowledge, no studies have previously investigated spatial changes on static pressure pain sensitivity in individuals with migraine. The aim of this study was to evaluate nociceptive gain processing in individuals suffering migraine and compare topographical pressure pain sensitivity maps assessed over the scalp in patients with migraine, grouping them on episodic/chronic or unilateral/bilateral symptoms. We hypothesized that subjects with chronic or bilateral migraine will exhibit lower static PPTs than those with episodic or unilateral migraine, respectively, and that both groups of migraine sufferers will exhibit lower PPTs than healthy controls.

METHODS

Participants.—Patients with migraine were recruited from a tertiary university-based hospital from March 2015 to March 2016. Migraine was diagnosed according to the International Classification of Headache Disorders criteria, third edition (ICHD3 beta 2013) down to third-digit level (code

1.1, 1.3) by a neurologist expert in headache.¹⁶ Migraine features including location, onset of migraine (years), the frequency (days/month) and intensity of migraine pain attacks (numerical pain rate scale, 0-10), headache-family history, and medication drug intake were collected. A neuroimaging examination (MRI or CT) of the head was performed in all patients in order to exclude other disorders. They were excluded if they presented any of the following: (1) other primary or secondary headaches, including medication overuse headache accordingly to the ICHD3 criteria; (2) history of neck or head trauma (ie, whiplash); (3) pregnancy; (4) systemic disease, eg, rheumatoid arthritis, lupus erythematosus; (5) diagnosis of fibromyalgia; (6) previous treatment with botulinum toxin; or (7) anesthetic block within the past 3 months.

Further, gender- and age-matched healthy controls without headache history and no headache attack during the last year were also recruited. They were matched on the basis of age and gender of the first 42 patients with migraine recruited. Exclusion criteria for the control group were the same as the migraine group. All subjects signed the informed consent form before their inclusion in the study. The local Ethics Committee of Hospital de Valladolid (PI 15/274) approved the study design.

Topographical Pressure Pain Sensitivity Maps.—A mechanical algometer (Pain Diagnosis and Treatment Inc., Great Neck, NY, USA) was used to determine PPT, ie, the minimal amount of pressure where a sensation of pressure first changes to pain. The algometer was calibrated prior to data collection. The pressure was applied perpendicularly to each marked point on the scalp skin at a rate of $\sim 1 \text{ kg/cm}^2/\text{s}$. The mean of three trials on each point was calculated, converted to kPa, and used for the analysis. A 30-second resting period was allowed between trials for avoiding temporal summation.¹⁷ The reliability of pressure algometry has been found to be high.^{18,19}

PPTs were measured on 21 matching points distributed over the scalp in all participants. The locations and nomenclature of these points were based on the normalized positions for electroencephalogram (EEG) recordings. The international 10/20

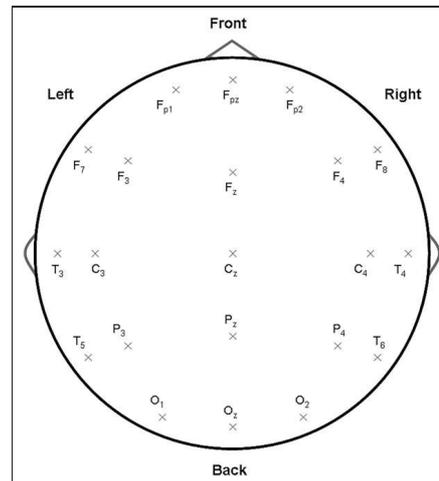


Fig. 1.—Reference points for pressure pain threshold (PPT) measurements. Their locations and nomenclature were based on the normalized positions for electroencephalogram (EEG) recordings.

and 10/10 systems²⁰ were employed to place 8 points on the left (Fp1, F3, F7, C3, T3, P3, T5, O1), 8 points on the right (Fp2, F4, F8, C4, T4, P4, T6, O2), and 5 points along the mid-sagittal curve (Fpz, Fz, Cz, Pz, Oz, Fig. 1). An assessor blinded to the subject's condition marked all these points with a wax pencil. Although this system was originally designed for analysis of brain activity and not for reviewing sensitive somatotopic, it has been previously used in patients with nummular headache with satisfactory results.¹⁵

The evaluation was held when all patients were headache-free, and when at least one week had elapsed since the last migraine attack to avoid migraine-related allodynia. In those patients with chronic migraine, evaluation was conducted at least 3 days after a migraine attack. Participants were asked to avoid any analgesic or muscle relaxant 24 hours prior to the examination. No change was made on their prophylactic drug treatment. Participants were informed that the evaluation was to determine the pain threshold and not the pain tolerance; therefore, they were asked for signaling as

soon as they first felt pain. All participants were familiarized with a first assessment on the wrist extensors of the right hand.

Topographical pressure pain sensitivity maps of the head were generated using the averaged PPT of each location. The interpolation was performed using an inverse distance weighted interpolation to obtain a 3D graphical representation of pressure pain distribution.²¹ The inverse distance weighted interpolation consists of computing PPT to unknown locations by using mean scores from the known PPT values and locations.

Hospital Anxiety and Depression Scale.—The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) questionnaire consists of 14-items scored at a 4-point scale ranging from 0 to 3 points to assess anxiety (HADS-A) and depressive (HADS-D) symptoms during the last week.²² This questionnaire is considered reliable and valid for assessing anxiety (Cronbach's α : 0.83) and depression (Cronbach's α : 0.82).²³ In patients with headache, the HADS has also shown good internal consistency (Cronbach's α : 0.84).²⁴ In the current study, we used the Spanish version of the HADS, which has also exhibited high internal consistency (Cronbach's α : 0.86).²⁵

Sample Size Calculation.—Sample size determination and calculations were based on detecting a moderate-large effect size of 0.7 between migraine and healthy control groups, a two-tailed test, with an alpha level (α) of 0.05, and a desired power (β) of 90%. This generated a sample size of 42 participants per group. To detect a moderate effect size of 0.5 between episodic and chronic migraine, the sample size was estimated on at least 75 on each migraine group.

Statistical Analysis.—Data were analyzed with the SPSS statistical package (21.0 Version). Results are expressed as means, standard deviations (SD), or 95% confidence intervals (95% CI). A normal distribution of the data was verified by means of the Kolmogorov–Smirnov test. A multilevel (mixed-effect) ANCOVA was applied to detect differences in PPT with point (Fp1; O1; Fp2...) and side (left, right, bilateral) as within-subjects factors, group (episodic migraine, chronic migraine, or controls) as between-subjects factor and gender and

depression/anxiety scores as covariates. Post hoc comparisons were conducted with the corrected Bonferroni test. Finally, the Spearman's rho (r_s) test was used to analyze the association between clinical variables relating to clinical symptoms and PPTs. The statistical analysis was conducted at a 95% CI. A P value $< .05$ was considered statistically significant.

RESULTS

Migraine Features.—From 200 eligible subjects with migraine who accepted to participate, 38 were excluded for the following reasons: comorbid headaches ($n = 22$); previous head or neck trauma ($n = 11$); or pregnancy ($n = 5$). Finally, a total of 86 patients with episodic migraine and 76 with chronic migraine were included. Further, 42 comparable healthy controls without headache history were also included. No significant differences in demographic variables were observed among groups, except for the frequency of headache ($F = 65.549$; $P < .001$) and anxiety ($F = 9.227$; $P = .003$): individuals with chronic migraine exhibited higher levels of anxiety and higher frequency of attacks. Table 1 shows demographic and clinical data of each group.

Topographical Pressure Pain Sensitivity Maps.—The mixed-model ANCOVA revealed significant differences in PPTs between points ($F = 55.674$; $P < .001$) and groups ($F = 5.316$; $P = .006$), but not sides ($F = 0.880$; $P = .417$). No significant Group \times Sides \times Points interaction was observed ($F = 1.270$; $P = .283$). No significant effect of gender ($F = 0.897$; $P = .656$), depression ($F = 1.109$; $P = .220$), or anxiety ($F = 0.981$; $F = 0.569$) was found.

The post hoc comparisons revealed: (1) lower PPT in both migraine groups compared with controls in all points ($P < .001$, Table 2); (2) no significant differences between chronic or episodic migraine ($P > .335$) except for Fp1 ($P = .045$) and Fp2 ($P = .017$) points: subjects with chronic migraine exhibited lower PPT in these fronto-temporal points than those with episodic migraine ($P = .045$); (3) no differences between bilateral or unilateral migraine (all, $P > .417$, Table 3). Figure 2 graphs topographical pressure pain sensitivity maps

Table 1.—Clinical and Demographic Characteristics of Patients With Episodic Migraine, Chronic Migraine, and Healthy Controls

	Episodic migraine (n = 86)		Chronic migraine (n = 76)		Healthy controls (n = 42)	
	Mean	95%CI			Mean	95%CI
Age (years)	38	(35-41)	39	(37-42)	39	(35-43)
Gender (male/female)	18 (21%)/68 (79%)	14 (18%)/62 (82%)	10 (23%)/32 (77%)			
Side (right/left/bilateral)	28 (33%)/16 (19%)/42 (48%)		24 (32%)/14 (18%)/38 (50%)			
Time of onset (years)	14.2	(11.7-16.5)	15.1	(11.2-18.1)		
Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)						
Anxiety (0-21)*	6.8	(5.9-7.8)	9.1	(8.0-10.2)	6.1	(5.0-7.2)
Depression (0-21)	3.1	(2.2-3.9)	4.4	(3.3-5.5)	3.5	(2.5-4.5)
Migraine features						
Frequency (days/month)*	5.7	(4.8-6.3)	22.8	(15.7-29.6)		
Duration (hours/attack)	19.5	(14.1-24.8)	22.6	(15.6-29.6)		
Intensity (NPRS, 0-10)	6.8	(6.5-7.1)	6.9	(6.3-7.6)		

NPRS, Numerical Pain Rate Scale (0-10). *Significant differences between patients with episodic and chronic migraine ($P < .001$).

Table 2.—Pressure Pain Thresholds (kPa) Over Each Assessed Point in Patients With Episodic Migraine, Chronic Migraine, and Healthy Controls

	Episodic (n = 86)	Chronic (n = 76)	Controls (n = 42)
Left side			
Fp1*	205.9 (186.3-220.7)	176.5 (161.8-191.2)	259.9 (240.3-289.3)
F7	167.2 (147.1-186.3)	152.0 (137.3-167.2)	230.5 (215.7-255.0)
F3	205.9 (186.3-225.6)	186.3 (167.2-205.9)	299.1 (269.7-328.5)
T3	205.9 (186.3-230.5)	186.3 (167.2-205.9)	274.6 (245.2-313.8)
C3	220.7 (205.9-240.3)	205.9 (186.3-225.6)	313.8 (289.3-338.3)
P3	220.7 (201.0-240.3)	196.1 (176.5-215.7)	308.9 (279.5-338.3)
T5	215.7 (196.1-230.5)	196.1 (176.5-215.7)	294.2 (264.8-323.6)
O1	240.3 (220.7-255.0)	215.7 (196.1-235.4)	333.4 (304.0-362.8)
Midline			
Fpz	230.5 (210.8-250.1)	196.1 (176.5-215.7)	333.4 (304.0-362.8)
Fz	230.5 (210.8-250.1)	210.8 (191.2-230.5)	318.7 (284.4-353.0)
Cz	225.6 (205.9-245.2)	215.7 (196.1-235.4)	308.9 (279.5-338.3)
Pz	230.5 (210.8-250.1)	210.8 (186.3-235.4)	338.3 (304.0-372.7)
Oz	255.0 (230.5-279.5)	225.6 (205.9-245.2)	367.7 (328.5-407.0)
Right side			
Fp2*	210.8 (196.1-230.5)	176.5 (161.8-191.2)	269.7 (245.2-294.2)
F8	167.2 (152.0-181.4)	156.9 (142.2-171.6)	235.4 (210.8-259.9)
F4	220.7 (201.0-240.3)	196.1 (171.6-220.7)	313.8 (284.4-343.2)
T4	205.9 (196.1-225.6)	186.3 (161.8-201.0)	284.4 (259.9-308.9)
C4	225.6 (205.9-245.2)	210.8 (191.2-230.5)	333.4 (304.0-362.8)
P4	220.7 (201.0-240.3)	196.1 (176.5-215.7)	308.9 (279.5-338.3)
T6	220.7 (205.9-240.3)	196.1 (171.6-211.8)	304.0 (274.6-333.4)
O2	245.2 (225.6-264.8)	215.7 (196.1-235.4)	323.6 (294.2-353.0)

*Significant differences between patients with episodic and chronic migraine ($P < .05$).

Table 3.—Pressure Pain Thresholds (kPa) Over Each Assessed Point in Patients With Unilateral or Bilateral Migraine

	Unilateral R (n = 52)	Unilateral L (n = 30)	Bilateral (n = 80)
Left side			
Fp1	191.2 (171.6-210.8)	196.1 (167.2-225.6)	186.3 (171.6-205.9)
F7	152.0 (127.5-167.2)	147.1 (127.5-167.2)	156.9 (142.2-171.6)
F3	191.2 (171.6-210.8)	196.1 (171.6-220.7)	201.0 (181.4-220.7)
T3	201.0 (181.4-220.7)	191.2 (161.8-220.7)	196.1 (171.6-220.7)
C3	215.7 (196.1-235.4)	215.7 (186.3-245.2)	215.7 (201.0-230.5)
P3	210.8 (181.4-240.3)	201.0 (171.6-230.5)	210.8 (191.2-230.5)
T5	205.9 (181.4-230.5)	210.8 (181.4-240.3)	215.7 (186.3-245.2)
O1	225.6 (201.0-250.1)	225.6 (196.1-255.0)	230.5 (210.8-250.1)
Midline			
Fpz	215.7 (191.2-240.3)	210.8 (181.4-240.3)	215.7 (191.2-240.3)
Fz	215.7 (191.2-240.3)	215.7 (186.3-245.2)	220.7 (201.0-240.3)
Cz	220.7 (196.1-245.2)	220.7 (191.2-250.1)	230.5 (210.8-250.1)
Pz	215.7 (186.3-245.2)	220.7 (186.3-255.0)	225.6 (201.0-250.1)
Oz	245.2 (215.7-274.6)	235.4 (196.1-274.6)	240.3 (215.7-264.8)
Right side			
Fp2	191.2 (171.6-210.8)	196.1 (176.5-215.7)	191.2 (176.5-205.9)
F8	161.8 (147.1-176.5)	152.0 (132.4-181.4)	161.8 (147.1-176.5)
F4	205.9 (176.5-225.6)	205.9 (176.5-225.6)	210.8 (186.3-235.4)
T4	191.2 (167.2-215.7)	191.2 (161.8-220.7)	201.0 (186.3-225.6)
C4	215.7 (191.2-240.3)	215.7 (186.3-245.2)	225.6 (205.9-245.2)
P4	205.9 (181.4-230.5)	215.7 (196.1-245.2)	215.7 (186.3-245.2)
T6	210.8 (186.3-235.4)	205.9 (171.6-240.3)	210.8 (191.2-230.5)
O2	230.5 (205.9-255.0)	230.5 (201.0-259.9)	240.3 (215.7-264.8)

L. left; R, right.

of subjects with episodic migraine, chronic migraine, and healthy controls, whereas Figure 3 graphs topographical pressure sensitivity maps accordingly to the side of the symptoms.

An anterior to posterior gradient was found bilaterally, with the lowest PPT values being located

in frontal regions and the highest PPT values in occipital areas in all the groups ($P < .001$).

Associations.—No significant associations between topographical pressure pain sensitivity maps and any of the clinical migraine pain features were observed (all. $P > .108$).

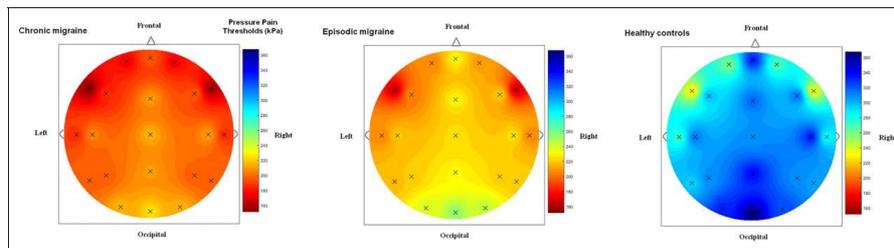


Fig. 2.—Topographical pressure pain sensitivity maps for the group of patients with chronic migraine (left), episodic migraine (center), and healthy controls (right). “X” represents the location of the points where the pressure pain threshold was measured.

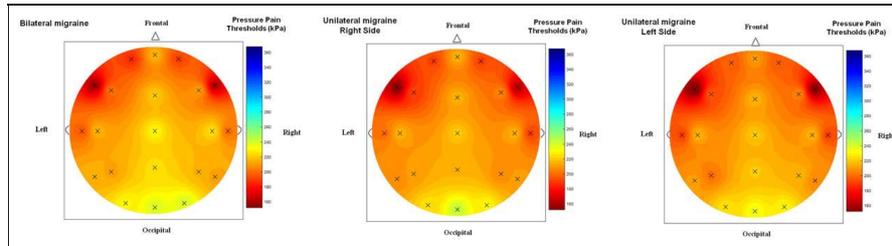


Fig. 3.—Topographical pressure pain sensitivity maps for the group of patients with bilateral (right), strictly unilateral on the right side (center), and strictly unilateral on the left side (left) migraine. “X” represents the location of the points where the pressure pain threshold was measured.

DISCUSSION

The current study revealed generalized and similar pressure pain hypersensitivity in the head, expressed by decreased PPTs, in individuals with episodic or chronic migraine with no association to the presence of symptoms (unilateral/bilateral). Further, topographical pressure sensitivity maps confirmed an anterior to posterior gradient of mechanical sensitivity in both migraine and healthy people with lowest PPT in the fronto-temporal region.

The presence of pressure pain hypersensitivity in the trigeminal area, particularly the temporalis muscle, has been previously reported in individuals with migraine.²⁶ The current study is the first one investigating topographical pressure pain sensitivity maps over the entire scalp in migraine. Previous studies, using the same procedure, also described topographical pain sensitivity maps in women with migraine, but only in the temporalis⁷ or trapezius⁶ muscles. Our study expands current knowledge suggesting that subjects with migraine exhibit generalized pressure pain hypersensitivity over the entire scalp, including the occipital area. This is consistent with sensitization in the trigeminal and cervical areas, since the structures overlying the scalp receive innervation from the trigeminal nerve and the upper cervical spine roots (C1-C3). According to Burstein, hyperalgesic and allodynic responses frequently seen in migraine may be due to the development of sensitization involving second-order neurons in the trigeminal nucleus (receiving convergent

information from the meninges, the scalp, and the face) and third-order neurons in the thalamus (that process information from the whole body).⁴

Interestingly, the current study showed that generalized pressure hypersensitivity over the scalp was similar between people with episodic or chronic migraine, and was not associated to the presence of unilateral/bilateral symptoms. In addition, no effect of gender, anxiety, or depression was observed either. Although individuals with chronic migraine exhibited lower PPTs (more hyperalgesia) in fronto-temporal areas (Fp1, Fp2) than those with episodic migraine, differences were small. Previous studies analyzing differences in pressure sensitivity in the trigemino-cervical area in migraine did not differentiate between the episodic or chronic form.^{5–10} A previous study including a small sample size did not also find differences in PPT in the cervical muscles between women with episodic or chronic migraine.²⁷ Our study is the first one demonstrating no differences in topographical pressure pain sensitivity maps in the head between episodic or chronic migraine patients in a larger cohort. The fact that no association between the frequency of migraine and PPTs was observed would support the lack of differences between episodic and chronic migraine. Additionally, mechanical pain sensitivity was also similar in those with strictly unilateral or bilateral symptoms in agreement with a previous study showing the presence of bilateral pressure hyperalgesia in the temporalis muscle in women with strictly unilateral migraine.⁷ Current results would support the

presence of bilateral and generalized sensitization in patients suffering from migraine independently of the presence of unilateral or bilateral symptoms.

The utility of multiple site recordings for PPT mapping leading to a new imaging modality of sensitivity to pain has been previously documented as the technique enable to detect and visualize non-uniformity in pressure pain sensitivity.²⁸ The current study is the first one describing topographical pressure pain sensitivity maps of the head/scalp in individuals with migraine. We found an anterior to posterior gradient in pressure pain in the head in both migraine and healthy control groups, in agreement with our previous study conducted in patients with nummular headache.¹⁵ Current and previous results would support the presence of heterogeneous pressure pain sensitivity in the scalp independently of the presence or absence of headache since the anterior to posterior gradient is similar in migraine sufferers, nummular headache, or healthy subjects. A different distribution of nociceptors within the cutaneous, subcutaneous, and muscular tissues covering the scalp could be responsible for this pressure pain gradient. Future studies are needed to determine the physiological etiology of this anterior to posterior gradient in the scalp.

Although strengths of the current study include a large sample size and the inclusion of both episodic and chronic migraine accordingly the most updated diagnostic criteria, we should recognize some limitations. First, individuals were recruited from a tertiary outpatient hospital. It is possible that they represent a group of the general population with migraine. Second, we should recognize that the levels of depression and anxiety in our sample of migraine sufferers were lower than in previous studies. It is possible that the role of depression and anxiety in pressure pain hypersensitivity would be higher in individuals with higher scores.

CONCLUSIONS

The current study found pressure pain hyperalgesia over the entire scalp with no differences between episodic and chronic migraine. Both groups differed significantly from controls by having more

pressure hyperalgesia. Further, topographical pressure sensitivity maps showed an anterior to posterior gradient of mechanical hyperalgesia in both migraine patients and healthy controls.

STATEMENT OF AUTHORSHIP

Category 1

(a) Conception and Design

Johanna Barón, Marina Ruiz, María Palacios-Ceña, Pascal Madeleine, Ángel L. Guerrero, Lars Arendt-Nielsen, César Fernández-de-las-Peñas

(b) Acquisition of Data

Johanna Barón, Marina Ruiz, María Palacios-Ceña, Ángel L. Guerrero

(c) Analysis and Interpretation of Data

Pascal Madeleine, Ángel L. Guerrero, Lars Arendt-Nielsen, César Fernández-de-las-Peñas

Category 2

(a) Drafting the Manuscript

Johanna Barón, Marina Ruiz, César Fernández-de-las-Peñas

(b) Revising It for Intellectual Content

Johanna Barón, Marina Ruiz, María Palacios-Ceña, Pascal Madeleine, Ángel L. Guerrero, Lars Arendt-Nielsen, César Fernández-de-las-Peñas

Category 3

(a) Final Approval of the Completed Manuscript

Johanna Barón, Marina Ruiz, María Palacios-Ceña, Pascal Madeleine, Ángel L. Guerrero, Lars Arendt-Nielsen, César Fernández-de-las-Peñas

REFERENCES

1. Stovner LJ, Hoff JM, Svalheim S, Gilhus NE. Neurological disorders in the Global Burden of Disease 2010 study. *Acta Neurol Scand.* 2014;198:1-6.
2. Vecchia D, Pietrobon D. Migraine: A disorder of brain excitatory-inhibitory balance? *Trends Neurosci.* 2012;35:507-520.
3. Aguggia M, Saracco MG, Cavallini M, Bussone G, Cortelli P. Sensitization and pain. *Neurol Sci.* 2013;34:S37-S40.
4. Burstein R. Deconstructing migraine headache into peripheral and central sensitization. *Pain.* 2001;89:107-100.

5. Kitaj MB, Klink M. Pain thresholds in daily transformed migraine versus episodic migraine headache patients. *Headache*. 2005;45:992-998.
6. Fernández-de-las-Peñas C, Madeleine P, Caminero A, Cuadrado ML, Arendt-Nielsen L, Pareja J. Generalized neck-shoulder hyperalgesia in chronic tension-type headache and unilateral migraine assessed by pressure pain sensitivity topographical maps of the trapezius muscle. *Cephalalgia*. 2010;30:77-86.
7. Fernández-de-las-Peñas C, Madeleine P, Cuadrado ML, Ge HY, Arendt-Nielsen L, Pareja JA. Pressure pain sensitivity mapping of the temporalis muscle revealed bilateral pressure hyperalgesia in patients with strictly unilateral migraine. *Cephalalgia*. 2009;29:670.
8. Fiorenco LL, Giantomassi MC, Carvalho GF, et al. Generalized pressure pain hypersensitivity in the cervical muscles in women with migraine. *Pain Med*. 2015;16:1629-1634.
9. Bovim G. Cervicogenic headache, migraine and tension type headache: Pressure pain threshold measurements. *Pain*. 1992;51:169-173.
10. Jensen R, Rasmussen BK, Pederken B, Olesen J. Muscle tenderness and pressure pain threshold in headache: A population study. *Pain*. 1993;52:193-199.
11. Binderup AT, Arendt-Nielsen L, Madeleine P. Pressure pain threshold mapping of the trapezius muscle reveals heterogeneity in the distribution of muscular hyperalgesia after eccentric exercise. *Eur J Pain*. 2010; 14:705-712.
12. Fernández-de-las-Peñas C, Madeleine P, Martínez-Perez A, Arendt-Nielsen L, Jiménez-García R, Pareja JA. Pressure pain sensitivity topographical maps reveal bilateral hyperalgesia of the hands in patients with unilateral carpal tunnel syndrome. *Arthritis Care Res*. 2010;62:1055-1064.
13. Ruiz-Ruiz B, Fernández-de-las-Peñas C, Ortega-Santiago R, Arendt-Nielsen L, Madeleine P. Topographical pressure and thermal pain sensitivity mapping in patients with unilateral lateral epicondylalgia. *J Pain*. 2011;12:1040-1048.
14. Binderup AT, Arendt-Nielsen L, Madeleine P. Pressure pain sensitivity maps of the neck-shoulder and the low back regions in men and women. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010;11:234.
15. Cuadrado ML, Valle B, Fernández-de-las-Peñas C, et al. Pressure pain sensitivity of the scalp in patients with nummular headache: A cartographic study. *Cephalalgia*. 2010;30:200-206.
16. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013;33:629-808.
17. Nie H, Arendt-Nielsen L, Andersen H, Graven-Nielsen T. Temporal summation of pain evoked by mechanical stimulation in deep and superficial tissue. *J Pain*. 2005;6:348-355.
18. Walton DM, Macdermid JC, Nielson W, Teasell RW, Chiasson M, Brown L. Reliability, standard error, and minimum detectable change of clinical pressure pain threshold testing in people with and without acute neck pain. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2011;41:644-650.
19. Chesterson LS, Sim J, Wright CC, Foster NE. Inter-rater reliability of algometry in measuring pressure pain thresholds in healthy humans, using multiple raters. *Clin J Pain*. 2007;23:760-766.
20. Jurcak V, Tsuzuki D, Dan I. 10/20, 10/10, and 10/5 systems revisited: Their validity as relative head-surface-based positioning systems. *NeuroImage*. 2007;34:1600-1611.
21. Shepard D. A two-dimensional interpolation function for irregularly-spaced data. In: *Proceedings of the 23rd National Conference*. New York: Association for Computing Machinery (ACM); 1968:517-524.
22. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983; 67:361-370.
23. Bjelland I, Dahl AA, Tangen Haug T, Neckelmann D. The validity of The Hospital Anxiety and Depression Scale: An updated literature review. *J Psychosom Res*. 2002;52:69-77.
24. Juang KD, Wang SJ, Lin CH, Fuh JL. Use of the Hospital Anxiety and Depression Scale as a screening tool for patients with headache. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)*. 1999;62:749-755.
25. Quintana JM, Padierna A, Esteban C, Arostequi I, Bilbao A, Ruiz I. Evaluation of the psychometric characteristics of Spanish version of the Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand*. 2003;107:216-221.
26. Andersen S, Petersen MW, Svendsen AS, Gazerani P. Pressure pain thresholds assessed over temporalis, masseter, and frontalis muscles in healthy individuals, patients with tension-type headache, and those with migraine: A systematic review. *Pain*. 2015;156:1409-1423.

27. Grossi DB, Chaves TC, Gonçalves MC, et al. Pressure pain threshold in the cranio-cervical muscles of women with episodic and chronic migraine: A controlled study. *Arq Neuropsiquiatr.* 2011;69:607-612.
28. Binderup A, Arendt-Nielsen L, Madeleine P. Pressure pain threshold mapping: A new imaging modality of muscle sensitivity to pain. *IEEE Explore.* 2008;1-4. doi 10.1109/AISPC.2008.

ANEXO V

APORTACIONES CIENTÍFICAS – ARTÍCULO 2

Original Article

Cephalalgia  International
Headache Society
An International Journal of Headache

Roller pressure algometry as a new tool for assessing dynamic pressure sensitivity in migraine

Cephalalgia
0(0) 1–10
© International Headache Society 2017
Reprints and permissions:
sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/0333102417729114
journals.sagepub.com/home/cep


Ángel L Guerrero-Peral¹, Marina Ruíz¹, Johanna Barón¹,
María Palacios-Ceña^{2,3}, Lars Arendt-Nielsen³ and
César Fernández-de-Ias-Peñas^{2,3}

Abstract

Objectives: To explore the validity of the roller pressure algometer as a new tool for evaluating dynamic pressure sensitivity by assessing its association with pain features and widespread pressure pain sensitivity in migraine women, and also to determine whether dynamic pressure algometry differentiates between episodic and chronic migraine.

Methods: One hundred and twenty women with migraine (42% chronic, 58% episodic) participated. Dynamic pressure sensitivity was assessed with a set of roller pressure algometers (Aalborg University, Denmark[®]) consisting of 11 rollers with fixed pressure levels from 500 to 5300 g. Each roller was moved at a speed of 0.5 cm/sec over a 60 mm horizontal line covering the temporalis muscle. The dynamic pain threshold (the pressure level of the first painful roller) and pain elicited during the pain threshold (roller evoked pain) were determined. Static pressure pain thresholds were assessed over the temporalis muscle, C5/C6 joint, second metacarpal, and tibialis anterior.

Results: Side-to-side consistency between dynamic pain threshold ($r_s = 0.769$, $p < 0.001$) and roller evoked pain ($r_s = 0.597$; $p < 0.001$) were found. Women with chronic migraine exhibited bilateral lower dynamic pain thresholds ($p < 0.01$), but similar widespread pressure pain thresholds (all, $p > 0.284$) than those with episodic migraine. Dynamic pain threshold was moderately positively associated with widespread pressure pain thresholds ($0.358 > r_s > 0.700$, all $p < 0.001$). This association was slightly stronger in chronic migraine. Pain during dynamic pain threshold was negatively associated with widespread pressure pain thresholds ($-0.336 < r_s < -0.235$, all $p < 0.01$).

Conclusions: Roller pressure algometry was valid for assessing dynamic pressure sensitivity in migraine in the trigeminal area and is consistent with widespread static pressure pain sensitivity. Roller, but not static, pressure algometry differentiated between episodic and chronic migraine. Assessing static and dynamic deep somatic tissue sensitivity may provide new opportunities for evaluating treatment outcomes.

Keywords

Migraine, dynamic pressure pain, pressure pain threshold, assessment

Date received: 6 May 2017; revised: 25 June 2017; accepted: 18 July 2017

Introduction

Migraine is a primary headache disorder with an important burden for society (1). The worldwide prevalence of migraine ranges from 5% to 12% (2). A recent meta-analysis including 302 studies ($n = 6,216,995$ participants) reported that the global prevalence of migraine was 11.6%, being 13.8% among females and 6.9% among males (3). In addition, the general costs in Europe were €13.8 billion for headaches, including migraine and tension-type headache (4).

It is well accepted that migraine is associated with abnormal neuronal excitability leading to cortical

¹Headache Unit, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Spain

²Department of Physical Therapy, Occupational Therapy, Physical Medicine and Rehabilitation, Universidad Rey Juan Carlos, Alcorcón, Spain

³Center for Sensory-Motor Interaction (SMI), Department of Health Science and Technology, Faculty of Medicine, Aalborg University, Aalborg, Denmark

Corresponding author:

César Fernández-de-Ias-Peñas, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Rey Juan Carlos, Avenida de Atenas s/n 28922, Alcorcón, Madrid, Spain.

Email: cesar.fernandez@urjc.es

spreading depression and to central sensitization of the trigemino-vascular pain pathways (5). This sensitization of pain pathways may result in facilitation of nociceptive gain due to sensitization of the trigemino-cervical nucleus caudalis (6). One of the most common clinical manifestations of central sensitization is the presence of hyperalgesia and allodynia. The most common tool for assessing mechanical hyperalgesia is static pressure algometry using a hand-held pressure algometer. Previous studies investigating pressure pain hyperalgesia in migraine sufferers, using algometry, had reported conflicting results since some studies reported pressure pain hyperalgesia, that is, lower pressure pain thresholds, in patients with migraine (7–9) whereas others did not (10,11). A recent review concluded that individuals with migraine consistently show pressure pain hyperalgesia within the trigeminal area (12). Further, recent data suggests that individuals with migraine also exhibit widespread pressure pain hyperalgesia as a clinical manifestation of generalized sensitization (13). However, pressure algometry is statically applied to a localised spot, representing a static outcome of nociception in a restricted focal point. In fact, it is currently known that pain sensitivity varies greatly in the same muscle, for example, the temporalis (14).

It is important to note that quantitative sensory assessment in neuropathic pain conditions normally assesses both static hypersensitivity (e.g. a pinprick) and dynamic allodynia (e.g. brushing the skin). For instance, dynamic stroking over the skin, for example by a brush, is used to provoke dynamic cutaneous allodynia, which cannot be assessed by a static stimulus applied on a specific point (15,16). In fact, different studies, using structured questionnaires, reported that patients with migraine exhibit both dynamic and static cutaneous allodynia (17,18). Similarly, LoPinto et al. also observed the presence of dynamic and static cutaneous allodynia in migraine sufferers using a brush and von Frey monofilaments, respectively (19). However, there is no quantitative sensory testing used for assessing deep dynamic mechanical pain sensitivity. In fact, assessment of dynamic mechanical deep somatic sensitivity could give different information to static pressure algometry. A novel device, the roller pressure algometer, was recently developed to apply quantifiable dynamic pressure into a deep musculoskeletal structure (20). Finocchietti et al. demonstrated that roller pressure algometry was an easy-to-use and reliable tool for quantitative evaluation of spatial muscle pain hyperalgesia and may, as such, provide complementary information to static pressure algometry (20).

This new device can help with better understanding of nociceptive processing in primary headaches. Nevertheless, no study has previously evaluated roller

pressure algometry in subjects with migraine. To explore the validity of the roller pressure algometer, the present study aimed to investigate its association with static pressure algometry and with migraine features in a sample of migraine women. Therefore, the objectives of our study were to investigate: a) the association between roller pressure algometry and the intensity, duration or frequency of migraine attack; b) the association between dynamic pressure sensitivity, as assessed with roller pressure algometry, and widespread pressure pain sensitivity, as assessed by static pressure algometry, in migraine sufferers; c) whether this association differs between women with episodic or chronic migraine; d) whether dynamic pressure algometry is able to differentiate between episodic and chronic migraine sufferers.

Methods

Participants

Consecutive women with migraine were recruited from a headache unit located in a tertiary university-based hospital between November 2014 and December 2016. Patients were diagnosed following the third edition of International Headache Society (ICHD-III) criteria down to third-digit level (code 1.1, 1.3) by an experienced neurologist (21). Migraine features including location, quality of pain, years with disease, the frequency (days/month), duration (hours/attack) and intensity of attacks, family history, and medication intake were standardized and collected in the clinical history.

Patients were excluded if they presented any of the following: a) another primary or secondary headache including medication overuse headache defined by the ICHD-III; b) previous cervical or head trauma (i.e. whiplash); c) a history of cervical herniated disk and/or cervical osteoarthritis on medical records; d) pregnancy; e) systemic medical disease, such as rheumatoid arthritis; f) comorbid diagnosis of fibromyalgia syndrome; or g) use of anesthetic block or botulinum toxin in the past six months. All subjects signed the informed consent form before their inclusion in the study. The local Ethics Committee of Hospital Clínico Universitario de Valladolid (PI 15/274) approved the study design.

The evaluations were conducted when all patients were headache-free, and when at least one week had elapsed since the last migraine attack to avoid migraine related allodynia in those with episodic migraine. In those patients with chronic migraine, evaluation was conducted at least three days after a migraine attack. Participants were asked to avoid any analgesic or muscle relaxant 24 hours prior to the examination. No change was made to their prophylactic treatment.

Deep dynamic pressure pain sensitivity

A roller pressure algometer was used as a new tool to evaluate dynamic pressure sensitivity (Aalborg University[®], Denmark). The roller pressure algometer consisted of a wheel through which the assessor could apply 11 different rollers, each with a fixed load level of 500 g, 700 g, 850 g, 1350 g, 1550 g, 2200 g, 2500 g, 3100 g, 3500 g, 3850 g, and 5300 g, controlled by springs



Figure 1. The dynamic pressure algometry set (Aalborg University, Denmark[®]). Each device consists of a wheel that applies a specific force through a spring connected to the handle while the experimenter moves it along the desired muscle.

(Figure 1). The wheel, made of hard plastic, has a diameter of 35 mm and a width of 10 mm. The assessor maintained a constant pressure while the roller was moving at a speed of approximately 0.5 cm/sec. The track of the roller was around 60 mm, crossing over the temporalis muscle from anterior to posterior, with a total dynamically-stimulated area of 10×60 mm (Figure 2). The assessment was repeated two times on each side of the head. The second stimulation on the same side was applied when the pain provoked by the first stimulation disappeared.

The load level of the roller where the dynamic pressure was first perceived as painful was defined as the dynamic pressure threshold (DPT). Additionally, subjects were asked to rate the pain intensity perceived at the DPT level (roller-evoked pain) while the roller was moving over the temporalis muscle on a 10-point numerical pain rate scale (NPRS, 0: no pain, 10: maximum pain). The roller pressure algometer showed good reliability in both DPT and pain ratings with interclass correlation coefficients ranging from 0.75 to 0.88 (21).

Static pressure pain sensitivity

Static pressure pain thresholds (PPTs), that is, the pressure where a sensation of static pressure changes to pain, were bilaterally assessed with a handheld electronic pressure algometer (Somedic AB[®], Farsta), over the temporalis muscle (trigeminal point), the C5/C6 zygapophyseal joint (extra-trigeminal point), and the second metacarpal and tibialis anterior muscle (distant pain-free points), by an assessor blinded to the migraine subtype. Participants were instructed to press the algometer's stop button as soon as the pressure resulted in the first sensation of pain. Pressure was approximately increased at a rate of 30 kPa/s.

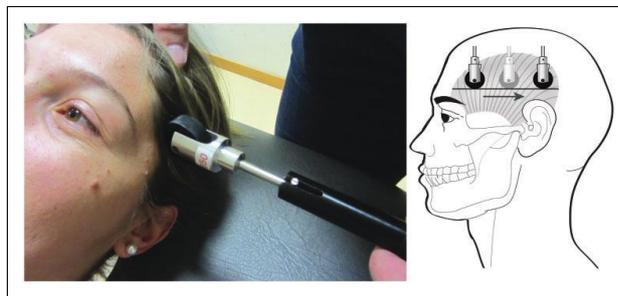


Figure 2. Assessment of dynamic mechanical sensitivity over the temporalis muscle.

The order of assessment was randomized between participants. Subjects practiced first on the wrist extensors of the right forearm for familiarization with the procedure. The mean of three trials on each point, with a 30 second resting period to avoid temporal summation of pain (22), was calculated and used for the analyses. The reliability of pressure algometry has previously been found to be high (23,24).

Sample size calculation

The sample size was calculated using Ene 3.0® software (Autonomic University of Barcelona, Spain) and was based on detecting significant moderate-large correlations ($r=0.7$) between DPT and PPTs with an alpha level (α) of 0.05, and a desired power (β) of 90%. This generated a sample size of at least 42 subjects in each headache subtype (chronic or episodic migraine).

Statistical analysis

Data were analyzed with the SPSS statistical package (version 22.0). Descriptive data was collected on all patients. The Kolmogorov-Smirnov test revealed that quantitative data exhibited a normal distribution ($p>0.05$). Since no side-to-side differences in PPTs were found, the mean of both sides on each point was used in the analysis. Dynamic pressure pain sensitivity was analyzed unilaterally to determine side-to-side consistency in the assessment. Differences in migraine pain features (i.e. frequency, intensity, duration), DPT, pain intensity during DPT, and PPTs between patients with chronic or episodic migraine were assessed with the unpaired Student's t-test. Several Pearson correlation tests (r_s) were used to determine the potential associations between clinical variables relating to migraine: DPT, pain intensity during DPT, and widespread PPTs. Correlations were first calculated for the total sample and for chronic or episodic migraine groups. Correlations were considered weak when $r<0.3$; moderate $0.3<r<0.7$, and strong when $r>0.7$ (25). The statistical analysis was conducted at a 95% confidence level. In general, a p -value <0.05 was considered significant, but for multiple comparisons a Bonferroni adjustment of 0.017 (three comparisons) was applied.

Results

Clinical data of the sample

A total of 150 subjects with headache were screened for possible eligibility criteria. Finally, 120 women (mean age: 40 ± 12 years old) satisfied all eligibility criteria, agreed to participate, and signed the informed consent. The remaining 30 were excluded for the following

reasons: co-morbid headaches ($n=18$); previous head or neck trauma ($n=6$), or pregnancy ($n=2$), fibromyalgia ($n=2$) or medication overuse headache ($n=2$). Seventy ($n=70$, 58%) were classified as having episodic migraine, whereas the remaining 50 (42%) were classified as having chronic migraine according to the ICHD-III beta 2013. All patients were taking prophylactic drugs on a regular basis.

Differences between episodic and chronic migraine

Demographic data and outcome measures are listed in Table 1. Subjects with chronic migraine exhibited significantly higher frequency, but similar duration and intensity, of migraine attacks than those with episodic migraine ($p<0.001$). No significant differences in PPTs were observed for any of the points between episodic and chronic migraine (all $p>0.284$). Significant differences in DPT ($p<0.01$) but not in pain intensity during DPT ($p>0.292$), were found between episodic and chronic migraine: women with chronic migraine exhibited bilateral lower DPTs, that is, higher deep dynamic pressure sensitivity, than those with episodic migraine.

Consistency of roller pressure algometer

A strong significant association between left-right DPT ($r=0.769$, $p<0.001$) but a moderate association between right-left pain during DPT ($r=0.597$; $p<0.001$) was found supporting side-to-side consistency of the roller pressure algometer. In addition, DPT was negatively associated with pain evoked during DPT in both sides ($-0.219 < r < -0.187$).

Dynamic pressure threshold and migraine features

A significant, but small, association between pain elicited during DPT with migraine intensity ($r=0.339$, $p=0.001$) was observed in the total sample. No significant associations were observed between DPT and clinical features of migraine, that is, intensity, frequency or duration (all $p>0.341$).

Dynamic pressure threshold and static pressure pain sensitivity

The DPT was moderately and positively associated with PPTs in all the points assessed in both right side (C5-C6 joint: $r=0.482$, $p<0.001$; temporalis: $r=0.358$, $p<0.001$; second metacarpal: $r=0.495$, $p<0.001$; tibialis anterior: $r=0.700$, $p<0.001$, Figure 3) and left side (C5-C6 joint: $r=0.364$, $p<0.001$; temporalis: $r=0.370$, $p<0.001$; second

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients with migraine.

	Episodic migraine (n = 70)		Chronic migraine (n = 50)	
	Mean	95%CI	Mean	95% CI
Migraine features				
Time of onset (years)	17.6	(14.5–20.7)	19.9	(15.9–23.9)
Intensity (NPRS, 0–10)	7.4	(7.0–7.8)	7.3	(6.9–7.7)
Frequency (days/month) #	5.1	(4.3–5.9)	19.3	(17.8–20.8)
Duration (hours/day)	20.3	(18.4–22.2)	19.4	(18.0–20.8)
Side (right/left/side-to-side)	20 (29%)/11 (16%)/39 (55%)		12 (24%)/8 (16%)/30 (60%)	
Dynamic pressure algometry				
DPT (gr.) #				
Affected side	865.5	(768.5–962.5)	713.0	(616.5–809.5)
Non-affected side	895.0	(787.5–1002.5)	721.0	(626.5–815.5)
Pain during DPT (0–10)				
Affected side	2.9	(2.5–3.3)	3.1	(2.5–3.7)
Non-affected side	3.0	(2.6–3.4)	3.4	(2.7–4.1)
Static pressure algometry (mean side-to-side scores)				
C5–C6 joint (kPa)	174.0	(155.0–193.0)	175.0	(144.0–206.0)
Temporalis muscle (kPa)	182.5	(164.0–201.0)	175.5	(146.5–204.5)
Second metacarpal (kPa)	251.5	(225.5–277.5)	235.5	(204.0–267.0)
Tibialis anterior (kPa)	331.0	(304.0–358.0)	306.5	(266.0–347.0)

NPRS: Numerical Pain Rating Scale (0–10); DPT: Dynamic Pressure Threshold.
Significant differences between patients with episodic and chronic migraine ($p < 0.01$)

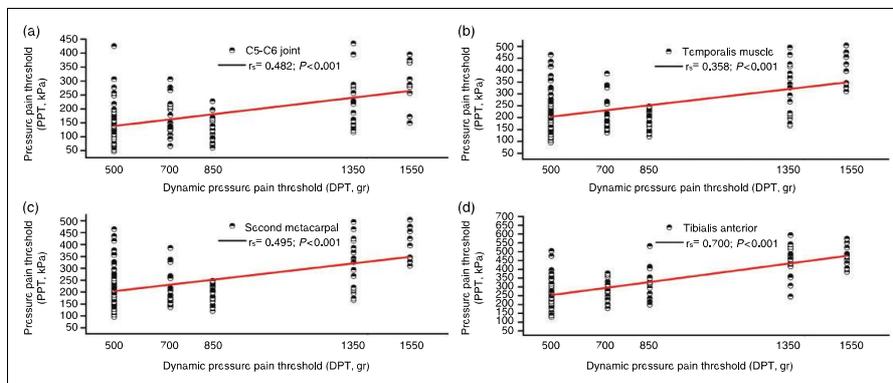


Figure 3. Scatter plots of correlations between the dynamic pressure threshold (DPT) on the right side with pressure pain thresholds (PPT) over C5–C6 zygapophysal joint (a), temporalis muscle (b), second metacarpal (c) and tibialis anterior muscle (d) in the total sample (n = 120). Note that several points are overlapping. A positive linear regression line is fitted to the data.

metacarpal: $r = 0.369$, $p < 0.001$; tibialis anterior: $r = 0.564$, $p < 0.001$, Figure 4): the lower the DPT, the lower the static PPTs, that is, the greater the widespread pressure pain hypersensitivity.

Further, pain elicited during DPT (roller-evoked pain) also showed significant negative, but small, associations with PPT in all points on the right (C5–C6 joint: $r = -0.346$, $p < 0.001$; temporalis: $r = -0.255$,

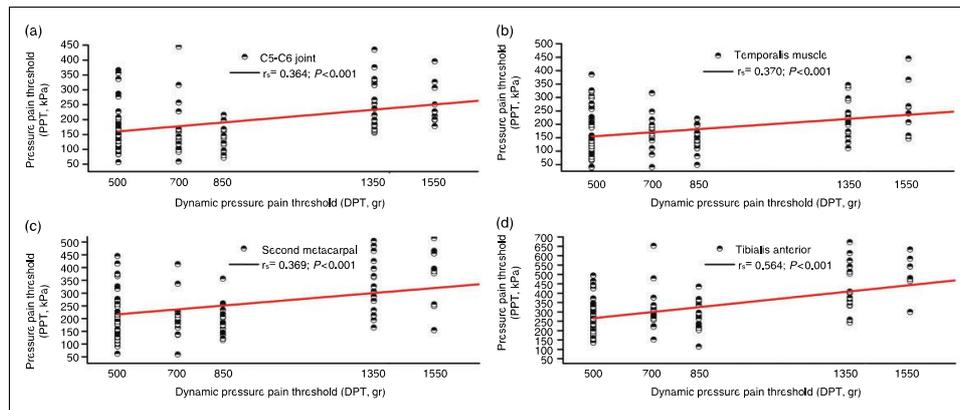


Figure 4. Scatter plots of correlations between the dynamic pressure threshold (DPT) on the left side with pressure pain thresholds (PPT) over C5-C6 zygapophysal joint (a), temporalis muscle (b), second metacarpal (c) and tibialis anterior muscle (d) in the total sample ($n = 120$). Note that several points are overlapping. A positive linear regression line is fitted to the data.

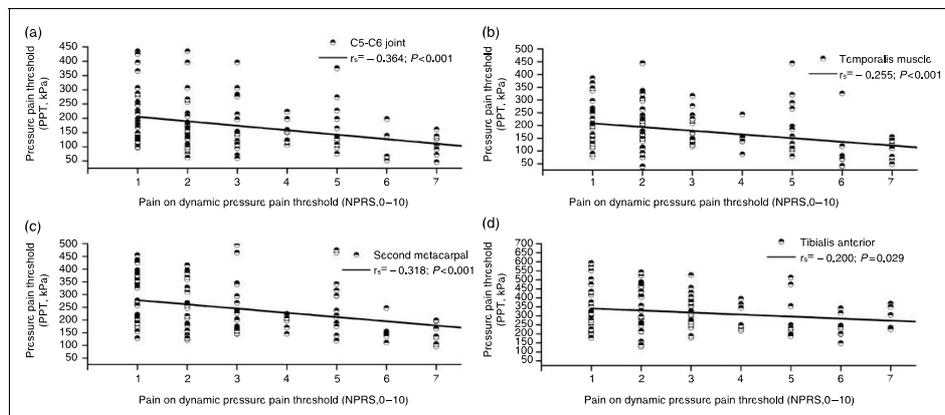


Figure 5. Scatter plots of correlations between the pain elicited during the dynamic pressure threshold (DPT) on the right side with pressure pain thresholds (PPT) over C5-C6 zygapophysal joint (a), temporalis muscle (b), second metacarpal (c) and tibialis anterior muscle (d) in the total sample ($n = 120$). Note that several points are overlapping. A negative linear regression line is fitted to the data.

$p < 0.001$; second metacarpal: $r = -0.318$, $p = 0.014$; tibialis anterior: $r = -0.200$, $p = 0.029$, Figure 5) and left (C5-C6 joint: $r = -0.294$, $p < 0.001$; temporalis: $r = -0.336$, $p < 0.001$; second metacarpal: $r = -0.336$, $p < 0.001$; tibialis anterior: $r = -0.235$, $p = 0.01$, Figure 6) sides: The higher the roller-evoked pain during the DPT, the lower the widespread PPTs, for example, the greater the pressure pain sensitivity.

Dynamic pressure threshold and static pressure sensitivity by frequency of headaches

When grouping by the frequency of headaches, consistent results were found. Within the episodic migraine group, DPT was also positively associated with widespread PPT in both right (C5-C6 joint: $r = 0.465$; temporalis: $r = 0.379$, second metacarpal: $r = 0.406$; tibialis anterior: $r = 0.672$, all $p < 0.001$) and left

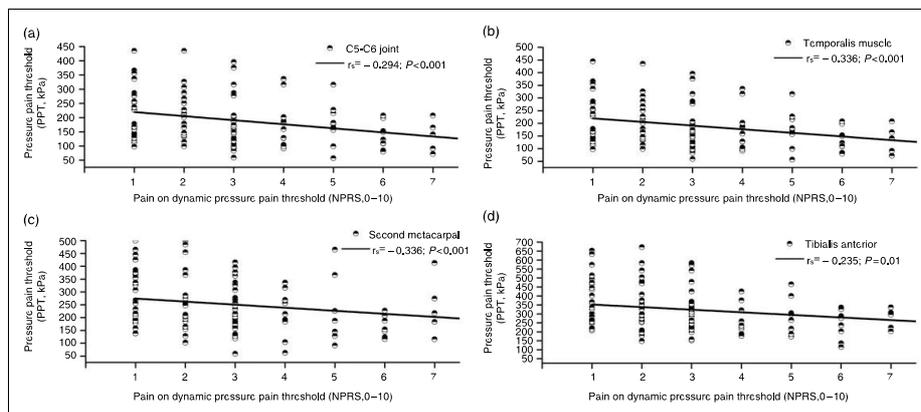


Figure 6. Scatter plots of correlations between the pain elicited during the dynamic pressure threshold (DPT) on the left side with pressure pain thresholds (PPT) over C5-C6 zygapophysial joint (a), temporalis muscle (b), second metacarpal (c) and tibialis anterior muscle (d) in the total sample ($n = 120$). Note that several points are overlapping. A negative linear regression line is fitted to the data.

(C5-C6 joint: $r = 0.430$; temporalis: $r = 0.323$; second metacarpal: $r = 0.386$; tibialis anterior: $r = 0.548$; all $p < 0.001$) sides, whereas pain during DPT was negatively associated with PPT in both right (C5-C6 joint: $r = -0.291$; temporalis: $r = -0.347$; second metacarpal: $r = -0.271$; tibialis anterior: $r = -0.230$, all $p < 0.01$) and left (C5-C6 joint: $r = -0.231$; temporalis: $r = -0.295$; second metacarpal: $r = -0.261$; tibialis anterior: $r = -0.236$, all $p < 0.05$) sides.

Similarly, in the chronic migraine group, DPT was positively associated with widespread PPT in both right (C5-C6 joint: $r = 0.673$; temporalis: $r = 0.632$; second metacarpal: $r = 0.656$; tibialis anterior: $r = 0.750$, all $p < 0.001$) and left (C5-C6 joint: $r = 0.501$; temporalis: $r = 0.590$; second metacarpal: $r = 0.520$; tibialis anterior: $r = 0.707$; all $p < 0.001$) sides, whereas pain during DPT was negatively associated with PPT in right (C5-C6 joint: $r = -0.396$; temporalis: $r = -0.305$; second metacarpal: $r = -0.294$; tibialis anterior: $r = -0.293$, all $p < 0.05$) and left (C5-C6 joint: $r = -0.353$; temporalis: $r = -0.367$; second metacarpal: $r = -0.395$; tibialis anterior: $r = -0.339$, all $p < 0.05$) sides.

Discussion

This study supports roller pressure algometry as a new tool for assessing dynamic muscle pressure sensitivity within the trigeminal area in women with migraine. Dynamic pain thresholds and the dynamically induced pain were associated with widespread static pressure sensitivity in both episodic and chronic migraine. This

supports that dynamic pressure sensitivity in the trigeminal area is consistent with widespread pressure pain sensitivity in this population, and may show further additional information related to different underlying etiologic mechanisms between statically and dynamically applied stimuli, and therefore may be clinically applied.

Deep dynamic mechanical sensitivity assessment

Quantitative sensory testing (QST) guidelines for neuropathic pain include the assessment of static and dynamic mechanical allodynia for cutaneous pain sensitivity, and assessment of static deep mechanical sensitivity (26), but no specific testing is proposed for assessing the dynamic mechanical musculoskeletal sensitivity of deep tissues. In fact, this was the objective for developing the roller pressure algometer: The quantitative evaluation of spatial aspects of muscle pain hyperalgesia (20). We have defined the dynamic pressure threshold (DPT) as the lowest roller force (between the fixed load levels) perceived as painful by the patient; a similar definition is used for static PPTs. The main difference between both thresholds is that PPT is a static measure on a specific point and DPT is a dynamic measure of deep sensitivity of a larger stimulated deep area. In fact, dynamic pressure algometry differs from static pressure algometry in the volume of tissue stimulated. We also found that DPTs in the temporalis muscle were inferior to PPTs over the muscle belly (almost 50%) which suggests that dynamic deep muscle sensitivity may be higher than static deep

muscle sensitivity. It could be possible that DPTs provide complementary information to PPTs by different stimulation of deep nociceptors or by activating different neural networks. Further, the assessment of dynamic deep sensitivity would be also complementary to mechanical cutaneous sensitivity evaluation.

In our study, we observed strong side-to-side correlations between DPTs and moderate side-to-side correlations between the roller-evoked pain during assessment, supporting the consistency of the roller pressure algometry. In fact, strong side-to-side correlations of QST usually predict that reliability of the outside should be high (27). This hypothesis was supported by a previous study where DPT showed high reliability ($ICC > 0.88$) (20). Current data suggests that DPTs can exhibit similar reliability to PPTs, although further studies in different body areas are needed.

Deep dynamic mechanical sensitivity in migraine

Our study is the first one to investigate dynamic pressure pain sensitivity in women with migraine. We found no significant differences in widespread PPTs between women with chronic and episodic migraine, in agreement with previous results (13). Interestingly, women with chronic migraine exhibited bilateral lower DPTs than those with episodic migraine, suggesting that maybe the roller pressure algometer is more sensitive than static algometry for detecting differences between episodic and chronic migraine. In fact, patients with chronic migraine have shown higher prevalence of cutaneous allodynia than those with episodic migraine (28,29). Nevertheless, since no normative data for DPTs in healthy individuals is available, we cannot confirm the presence of deep dynamic pressure hyperalgesia in our sample of migraine sufferers; however, it seems that lower DPTs are related to chronicity of pain.

An important finding of our study was that DPTs showed moderate associations with PPTs in trigeminal, extra-trigeminal and distant pain-free points in both episodic and chronic migraine, suggesting that dynamic pressure assessment is a tool correlated with widespread pressure pain sensitivity in women with migraine. These findings would support the validity of roller pressure algometry for evaluating pressure pain sensitivity in headache since it may be used as an outcome of altered nociceptive pain processing. Further, dynamic pressure hyperalgesia can be also used as a simple clinical bedside test and as a quantitative tool in treatment profiling studies. It would be important to investigate dynamic pressure algometry and its relationship with static pressure pain algometry in other conditions to evaluate its predictive value for treatment outcomes.

Finally, we found a weak association between roller-evoked pain during DPT with the intensity of migraine attacks. No other association with clinical features was observed. It should be pointed out that the association of PPTs, a neuro-physiological outcome, with clinical outcomes is conflicting, since it seems that pain and disability do not exhibit a clear association with PPTs, at least, in spinal pain disorders (30).

Strengths and limitations

Although the strengths of this study include a large sample size, the inclusion of both episodic and chronic migraine groups according to the most updated diagnostic criteria, and the use of a new sensory measurement, we should recognize some potential limitations. First, only women with migraine were included. It is known that women have less efficient pain habituation, greater susceptibility to mechanical excitability, and less efficient inhibitory pathways than men (31). It is not known if the current results would be similar in men suffering from migraine. Second, women were recruited from tertiary care hospitals, which may explain why all patients were taking preventive medication on a regular basis. Therefore, our sample may represent a specific group of the general population with migraine. Third, the role of psychological variables such as anxiety, depression, or sleep disturbances, which may potentially influence pressure sensitivity, were not included in our study. Finally, the lack of a control group without headache does not permit determination of the presence of deep dynamic pressure hyperalgesia as a manifestation of central sensitization in our sample of women with migraine. Future studies assessing normative data in healthy people with the dynamic pressure algometer would help to clarify this. Future studies are now needed to further determine the clinical relevance of dynamic algometry in chronic pain conditions.

Conclusions

This study describes roller pressure algometry as a new tool for assessing dynamic pressure sensitivity of deep tissues in the trigeminal area in women with migraine. Dynamic pressure pain thresholds and the roller-evoked pain were associated with widespread static pressure sensitivity independently of the frequency of migraine attacks. Dynamic, but not static, pressure algometry was able to differentiate between episodic and chronic migraine. Assessing static and dynamic deep somatic tissue pain sensitivity may provide a new tool for assessing treatment effects in migraine.

Key findings

- This study found that dynamic pressure algometry in the temporalis muscle was associated with widespread pressure pain sensitivity in women with migraine.
- Dynamic, but not static, pressure algometry was able to differentiate between episodic and chronic migraine sufferers.
- Dynamic deep somatic tissue sensitivity may provide new information for treatment outcomes.

Acknowledgement

The authors would like to acknowledge the Shionogi Science Program.

Declaration of conflicting interests

The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Funding

The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

References

1. Dowson A. The burden of headache: Global and regional prevalence of headache and its impact. *Int J Clin Pract Suppl* 2015; 182: 3–7.
2. GBD 2015 disease and injury incidence and prevalence collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016; 388: 1545–602.
3. Woldeamanuel YW and Cowan RP. Migraine affects 1 in 10 people worldwide featuring recent rise: A systematic review and meta-analysis of community-based studies involving 6 million participants. *J Neurol Sci* 2017; 372: 307–315.
4. Raggi A and Leonardi M. Burden and cost of neurological diseases: A European North-South comparison. *Acta Neurol Scand* 2015; 132: 16–22.
5. de Tommaso M and Scirucchio V. Migraine and central sensitization: Clinical features, main co-morbidities and therapeutic perspectives. *Curr Rheumatol Rev* 2016; 12: 113–126.
6. Aguggia M, Saracco MG, Cavallini M, et al. Sensitization and pain. *Neurol Sci* 2013; 34: S37–S40.
7. Kitaj MB and Klink M. Pain thresholds in daily transformed migraine versus episodic migraine headache patients. *Headache* 2005; 45: 992–998.
8. Florencio LL, Giantomassi MC, Carvalho GF, et al. Generalized pressure pain hypersensitivity in the cervical muscles in women with migraine. *Pain Med* 2015; 16: 1629–1634.
9. Grossi DB, Chaves TC, Gonçalves MC, et al. Pressure pain threshold in the cranio-cervical muscles of women with episodic and chronic migraine: A controlled study. *Arq Neuropsiquiatr* 2011; 69: 607–612.
10. Bovim G. Cervicogenic headache, migraine and tension type headache. Pressure pain threshold measurements. *Pain* 1992; 51: 169–173.
11. Jensen R, Rasmussen BK, Pederken B, et al. Muscle tenderness and pressure pain threshold in headache: A population study. *Pain* 1993; 52: 193–199.
12. Andersen S, Petersen MW, Svendsen AS, et al. Pressure pain thresholds assessed over temporalis, masseter, and frontalis muscles in healthy individuals, patients with tension-type headache, and those with migraine: A systematic review. *Pain* 2015; 156: 1409–1423.
13. Palacios-Ceña M, Lima-Florencio L, Natália-Ferracini G, et al. Women with chronic and episodic migraine exhibit similar widespread pressure pain sensitivity. *Pain Med* 2016; 17: 2127–2133.
14. Fernández-de-las-Peñas C, Madeleine P, Cuadrado ML, et al. Pressure pain sensitivity mapping of the temporalis muscle revealed bilateral pressure hyperalgesia in patients with strictly unilateral migraine. *Cephalalgia* 2009; 29: 670–676.
15. du Jardin KG, Gregersen LS, Rosland T, et al. Assessment of pain response in capsaicin-induced dynamic mechanical allodynia using a novel and fully automated brushing device. *Pain Res* 2012; 18: 6–10.
16. Samuelsson M, Leffler A, Johansson B, et al. The influence of brushing force and stroking velocity on dynamic mechanical allodynia in patients with peripheral neuropathy. *Eur J Pain* 2011; 15: 389–394.
17. Misra UK, Kalita J and Bhoi SK. Allodynia in migraine: Clinical observation and role of prophylactic therapy. *Clin J Pain* 2013; 29: 577–582.
18. Lipton RB, Bigal M, Ashina S, et al. Cutaneous allodynia in the migraine population. *Ann Neurol* 2008; 63: 148–158.
19. LoPinto C, Young WB and Ashkenazi A. Comparison of dynamic (brush) and static (pressure) mechanical allodynia in migraine. *Cephalalgia* 2006; 26: 852–856.
20. Finocchietti S, Graven-Nielsen T and Arendt-Nielsen L. Dynamic mechanical assessment of muscle hyperalgesia in humans: The dynamic algometer. *Pain Res Manag* 2015; 20: 29–34.
21. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders (ICHD-III), 3rd edn (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33: 629–808.

22. Nie H, Arendt-Nielsen L, Andersen H, et al. Temporal summation of pain evoked by mechanical stimulation in deep and superficial tissue. *J Pain* 2005; 6: 348–355.
23. Walton DM, Macdermid JC, Nielson W, et al. Reliability, standard error, and minimum detectable change of clinical pressure pain threshold testing in people with and without acute neck pain. *J Orthop Sports Phys Ther* 2011; 41: 644–650.
24. Chesterson LS, Sim J, Wright CC, et al. Inter-rater reliability of algometry in measuring pressure pain thresholds in healthy humans, using multiple raters. *Clin J Pain* 2007; 23: 760–766.
25. Dancy CP and Reidy J. *Statistics without maths for psychology: Using SPSS for Windows*. New York: Prentice Hall, 2004.
26. Rolke R, Andrews Campbell K, Magerl W, et al. Quantitative sensory testing: A comprehensive protocol for clinical trials. *Eur J Pain* 2006; 10: 77–88.
27. Geber C, Klein T, Azad S, et al. Test-retest and inter-observer reliability of quantitative sensory testing according to the protocol of the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): A multi-centre study. *Pain* 2011; 152: 548–556.
28. Chou CH, Fuh JL, Wu J, et al. Comparison of self-reported cutaneous allodynia and brushing allodynia during migraine attacks. *Cephalgia* 2010; 30: 682–685.
29. Bigal ME, Ashina S, Burstein R, et al. Prevalence and characteristics of allodynia in headache sufferers: A population study. *Neurology* 2008; 70: 1525–1533.
30. Hübscher M, Moloney N, Leaver A, et al. Relationship between quantitative sensory testing and pain or disability in people with spinal pain: A systematic review and meta-analysis. *Pain* 2013; 154: 1497–1504.
31. Racine M, Tousignant-Laflamme Y, Kloda LA, et al. A systematic literature review of 10 years of research on sex/gender and experimental pain perception – part 1: Are there really differences between women and men? *Pain* 2012; 153: 602–618.

