



---

# **Universidad de Valladolid**

## **Facultad de Ciencias de la Salud**

**Grado en MEDICINA**

### **Algometría en migraña: variación en sus diferentes situaciones clínicas**

Presentado por:

***María Julia Hernando Escudero***

Tutelado por:

***Ángel Luis Guerrero Peral***

*(Neurólogo, Servicio de Neurología HCUV)*

***Johanna Barón Sánchez, Marina Ruiz Piñero***

*(Investigadoras en la Unidad de Cefaleas HCUV)*

*Valladolid, 23 de Junio de 2016*

# INDICE

---

• Resumen .....	1
• Introducción .....	2
- Datos epidemiológicos y tipos de migraña.....	2
- Fisiopatología de la migraña .....	6
- Algometría de presión y mapas de sensibilidad.....	8
- Tratamiento de la migraña crónica.....	9
• Hipótesis y Objetivos .....	10
• Material y Métodos .....	10
• Resultados.....	13
• Discusión .....	18
• Conclusiones .....	20
• Bibliografía.....	21

# RESUMEN

---

**Introducción y objetivos:** Cada vez existen nuevas pruebas que sugieren que la sensibilidad al dolor no se distribuye de forma uniforme sobre los músculos, indicando la existencia de cambios topográficos en la sensibilidad dolorosa a la presión. El objetivo de este estudio es evaluar la sensibilidad mecánica dolorosa cefálica para diferenciar a los pacientes migrañosos de la población control, así como sus modificaciones en diferentes situaciones clínicas de la migraña y ante el tratamiento preventivo.

**Pacientes y Métodos:** Incluimos pacientes atendidos en la Unidad de Cefaleas del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, diagnosticados de Migraña Episódica (ME) y Migraña Crónica (MC) de acuerdo con los criterios de la III edición de la Clasificación Internacional de Cefaleas (CIC-3), así como una población control. En todos ellos se llevó a cabo un estudio utilizando un algómetro de presión para medir los umbrales de dolor o “pressure pain thresholds” (PPT), sobre 21 puntos dibujados sobre el cráneo según el sistema 10-20 de la colocación de EEG. En cada punto se llevaron a cabo 3 mediciones analizándose la media aritmética. En 25 pacientes con Migraña Crónica refractaria tratada con OnabotulinumtoxinA (OnabotA) se realizaron estudios basales (previos al tratamiento) y un mes después de las 3 primeras sesiones.

**Resultados:** Incluimos 171 pacientes migrañosos, entre los que 86 fueron diagnosticados de migraña episódica y 85 de migraña crónica, así como 40 controles. En todos los puntos analizados la sensibilidad mecánica fue superior en migrañosos que en controles. Al comparar los umbrales de dolor a la presión entre ME y MC observamos que eran inferiores, es decir, una mayor sensibilidad mecánica, en pacientes con MC respecto a los ME, principalmente en los puntos de la calota frontal y temporal anterior. Al analizar los cambios tras el tratamiento con OnabotA en los 25 pacientes, apreciamos una tendencia a la disminución de la sensibilidad mecánica pero sin alcanzar significación estadística.

**Conclusiones:** La algometría como técnica de medición de la sensibilidad mecánica cefálica caracteriza a los pacientes migrañosos respecto a la

población control. Además, muestra diferencias entre pacientes con ME y MC sobre todo en regiones frontal y temporal anterior de la calota. Por último, podría ser útil para monitorizar la respuesta al tratamiento con OnabotA en pacientes con migraña crónica refractaria.

## INTRODUCCIÓN

---

El término cefalea es el utilizado generalmente para cualquier dolor de cabeza, cuya prevalencia mundial según la OMS (2016) es del 50% en adultos<sup>(1)</sup>.

Dentro de las cefaleas primarias encontramos la **MIGRAÑA**. Se trata de la cefalea más frecuentemente representada en las consultas médicas, y es considerada la tercera enfermedad más prevalente a nivel mundial (16%). En España la prevalencia de la migraña oscila entre un 7% en varones y un 20% en mujeres (12% de la población general)<sup>(2)</sup>.

La migraña causa un grado moderado-grave de discapacidad en prácticamente el 50% de las personas que la padecen. De acuerdo con el *Global Burden of Disease Study 2010* de la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>(3,4)</sup>, la migraña es el tercer trastorno más prevalente y la séptima causa de años vividos con discapacidad en todo el mundo.

La migraña se clasifica en <sup>(5)</sup>(Tabla 1):

### TIPOS DE MIGRAÑA (Tabla 1)

#### 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

---

---

Una forma de clasificar la migraña es en función de la presencia de aura:

- ❖ **Migraña sin aura<sup>(6)</sup>**: cefalea recurrente de entre 4 y 72 horas de duración, con localización hemicraneal (generalmente fronto-temporal) de carácter pulsátil y de intensidad moderada-grave. Acompañada en ocasiones de: náuseas, vómitos, fotofobia, fonofobia y osmofobia, y presentando empeoramiento con la actividad física ([Tabla 2](#)).

#### CRITERIOS DIAGNÓSTICOS MIGRAÑA SIN AURA (Tabla 2)

- A. Al menos cinco crisis que cumplen los criterios B-D.
  - B. Episodios de cefalea de entre 4-72 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 de intensidad moderada o severa.
    - 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.
- 
-

- ❖ **Migraña con aura<sup>(7)</sup>**: caracterizada por el **aura migrañosa**, conjunto de síntomas de entre 5 y 60 minutos de duración, de resolución espontánea, que preceden al ataque de dolor (Tabla 3).

El aura visual es la más frecuente (90%) con una aparición sucesiva de síntomas como visión borrosa, estrellas, puntos, luces brillantes finalizando con la aparición de un escotoma visual.

Puede presentarse como alteraciones sensitivas: parestesia en la mano que asciende al hombro, hemicara e incluso a boca y lengua, o, más raramente, alteraciones en la emisión del lenguaje o déficits motores.

Los síntomas del aura normalmente se suceden unos a otros, comenzando por los visuales, luego los sensitivos y por último los trastornos del lenguaje, de la misma manera que se produce fisiopatológicamente la depresión propagada de lóbulo occipital a frontal.

#### CRITERIOS DIAGNÓSTICOS MIGRAÑA CON AURA (Tabla 3)

- A. Al menos dos crisis que cumplen los criterios B y C.
- B. Uno o más de los síntomas de aura siguientes totalmente reversibles:
  - 1. Visuales.
  - 2. Sensitivos.
  - 3. De 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 periodo  $\geq 5$  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

Muchos pacientes refieren **síntomas prodrómicos** que preceden a la crisis migrañosa en horas o días: hiper o hipoactividad, irritabilidad, astenia, dificultad para concentrarse, náuseas, bostezos excesivos, rigidez cervical, etc<sup>(8)</sup>. En los momentos intercrisis los pacientes generalmente se encuentran asintomáticos.

## MIGRAÑA CRÓNICA <sup>(9)</sup>:

Según la CIC-3, la migraña crónica se define como una evolución de la migraña episódica, de forma que el paciente presenta dolor más de 15 días al mes durante más de 3 meses; dentro de estos días de dolor, en al menos 8 se trata de una cefalea con características migrañosas (Tabla 4).

### MIGRAÑA CRÓNICA (Tabla 4)

- 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 migraña sin aura y/o los criterios B y C de la migraña con aura.
- C. Durante un periodo 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 migraña sin aura
  - 2. Criterios B y C para la 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

Según los resultados del proyecto CIEN-mig (III) <sup>(10)</sup> un 4.1 % de los pacientes que acuden a un servicio de neurología en España sufre migraña crónica, con una edad media de 41-50 años. Provocan un coste sanitario sensiblemente superior al derivado de la migraña episódica.

Anualmente en torno a un 2.5% de pacientes con migraña episódica evolucionan a migraña crónica<sup>(11)</sup>, lo cual se favorece por factores de riesgo, que podemos clasificar en modificables y no modificables (Tabla 5).

### FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON LA CRONIFICACIÓN DE LA MIGRAÑA (Tabla 5)

NO modificables	Modificables
<ul style="list-style-type: none"><li>• Predisposición genética</li><li>• Intensidad severa</li><li>• Sexo femenino</li><li>• Raza blanca</li><li>• Separación</li><li>• Nivel socioeconómico bajo</li><li>• Traumatismos craneales</li><li>• Maltrato/abusos en infancia</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Elevada frecuencia de crisis</li><li>• Uso excesivo de medicación</li><li>• Obesidad</li><li>• Acontecimientos vitales estresantes</li><li>• Depresión, Ansiedad</li><li>• Abuso de cafeína</li><li>• Trastornos del sueño (SAHOS)</li><li>• Hipertensión intracraneal idiopática</li></ul>

## FISIOPATOLOGÍA DE LA MIGRAÑA<sup>(12)</sup>:

El avance en el estudio de la fisiopatología de la migraña ha demostrado que la migraña no se produce por un trastorno de los vasos sanguíneos, sino que se trata de un **estado anormal del cerebro (cerebros hiperexcitables)** que reaccionan de forma anómala ante estímulos normales tanto internos como externos, capaces de desencadenar la crisis. Esta hiperexcitabilidad es, quizá, debida a una predisposición genética<sup>(13)</sup>.

### Fases de la migraña <sup>(14)</sup>:

- *Aura*: secundaria al fenómeno de **depresión cortical propagada (DCP)**, por el cual se genera una onda que se propaga por la corteza cerebral desde lóbulo occipital hacia frontal generando una disfunción transitoria de las estructuras cerebrales afectadas durante la propagación. Se inicia una fase hiperémica (minutos) seguida de una fase de hipoperfusión más prolongada, esto produce cambios en el metabolismo: aumento de  $\text{Ca}^{++}$  y ATP intracelular produciendo la liberación de  $\text{K}^+$ ,  $\text{H}^+$ , PG y NT excitatorios (glutamato, NO) al espacio extravascular.

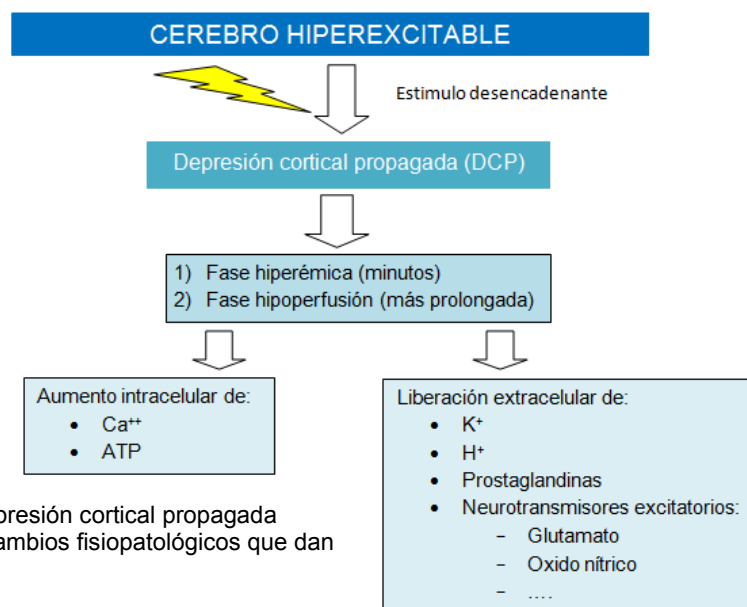


Imagen 1: Inicio de la depresión cortical propagada (DCP) y los diferentes cambios fisiopatológicos que dan lugar al aura migrañoso

- *Ataque de migraña*: estos NT e iones activan el sistema trigémino-vascular formado por las meninges, los vasos meníngicos (durales y piales) y las fibras sensitivas de la rama oftálmica del nervio trigémino. Ello da lugar a la liberación a nivel meníngeo de neuropéptidos



vasoactivos como el CGRP, PACAP, sustancia P y neuroquinina A, que originan una dilatación de arterias meníngeas (dolor pulsátil) e inflamación vascular con extravasación de proteínas plasmáticas, lo que se conoce como **inflamación meníngea estéril o aséptica** <sup>(15)</sup>.

Asimismo se produce agregación plaquetaria, adhesión leucocitaria al endotelio venular, degranulación de mastocitos, activación de macrófagos y liberación de serotonina.

La transmisión nociceptiva se transmite al núcleo caudal y espinal del trigémino (2ª neurona), posteriormente al tálamo (3ª neurona) y finalmente a la corteza sensorial (4ª neurona) generando la sensación dolorosa.

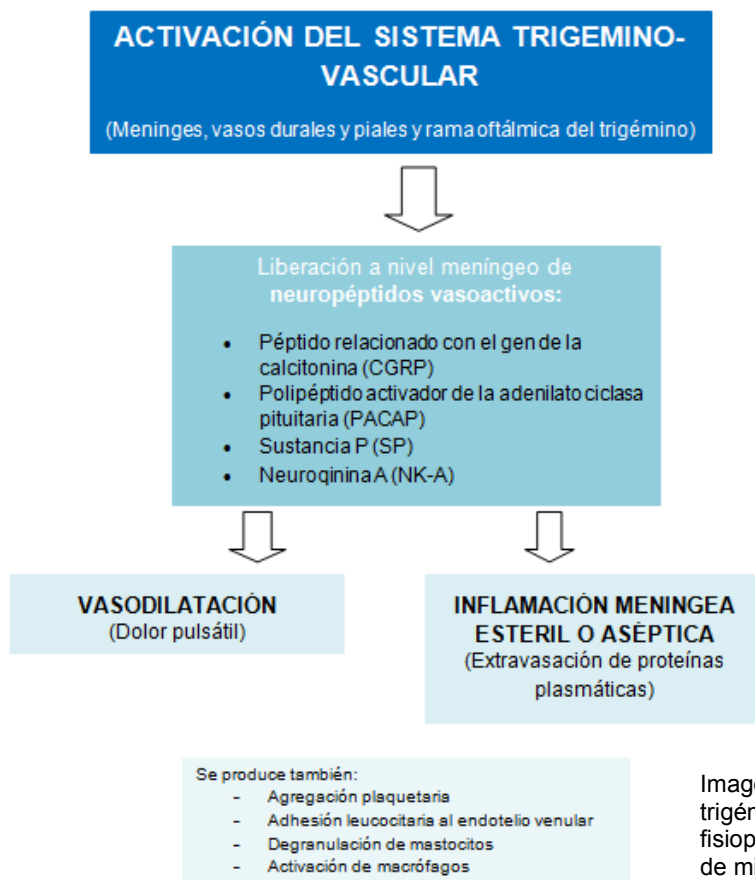


Imagen 2: Activación del sistema trigemino-vascular y sus consecuencias fisiopatológicas que dan lugar al ataque de migraña

## SENSIBILIZACIÓN:

- Sensibilización periférica: Hipersensibilidad de las primeras neuronas trigeminales en meninges tras la repetida activación del STV, que produce una reducción en los umbrales de despolarización requerida para iniciar un potencial de acción. Esta sensibilización explica el aumento de dolor que sufren con tos, esfuerzos y movimientos cefálicos.

➤ Sensibilización central: Desencadenada por los nociceptores periféricos sensibilizados que afectan a las neuronas del núcleo caudal del trigémino.

Clínicamente se manifiesta por:

- Alodinia: dolor provocado por un estímulo no doloroso. Refieren sensibilidad del cuero cabelludo y facial (el pelo duele).
- Hiperalgnesia: dolor exagerado al frente a un estímulo doloroso.
- Hiperpatía: reacción dolorosa anormal ante estímulos repetitivos, dolorosos o no, junto con un umbral aumentado del dolor.

## LA ALGOMETRÍA DE PRESIÓN Y MAPAS DE SENSIBILIDAD A LA PRESIÓN DOLOROSA:

La algometría de presión es una prueba utilizada para medir los umbrales nociceptivos musculares ante la presión. Se utiliza generalmente en fisioterapia, y mide la sensibilidad dolorosa de determinados músculos. Un análisis posterior permite crear mapas cartográficos de sensibilidad para determinar los puntos musculares más dolorosos.

Recientemente se ha comenzado a utilizar para la investigación de las diferentes cefaleas, permitiendo crear mapas de sensibilidad dolorosa y demostrar de esta manera los cambios en los umbrales dolorosos a la presión de diferentes tipos de cefalea como cefalea tensional o cefalea numular<sup>(13)</sup>.

Estas investigaciones están actualmente en desarrollo, buscando las posibles diferencias entre controles y pacientes con cefalea, así como la posible detección de patrones en los mapas de sensibilidad que permitan diferenciar los tipos de cefaleas (facilitando de esta manera su diagnóstico), o monitorizar su respuesta al tratamiento.

Nuestro grupo colabora con el Department of Health Science and Technology de la Universidad de Aalborg en Dinamarca, y con el Departamento de Fisioterapia, Terapia Ocupacional, Rehabilitación y Medicina Física, de la

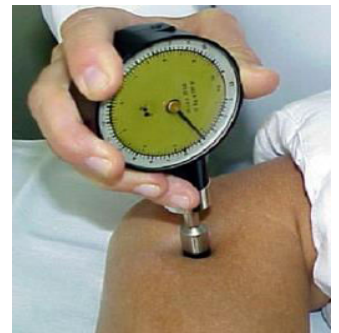


Imagen 3: Algometría muscular en brazo mediante un algómetro de presión con punta de goma y transductor de fuerza.



Imagen 4: Algometría craneal mediante algómetro de presión con punta de goma y transductor de fuerza. Realizada en la Unidad de cefaleas.

Universidad Rey Juan Carlos en Madrid, quienes llevan trabajando años con estos dispositivos.

## **TRATAMIENTO DE LA MIGRAÑA CRÓNICA <sup>(16)</sup>:**

En primer lugar se intenta llevar a cabo un control de los factores cronificadores modificables. Posteriormente se optimiza el tratamiento sintomático de los ataques de migraña, mediante una utilización enérgica de fármacos específicos en los ataques de mayor intensidad y una restricción de la medicación analgésica en los episodios de menor intensidad evitando de esa forma el abuso de medicación.

Y, finalmente, hay que ofrecer a estos pacientes un tratamiento preventivo que busque la disminución del número de días con cefalea. El único tratamiento oral con nivel de evidencia I y grado de recomendación A como preventivo de MC es el Topiramato. Además, y por extensión de los fármacos con eficacia en la migraña episódica, pueden utilizarse otros neuromoduladores como Zonisamida o Ácido Valproico, calcioantagonistas como la flunaricina o beta-bloqueantes como propanolol, nebivolol o nadolol, u otros antihipertensivos como el Candesartán.

La inyección pericraneal en 31 puntos de OnabotulinumtoxinA (OnabotA), está recomendada con un nivel de evidencia I y grado de recomendación A tras la publicación de los estudios PREEMPT<sup>(17)</sup>. En 2012 se aprobó en España el uso de OnabotA como tratamiento preventivo de la migraña crónica en pacientes que no han respondido suficiente o son intolerantes a medicamentos profilácticos. Reduce de forma significativa el número de días, así como su intensidad desde la semana 4 de su utilización.

Los resultados obtenidos en los estudios PREEMPT han sido corroborados por la experiencia en entornos de actividad asistencial real, confirmándose la reducción del número de días con cefalea, con cefalea migrañosa, las visitas a urgencias o el consumo de medicación sintomática, bien inespecífica o triptanes.

# HIPOTESIS y OBJETIVOS

---

Las HIPÓTESIS de este estudio son:

- Podría existir unos diferentes patrones de sensibilidad mecánica cefálica en pacientes que padecen migrañas con respecto a la población control
- Es posible que dicha sensibilidad mecánica sea diferente en función de que los pacientes padezcan Migraña Crónica o Migraña Episódica
- Los umbrales de dolor a la presión podrían modificarse tras el tratamiento preventivo

Los OBJETIVOS de este estudio son:

- Evaluar las diferencias de los umbrales de presión dolorosa entre pacientes migrañosos y controles.
- Comparar los patrones algométricos de los pacientes con migraña crónica con los que padecen migraña episódica.
- Evaluar si existe un cambio en la sensibilidad mecánica en pacientes con migraña crónica refractaria tras el tratamiento preventivo con OnabotulinumtoxinA.

## MATERIAL Y MÉTODOS

---

### **Sujetos:**

Se seleccionaron pacientes atendidos en la Unidad de Cefaleas del Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Se llegó al diagnóstico de migraña, tanto de ME como MC, en base a los criterios diagnósticos de la III Edición de la Clasificación Internacional de Cefaleas (CIC-3).

Consideramos asimismo, un grupo de controles asintomáticos reclutados entre la población de estudiante, residentes rotantes y acompañantes de pacientes sin cefalea.

Se seleccionaron además pacientes que, como consecuencia de una migraña crónica refractaria al tratamiento con fármacos preventivos ( $\beta$ -bloqueantes y topiramato u otro neuromodulador), iniciaron la terapia con OnabotA en sesiones de inyección de una dosis total de 155 Unidades Internacionales en 31 puntos, de acuerdo con el protocolo PREEMPT.

A estos pacientes se les realizó una algometría previa al inicio del tratamiento, así como tres algometrías más, un mes después de las primera, segunda y tercera sesión de OnabotA.

La duración del estudio fue de 11 meses, comenzando en Junio 2015 y finalizando en Mayo 2016. Se incluyeron un total de 171 pacientes con migraña (86 episódicas y 85 crónicas) y 40 controles.

En cuanto al tratamiento con Onabot A se realizó seguimiento a 25 pacientes.

### Mapas de sensibilidad a la presión dolorosa:

En este estudio se midió el umbral de dolor a la presión ejercida (*pressure pain thresholds* (PPT)), definido como, la mínima cantidad de presión en la que el paciente refiere el cambio de presión o molestia a mínimo dolor. Para su medición se utilizó un **algómetro de presión con punta de goma de 1 centímetro cuadrado y un transductor de fuerza.**

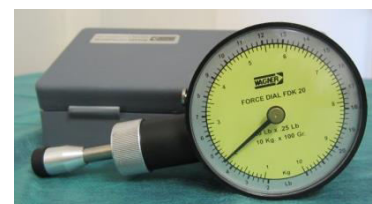


Imagen 5: Algómetro de presión con punta de goma y transductor de fuerza. Imagen del algómetro utilizado durante el estudio.

Se utilizó el sistema internacional 10-20 para la colocación de electrodos en el EEG, como guía para los puntos donde se ejercer la presión mediante el algómetro. En total se estudiaron 21 puntos donde se realizaron 3 mediciones en cada uno de ellos, con intervalos de 15 segundos entre ellas (para evitar la sensibilización), calculándose para su análisis la media de las 3 medidas.

El orden de los puntos fue aleatorizado, en conocimiento por el investigador pero no por el paciente (simple ciego). El resultado se expresa en Kilopascales.

Para dibujar el sistema 10-20 del EEG:

- 1° Medimos sagitalmente la longitud del cráneo desde el nasion hasta el inion del occipital, marcando el punto medio.

2º Medimos coronalmente la longitud del cráneo desde trago a trago del pabellón auricular, marcando el punto medio.

Dibujando con ambos puntos el centro del cráneo → el punto **CZ**, a partir de ahí:

### SAGITAL:

- Se mide desde el punto CZ hasta el nasión y calculamos el 20% del resultado, así colocamos el punto **FZ** y el **FPZ**.
- Se mide la distancia desde CZ hasta el inión (igual que la anterior) y calculamos el 20% (igual que el anterior), colocando **PZ** y **OZ**.

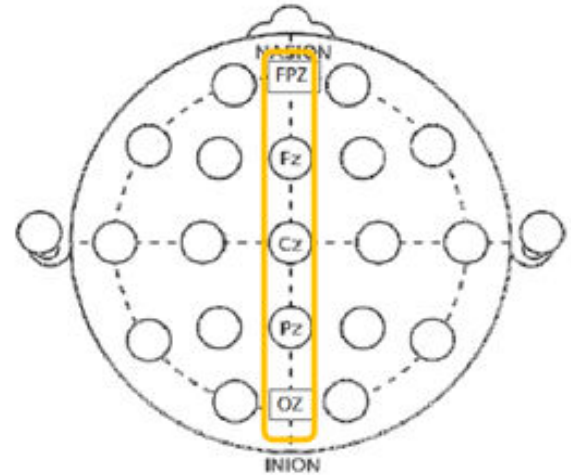


Imagen 6: sistema 10-20, puntos de línea sagital

### CORONAL:

- Se mide desde el punto CZ hasta el trago y se calcula el 20%, colocando así **C4**, **T4** (lado derecho) y **C3** y **T3** (lado izquierdo).
- Tomando la distancia desde CZ al trago, se calcula el 10% para colocar **FP1** y **FP2** a ambos lados de FPZ (anteriormente calculado) y **O1** y **O2** a ambos lados de OZ.

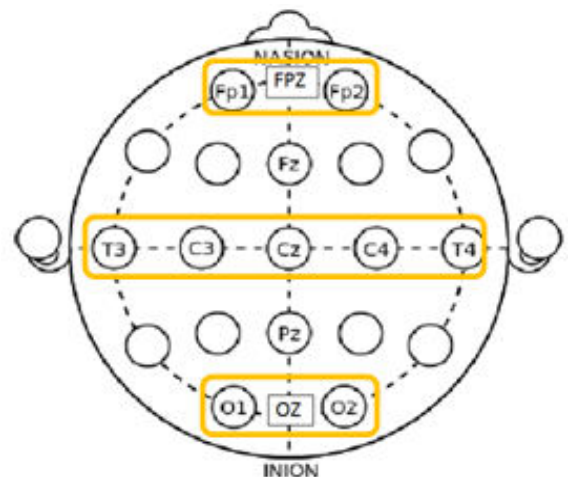


Imagen 7: sistema 10-20 puntos en líneas coronales

### DIAGONAL:

Se dibujan los 4 cuadrantes restantes.

Por ejemplo para calcular el cuadrante superior derecho se mide la distancia entre FP2-C4 y FP2-T4 y se marca el punto medio, dibujando respectivamente **F4** y **F8**.

Completando así el mapa de puntos mediante el sistema internacional 10-20.

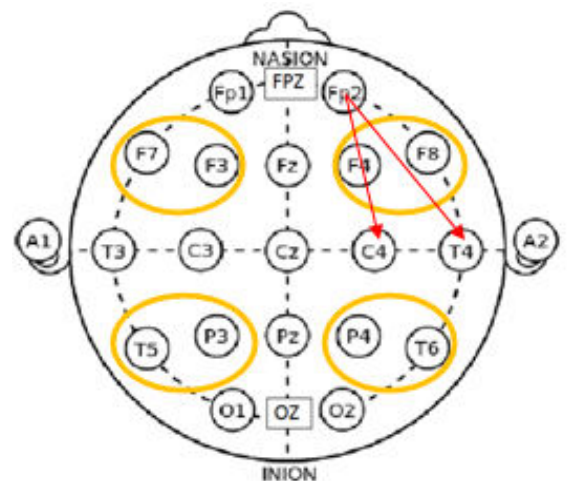


Imagen 8: sistema 10-20, puntos diagonales de los 4 cuadrantes

# RESULTADOS

## Migrañas - Controles:

Se realizaron algometrías a un total de 171 pacientes migrañosos, siendo 149 mujeres y 22 varones, con edad a la inclusión de  $39,2 \pm 11,1$  años; también incluimos a un total de 40 controles sanos, de los cuales 24 eran mujeres y 16 hombres, con edad de  $36,2 \pm 15,5$ .

		MIGRAÑA	CONTROLES	p-valor
Nº de pacientes		171	40	
Sexo	Mujeres	149	24	
	Hombres	22	16	
Edad		$39,2 \pm 11,1$	$36,2 \pm 15,5$	NS

### ALGOMETRÍA

Fp1	$1,9 \pm 0,7$	$2,6 \pm 0,8$	<0,001
O1	$2,3 \pm 0,9$	$3,4 \pm 1,1$	<0,001
Fp2	$1,9 \pm 0,7$	$2,7 \pm 0,9$	<0,001
O2	$2,3 \pm 1$	$3,3 \pm 1,1$	<0,001
T3	$2 \pm 1$	$2,8 \pm 0,9$	<0,001
T4	$1,9 \pm 0,8$	$2,9 \pm 0,9$	<0,001
F8	$1,6 \pm 0,7$	$2,3 \pm 0,7$	<0,001
T5	$2 \pm 0,8$	$3 \pm 0,9$	<0,001
CZ	$2,2 \pm 0,8$	$3,1 \pm 1,1$	<0,001
P4	$2,1 \pm 0,9$	$3,1 \pm 0,9$	<0,001
F3	$2 \pm 0,8$	$3 \pm 1$	<0,001
F4	$2 \pm 0,9$	$3,1 \pm 0,9$	<0,001
P3	$2,1 \pm 0,8$	$3,1 \pm 1$	<0,001
T6	$2,1 \pm 0,8$	$3 \pm 1$	<0,001
F7	$1,5 \pm 0,7$	$2,3 \pm 0,8$	<0,001
PZ	$2,2 \pm 1$	$3,4 \pm 1,2$	<0,001
FZ	$2,2 \pm 1$	$3,2 \pm 1$	<0,001
FPZ	$2,1 \pm 1$	$3,4 \pm 1,1$	<0,001
OZ	$2,4 \pm 1$	$3,7 \pm 1,2$	<0,001
C3	$2,1 \pm 0,8$	$3,2 \pm 0,9$	<0,001
C4	$2,2 \pm 0,9$	$3,3 \pm 1$	<0,001

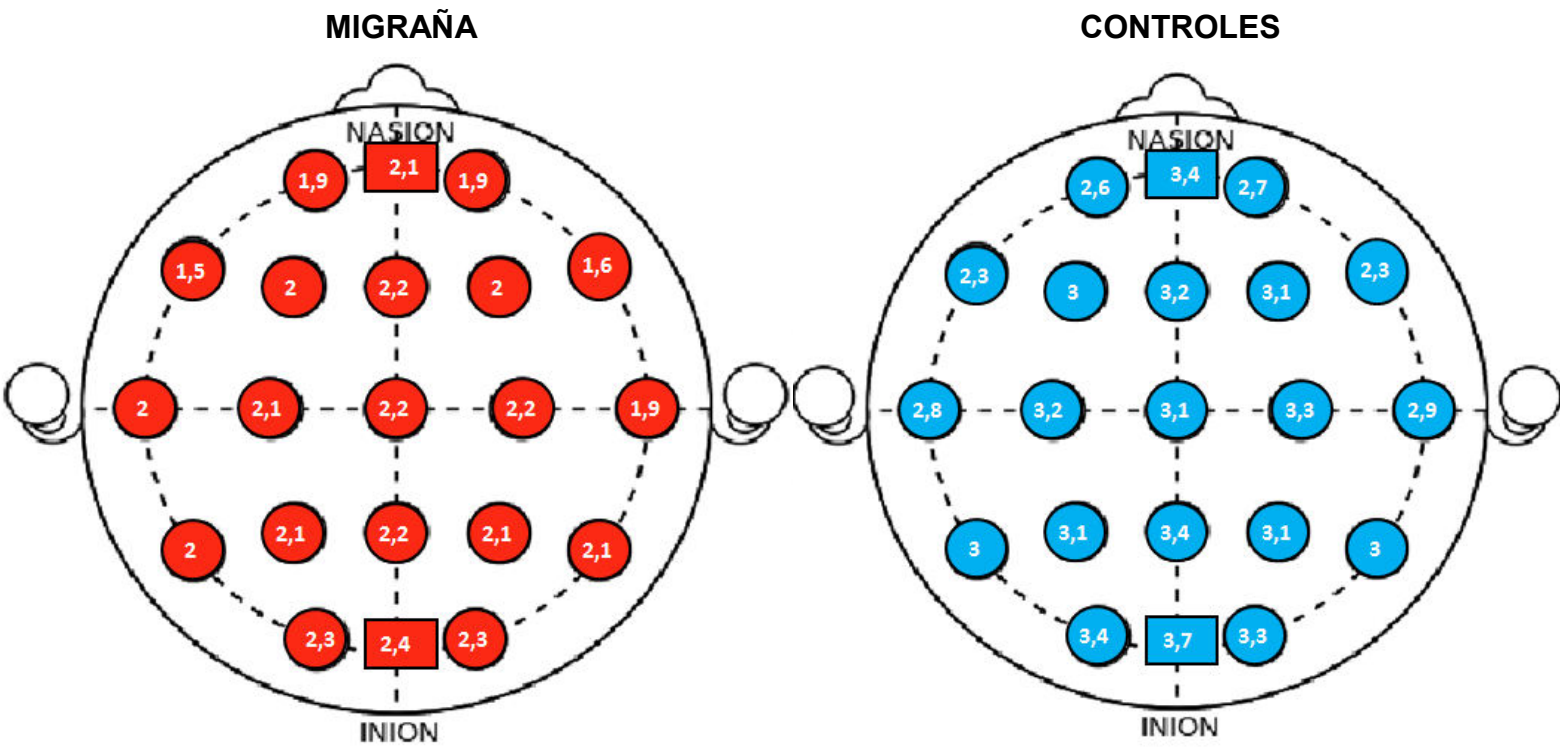


Imagen 9: Representación del sistema 10-20 con la media obtenida en cada punto, en pacientes con MIGRAÑA.

Imagen 10: Representación del sistema 10-20 con la media obtenida en cada punto, en CONTROLES asintomáticos.

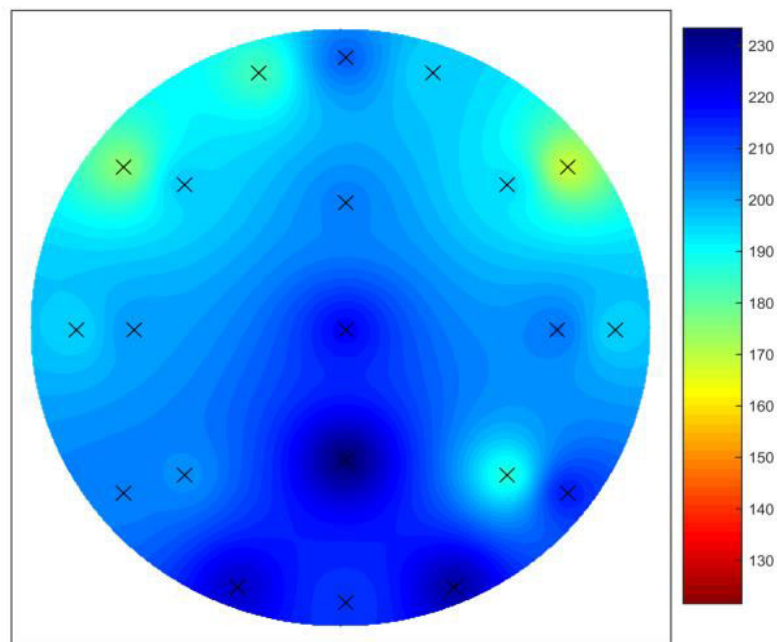


Imagen 11: Mapa cartográfico de sensibilidad dolorosa a la presión de los controles analizados y escala mediante color de los PPT (Cortesía, Dr. Madeleine, Aalborg, Dinamarca)



## Episódicas - Crónicas:

Los 171 pacientes con migraña que participaron en el estudio, fueron divididos según la clase de migraña que padecían (episódica o crónica), para buscar diferencias en los umbrales de dolor entre ambas poblaciones.

Analizamos en total a 86 pacientes con migraña episódica (76 mujeres y 10 hombres) y 85 pacientes con migraña crónica (73 mujeres y 12 hombres).

		MIGRAÑA EPISÓDICA	MIGRAÑA CRÓNICA	p-valor
Nº de pacientes		86	85	
Sexo	Mujeres	76	73	
	Hombres	10	12	
Edad		36,2 ±10,9	42,5 ±10,3	<0,001

### ALGOMETRÍA

Fp1	2 ±0,7	1,8 ±0,7	<0,016
O1	2,4 ±0,9	2,1 ±0,9	NS
Fp2	2,1 ±0,6	1,8 ±0,8	<0,04
O2	2,5 ±1	2,1 ±0,9	<0,037
T3	2,1 ±0,8	1,9 ±1,1	NS
T4	2,1 ±0,7	1,8 ±0,8	<0,013
F8	1,7 ±0,6	1,5 ±0,7	NS
T5	2,1 ±0,8	2 ±0,8	NS
CZ	2,3 ±0,8	2,2 ±0,9	NS
P4	2,2 ±0,9	2 ±0,9	NS
F3	2,1 ±0,7	1,9 ±0,8	NS
F4	2,2 ±0,9	1,9 ±0,9	NS
P3	2,2 ±0,8	1,9 ±0,9	NS
T6	2,2 ±0,8	1,9 ±0,8	<0,027
F7	1,6 ±0,7	1,3 ±0,7	<0,01
PZ	2,3 ±1	2,1 ±0,9	NS
FZ	2,3 ±0,9	2,1 ±1	NS
FPZ	2,3 ±1	2 ±1	<0,032
OZ	2,5 ±1	2,3 ±1	NS
C3	2,2 ±0,8	2 ±0,9	NS
C4	2,3 ±0,8	2,1 ±1	NS

### MIGRAÑA EPISÓDICA

### MIGRAÑA CRÓNICA

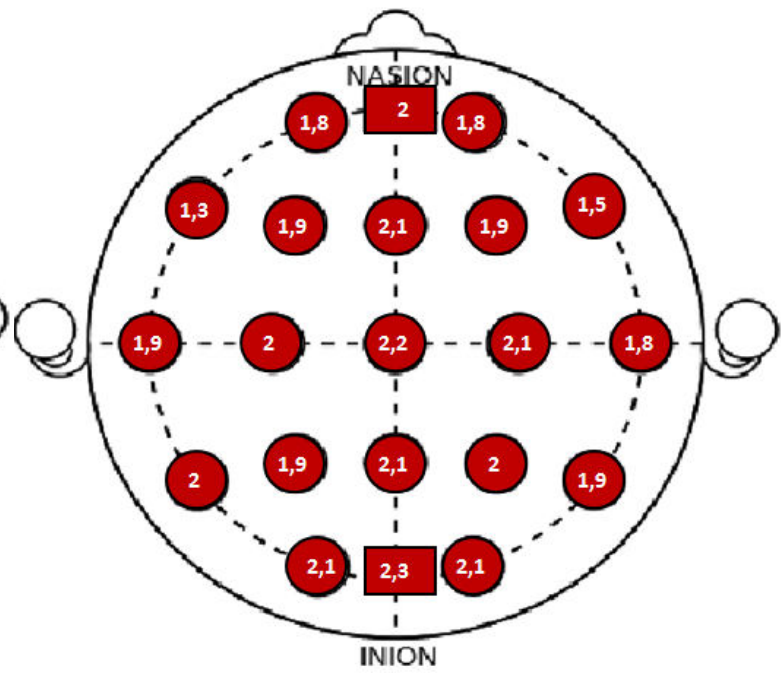
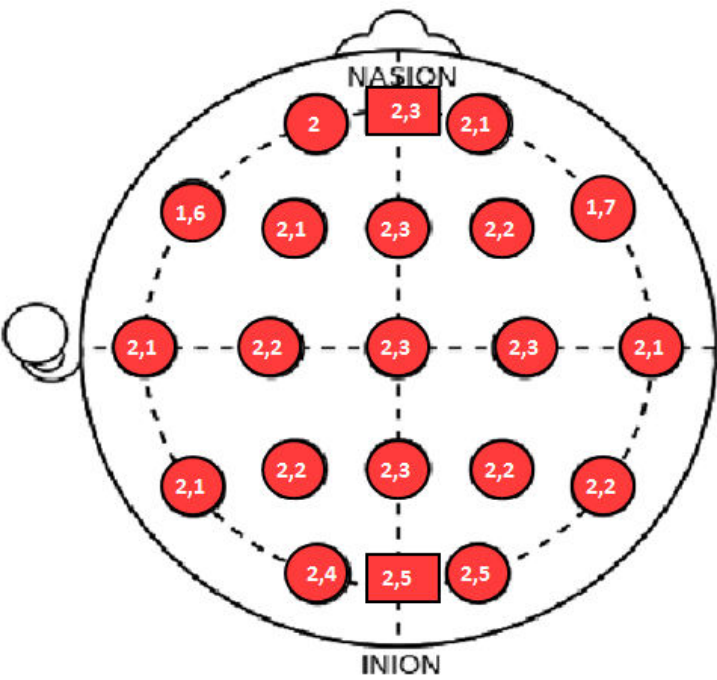


Imagen 12: Representación del sistema 10-20 con la media obtenida en cada punto, en pacientes con MIGRAÑA EPISÓDICA

Imagen 13: Representación del sistema 10-20 con la media obtenida en cada punto, en pacientes con MIGRAÑA CRÓNICA

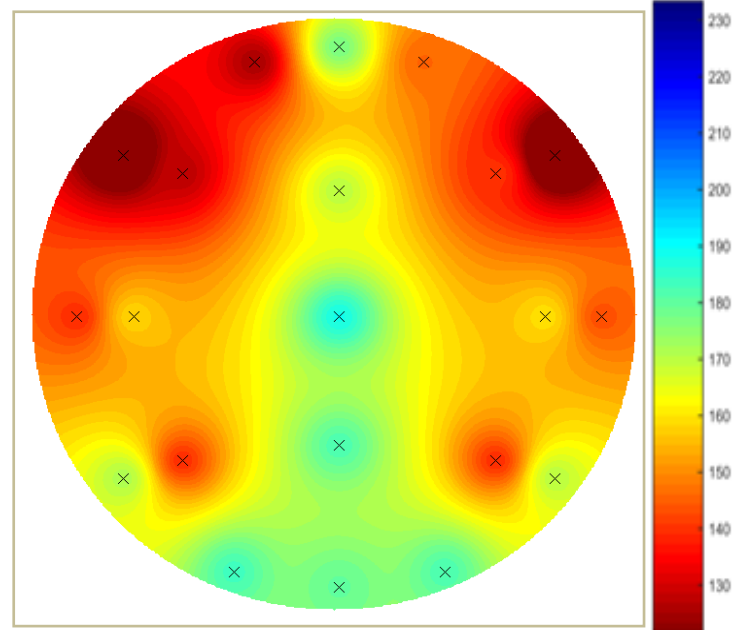
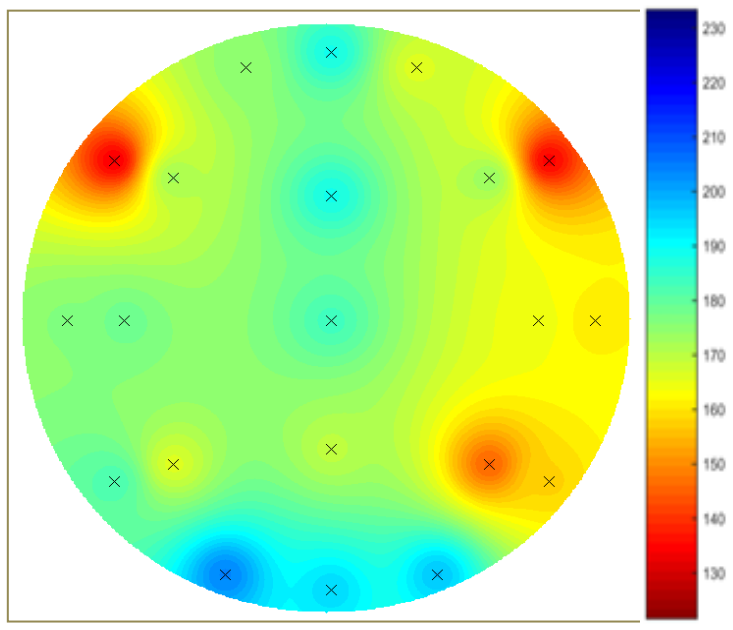


Imagen 14: Mapa cartográfico de sensibilidad dolorosa a la presión de los pacientes con MIGRAÑA EPISÓDICA analizados y escala mediante color de los PPT (Cortesía, Dr. Madeleine, Aalborg, Dinamarca).

Imagen 15: Mapa cartográfico de sensibilidad dolorosa a la presión de los pacientes con MIGRAÑA CRÓNICA analizados y escala mediante color de los PPT (Cortesía, Dr. Madeleine, Aalborg, Dinamarca).

## Pre-post Bótox:

Finalmente analizamos los datos de las algometrías pre y post Onabot A de los 25 pacientes tratados (23 mujeres y 2 hombres), con una edad de  $43,4 \pm 8,9$ .

		PRE-BÓTOX	POST- BÓTOX	p-valor
Nº de pacientes		25		
Sexo	Mujeres	23		
	Hombres	2		
Edad		43,4 $\pm$ 8,9		

### ALGOMETRÍA

	PRE-BÓTOX	POST- BÓTOX	p-valor
Fp1	1,8 $\pm$ 0,8	1,9 $\pm$ 0,9	NS
O1	2,3 $\pm$ 1	2,2 $\pm$ 1	NS
Fp2	1,9 $\pm$ 1	1,9 $\pm$ 0,8	NS
O2	2,3 $\pm$ 1,1	2,8 $\pm$ 3,6	NS
T3	1,8 $\pm$ 0,9	2,1 $\pm$ 1	NS
T4	1,9 $\pm$ 1	2,1 $\pm$ 0,9	NS
F8	1,7 $\pm$ 0,7	1,8 $\pm$ 0,9	NS
T5	2 $\pm$ 0,8	2,2 $\pm$ 1	NS
CZ	2,2 $\pm$ 0,9	2,5 $\pm$ 0,9	NS
P4	2 $\pm$ 1	2,3 $\pm$ 1	NS
F3	2 $\pm$ 0,9	2,2 $\pm$ 0,9	NS
F4	2 $\pm$ 0,9	2,6 $\pm$ 2,5	NS
P3	2,1 $\pm$ 1	2,3 $\pm$ 1	NS
T6	2 $\pm$ 0,9	2,3 $\pm$ 0,9	NS
F7	1,5 $\pm$ 0,7	1,8 $\pm$ 0,8	NS
PZ	2,2 $\pm$ 1,1	2,3 $\pm$ 1	NS
FZ	2,2 $\pm$ 0,9	2,4 $\pm$ 1	NS
FPZ	2 $\pm$ 1	2,2 $\pm$ 1,1	NS
OZ	2,5 $\pm$ 1,4	2,6 $\pm$ 1,1	NS
C3	2,1 $\pm$ 1	2,3 $\pm$ 0,8	NS
C4	2,3 $\pm$ 1,1	2,4 $\pm$ 1	NS

## PRE-BÓTOX

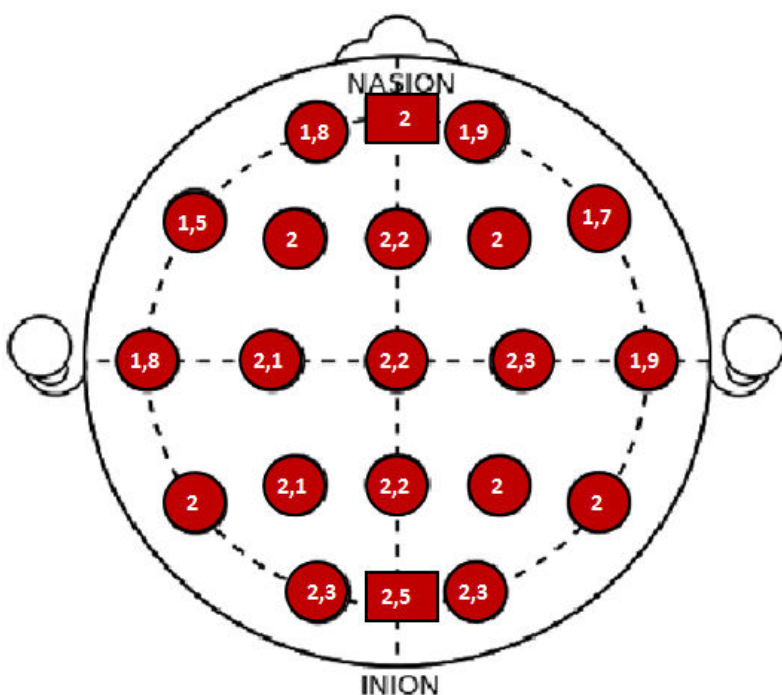


Imagen 16: Representación del sistema 10-20 con la media obtenida en cada punto, en pacientes con MIGRAÑA CRÓNICA, previo al tratamiento con OnabotA.

## POST-BÓTOX

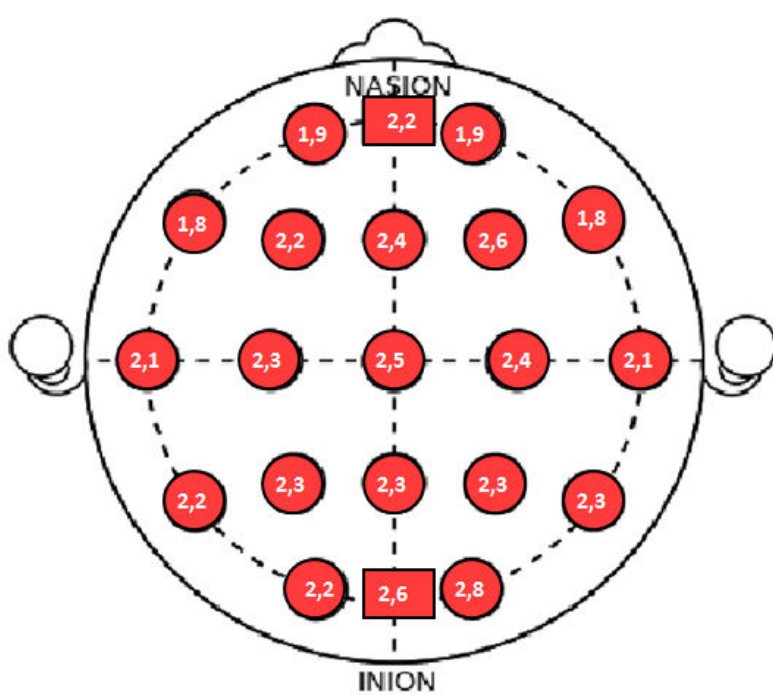


Imagen 17: Representación del sistema 10-20 con la media obtenida en cada punto, en pacientes con MIGRAÑA CRÓNICA, tras el tratamiento con OnabotA.

# DISCUSIÓN

La algometría es una técnica que pasa de rehabilitación a neurología, y que en los grupos de investigación se constituye como una forma sencilla, barata y no invasiva, de aproximarse a la neurofisiología de la migraña y de otras cefaleas primarias, considerando tanto la sensibilización periférica como la central.

Se han descrito cambios en la sensibilidad tanto muscular como cutánea en pacientes con Cefalea Tensional Crónica <sup>(19,20)</sup> y con Cefalea Numular <sup>(21,22)</sup>, observando en esta última un patrón específico de las cefaleas numulares multifocales <sup>(23)</sup> y otros mixtos en cefaleas numulares con características migrañosas <sup>(24)</sup>

Hasta la fecha los estudios que han explorado el valor de la algometría en la caracterización de migraña respecto a controles, o bien de las diferentes situaciones clínicas de la migraña han mostrado resultados poco concluyentes <sup>(13,25-28)</sup>. Se ha observado en varios de ellos una diferencia en la sensibilidad

mecánica en pacientes migrañosos respecto a una población control, así como una ausencia de diferencias en los umbrales dolorosos a la presión entre ambos lados de la calota, aún en casos de clara unilateralidad del dolor. Estos estudios, generalmente limitados a la determinación de los PPT en puntos aislados de las zonas temporal, occipital o frontal, no consiguieron mostrar diferencias entre pacientes con migraña crónica y migraña episódica.

Nuestro trabajo es el primero realizado en migraña utilizando un protocolo sistematizado de exploración de múltiples puntos de la calota de acuerdo con el sistema 10/20; nuestros resultados muestran como esta técnica es concluyente a la hora de diferenciar a los migrañosos de la población control y refleja una sensibilidad mecánica aumentada en pacientes con migraña crónica, especialmente significativa en las zonas temporal anterior y frontal.

El concepto de migraña crónica es relativamente novedoso; en los inicios no todos los autores estaban de acuerdo en la separación de dos grupos de pacientes por el mero hecho de presentar más o menos días de cefalea al mes, sin embargo la mayoría, entre los que nos encontramos, consideran plausible una diferenciación entre ambas entidades.

La comunidad científica se ha lanzado a la búsqueda de marcadores que diferencien MC y ME. Los datos más prometedores han sido los obtenidos por el grupo de Pascual *et al*, según los cuales la detección en sangre periférica de determinados niveles del Péptido relacionado con el Gen de la Calcitonina (CGRP), permitiría diferenciar ambas entidades<sup>(29)</sup>. Se espera que sigan apareciendo marcadores de expresión génica, de neuroimagen o neurofisiológicos, donde podemos incluir los resultados aquí presentados.

Nuestro grupo ha publicado recientemente los resultados obtenidos en un estudio de similar diseño en el que exploramos las diferencias en la sensibilización central (sensibilidad mecánica extracefálica). Este artículo señala también una clara diferenciación entre pacientes migrañosos y población control, aunque no muestra diferencias entre los grupos de MC y ME<sup>(30)</sup>. No es fácil interpretar los datos de ambos estudios, más teniendo en cuenta que en la MC deberían observarse tanto o más cambios en la sensibilización central que mide la algometría extracefálica, como en la

periférica que evalúa la algometría cefálica. Nuestra impresión es que el protocolo usado en este proyecto fin de grado para medir la sensibilidad mecánica cefálica es mucho más sensible que el utilizado en el estudio de la sensibilidad mecánica extracefálica.

Respecto a la tercera parte de este trabajo, el mecanismo por el que OnabotA disminuye la frecuencia y la intensidad de los ataques en la MC no es del todo bien conocido. Se cree que el efecto analgésico es debido al bloqueo de las neuronas periféricas nociceptivas, lo que condiciona una menor liberación de NT y neuropéptidos (glutamato, sustancia P y CGRP). Y esto conduce a una inhibición de la sensibilización de neuronas nociceptivas del STV que intervienen en la generación del dolor en los ataques de migraña <sup>(31,32)</sup>.

En la búsqueda nuevamente de predictores de respuesta a OnabotA se ha observado como los niveles altos de CGRP en sangre periférica predicen la respuesta y, de forma paralela, dichos niveles disminuyen con las inyecciones pericraneales de OnabotA <sup>(33,34)</sup>.

En los próximos meses pretendemos aumentar la inclusión de pacientes en este estudio y, tras determinar los correspondientes marcadores bioquímicos (entre ellos el CGRP), explorar la correlación de las modificaciones de la algometría con el valor de los biomarcadores y la respuesta de cada paciente al tratamiento. Pensamos que la disminución de la sensibilidad mecánica puede ser una de las vías que explique la disminución de los valores de CGRP con el tratamiento con OnabotA.

## CONCLUSIONES

---

- La sensibilidad mecánica cefálica medida mediante el cálculo de los PPT con un algómetro en una red de puntos determinados por el sistema 10/20 es significativamente mayor en pacientes con migraña que en controles. La caracterización de los migrañosos es muy robusta y se aprecia fácilmente en los mapas cartográficos.
- Al comparar la sensibilidad mecánica cefálica mediante la misma técnica en poblaciones de pacientes con migraña episódica y migraña crónica,

observamos una mayor sensibilidad en el grupo de migraña crónica que es estadísticamente significativa y se observa más claramente en los mapas cartográficos, en las regiones frontal y temporal anterior de la calota.

- Finalmente, al realizar estudios algométricos pre y post tratamiento con OnabotA en pacientes con migraña crónica refractaria, hemos apreciado una tendencia a la disminución de la sensibilidad mecánica tras el tratamiento. La continuación de este estudio buscará aumentar la inclusión de pacientes en tratamiento con OnabotA, así como la correlación de las posibles modificaciones de la sensibilidad mecánica con los biomarcadores (principalmente el CRGP) y la respuesta clínica al tratamiento.

## BIBLIOGRAFÍA

---

1. Organización Mundial de la Salud. Centro de prensa. *Cefaleas 2016*. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs277/es/> (última visita: 27 de Mayo de 2016)
2. Láinez Andrés JM, Mangas Guijarro MA, MedererHengstl S, Monzón Monguilod MJ, Soler González M. Impacto socioeconómico y clasificación de las cefaleas. *Guías Diagnósticas y Terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2015*; 3: 17-34.
3. Horton R. GBD 2010: understanding disease, injury, and risk. *The Lancet 2012*; 380: 2053-2054
4. Salomon JA, Vos T, Hogan DR et al. Common values in assessing health outcomes from disease and injury: disability weights measurement study for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet 2012*; 380: 2129-2143
5. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). "Migraine". *The International Classification of Headache Disorders (ICHD III)*. 3ª edition (beta version), London, 2013; Cap 1: 23-55 [http://www.sen.es/pdf/2014/cic3\\_beta.pdf](http://www.sen.es/pdf/2014/cic3_beta.pdf) (última visita: 27 de Mayo de 2016)
6. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). "Migraine without aura". *The International Classification of Headache Disorders (ICHD III)*. 3ª edition (beta version), London, 2013; Cap 1: 25-27 [http://www.sen.es/pdf/2014/cic3\\_beta.pdf](http://www.sen.es/pdf/2014/cic3_beta.pdf) (última visita: 27 de Mayo de 2016)
7. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). "Migraine with aura". *The International Classification of Headache Disorders (ICHD III)*. 3ª edition (beta version), London, 2013; Cap 1: 27-34 [http://www.sen.es/pdf/2014/cic3\\_beta.pdf](http://www.sen.es/pdf/2014/cic3_beta.pdf) (últimavisita: 27 de Mayo de 2016)

8. Correo farmacéutico. *Migraña*  
<http://static.correofarmaceutico.com/docs/2013/09/11/migrana.pdf> (última visita: 29 de Marzo de 2016)
9. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). "Chronic migraine". *The International Classification of Headache Disorders (ICHD III)*. 3<sup>a</sup> edition (beta version), London, 2013; Cap 1: 37-38  
[http://www.sen.es/pdf/2014/cic3\\_beta.pdf](http://www.sen.es/pdf/2014/cic3_beta.pdf)(últimavisita: 27 de Mayo de 2016)
10. Pascual J, Sánchez del Río M, Jiménez MD, et al. La migraña crónica vista por el neurólogo y el paciente: resultados del proyecto CIEN-mig (III). *Rev Neurol* 2010; 50 (12): 705-710.
11. 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: 1157-1168
12. Sánchez del Río González M, Medrano Martínez V, Pozo Rosich P, Ruiz Álvarez L, Torres Ferrús M. Fisiopatología. Métodos diagnósticos, criterios de derivación y criterios de hospitalización. *Guías diagnósticas y terapéuticas de la sociedad española de neurología*. 3<sup>a</sup> edición, Madrid, 2015. Capítulo 2. Página 36-57.
13. 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: 670-676
14. Mas N, Molina FJ. *Neurodidacta*. Modulo 1; capítulo 3  
<http://www.neurodidacta.es/es/comunidades-tematicas/cefaleas/cefaleas/por-que-duele-cabeza/fisiopatologia-migrana> (última visita: 29 mayo 2016)
15. Ward TN. Migraine Diagnosis and Pathophysiology. *Continuum Lifelong Learning Neurol* 2012; 18: 753-763.
16. Guerrero Peral AL, Díaz Insa S, López Mesonero L, Oterino Durán A, IrimiaSieira P. MIGRAÑA CRÓNICA. *Guías diagnósticas y terapéuticas de la sociedad española de neurología*. 3<sup>a</sup> edición, Madrid, 2015. Capítulo 4. Página 87-104.  
<http://www.sen.es/profesional/guias-y-protocolos> (última visita: 27 Mayo 2016)
17. Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC et al. PREEMPT 1 Chronic Migraine Study Group OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia* 2010; 30: 793-803.
18. Pedraza M. I, de la Cruz C, Ruiz M et al. OnabotulinumtoxinA treatment for chronic migraine: experience in 52 patients treated with the PREEMPT paradigm. *Springer Plus* 2015; 4: 176.
19. Fernández de las Peñas C, Ge HY, Cuadrado ML, Madeleine P, Pareja JA, Arendt-Nielsen L. Bilateral pressure pain sensitivity mapping of the temporalis muscle in chronic tension type headache. *Headache* 2008; 48:1067-1075



20. Ashina S, Babenko L, Jensen R, Ashina M, Magerk W, Bendtsen L. Increased muscular and cutaneous pain sensitivity in cephalic region in patients with chronic tension-type headache. *Eur J Neurol* 2005; 12: 543–549.
21. 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.
22. Fernández-de-las-Peñas C, Cuadrado ML, Barriga FJ, Pareja JA. Local decrease of pressure pain threshold in nummular headache. *Headache* 2006; 46: 1195-1198.
23. Rodríguez C, Herrero-Velázquez S, Ruiz M et al. Pressure pain sensitivity map of multifocal nummular headache: a case report. *JHeadache Pain* 2015; 16: 523.
24. Barón J, Rodríguez C, Ruiz M et al. Atypical nummular headache or circumscribed migraine: Case report with pressure algometry. *Pain Research and Management* 2015; 20: 60-62.
25. 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.
26. Grossi DB, Chaves TC, Goncalves MC et al. Pressure pain threshold in the craneocervical muscles of women with episodic and chronic migraine: a controlled study. *ArqNeuropsiquiatr* 2011; 69: 607-612
27. Jensen R, Rasmussen BK, Pederken B, Olesen J. Muscle tenderness and pressure pain threshold in headache: A population study. *Pain* 1993; 52: 193-199
28. 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.
29. Cernuda-Morollón E, Larrosa D, Ramón C, Vega J, Martínez-Cambor P, Pascual J. Interictal increase of CGRP levels in peripheral blood as a biomarker for chronic migraine. *Neurology* 2013; 81: 1191-1196.
30. Palacios-Cena M, Lima Florencio L, Ferracini GN et al. Women with Chronic and Episodic Migraine exhibit similar Widespread Pressure Pain Sensitivity. *Pain Medicine* (in press).
31. Frampton JE. OnabotulinumtoxinA (BOTOX®): a review of its use in the prophylaxis of headaches in adults with chronic migraine. *Drugs* 2012; 72: 825-845.
32. Gerwin R. Treatment of chronic migraine headache with onabotulinumtoxinA. *Curr Pain Headache Rep* 2011; 15: 336-338.
33. Cernuda-Morollón E, Ramón C, Martínez-Cambor P, Serrano-Pertierra E, Larrosa D, Pascual J. OnabotulinumtoxinA decreases interictal CGRP plasma levels in patients with chronic migraine. *Pain* 2015; 156: 820-824.
34. Cernuda-Morollón E, Martínez-Cambor P, Ramón C, Larrosa D, Serrano-Pertierra E, Pascual J. CGRP and VIP levels as predictors of efficacy of Onabotulinumtoxin type A in chronic migraine. *Headache* 2014; 54: 987-995.
35. Paterson K, Lolignier S, Wood JN, McMahon SB, Bennett DLH. Botulinum Toxin-A Treatment Reduces Human Mechanical Pain Sensitivity and Mechano transduction. *Ann Neurol* 2014;75: 591–596