

# Contribución original

Alan Azael Plascencia-Morán,<sup>1</sup> Teresita Villaseñor Cabrera,<sup>1,2,3</sup> Raúl Amavisca Espinosa,<sup>4</sup> Miriam E Jiménez-Maldonado,<sup>2,3</sup> Genoveva Rizo-Curiel,<sup>5</sup> José Luis Ruiz-Sandoval.<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Maestría en Neuropsicología, Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México.

<sup>2</sup>Servicio de Neuropsicología, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde". Guadalajara, Jalisco, México.

<sup>3</sup>Instituto de Neurociencias Traslacionales, Departamento de Neurociencias, Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México.

<sup>4</sup>Servicio de Neurología, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde". Guadalajara, Jalisco, México

<sup>5</sup>Departamento de Salud Pública, Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México.

## Palabras clave

Cefalea, Cefalea crónica diaria, Cefalea crónica tipo tensional, Migraña crónica, Profiláctico.

## Predictores Clínicos, Psicoafectivos y Neuropsicológicos en la Respuesta al Tratamiento Profiláctico de la Cefalea Crónica Diaria

Clinical, Psychoaffective and Neuropsychological Predictors in Response to Prophylactic Treatment of Chronic Daily Headache

## Resumen

**Antecedentes:** La cefalea crónica diaria (CCD) representa un espectro sindromático de complejidad diagnóstica y terapéutica que afecta de 3 a 5% de la población general.

**Objetivos:** Identificar predictores clínicos, psicoafectivos y neuropsicológicos de buena o mala respuesta al tratamiento farmacológico profiláctico de la CCD.

**Métodos:** Fueron considerados los pacientes con CCD en tratamiento farmacológico profiláctico previo con edad entre 20 a 60 años. Varias pruebas psicoafectivas evaluaron el nivel de ansiedad, percepción de la enfermedad, estrés y depresión, en tanto que los dominios neuropsicológicos evaluaron atención, memoria de trabajo, fluencia y memoria verbal. La buena respuesta al tratamiento se definió por una reducción  $\geq$  al 50% en la frecuencia del dolor.

**Resultados:** Cuarenta pacientes con CCD (24 con migraña crónica y 16 con cefalea crónica tipo tensional) fueron incluidos; 36 fueron mujeres y 4 hombres con edad promedio de 40 años. Veinte pacientes fueron buenos respondedores (50%). Una menor frecuencia de cefalea (15 a 25 días por mes) y la percepción de eficacia del tratamiento se asociaron a buena respuesta ( $p=0.053$  y  $p=0.008$  respectivamente). Hubo tendencia o asociación significativa para un mejor desempeño en pruebas de memoria de trabajo - dígitos inversos ( $p=0.076$ ), puntuación escalar de dígitos ( $p=0.072$ ), fluencia verbal semántica ( $p=0.001$ ) - y ensayo 5 de la prueba de Perri para memoria verbal y aprendizaje ( $p=0.021$ ) entre los respondedores.

**Conclusiones:** En este estudio preliminar, identificamos un mejor desempeño de manera global y particular en algunos dominios cognitivos entre los pacientes con CCD y respuesta favorable al tratamiento profiláctico establecido.

## Abstract

**Background:** Daily chronic headache (CCD) represents a syndromic spectrum of diagnostic and therapeutic complexity affecting 3 to 5% of the general population.

**Objective:** To identify clinical, psychoaffective and neuropsychological predictors of good or poor response to the prophylactic pharmacological treatment of CCD.

**Methods:** Patients with CCD in previous prophylactic pharmacological treatment with age between 20 and 60 years were included. Several psycho-affective tests evaluated the level of anxiety, perception of illness, stress and depression; while neuropsychological domains evaluated attention, work memory, fluency and verbal memory. Good response to treatment was defined as a reduction of  $\geq 50\%$  in pain frequency.

**Results:** Forty patients with CCD (24 with chronic migraine and 16 with chronic tension-type headache) were included; 36 were women and 4 men with an average age of 40 years. Twenty patients were good responders (50%). A less frequency of headache (15 to 25 days per month) and the perception of treatment efficacy were associated with a good response ( $p = 0.053$  and  $p = 0.008$  respectively). There was significant tendency or association for better performance in work memory tests - inverse digits ( $p = 0.076$ ), scalar digits score ( $p = 0.072$ ), semantic verbal fluency ( $p = 0.001$ ) - and the fifth item of the Perri test for verbal memory and learning ( $p = 0.021$ ) among responders.

**Conclusions:** In this preliminary study, we identified a better overall and particular performance in some cognitive domains among patients with CCD and favorable response to established prophylactic treatment.

### Keywords

Headache, Chronic daily headache, Chronic tension-type headache, Chronic migraine, Prophylactic.

#### Correspondencia:

Dr. José Luis Ruiz-Sandoval. Servicio de Neurología, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", Hospital 278, Guadalajara Jalisco México. Código Postal 44280.  
Teléfono: 52 (33) 3614-7748, Ext 44437  
Fax: 52 (33) 3641-8666, 52 (33) 3641-8666  
correo-electrónico: jorulej-1nj@prodigy.net.mx

# Introducción

Se estima que 90% de la población mundial padecerá en algún momento de su vida de cefalea, convencionalmente de forma episódica o transitoria; sin embargo, cuando la cefalea ocurre con una frecuencia de más de quince días al mes por un periodo mayor o igual a tres meses se denomina -de acuerdo a la *International Headache Society, 3rd edition* (versión beta) - como migraña crónica (MC) o cefalea crónica tipo tensional (CCTT), según se cumplan los criterios clínicos correspondientes.<sup>1</sup>

Si bien es cierto que el término cefalea crónica diaria (CCD) no ha sido aceptado como tal en cualquiera de las versiones de la clasificación internacional de cefalea, en los últimos 15 años, estudios epidemiológicos señalan que ésta afecta a 3% o 5% de la población general.<sup>2,3</sup> La CCD es un espectro sindromático que de acuerdo a la propuesta de Silberstein engloba a cuatro entidades principales, dos de ellas ya mencionadas: MC, CCTT, nueva cefalea persistente diaria y la hemicranea continua, pudiendo todas ellas complicarse por el abuso de medicamentos (cefalea por abuso de medicamentos).<sup>4</sup> La CCD representa un reto diagnóstico y terapéutico debido a la existencia de diversas condiciones, las cuales se asume la originan y perpetúan.<sup>5</sup>

En el presente estudio pretendemos identificar en pacientes con CCD posibles predictores de buen y mal pronóstico respecto al tratamiento farmacológico profiláctico establecido. Nuestra hipótesis es que existen variables sociodemográficas y clínicas, además de variables psicoafectivas y cognitivas que predicen una buena o mala respuesta al esfuerzo terapéutico no identificadas previamente en la literatura.

# Pacientes y métodos

Mediante un estudio de tipo descriptivo, transversal, comparativo y por conveniencia, fueron considerados los pacientes subsecuentes de la

clínica de cefalea del Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde" con diagnóstico de CCD (MC y CCTT) en tratamiento farmacológico profiláctico, con edad comprendida entre 20 a 60 años. Se excluyeron los pacientes con cefalea secundaria, presencia de algún otro tipo de dolor crónico en el contexto de enfermedades recurrentes, otros diagnósticos neurológicos, trastorno psiquiátrico mayor, secuelas de traumatismo craneoencefálico moderado-severo y enfermedades reumatólogicas o terminales oncológicas. Igualmente, se excluyeron los pacientes con CCD tratados mediante intervenciones no farmacológicas.

La muestra fue dividida en pacientes con buena y mala respuesta al tratamiento profiláctico farmacológico establecido, siendo considerados los casos de "buena respuesta" a aquéllos en los que se lograba una reducción  $\geq$  al 50% en la frecuencia de la cefalea.<sup>6</sup> Las variables sociodemográficas incluyeron la edad, sexo, escolaridad, estado civil, ocupación e índice de masa corporal. En relación a las características de la CCD se consideró el tipo de tratamiento profiláctico establecido, el abuso de analgésicos, así como la frecuencia de la cefalea de 15-25 días o 26 a 30 días por mes respectivamente.<sup>5</sup>

El abuso de medicamentos se consideró cuando existiera: 1) consumo por al menos 10 días al mes durante tres meses de ergóticos, triptanos, opioides o analgésicos en combinación y 2) consumo por al menos 15 días al mes durante tres meses de analgésicos simples: antinflamatorios no esteroideos (AINES) y paracetamol.<sup>1</sup> Del neurólogo experto de la clínica de cefalea fue obtenida esta información, así como la referencia respecto del tipo de CCD, esto es: MC o CCTT, según la clasificación internacional de cefalea en su versión beta.<sup>1</sup> Todos los pacientes tenían entre tres y doce meses de tratamiento profiláctico y en algunos de ellos se había hecho un cambio de estrategia farmacológica según la necesidad del caso (intolerancia, refractariedad, conveniencia económica, etc).

Los aspectos psicoafectivos evaluaron el nivel de estrés (escala de estrés percibido, PSS, del inglés: *Percibed Stress Scale*);<sup>7</sup> de depresión

(Inventario de Depresión de Beck abreviado, BDI, del inglés: Beck Depression Inventory);<sup>8</sup> y de ansiedad (Inventario de Ansiedad Rasgo-Estado, IDARE);<sup>9</sup> además del cuestionario breve de percepción de la enfermedad, B-IPQ, del inglés: Brief Illness Perception Questionnaire, para medir percepción de la enfermedad por parte del paciente (consecuencia, duración, control de la enfermedad, eficacia del tratamiento, gravedad de los síntomas, preocupación, comprensión e impacto emocional).<sup>10</sup> La valoración neuropsicológica evaluó los siguientes dominios: atención (test de retención de dígitos de la Escala Wechsler de Inteligencia para adultos, WAIS-III);<sup>11</sup> memoria de trabajo (test de retención de dígitos inversos y sucesión de números y letras, de la escala Wechsler, WAIS-III);<sup>11</sup> memoria verbal (Perri Test de Aprendizaje Verbal y de Memoria, versión en español);<sup>12</sup> fluencia verbal fonológica (test de PMR) y fluencia verbal semántica (test de animales).<sup>13</sup> (Figura 1).

## Análisis de datos

El análisis de la información fue hecho mediante estadística descriptiva y de desviación, frecuencias y porcentajes, para variables sociodemográficas. La prueba  $\chi^2$  de Pearson fue utilizada para la comparación de frecuencias de variables nominales

cuantitativas entre dos grupos. En la prueba Chi Cuadrada se usó la corrección de Fisher cuando la frecuencia de una calificación fuera  $< 5$  y el índice de probabilidad cuando hubo  $> 1^{\circ}$  de libertad. La prueba t de Student fue empleada para comparar las variables cuantitativas continuas de distribución normal, entre dos grupos. Todos los valores de p para comparaciones fueron calculados a dos colas y se consideraron significativos cuando  $p < 0.05$ .

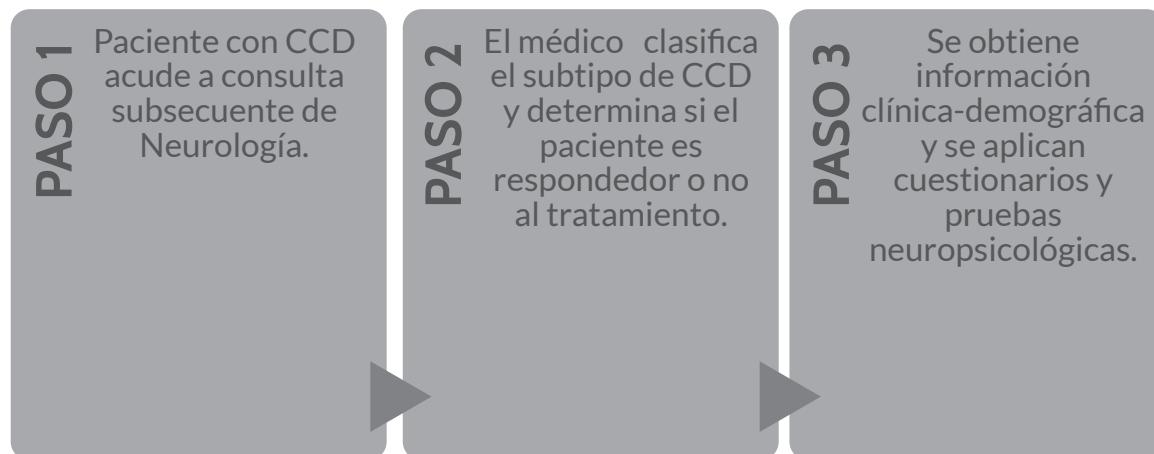
Los potenciales predictores de respuesta fueron obtenidos a través de la razón de probabilidades (Odds ratio) y se contemplaron como significativos cuando el intervalo de confianza no contuviera 1. El Comité de ética local avaló la realización del estudio.

Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado antes de las evaluaciones psicoafectivas y neuropsicológicas.

## Resultados

De marzo a noviembre del 2016, un total de 40 pacientes, 36 mujeres (90%) y 4 hombres (10%) con CCD fueron incluidos. La edad promedio fue de 40 años (rango 21 a 57 años); 12 (30%) con edad de 20-39 años y 28 (70%) con edad de 40 a 60 años. Del

Figura 1. Flujograma de pacientes con CCD (Cefalea cónica diaria) hasta su evaluación.



total de pacientes, 30 (75%) se presentaron con sobrepeso u obesidad – 22 (55%) estrictamente con obesidad -, en tanto que 8 (20%) cumplieron con criterios de abuso de analgésicos (**Tabla 1**).

Respecto al subtipo de CCD, la migraña crónica (MC) ocurrió en 24 (60%) de los pacientes, en tanto que la cefalea crónica tipo tensional (CCTT) en 16 (40%), siendo significativa la ocurrencia de la MC en la población de menor edad ( $p=0.012$ ). La combinación de amitriptilina y topiramato fue la terapia farmacológica profiláctica más utilizada (25%), seguida por amitriptilina-gabapentina (17.5%); en monoterapia lo fue la amitriptilina (22.5%) y topiramato (10%). Las dosis de amitriptilina en monoterapia nunca excedieron los 50 mg al día y las de topiramato nunca fueron mayores a los 100 mg al día. En terapia combinada las dosis de ambos fármacos se reducían a la mitad.

Con el objetivo de identificar predictores de buena o mala respuesta al tratamiento farmacológico profiláctico, se compararon 20 (50%) de los pacientes considerados como buenos respondedores frente a otros 20 no respondedores. De las variables sociodemográficas analizadas, ni la edad, el sexo, estado civil ni el nivel de escolaridad fueron determinantes para una buena o mala respuesta al tratamiento; tampoco lo fueron los comórbidos sobrepeso/obesidad, antecedente de hipertensión/diabetes o insomnio (**Tabla 2**).

Respecto a las características de la cefalea, no hubo diferencia según el tiempo de evolución (menos de 5 o igual o más de 5 años), tipo de cefalea (MC o CCTT), abuso o no de analgésicos o la mono o politerapia profiláctica. En este apartado, solo la cefalea de frecuencia entre 15-25 días por mes observó una tendencia a mejor respuesta al comparar con los pacientes con antecedente de frecuencia de este malestar por 26 a 30 días al mes ( $p=0.053$ ). De los aspectos psicoafectivos analizados, tampoco la ansiedad estado, la ansiedad rasgo, la depresión leve o el estrés influyeron como elementos pronósticos. De los dominios incluidos en la percepción de la enfermedad, solamente la convicción de la eficacia del tratamiento se asoció a buena respuesta ( $p=0.008$ ) (**Tabla 3**).

El análisis del desempeño neuropsicológico fue posible integrarlo en su totalidad en 35 pacientes. En todas las pruebas aplicadas se obtuvo en términos generales un mejor desempeño – apreciativo- entre los pacientes clasificados como buenos respondedores. Sin embargo, en algunos dominios evaluados, hubo tendencia o una asociación significativa para un mejor desempeño en pruebas de memoria de trabajo como la de dígitos inversos ( $p=0.076$ ), la puntuación escalar de dígitos ( $p=0.072$ ), la fluencia verbal semántica ( $p=0.001$ ), así como en el ensayo 5 de la prueba de Perri para memoria verbal y aprendizaje ( $p=0.021$ ) (**Tabla 4**).

De manera adicional, se hizo un análisis de desempeño neuropsicológico entre los pacientes tratados con mono o biterapia farmacológica profiláctica de la cefalea e incluso comparando en monoterapia el uso de amitriptilina y topiramato, no encontrando diferencias significativas entre los grupos (tablas no mostradas).

## Discusión

La CCD es la tercera causa de cefalea primaria en el mundo – solamente después de la cefalea tensional episódica y la migraña-, siendo uno de los principales motivos de consulta al neurólogo y a las clínicas neurológicas especializadas en cefalea.<sup>14</sup> Algunos factores de riesgo asociados al origen de la CCD incluyen la edad mayor a 40 años, sexo femenino, nivel socioeconómico bajo, estado civil soltero, frecuencia cada vez mayor de la cefalea, abuso de analgésicos, obesidad, roncopatía y problemas de sueño, además de lesiones en cráneo y cuello, otros tipos de dolores crónicos y eventos adversos como el divorcio, pérdida de empleo, etc.<sup>3</sup>

Para el tratamiento óptimo de la CCD deben observarse los siguientes puntos: a.- discontinuar el régimen de analgésicos actual (muy importante); b.- considerar intervenciones no farmacológicas; c.- inicio de tratamiento profiláctico con el objetivo de disminuir frecuencia e intensidad y d.- establecer un plan de rotación de fármacos abortivos de la cefalea. Igualmente, se recomienda llevar una

Tabla 1. Características sociodemográficas de los pacientes con CCD (n=40).

		Total n=40	Migránea crónica n=24		Cefalea crónica tipo tensional n=16		p=	
			f	%	f	%		
			f	%	f	%		
<b>Edad</b>	20 - 39 años	12	30	11	45.83	1	6.25	0.012*
	40 - 60 años	28	70	13	54.16	15	93.75	
<b>Sexo</b>	Femenino	36	90	22	91.66	14	87.5	1*
	Masculino	4	10	2	8.33	2	12.5	
<b>Estado civil</b>	Soltero	21	52.5	15	62.5	6	37.5	0.121
	Casado	19	47.5	9	37.5	10	62.5	
<b>Escolaridad</b>	Educación básica	23	57.5	14	58.33	9	56.25	0.896
	Educación media superior	17	42.5	10	41.66	7	43.75	
<b>Abuso de medicamentos</b>	Sí	8	20	4	16.66	4	25	0.690*
	No	32	80	20	83.33	12	75	
<b>IMC</b>	Normal	10	25	7	29.16	3	18.75	0.456
	Sobrepeso/ obesidad	30	75	17	70.83	13	81.25	

bitácora señalando la frecuencia e intensidad de la cefalea, la cantidad de medicamentos abortivos requeridos, así como las ausencias laborales y las consultas en áreas de urgencia hospitalaria.<sup>15,16</sup> Sin embargo, a pesar de todas estas medidas, es frecuente que la CCD sea refractaria, siendo los motivos de esta resistencia inciertos.<sup>16</sup>

En el presente trabajo, fueron comparados los pacientes con CCD y buena o mala respuesta al tratamiento farmacológico profiláctico establecido en los últimos tres a doce meses antes del momento de la inclusión al estudio. Como en otros reportes, la CCD predominó en un 90% en el sexo femenino.<sup>2,17</sup> Los comórbidos como sobrepeso/obesidad fueron congruentes con la prevalencia ya conocida para este desorden nutricional en nuestro país.<sup>18</sup> La queja subjetiva de insomnio se reportó en una tercera parte del total de pacientes.

La MC fue el subtipo más frecuente de CCD en

60% de los casos, hallazgo similar a lo reportado en otros escenarios; predominando en la población de menor edad.<sup>3</sup> El abuso de analgésicos se reportó en una quinta parte de los pacientes; cifra menor a lo reportado en otros estudios de CCD, en donde se reporta hasta en 70% de los casos.<sup>19</sup> El acceso y costos de los medicamentos puede en nuestro medio explicar afortunadamente este hallazgo, aunque debe de confirmarse en estudios futuros. Por otra parte, no hubo diferencia en el abuso de analgésicos entre los pacientes con MC y CCTT.

En nuestro estudio, la mayoría de pacientes (68%) acuden con CCD de cinco o más años de evolución, y 60% con una frecuencia de cefalea entre 26 a 30 días del mes. Ambos datos remarcan que la población incluida en nuestro estudio está seriamente afectada por esta condición. Igualmente, hace suponer que en la medicina de primer nivel o con especialidad diferente a la neurológica, existe un subdiagnóstico para este tipo de cefalea, e

**Tabla 2.** Predictores de buena o mala respuesta al tratamiento profiláctico de la CCD (n=40).

Predictores	Buenos respondedores (n=20) f (%)	Malo respondedores (n=20) f (%)	Odds Ratio (Intervalo de confianza)	Chi cuadrada (p=)
<b>Edad</b>	<40 años 7 (35)	5 (25)	1.615 (0.412 - 6.338)	0.490
	>40 años 13 (65)	15 (75)		
<b>Sexo</b>	Femenino 18 (90)	18 (90)	1 (0.127 - 7.893)	1
	Masculino 2 (10)	2 (10)		
<b>Estado civil</b>	Soltero 10 (50)	11 (55)	0.818 (0.236 - 2.835)	0.752
	Casado 10 (50)	9 (45)		
<b>Escolaridad</b>	Básica 10 (50)	13 (65)		
	Media superior 10 (50)	7 (35)	0.538 (0.334 - 4.733)	0.337
<b>DM o HAS</b>	DM o HAS 3 (15)	7 (35)	3.051 (0.659 - 14.137)	0.273*
<b>Trastorno sueño</b>	Insomnio 16 (80)	15 (75)	0.75 (0.169 - 3.333)	1*
	Normal			
<b>Sobrepeso u obesidad</b>	Sobrepeso u obesidad 7 (35)	3 (15)	3.051 (0.659 - 14.137)	0.273*
	obesidad 13 (65)	17 (85)		
<b>Años de evolución</b>	<5 años 7 (35)	6 (30)	1.258 (0.224 - 2.912)	0.736
	≥5 años 13 (65)	14 (70)		
<b>Frecuencia de cefalea días/mes</b>	15-25 11 (55)	5 (25)		
	26-30 9 (45)	15 (75)	3.667 (0.958 - 14.028)	0.053
<b>Tipos de CCD</b>	MC 12 (60)	12 (60)	1 (0.282 - 3.544)	1
	CCTT 8 (40)	8 (40)		
<b>Abuso de medicamentos</b>	Sí 2 (10)	6 (30)	3.857 (0.673 - 22.109)	0.235*
<b>Tratamiento profiláctico</b>	Uno 9 (45)	11 (55)	0.663 (0.193 - 2.327)	0.527
	2 o más 11 (55)	9 (45)		
<b>Adherencia a tratamiento</b>	Buena 19 (95)	14 (70)	8.143 (0.878 - 75.479)	0.91*
	Mala 1 (5)	6 (30)		
<b>Uso medicamento de rescate</b>	Sí 18 (90)	18 (90)	1 (0.127 - 7.893)	1*

CCD: cefalea crónica diaria, CCTT: cefalea crónica tipo tensional; DM: diabetes, HAS: hipertensión arterial, MC: migraña crónica.

**Tabla 3.** Predictores psicológicos y de percepción de la enfermedad respecto a la respuesta a tratamiento farmacológico profiláctico (n=40).

Predictores		Buenos respondedores (n=20) f(%)	Malos respondedores (n=20) f(%)	Odds Ratio (Intervalo de confianza)	Chi cuadrada (p=)
<b>Factores psicológicos:</b>					
<b>Ansiedad</b>	Estado	7 (35)	9 (45)	1.51 (0.42 – 5.42)	1
<b>Ansiedad rasgo</b>	Rasgo	9 (45)	13 (65)	2.27 (0.63 – 8.10)	0.204
<b>Depresión leve</b>	Sí	9 (45)	10 (50)	1 (0.29 – 3.45)	1
<b>Estrés</b>	Sí	11 (55)	8 (40)	0.54 (0.15 – 1.91)	0.342
<b>BIPQ Percepción de la enfermedad:</b>					
<b>Percepción de la enfermedad por puntuación total en la prueba</b>	Percepción benigna ≤40	10 (50)	6 (30)	2.33 (0.63 – 8.53)	0.197
	Percepción amenazante >40	10 (50)	14 (70)		
<b>Afecta la vida</b>	Si	12 (60)	13 (65)	1.23 (0.34 – 4.46)	0.744
<b>Expectativa de duración (plazo)</b>	Corto	11 (55)	8 (40)	1.83 (0.52 – 6.43)	0.342
	Largo	9 (45)	12 (60)		
<b>Control de la enfermedad</b>	Control	12 (60)	9 (45)	1.83 (0.52 – 6.43)	0.342
	Nada de control	8 (40)	11 (55)		
<b>Creencia en eficacia del tratamiento</b>	Sí	20 (100)	13 (65)	-	0.008*
<b>Considera graves los síntomas</b>	Poco	5 (25)	3 (15)	1.88 (0.38 – 9.27)	0.695*
	Mucho	15 (75)	17 (85)		
<b>Preocupación</b>	Poca	8 (40)	6 (30)	1.55 (0.42 – 5.76)	0.507
	Mucha	12 (60)	14 (70)		
<b>Comprensión del padecimiento</b>	Sí	5 (25)	6 (30)	1.28 (0.31 – 5.17)	0.723
<b>Afecta emocionalmente</b>	Sí	10 (50)	13 (65)	1.85 (0.52 – 6.61)	0.337

BIPQ: Brief Illness Perception Questionnaire \* Prueba exacta de Fisher.

**Tabla 4.** Atención, memoria de trabajo, fluencia verbal y memoria verbal en pacientes con CCD respondedores y no respondedores al tratamiento profiláctico (n=35).

	Buenos	Malos	t	Valor de p	Odds Ratio (95% IC)
	respondedores	respondedores			
	(n=18)	(n=17)			
	M ± DE	M ± DE			
Dígitos directos	6.83 ± 1.33	6.53 ± 1.62	0.60	0.549	-----
Dígitos inversos	4.5 ± 1.24	3.65 ± 1.49	1.83	0.076	-----
Dígitos puntuación escalar	6.22 ± 1.47	5.35 ± 1.27	1.86	0.072	4.57 (0.45 - 45.85)
Sucesión de números y letras	5.83 ± 1.82	4.59 ± 2.91	1.52	0.137	2.14 (0.33 - 13.58)
Fluencia verbal fonológica P	11.39 ± 3.95	10.29 ± 3.67	0.84	0.403	.56 (0.14 - 2.14)
Fluencia verbal fonológica M	8.94 ± 3.58	7.53 ± 3.97	1.10	0.276	1.20 (0.28 - 5.02)
Fluencia verbal fonológica R	7.89 ± 3.17	7.94 ± 3.38	- 0.04	0.963	.686 (0.14 - 3.14)
Fluencia verbal semántica animales	18.89 ± 4.14	14.47 ± 2.91	3.62	0.001	4.36 (0.74 - 25.74)
<hr/>					
Perri test de memoria verbal					
Ensayo I	5.17 ± 1.68	4.59 ± 1.22	1.15	0.257	-----
Ensayo II	7.61 ± 2.06	7.06 ± 2.24	0.75	0.454	-----
Ensayo III	8.72 ± 2.94	8.59 ± 2.06	0.15	0.878	-----
Ensayo IV	10.50 ± 2.38	9.24 ± 2.25	1.61	0.116	1.40 (0.35 - 5.54)
Ensayo V	11.67 ± 1.74	9.71 ± 2.82	2.45	0.021	5.62 (1.17 - 26.85)
Interferencia	4 ± 1.32	4.12 ± 1.36	0.25	0.798	-----
Recuerdo inmediato	10.06 ± 2.64	9.29 ± 1.82	0.98	0.332	2.92 (0.71 - 11.90)
Recuerdo inmediato categorías	10.78 ± 1.73	10.71 ± 2.54	0.09	0.923	-----
Recuerdo demorado	10.44 ± 2.99	10.47 ± 2.47	-0.02	0.978	-----
Recuerdo demorado categorías	10.67 ± 1.87	10.94 ± 2.96	- 0.32	0.748	-----
Reconocimiento	15 ± 1.71	15 ± 1	0	1	-----

incluso, es altamente probable que muchas de las indicaciones médicas sean la causa de la CCD, así como de su posterior refractariedad.

En relación a la terapia farmacológica profiláctica de la CCD, en nuestro medio observamos una mayor frecuencia para el uso de combinación de fármacos (amitriptilina-topiramato, amitriptilina-gabapentina, y otras combinaciones) que para el uso de monoterapia. Aunque las terapias profilácticas duales no son estrictamente prohibidas, son menos recomendadas debido a la suma de los efectos secundarios.<sup>20</sup>

Los estudios que intentan identificar asociaciones o factores predictores de buen o mal pronóstico en relación al tratamiento farmacológico agudo o profiláctico de las cefaleas primarias es escaso y muchas veces contradictorio.<sup>21</sup>

Pese a que no siempre se considera que la comorbilidad psiquiátrica influye en la respuesta al tratamiento, la ansiedad, la depresión y el estrés son relevantes en la resistencia a los fármacos y la cronificación de cualquier tipo de cefalea.<sup>22,23</sup> La ansiedad y el estrés son detonantes de la cefalea, de igual manera, los sujetos que padecen cefalea son más ansiosos que aquellos que no padecen de ningún tipo de dolor.<sup>24,25</sup> La ansiedad intensa puede incrementar la severidad del dolor<sup>26</sup> y, en contraparte, la disminución de la ansiedad se ha relacionado a un decremento de la cefalea.<sup>25,27</sup> La ansiedad en los pacientes con cefalea también se asocia a mayor incapacidad, pobre calidad de vida e incremento en los gastos para el cuidado de la salud.<sup>15,19</sup>

Respecto a los predictores de respuesta farmacológica en la CCD, Lu y cols., en una cohorte de 108 participantes, encontraron en un seguimiento a dos años una pobre respuesta en 35% de los casos.<sup>5</sup> Al analizar los resultados, se identificaron 5 predictores de mal pronóstico: 1) edad  $\geq 40$  años, 2) inicio tardío de la CCD ( $\geq 32$  años), 3) duración  $\geq 6$  años de la CCD antes de inicio de tratamiento, 4) abuso de medicamentos y 5) frecuencia de la cefalea de 30 días al mes. En nuestro estudio, el sexo, el subtipo de CCD y la

presencia o no de comorbilidades psiquiátricas no fueron predictores significativos para respuesta farmacológica.<sup>5</sup>

En otro estudio austriaco con 55 pacientes que categorizó la respuesta al tratamiento profiláctico en base a la frecuencia de la cefalea, intensidad y abuso de analgésicos abortivos, no se identificaron predictores de buena o mala respuesta, aunque si se observó una tendencia para una menor intensidad de la cefalea entre los pacientes con CCD de tipo MC y en aquéllos con una edad menor al momento del abordaje.<sup>30</sup>

Scher y colaboradores realizaron una investigación longitudinal en una población estadounidense, cuyo objetivo fue la detección de factores predictores tanto del inicio como de remisión de la CCD.<sup>31</sup> Los autores reportan que aquellos individuos caucásicos, con una educación inferior al bachillerato y anteriormente casados, observaban un mayor riesgo de padecer CCD y pocas probabilidades de remisión. El inicio de la CCD se asoció igualmente a una mayor frecuencia de cefalea basal y a obesidad.

En el estudio retrospectivo realizado en el Michigan Head-Pain and Neurological Institute se analizaron 267 pacientes con CCD refractaria al tratamiento; los autores reportan que la mejoría del dolor no se pudo relacionar a factores sociodemográficos, comórbidos o ansiedad. Sin embargo, sí se encontró una diferencia significativa respecto a los trastornos de personalidad como predictor de mala respuesta a corto plazo al tratamiento, siendo aún peor el pronóstico para los pacientes del grupo B de los trastornos de personalidad (limítrofe, histriónico, narcisista y antisocial).<sup>32</sup>

En nuestro estudio no encontramos ningún factor predictor para buena o mala respuesta al tratamiento farmacológico profiláctico establecido, tanto clínico como psicoafectivo o neuropsicológico. Sin embargo, si identificamos algunos hallazgos estadísticamente significativos que nos hacen saber que nuestros resultados son reproducibles en otros estudios de características similares. Igualmente, destacamos que muchos de

ellos han sido ya reportados en la literatura como condiciones asociadas a buena o mala respuesta. A continuación los mencionamos:

1.- La ocurrencia de cefalea de 26 a 30 días por mes mostró en nuestro estudio una tendencia estadística para mala respuesta ( $p=0.053$ , OR; 3.66: IC: 0.958-14.028). Esta variable fue predictora igualmente para refractariedad al tratamiento profiláctico otro estudio.<sup>5</sup>

2.- En el análisis del B-IPQ sobre percepción de la enfermedad, la convicción por parte del paciente de la eficacia del tratamiento, se asoció de manera significativa a la buena respuesta ( $p=0.008$ ). Este respuesta puede ser un epifenómeno de otros aspectos relacionados a la satisfacción por parte del paciente con el sistema de atención en salud, trato del personal de salud, idiosincrasia, efecto placebo, acceso a clínica especializada en cefalea, etc. Sin embargo, otros aspectos evaluados del B-IPQ muy relacionados no fueron significativos, por lo que este resultado deberá interpretarse con cautela.

Respecto a los hallazgos de las pruebas neuropsicológicas aplicadas, destacamos que esta es una de las principales fortalezas de nuestro trabajo, ya que no existe marco de referencia en la literatura. Brevemente describimos algunos antecedentes pertinentes.

La asociación entre migraña y alteraciones cognitivas, durante los ataques o en los períodos entre ataques, sigue siendo motivo de discusión.<sup>33</sup> La lentitud del procesamiento mental puede ocurrir tanto en la fase de los pródromos como de la aura.<sup>34</sup> Durante los ataques de migraña, la atención sostenida, el tiempo de reacción y el procesamiento visuoespacial pueden verse alterados.<sup>35,36</sup> Sin embargo, es complicado saber si estos hallazgos pueden tener relación con el dolor concurrente o por la patofisiología “encefalopática del padecimiento”. A pesar de esto, estudios epidemiológicos no han señalado ningún tipo de alteración cognitiva a largo plazo en sujetos con migraña.<sup>34</sup>

Por otro lado, la cefalea, tensional ha sido

relacionada con un rendimiento menor -pero aún dentro de lo normal- en pruebas de inteligencia. Las hipótesis que explican estas deficiencias hacen hincapié en el ausentismo escolar en la infancia, producto de las constantes cefaleas o a la pérdida de oportunidades de desarrollo profesional y académico en la vida adulta debido a la recurrente aparición de cefaleas que afectan su efectividad en estas áreas.<sup>37</sup>

Nosotros identificamos en términos apreciativos un mejor desempeño para los distintos dominios evaluados en los pacientes con buena respuesta al tratamiento farmacológico profiláctico. Igualmente, identificamos una fluencia verbal semántica significativamente con mejor desempeño en los pacientes respondedores, así como en el ensayo 5 de memoria verbal. Es decir, existe un mejor desempeño en memoria de trabajo y memoria verbal.

En este punto surgen un par de preguntas: ¿los pacientes respondedores se desempeñan mejor por la menor frecuencia de cefalea alcanzada?, o bien, ¿el mejor desempeño neuropsicológico en los pacientes “buenos respondedores” influye en la evolución y respuesta más favorable al tratamiento?

Algunas debilidades de nuestro trabajo son por supuesto el tamaño y homogeneidad de la muestra, así como el tiempo de tratamiento y los posibles sesgos de selección. Como se puede apreciar en los antecedentes, los principales estudios que han intentado determinar predictores de buena y mala respuesta al tratamiento farmacológico de la CCD son de tipo longitudinal y tienen una población considerablemente mayor. Asimismo, algunos de ellos toman su muestra de la población general y no de la población clínica. Todo lo anterior garantiza el desarrollo de un estudio de tipo longitudinal, con una muestra más numerosa y con evaluaciones periódicas.

## Conclusión

En conclusión, en este estudio preliminar, identificamos un mejor desempeño de manera global y particular en algunos dominios cognitivos entre los pacientes con CCD y respuesta favorable al tratamiento profiláctico establecido.

## Agradecimientos

El presente trabajo se desarrolló a propósito de tesis del alumno Alan Azael Plascencia-Morán en congruencia con la Maestría en Neuropsicología de la generación 2015-2017, adscrita al Departamento de Neurociencias del Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara. Programa con reconocimiento PNPC (Programa Nacional de Posgrado de Calidad) /CONACyT.

### Conflictos de intereses

Los autores manifiestan no presentar ningún conflicto respecto a la producción del manuscrito.

### Fuentes de financiamiento

No existió una fuente de financiamiento particular para este informe científico.

# Referencias

- Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013;33:629-808.
- Stovner Lj, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton R, Scher A, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*. 2007;27:193-210.
- Couch JR. Update on chronic daily headache. *Curr Treat Options in Neurol*. 2011;13:41-55.
- Silberstein SD, Lipton RB, Sliwinski M. Classification of daily and near-daily headaches: field trial of revised IHS criteria. *Neurology*. 1996;47: 871-5.
- Lu SR, Fuh J, Chen WT, Juang KD, Wang SJ. Chronic daily headache in Taipei, Taiwan: prevalence, follow-up and outcome predictors. *Cephalalgia*. 2001;21:980-6.
- Dodick DW. Clinical practice. Chronic daily headache. *N Engl J Med*. 2006;354:158-65.
- Remor E. Psychometric properties of a European spanish version of the Perceived Stress Scale (PSS). *Span J of Psychol*. 2006;9:86-93.
- Beck AT, Steer RA, Brown GK. Manual for the Beck Depression Inventory-II. San Antonio, TX. Psychological Corporation.1996.
- Díaz-Guerrero R, Spielberger CD. Idare Inventario De Ansiedad: Rasgo-Estado. Editorial, *El Manual Moderno*, México;1999.
- Broadbent E, Petrie KJ, Main J, Weinman J. The brief illness perception questionnaire. *J Psychosom Res*. 2006;60:631-37.
- Wechsler D. Escala Wechsler de inteligencia para adultos -III: Editorial *Manual Moderno*, México; 2003.
- Perri B, Naplin NA, Carpenter GA. A spanish auditory veuerbal earning and memory test. *Assessment*. 1995;2:245-53.
- Butman J, Allegri RF, Harris P, Drake M. Spanish verbal fluency. Normative data in Argentina. *Medicina. (B Aires)* 2000;60(5/1):561-4.
- Bigal ME, Lipton RB. The differential diagnosis of chronic daily headaches: an algorithm-based approach. *J Headache Pain*. 2007;8:263-72.
- Holroyd KA, Stensland M, Lipchik GL, Hill KR, O'Donnell FS, Cordingley G. Psychosocial correlates and impact of chronic tension-type headaches. *Headache*. 2000;40:3-16.
- Voigt AW, Gould HJ 3rd. Chronic Daily Headache: Mechanisms and principles of management. *Curr Pain Headache Rep*. 2016;20:1-7.
- Ochoa-Guzmán A, Chiquete E, Vargas-Sánchez A, Zúñiga-Ramírez C, Ruiz-Sandoval JL. Prevalencia y factores de riesgo demográficos para cefalea frecuente en pacientes ambulatorios que acuden a consulta no neurológica. *Rev Mex Neuroci*. 2011;12:352-357.
- [http://oment.uanl.mx/wp-content/uploads/2016/12/ensanut\\_mc\\_2016-310oct.pdf](http://oment.uanl.mx/wp-content/uploads/2016/12/ensanut_mc_2016-310oct.pdf).
- Krymchantowski AV, Tepper SJ, Jevoux C, Valenca MM. Medication-overuse headache: Differences between daily and near-daily headache patients. *Brain Sci*. 2016;6:30.
- Lai TH, Wang SJ. Update of inpatient treatment for refractory chronic daily heacache. *Curr Pain Headache Rep*. 2016;5:2-8
- Lyngberg AC, Rasmussen BK, Jørgensen T, Jensen R. Prognosis of migraine and tension-type headache: a population-based follow-up study. *Neurology*. 2005;65:580-5.
- Gentili C, Panicucci P, Guazzelli M. Psychiatric comorbidity and chronicisation in primary headache. *J Headache Pain*. 2005;6:338-40.
- Martin VT, Behbehani MM. Toward a rational understanding of migraine trigger factors. *Med Clin North Am*. 2001;85:911-41.
- Fichtel A, Larsson B. Psychosocial impact of headache and comorbidity with other pains among Swedish school adolescents. *Headache*. 2002;42:766-75.
- White KS, Farrell AD. Anxiety and psychosocial stress as predictors of headache and abdominal pain in urban early adolescents. *J Pediatric Psychol*. 2006;31:582-96.
- Bishop KL, Holm JE, Borowiak DM, Wilson BA. Perceptions of pain in women with headache: a laboratory investigation of the influence of pain-related anxiety and fear. *Headache*. 2001;41:494-9.
- Murinova N, Krashin D. Chronic daily headache. *Phys Med Rehabil Clin n Am*. 2015;26:375-89.
- Smith T, Nicholson R. Are changes in cognitive and emotional factors important in improving in headache impact and quality of life. *Headache*. 2006;46: Abstract pag, 878.

29. Lantéri-Minet M, Radat F, Chautard MH, Lucas C. Anxiety and depression associated with migraine: influence on migraine subjects' disability and quality of life, and acute migraine management. *Pain*. 2005;118:319-26.
30. Tribl G, Schnider P, Wöber C, Aull S, Auterith A, Zeiler K, et al. Are there predictive factors for long-term outcome after withdrawal in drug-induced chronic daily headache? *Cephalgia*. 2001;21:691-6.
31. Scher AI, Stewart WF, Ricci JA, Lipton RB. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain*. 2003;106:81-9.
32. Lake AE, Saper JR, Hamel RL. Comprehensive inpatient treatment of refractory chronic daily headache. *Headache*. 2009;49:555-62.
33. O'Bryant SE, Marcus DA, Rains JC, Penzien DB. Neuropsychology of migraine: present status and future directions. *Expert Rev Neurother*. 2005;5:363-70.
34. Larner AJ. *Neuropsychological Neurology: the Neurocognitive Impairments of Neurological Disorders*: Cambridge University Press, Second Edition, 2013.
35. Farmer K, Cady R, Bleiberg J, Reeves D. A pilot study to measure cognitive efficiency during migraine. *Headache*. 2000;40:657-61.
36. Mulder EJ, Linssen W, Passchier J, Orlebeke JF, de Geus EJ. Interictal and postictal cognitive changes in migraine. *Cephalgia*. 1999;19:557-61.