

Factores genéticos compartidos en migraña y depresión

Evidencia a partir de un aislado genético

A. H. Stam¹, MD; B. de Vries², MSc; A. C. J. W. Janssens³, PhD; K. R. J. Vanmolkot², PhD; Y. S. Aulchenko⁴, PhD; P. Henneman², MSc; B. A. Oostra⁴, PhD; R. R. Frants², PhD; A. M. J. M. van den Maagdenberg^{1,2}, PhD; M. D. Ferrari¹, MD, PhD; C. M. van Duijn⁴, PhD, y G. M. Terwindt¹, MD, PhD

Departments of ¹Neurology and ²Human Genetics, Leiden University Medical Centre, Leiden; and ³Department of Epidemiology and Genetic Epidemiology Unit ⁴Departments of Epidemiology and Clinical Genetics, Erasmus University Medical Centre, Paises Bajos

Objetivo: Investigar la concurrencia de migraña y depresión y valorar si factores genéticos compartidos pueden subyacer a ambas enfermedades.

Métodos: Los individuos fueron 2.652 participantes del estudio de aislado genético del Erasmus Rucphen Family. La migraña se diagnosticó utilizando un método validado de cribado en tres etapas que incluía una entrevista telefónica. Los síntomas de depresión se valoraron con la Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) y la subescala de depresión de la Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D). La contribución de los factores genéticos compartidos en la migraña y la depresión se investigó comparando estimaciones de heredabilidad de la migraña, con y sin ajustes para síntomas de depresión, y comparando las puntuaciones de heredabilidad de la depresión entre pacientes con migraña y controles.

Resultados: Identificamos 360 casos de migraña: 209 tenían migraña sin aura (MO), y 151, migraña con aura (MA). Las *odds ratios* de depresión en los pacientes con migraña fueron 1,29 (intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0,98-1,70) para MO y 1,70 (IC del 95 %: 1,28-2,24) para MA. Las estimaciones de heredabilidad fueron significativas para todas las migrañas (0,56), MO (0,77) y MA (0,96), y disminuyeron después del ajuste por síntomas de depresión o uso de medicación antidepresiva, sobre todo en el caso de MA. La comparación de las puntuaciones de heredabilidad de la depresión entre los pacientes con migraña y los controles demostró una correlación genética entre la puntuación en la HADS-D y la MA.

Conclusiones: Existe una asociación bidireccional entre depresión y migraña, en especial migraña con aura, que puede explicarse, al menos en parte, por factores genéticos compartidos.

La migraña es un trastorno cerebral muy prevalente que se caracteriza por crisis recurrentes de cefalea asociadas a náuseas, vómitos, fotofobia y fonofobia (migraña sin aura; MO). En un tercio de los pacientes con migraña, las crisis están precedidas por síntomas neurológicos focales transitorios (migraña con aura; MA)¹. Las personas con migraña presentan a menudo síntomas de depresión. Las *odds ratios* (OR) basadas en la población van de 2,0 a 5,8, con asociaciones más consistentes para MA²⁻¹³. Los pacientes con migraña y depresión experimentan un deterioro de la calidad de vida^{10,14}. La depresión comórbida es un factor de riesgo de cronificación de la migraña¹⁵⁻¹⁷ y desarrollo de cefalea por abuso de medicación¹⁸. Los pacientes con depresión también tienen un mayor riesgo de migraña, con estimaciones del riesgo de 2,8-3,4 para todas las migrañas, 2,2 para MO y 4,0 para MA²⁻⁴. Esta relación bidireccional sugiere que la migraña y la depresión pueden compartir factores etiológicos comunes.

Los estudios de gemelos y familias han demostrado que tanto la migraña como la depresión tienen un fuerte componente genético¹⁹⁻²⁴. Las estimaciones de heredabilidad varían de 0,33-0,53 para todas las migrañas (el 33-53 % del rasgo se explica por efectos genéticos aditivos) a 0,61-0,77 para MO y 0,65-0,79 para MA¹⁹⁻²³. Por lo que respecta a la depresión, las estimaciones de heredabilidad se sitúan en el rango de 0,17-0,78²⁴. La evidencia reciente sugiere que ambas enfermedades comparten vías moleculares que controlan sistemas de neurotransmisores serotoninérgicos y glutaminérgicos^{25,26}. Así pues, ciertos factores genéticos compartidos pueden subyacer a la comorbilidad bidireccional de la migraña y la depresión.

Determinamos aquí la concurrencia de migraña y depresión en un aislado genético de población holandesa, examinamos hasta qué punto los factores genéticos desempeñan un papel en la migraña e investigamos si factores genéticos compartidos pueden subyacer a la comorbilidad de ambos trastornos.

Métodos

POBLACIÓN DEL ESTUDIO

Los individuos eran participantes en el estudio de la Erasmus Rucphen Family (ERF), un estudio de base familiar en una comunidad genéticamente aislada del sudoeste de Holanda²⁷. A modo de resumen, la población del estudio ERF incluye a 3.465 individuos identificados por sus antecedentes genealógicos (no seleccionados por fenotipos de interés), que son descendientes vivos de 22 parejas con al menos seis hijos bautizados en la iglesia de la comunidad entre 1850 y 1900. Las parejas fundadoras se relacionaban entre sí a través de generaciones anteriores, tal como demuestra la extensa información genealógica de los detallados registros eclesial y municipal. Por consiguiente, todos los participantes en el estudio eran miembros de un gran linaje ampliado. Se invitó a participar a todos los individuos de edad ≥ 18 años. Sólo se invitó a los cónyuges de familiares que tuvieran hijos de edad ≥ 18 años.

APROBACIÓN DEL PROTOCOLO ESTÁNDAR, INSCRIPCIÓN Y CONSENTIMIENTO DE LOS PACIENTES

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Erasmus MC Rotterdam, y todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito.

EVALUACIÓN CLÍNICA

Se disponía de información clínica extensa de los participantes en el ERF ($n = 3.465$)²⁷. Para el presente estudio, los datos clínicos pertinentes se obtuvieron mediante cuestionarios (síntomas de cefalea y depresión y nivel educativo) o en una visita al centro de investigación (uso de medicación antidepressiva).

MIGRAÑA

Las personas con migraña fueron identificadas entre 2005 y 2007 por medio de un procedimiento de cribado en tres etapas que valoraba la incidencia de migraña a lo largo de toda la vida. El procedimiento se había validado anteriormente en un estudio poblacional²⁸ y se basaba en los criterios de clasificación de la International Headache Society (IHS)¹. En resumen, durante la primera etapa se solicitaba a los participantes que contestaran a cinco preguntas de cribado sobre cefalea y síntomas de aura. Después, los participantes con un cribado positivo recibían un cuestionario detallado sobre cefalea y síntomas de aura. Por último, se entrevistaba telefónicamente a los participantes con un cribado positivo a fin de clarificar mejor sus respuestas. Se contactaba directamente por teléfono con los individuos que tenían un cribado positivo pero que no habían devuelto el cuestionario detallado sobre cefalea, y también con los que no habían podido ser cribados porque no habían contestado, o habían contestado de forma incompleta, a las preguntas de cribado. Las entrevistas telefónicas las efectuaron el médico principal del estudio (A.H.S.), que tiene experiencia en el diagnóstico de pacientes con migraña, y estudiantes de medicina bien cualificados, bajo la supervisión del médico principal del estudio. El diagnóstico final sólo se establecía después de la entrevista telefónica y en consulta con un neurólogo especializado en cefalea (G.M.T.).

SÍNTOMAS DEPRESIVOS

Los síntomas de depresión se valoraron mediante la Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D)²⁹ y la subescala de depresión de la Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D)³⁰. Ambas escalas son medidas validadas y fiables de síntomas depresivos notificados por el propio paciente. La CES-D consta de 20 ítems con una puntuación total de 0 a 60, mientras que la HADS-D incluye siete ítems con puntuaciones que van de 0 a 21. Las puntuaciones más altas indican más

síntomas de depresión. Las puntuaciones de depresión se analizaron como variables continuas y como variables dicotómicas. En el planteamiento dicotómico, la depresión se definió como una puntuación en la CES-D ≥ 16 ³¹ y una puntuación en la HADS-D ≥ 8 ³², o bien como el uso de medicación antidepressiva. No se dispuso de las puntuaciones CES-D en 327 individuos y de las puntuaciones HADS-D en 104. Los datos inexistentes de CES-D y HADS-D se imputaron a partir de los datos de la otra escala de depresión, edad, sexo y uso de antidepressivos aplicando el método iterativo de maximización de expectativas de SPSS versión 12.0. No se imputaron puntuaciones de depresión cuando no había datos de ninguna de las dos escalas.

GRUPO DE CONTROL

El grupo de control estaba compuesto por individuos que: 1) no referían cefalea intensa (puntuación de intensidad del dolor ≤ 4 en una escala de 0 a 10); 2) no referían síntomas de aura visual; 3) nunca habían sido diagnosticados de migraña por un médico, y 4) nunca habían tomado medicación específica para la migraña. Así pues, se excluyó del grupo de control a los individuos con cefalea leve combinada con aura visual. Para excluir casos de controles falsos negativos, utilizamos una definición de «ausencia de migraña» que era aún más conservadora que la aplicada en nuestro estudio poblacional anterior²⁸.

MÉTODOS ESTADÍSTICOS

Para el análisis estadístico utilizamos datos de tres grupos de migraña (es decir, todos los casos de migraña, MO y MA) y del grupo de control. Las características generales de los individuos de cada grupo se compararon mediante estadísticos χ^2 para las variables dicotómicas y con la prueba de la *t* de Student para las variables continuas.

Todos los análisis se corrigieron por la endogamia. El coeficiente de endogamia por indivi-

duo se calculó a partir de la información genealógica disponible utilizando el programa informático PEDIG³³. Este coeficiente refleja la probabilidad de que dos alelos en un *locus* determinado de un individuo sean idénticos por ascendencia.

A fin de examinar la concurrencia de migraña y depresión, calculamos las OR de riesgo de depresión para cada grupo con migraña utilizando un modelo mixto de análisis de regresión multivariable, corregido por endogamia, edad, sexo y nivel educativo, y teniendo en cuenta las relaciones de linaje entre los individuos (modelo de umbrales de predisposición poligénica)³⁴.

Se calcularon las puntuaciones medias en la CES-D y la HADS-D para cada grupo. Los valores de *p* que comparaban los subgrupos de migraña con los controles se corrigieron por edad, sexo, nivel educativo, uso de anti depresivos, endogamia y relaciones de linaje mediante un modelo mixto de regresión lineal multivariable, considerando cada grupo de migraña como una variable independiente y los datos de HADS-D y CES-D como la variable dependiente continua. Puesto que tanto los datos de CES-D como los de HADS-D se desviaban de la distribución normal, los datos se transformaron calculando el logaritmo natural (CES-D) y la raíz cuadrada (HADS-D).

Las estimaciones de heredabilidad (h^2) se calcularon como el cociente (*ratio*) entre la varianza de un rasgo que se explica por efectos poligénicos aditivos y la varianza fenotípica total del rasgo. Se aplicó el modelo poligénico que asume un número infinito de factores genéticos con un pequeño efecto aditivo que contribuye a la varianza del rasgo. Los análisis se ajustaron por edad, sexo y endogamia. Puesto que los efectos de hermandad —una combinación de efectos inducidos por el hecho de compartir el entorno en la primera infancia y una variación genética dominante— no influían significativamente en la estimación de heredabilidad, esta covariable se excluyó de los análisis.

La implicación de factores genéticos compartidos que subyacen a la migraña y la depresión se valoró con dos métodos complementarios. En primer lugar, las estimaciones de heredabilidad de la

migraña se calcularon con y sin los síntomas depresivos como covariable (es decir, se incluyeron las puntuaciones de HADS-D y CES-D y el uso de anti depresivos) (véase también la bibliografía²⁷). Una diferencia entre las estimaciones de heredabilidad ajustadas y no ajustadas representa la parte del componente genético en la migraña que es compartida con la depresión.

En segundo lugar, comparamos la heredabilidad de la depresión en los pacientes con migraña y en los controles (es decir, valoramos si un diagnóstico de migraña influye en la heredabilidad de la depresión) realizando un análisis poligénico bivariable con las puntuaciones tanto de HADS-D como de CES-D (es decir, puntuación de depresión + estado de migraña; covariables: edad, sexo, endogamia, uso de medicación anti depresiva) (para ejemplos, véanse otras referencias bibliográficas^{35,36}; salvo aquí, comparamos el estado de migraña con el estado de no migraña, en vez del sexo, para estimar la correlación genética). La significación de una correlación genética se determinaba con una prueba de razón de probabilidades.

Los análisis descriptivos se realizaron con SPSS versión 12.0 para Windows (SPSS, Chicago, Illinois, Estados Unidos). Se empleó el paquete de programa informático SOLAR 2.1.2 (Southwest Foundation for Biomedical Research, San Antonio, Texas, Estados Unidos) para calcular las estimaciones de heredabilidad, los análisis de regresión y las correlaciones genéticas.

Resultados

RECLUTAMIENTO DE LOS PACIENTES CON MIGRAÑA

En total, participaron en el estudio ERF 3.465 individuos. La figura 1 muestra el diagrama de flujo para la identificación de los casos de migraña. Entregaron el cuestionario de cribado de la cefalea 2.652 individuos (76,5%). De ellos, 888 tuvieron

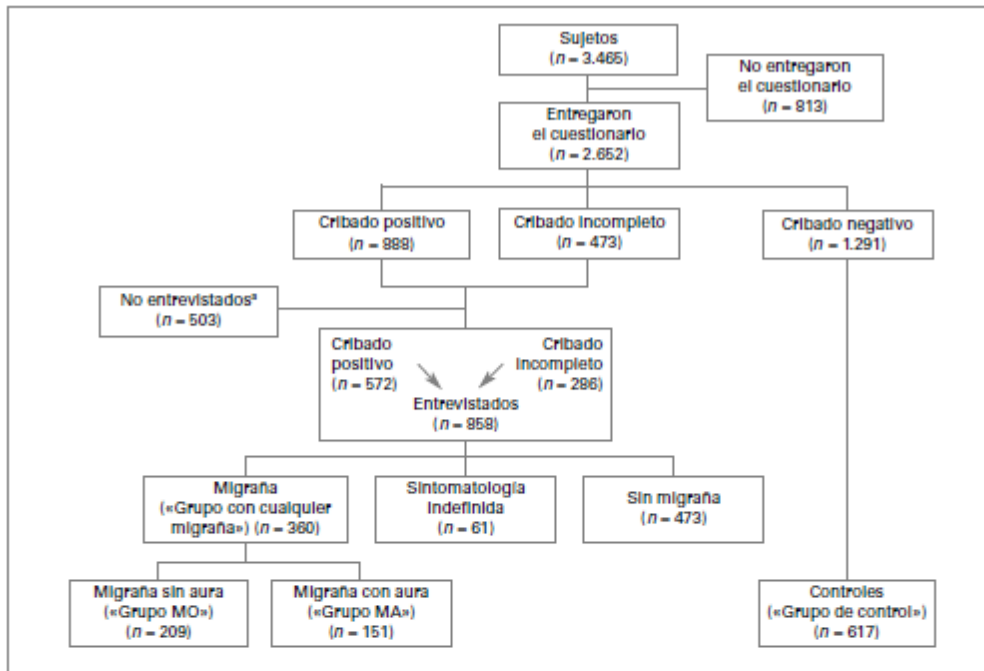


FIGURA 1. Diagrama de flujo para la identificación de los casos de migraña y los controles en el estudio Erasmus Rucphen Family.

* Los individuos habían fallecido o rehusaron participar ($n = 122$); tenían un número de teléfono incorrecto ($n = 140$) o desconocido ($n = 10$); no autorizaron una entrevista telefónica ($n = 130$); no respondieron al teléfono (se hicieron como mínimo tres tentativas) ($n = 72$), o indicaron por teléfono que no querían cooperar con la entrevista ($n = 29$).

un cribado positivo y 1.291, un cribado negativo; 473 individuos no respondieron –o respondieron de forma incompleta– al cuestionario de cribado. Entre los individuos con cribado positivo, pudo entrevistarse a 572 (64,4 %), de los cuales 305 demostraron tener migraña. Dentro del grupo con cribado incompleto, se entrevistó a 286 individuos (60,5 %), de los cuales 55 demostraron tener migraña. No pudo establecerse un diagnóstico en 503 individuos por una diversidad de motivos, principalmente logísticos. De los 2.149 participantes en el ERF a los que se entrevistó ($n = 858$) o que resultaron negativos en el cribado ($n = 1.291$), 360 (16,8 %) tenían migraña. De estos, 209 (58 %) te-

nían MO y 151 (42 %) tenían MA. Un total de 617 individuos respondieron negativamente a todas las preguntas de cribado, por lo que se consideró que cumplían los criterios del grupo de control.

DATOS DESCRIPTIVOS

En la tabla 1 se muestran las características demográficas de todos los grupos. No había diferencias significativas en cuanto a media de edad. En consonancia con la mayor prevalencia de migraña en las mujeres, los grupos con migraña tenían una mayor representación femenina. En conjunto, los

TABLA 1. Distribución por sexo, edad y nivel educativo en los diversos grupos

| Características | Cualquier migraña (n = 360) | MO (n = 209) | MA (n = 151) | Controles (n = 617) |
|---------------------------------|--------------------------------|-----------------|-----------------|------------------------|
| Mujeres, % | 75 ^a | 77 ^a | 73 ^a | 47 |
| Media de edad, años (DE) | 46,2 (12,3) | 47,0 (12,7) | 45,1 (11,6) | 47,8 (15,3) |
| Nivel educativo, % ^c | | | | |
| Superior | 5 ^b | 5 | 4 ^b | 9 |
| Medio | 64 | 63 | 66 | 65 |
| Bajo | 31 | 32 | 30 | 26 |

^a $p < 0,001$ en comparación con los controles.

^b $p < 0,05$ en comparación con los controles.

^cNivel educativo: superior = algún grado universitario; medio = bachillerato o formación profesional; bajo = enseñanza elemental o primaria, o enseñanza secundaria no finalizada.

MA: migraña con aura; MO: migraña sin aura.

pacientes con migraña, especialmente MA, tenían un menor nivel educativo que los controles.

DEPRESIÓN EN LOS PARTICIPANTES CON MIGRAÑA

De los 2.652 participantes que completaron el cuestionario, se obtuvieron las puntuaciones HADS-D en 2.548 y las puntuaciones CES-D en 2.325. Después de la imputación, se dispuso de las puntuaciones HADS-D y CES-D en 2.584 individuos. De ellos, 583 cumplían nuestra definición de depresión. De estos, 91 se encuadraban en el grupo con migraña y 82 en el grupo de control sin mi-

graña. Los demás individuos no fueron incluidos en la presente valoración porque no cumplían los criterios de inclusión en los grupos con migraña ni en el grupo de control.

Se comprobó que estaban deprimidos el 25 % (91/360) de los participantes con migraña y el 13 % (82/617) de los controles (tabla 2). La depresión era más frecuente en la MA (32 %; 48/151) que en la MO (21 %; 43/209). Las OR eran 1,43 (intervalo de confianza [IC] del 95 %: 1,15-1,78) para todas las migrañas, 1,29 (IC del 95 %: 0,98-1,70) para la MO y 1,70 (IC del 95 %: 1,28-2,24) para la MA. Las puntuaciones medias en la CES-D fueron mayores ($p < 0,001$) en los pacientes con migraña que en los controles (todas las migrañas: $12,0 \pm$

TABLA 2. Depresión en los pacientes con migraña y los controles^a

| Grupo | Depresión, n (%) | OR (IC del 95 %) | Valor de p |
|---------------------|------------------|------------------|------------|
| Controles (n = 617) | 82 (13) | 1,00 | – |
| MO (n = 209) | 43 (21) | 1,29 (0,98-1,70) | 0,07 |
| MA (n = 151) | 48 (32) | 1,70 (1,28-2,24) | < 0,001 |

^aSe indica la prevalencia de depresión por grupo. La depresión se definió como una puntuación ≥ 16 en la Center for Epidemiologic Studies Depression Scale y una puntuación ≥ 8 en la Hospital Anxiety and Depression Scale, o bien como el uso de antidepresivos. Las *odds ratios* para el riesgo de depresión en los pacientes con migraña están ajustadas por sexo, edad, nivel educativo y endogamia.

IC: intervalo de confianza; MA: migraña con aura; MO: migraña sin aura; OR: *odds ratio*.

10,2; MO: 11,1 ± 9,7; MA: 13,2 ± 10,7; y controles: 7,5 ± 7,4). Las puntuaciones medias en la HADS-D fueron mayores ($p < 0,001$) en los grupos con cualquier migraña y con MA en comparación con los controles (todas las migrañas: 6,1 ± 4,4 y MA: 6,7 ± 4,6), pero no difirieron significativamente entre el grupo con MO y el grupo de control (MO: 5,7 ± 4,2 y controles: 4,9 ± 3,7).

ESTIMACIONES DE HEREDABILIDAD DE LA MIGRAÑA

En total, en el linaje ampliado de la ERF había 325 pacientes con migraña (188 con MO y 137 con MA) y 562 individuos de control²⁷. Las estimaciones de heredabilidad fueron las siguientes: 0,56 (IC del 95 %: 0,26-0,86) para todas las migrañas; 0,77 (IC del 95 %: 0,38-1,00) para MO, y 0,96 (IC del 95 %: 0,51-1,00) para MA (tabla 3). Después del ajuste por síntomas depresivos, estas estimaciones disminuyeron hasta 0,51 (IC del 95 %: 0,19-0,83) para todas las migrañas; 0,75 (IC del 95 %: 0,32-1,00) para MO, y 0,81 (IC del 95 %: 0,31-1,00) para MA. El descenso fue máximo en los pacientes con MA (15 %), en comparación con un descenso del 4 % en el grupo con cualquier migraña y del 2 % en los pacientes con MO. Esto su-

gería que ciertos factores genéticos compartidos subyacen de forma especial a la comorbilidad entre depresión y MA.

A continuación, comparamos la heredabilidad de la depresión en pacientes con migraña y controles. Una correlación de 1 indica que no hay diferencia en la genética de la depresión entre pacientes y controles, mientras que una desviación respecto a 1 sugiere factores genéticos compartidos por la depresión y la migraña. Sólo se observó una correlación genética reducida para HADS-D y MA (correlación de 0,36), lo que indica que los factores genéticos que causan los síntomas de depresión en los pacientes con MA difieren de los implicados en la depresión en los controles. En los pacientes con MO, el coeficiente de correlación fue 1, lo que denota que no había diferencias en los factores genéticos de la depresión entre los pacientes con MO y los controles. Por lo que respecta a la CES-D, no se observaron diferencias entre los pacientes con migraña y los controles.

Discusión

Examinamos la concurrencia de migraña y depresión en una gran población holandesa genética-

TABLA 3. Estimaciones de heredabilidad de la migraña con y sin ajustes para la depresión

| | h^2 (IC del 95 %) ^a | h^2 (IC del 95 %) (con ajuste para la depresión) ^b | Valor de p^c |
|---------------------------------|-------------------------------------|---|-------------------|
| Cualquier migraña ($n = 325$) | 0,56 (0,26-0,86) ^d | 0,51 (0,19-0,83) ^d | 0,81 |
| MO ($n = 188$) | 0,77 (0,38-1,00) ^d | 0,75 (0,32-1,00) ^d | 0,95 |
| MA ($n = 137$) | 0,96 (0,51-1,00) ^d | 0,81 (0,31-1,00) ^e | 0,65 |

^a Las estimaciones de heredabilidad se basan en un modelo poligénico; covariables: edad, sexo y coeficiente de endogamia.

^b Las estimaciones de heredabilidad se basan en un modelo poligénico; covariables: edad, sexo y coeficiente de endogamia; Hospital Anxiety and Depression Scale; Center for Epidemiologic Studies Depression Scale, y uso de medicación antidepressiva.

^c Valor de p para la diferencia en las estimaciones de heredabilidad antes y después del ajuste por depresión.

^{d,e} Valores de p para las estimaciones de heredabilidad: ^d $p < 0,001$ y ^e $p < 0,01$.

IC: intervalo de confianza; MA: migraña con aura; MO: migraña sin aura.

mente aislada e intentamos elucidar el papel que desempeñan los factores genéticos compartidos. Nuestro estudio es particularmente adecuado para abordar estas cuestiones por los siguientes motivos: 1) nuestro procedimiento diagnóstico en tres etapas –que incluía una entrevista telefónica para clarificación y confirmación de los síntomas clínicos y un diagnóstico final basado en los criterios de clasificación de la IHS¹– garantizaba un diagnóstico de migraña extremadamente fiable; 2) la presencia de depresión se valoró con dos escalas diferentes, y 3) la población de nuestro estudio incluía a un gran número de individuos bien caracterizados que cubrían un amplio rango de edades, de 18 a 91 años.

Constatamos un mayor riesgo de depresión y síntomas depresivos en los pacientes con migraña, en especial los que tenían aura. Estos hallazgos concuerdan con los de estudios previos en poblaciones exogámicas²⁻¹³. En dichos estudios, las OR de depresión en los pacientes con migraña eran mayores (2,0-5,8 para MA) que las OR observadas aquí (1,7 para MA), lo que puede ser debido a diferencias en los métodos diagnósticos y las definiciones. Esto parece ser particularmente cierto en el caso de la depresión. Mientras que varios estudios abordaron la prevalencia de depresión durante toda la vida^{2,4,5,9} –que es extremadamente difícil de valorar con fiabilidad–, nosotros estudiamos la depresión actual, que es un diagnóstico fidedigno y da lugar a menores tasas de prevalencia. Por lo tanto, podría argumentarse que nuestro estudio subestimó la presencia de depresión a lo largo de la vida.

El 23,5 % de los 3.465 individuos no respondieron al cuestionario, lo que pudo haber introducido un sesgo de selección, con representación excesiva de pacientes muy deprimidos o con migraña intensa en la población que no respondió. Sin embargo, este sesgo es menos probable en el estudio actual, ya que utilizamos un cuestionario general diseñado para recopilar información sobre un gran número de rasgos, no sólo relacionados con cefalea y depresión.

Las estimaciones de heredabilidad en nuestro estudio fueron significativas en los tres grupos de

migraña, y eran sustancialmente mayores para MA que para MO. Esto concuerda con estudios en poblaciones exogámicas¹⁹⁻²³ y confirma la hipótesis de que la contribución genética en la MA es más fuerte que en la MO. También en consonancia con estos estudios, la estimación de heredabilidad fue menor en el grupo con cualquier tipo de migraña que en los grupos con MA o MO, lo que indica que la MA y la MO comparten algunos factores genéticos, pero no todos. Observamos una heredabilidad notablemente alta de la MA, que superaba el 90 % en la ERF. Esto sugiere que la mayor parte de la varianza de la MA en la ERF se explica por factores genéticos. Este hallazgo puede ser particularmente relevante para el descubrimiento de genes y sugiere que la MA es el subtipo de migraña más prometedor en la búsqueda de genes de migraña. Así mismo, nuestra observación de que las estimaciones de heredabilidad de la MA disminuían después del ajuste por depresión indica que factores genéticos compartidos pueden subyacer a la depresión y la MA. En el caso de la MO, se observó un menor descenso de las estimaciones de heredabilidad, lo que sugiere que una pequeña fracción de la comorbilidad con depresión se explica por factores genéticos compartidos de este subtipo de migraña.

En nuestro análisis bivariable registramos resultados sustancialmente diferentes al utilizar las dos escalas de depresión. Cuando la depresión se determinó con la escala HADS-D, encontramos evidencia de factores genéticos compartidos para la migraña con aura y la depresión. Sin embargo, no se observó tal asociación cuando la depresión se valoró mediante la escala CES-D. Esta discrepancia puede parecer notable, ya que ambas escalas se han validado para la valoración de síntomas depresivos^{31,32}, y en nuestro estudio había una alta correlación entre ellas (coeficiente de correlación p de Pearson = 0,75; $p < 0,001$). De todas formas, las dos escalas valoran síntomas ligeramente diferentes, lo que puede explicar bien nuestros hallazgos. Puesto que la HADS-D se diseñó específicamente para evitar señales de «ruido» de trastornos somáticos³², excluye los síntomas físicos de la depre-

sión, como insomnio, cansancio y pérdida del apetito. La escala CES-D, en cambio, incluye estos síntomas. Aunque es difícil de demostrar, sugerimos que es más probable que estos síntomas físicos sean una consecuencia de las crisis de migraña que de la depresión. Así pues, proponemos que, de alguna forma, la escala CES-D está confundida por síntomas relacionados con migraña y, por lo tanto, es menos adecuada para valorar factores genéticos compartidos entre la migraña y la depresión.

Algunos estudios anteriores constataron una asociación bidireccional entre migraña, especialmente MA, y depresión²⁴. Esto sugiere que vías patogénicas comunes subyacen, al menos en parte, a ambos trastornos, en vez de que uno sea consecuencia del otro. Así, los pacientes con migraña pueden desarrollar depresión a causa de la experiencia desmoralizante que suponen las crisis reiteradas de migraña discapacitante. En tal caso, sin embargo, cabría esperar una correlación con discapacidad patológica, cosa que no se encontró en estudios anteriores². Además, debería observarse una asociación aún más fuerte con MO, que, en general, es la forma más discapacitante de migraña¹ y suele asociarse a una mayor frecuencia de crisis. Nuestro estudio aporta evidencia de que esta relación bidireccional puede explicarse, al menos en

parte, por mecanismos patológicos subyacentes, compartidos y genéticamente determinados. Como apoyo a nuestros hallazgos, un estudio reciente en gemelos también ha sugerido que factores de riesgo genéticos compartidos pueden subyacer a la migraña y la depresión³⁷. Lamentablemente, este estudio tiene limitaciones importantes. En primer lugar, no está claro si se estableció un diagnóstico correcto de migraña, ya que este se basó en el «diagnóstico comunicado por el médico» y no en los criterios bien definidos de la IHS. Una crítica similar puede hacerse con respecto al diagnóstico de depresión. Esto pudo haber conducido perfectamente a una clasificación errónea y una notificación por defecto de migraña y depresión. En segundo lugar, a diferencia de nuestro estudio, la muestra constaba únicamente de mujeres, por lo que los resultados no pueden extrapolarse a los pacientes masculinos. Tercero, no se distinguió entre MA y MO. Esta última limitación es muy importante a la luz de nuestra observación de que los efectos genéticos compartidos entre migraña y depresión son particularmente evidentes en la migraña con aura.

La identificación de factores genéticos comunes puede mejorar sustancialmente la comprensión de la base molecular de estos trastornos cerebrales episódicos, comunes y altamente discapacitantes.

Referencias bibliográficas

1. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 2nd ed. *Cephalalgia* 2004;24:1-160.
2. Breslau N, Lipton RB, Stewart WF, Schultz LR, Welch KM. Comorbidity of migraine and depression: investigating potential etiology and prognosis. *Neurology* 2003;60:1308-1312.
3. Breslau N, Davis GC, Schultz LR, Peterson EL. Joint 1994 Wolff Award Presentation: Migraine and major depression: a longitudinal study. *Headache* 1994;34:387-393.
4. Breslau N, Schultz LR, Stewart WF, et al. Headache and major depression: is the association specific to migraine? *Neurology* 2000;54:308-313.
5. Kococci H, Dener S, Analan E. Co-morbidity of migraine and major depression in the Turkish population. *Cephalalgia* 2003;23:271-275.
6. McWilliams LA, Goodwin RD, Cox BJ. Depression and anxiety associated with three pain conditions: results from a nationally representative sample. *Pain* 2004;111:77-83.
7. Merikangas KR, Angst J, Isler H. Migraine and psychopathology: results of the Zurich cohort

- study of young adults. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47:849–853.
8. Patel NV, Bigal ME, Kolodner KB, et al. Prevalence and impact of migraine and probable migraine in a health plan. *Neurology* 2004;63: 1432–1438.
 9. Swartz KL, Pratt LA, Armenian HK, Lee LC, Eaton WW. Mental disorders and the incidence of migraine headaches in a community sample: results from the Baltimore Epidemiologic Catchment area follow-up study. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:945–950.
 10. Lipton RB, Hamelsky SW, Kolodner KB, Steiner TJ, Stewart WF. Migraine, quality of life, and depression: a population-based case-control study. *Neurology* 2000;55:629–635.
 11. Oedegaard KJ, Neckelmann D, Mykletun A, et al. Migraine with and without aura: association with depression and anxiety disorder in a population-based study: The HUNT Study. *Cephalalgia* 2006;26:1–6.
 12. Zwart JA, Dyb G, Hagen K, et al. Depression and anxiety disorders associated with headache frequency: The Nord-Trøndelag Health Study. *Eur J Neurol* 2003;10:147–152.
 13. Camarda C, Pipia C, Tagliavanti A, et al. Comorbidity between depressive symptoms and migraine: preliminary data from the Zabut Aging Project. *Neurol Sci* 2008;suppl 1:S149–S151.
 14. 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;118:319–326.
 15. Bigal ME, Lipton RB. Modifiable risk factors for migraine progression. *Headache* 2006;46: 1334–1343.
 16. Wang SJ, Juang KD, Fuh JL, Lu SR. Psychiatric comorbidity and suicide risk in adolescents with chronic daily headache. *Neurology* 2007;68:1468–1473.
 17. Mercante JP, Peres MF, Guendler V, Zukerman E, Bemik MA. Depression in chronic migraine: severity and clinical features. *Arq Neuropsiquiatr* 2005;63:217–220.
 18. Radat F, Créac'h C, Swendsen JD, et al. Psychiatric comorbidity in the evolution from migraine to medication overuse headache. *Cephalalgia* 2005; 25:519–522.
 19. Gervil M, Ulrich V, Kaprio J, Olesen J, Russell MB. The relative role of genetic and environmental factors in migraine without aura. *Neurology* 1999;53:995–999.
 20. Russell MB, Iselius L, Olesen J. Inheritance of migraine investigated by complex segregation analysis. *Hum Genet* 1995;96:726–730.
 21. Ulrich V, Gervil M, Kyvik KO, Olesen J, Russell MB. The inheritance of migraine with aura estimated by means of structural equation modelling. *J Med Genet* 1999;36:225–227.
 22. Mulder EJ, Van Baal C, Gaist D, et al. Genetic and environmental influences on migraine: a twin study across six countries. *Twin Res* 2003;6: 422–431.
 23. Ziegler DK, Hur YM, Bouchard TJ, Jr., Hassanein RS, Barter R. Migraine in twins raised together and apart. *Headache* 1998;38:417–422.
 24. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2000;157: 1552–1562.
 25. Pietrobon D. Migraine: new molecular mechanisms. *Neuroscientist* 2005;11:373–386.
 26. Muller N, Schwarz MJ. The immune-mediated alteration of serotonin and glutamate: towards an integrated view of depression. *Mol Psychiatry* 2007;12:988–1000.
 27. Sleepers K, de Koning I, Aulchenko YS, et al. Cerebrovascular risk factors do not contribute to genetic variance of cognitive function: the ERF study. *Neurobiol Aging* 2007;28:735–741.
 28. Launer LJ, Terwindt GM, Ferrari MD. The prevalence and characteristics of migraine in a population-based cohort: the GEM study. *Neurology* 1999;53:537–542.
 29. Radloff LS. The CES-D Scale: a self-report depression scale for research in the general population. *Applied Psychological Measurement* 1977;1:385–401.
 30. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67:361–370.
 31. Weissman MM, Sholomskas D, Pottenger M, Prusoff BA, Locke BZ. Assessing depressive symptoms in five psychiatric populations: a validation study. *Am J Epidemiol* 1977;106:203–214.
 32. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale: an updated literature review. *J Psychosom Res* 2002;52:69–77.

33. Boichard D. PEDIG, a FORTRAN package for pedigree analysis studied for large populations. Paper presented at Proceeding of the 7th World Congress, Montpellier, France, August 19–23, 2002.
34. Almasy L, Blangero J. Multipoint quantitative-trait linkage analysis in general pedigrees. *Am J Hum Genet* 1998;62:1198–1211.
35. Henneman P, Aulchenko YS, Frants RR, van Dijk KW, Oostra BA, van Duijn CM. Prevalence and heritability of the metabolic syndrome and its individual components in a Dutch isolate: the Erasmus Rucphen Family study. *J Med Genet* 2008;45:572–577.
36. Pan L, Ober C, Abney M. Heritability estimation of sex-specific effects on human quantitative traits. *Genetic Epidemiol* 2007;31:338–347.
37. Schur EA, Noonan C, Buchwald D, Goldberg J, Afari N. A twin study of depression and migraine: evidence for shared genetic vulnerability. *Headache* 2009;49:1493–1502.