

Comorbilidad de la migraña en otros sistemas: fibromialgia, dolor y enfermedades psiquiátricas

A. Navarro Granell

Resumen

La comorbilidad, que implica la coexistencia en el mismo paciente de dos enfermedades en proporción mayor de lo que sucedería debido al azar, plantea problemas diagnósticos y terapéuticos importantes, y puede implicar la existencia de mecanismos etiopatogénicos o fisiopatológicos comunes a ambos procesos. Este capítulo, que recuerda la comorbilidad de la migraña con la fibromialgia y otras enfermedades que causan dolor, se dedica principalmente a analizar la comorbilidad de la migraña con las enfermedades psiquiátricas, en especial con la ansiedad y la depresión. En efecto, la migraña coexiste frecuentemente con las diferentes formas de ansiedad (trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, etc.) y con diversos trastornos depresivos. Se ha intentado explicar esta comorbilidad por diversas razones: como un proceso reactivo, debido a factores hormonales, por la alteración de sistemas de neurotransmisión comunes o por razones genéticas. Sin embargo, la causa de la comorbilidad no se ha establecido con certeza. A pesar de estas lagunas, determinados tratamientos que actúan sobre estos sistemas de neurotransmisión son útiles para la migraña y el trastorno psiquiátrico acompañante. Queda por determinar si el tratamiento precoz de una enfermedad comórbida, por ejemplo la migraña, podría actuar de forma preventiva y hacer menos probable la aparición del otro proceso comórbido, por ejemplo el trastorno psiquiátrico.

Palabras clave: Comorbilidad. Depresión. Ansiedad. Fibromialgia. Dolor. Migraña.

Abstract

Comorbidity, which comprises the coexistence in the same patient of two diseases to a greater degree than if each existed separately, presents significant diagnostic and therapeutic problems and may involve the existence of etiopathogenic or physiopathological mechanisms common to both processes. This chapter, which deals with the comorbidity of migraine with fibromyalgia and other diseases that cause pain, is chiefly dedicated to the analysis of its comorbidity with psychiatric illnesses, particularly anxiety and depression. In fact, migraine frequently coexists with the different forms of anxiety (generalized anxiety disorder, panic disorder, etc.) and with the various depressive disorders. It has been attempted to explain this comorbidity as being caused by a variety of reasons: as a reactive process, or due to biochemical alterations, hormonal factors, alterations in the neurotransmitter systems common to both processes, and genetic reasons. However, the cause of comorbidity has still not been established. Despite these gaps, certain treatments that act on the neurotransmitter systems are useful at the same time for migraine and for the accompanying psychiatric disorder. It still remains to be determined whether early treatment of a comorbid disease, for example migraine, could act as a preventative measure and make the appearance of the other comorbid disease, for example psychiatric disorder, less probable. (Kranion. 2012;9:5-10)

Corresponding autor: Ascensión Navarro Granell, choninn@yahoo.es

Key words: Comorbidity. Depression. Anxiety. Fibromyalgia. Pain. Migraine.

INTRODUCCIÓN

6

La comorbilidad, con gran importancia médica por diferentes motivos que se harán evidentes a lo largo de esta revisión, se puede definir como una asociación de enfermedades en el mismo individuo en proporción mayor de lo que ocurriría por la mera coincidencia de dos o más de ellas¹. Dicho de otra manera, la prevalencia del proceso comórbido sería superior a la prevalencia en la población control, lo que sugiere, entre otras posibilidades, que ambos procesos pueden estar interrelacionados desde el punto de vista etiopatogénico.

Este capítulo contempla una miscelánea de procesos comórbidos con la migraña que no se trataron en las dos revisiones previamente publicadas en esta revista sobre comorbilidad de la migraña con los sistemas cardiovascular² y nervioso central³. Quedan por revisar otras comorbilidades de la migraña, como los trastornos respiratorios durante el sueño, alergias, asma, etc., que justificarían un cuarto trabajo para completar esta serie.

Es importante advertir que las enfermedades sobre las que se discute no tienen marcadores diagnósticos definitivos. Ello obliga a definirlas mediante criterios clínicos admitidos universalmente: migraña, *International Headache Society*⁴; depresión y otros trastornos psiquiátricos, DSM IV⁵; y fibromialgia, *American College of Rheumatology*⁶.

MIGRAÑA Y FIBROMIALGIA

El síndrome de fibromialgia (SFM) es un proceso de etiología desconocida que afecta fundamentalmente al sexo femenino (en torno al 90% de pacientes son mujeres). Coexiste frecuentemente con insomnio, fatiga crónica y trastornos del humor, y se define por dolor difuso y crónico, de más de tres meses de duración, con sensibilidad a la presión en al menos 11 de 18 puntos concretos⁶. La prevalencia del SFM en migrañosas en un estudio de corte transversal fue desproporcionadamente alta, en torno al 22%, cifra próxima a la encontrada en otro estudio reciente⁸, con una prevalencia aún mayor (en torno al 35%) en una serie de pacientes con migraña transformada⁹. Por otra parte, la intensidad de la migraña es mayor en los pacientes que además tienen fibromialgia⁸.

Se ha sugerido que existe una interrelación entre ambos procesos, lo que se apoya en que la migraña, la cefalea crónica diaria y el SFM parecen constituir un *continuum* evolutivo, como expresión de la alteración del sistema crónico antinociceptivo¹⁰. De hecho, los síntomas de alodinia cutánea en la migraña se asocian con diferentes procesos dolorosos, entre ellos el SFM¹¹. Por ello, la aparición conjunta de migraña y SFM podría estar relacionada con la sensibilización central anormal y el procesamiento anormal del dolor que existe en ambas enfermedades⁷, en las que, por otra parte, también está alterado el sistema serotonérgico⁹.

En cualquier caso, la coexistencia de migraña y SFM afecta al bienestar del enfermo y obliga a tratar la migraña y a utilizar al mismo tiempo aquellos procedimientos que mejoran el SFM, como son los ejercicios cardiovasculares, la terapia cognitiva conductual, los antidepresivos en dosis bajas⁷ y otros neuromoduladores, como pregabalina.

TABLA 1. Razones por las que la comorbilidad entre migraña y enfermedad psiquiátrica es importante

- La aparición de una enfermedad psiquiátrica aumenta la frecuencia de las cefaleas en esa población.
- La enfermedad psiquiátrica modifica la expresión clínica de la migraña.
- El enfermo solicita más asistencia médica si padece ambos procesos.
- La enfermedad psiquiátrica puede obligar a cambiar el manejo de la migraña.
- Posiblemente empeore el pronóstico de la migraña.
- La investigación de factores fisiopatológicos y etiopatogénicos comunes puede ayudar a conocer la causa de la migraña.
- Puede haber dificultades a la hora de decidir el tratamiento de elección de una u otra enfermedad.
- El tratamiento de una de ellas puede favorecer la aparición de la otra.

MIGRAÑA Y DOLOR

En la edad temprana, algunos cuadros dolorosos, por lo general musculoesqueléticos, son comórbidos con ciertas cefaleas; el pronóstico de la cefalea es peor si existen dolores múltiples, y viceversa¹². En lo que se refiere al adulto, tanto los estudios epidemiológicos prospectivos como los clínicos de corte transversal muestran que existe comorbilidad entre la migraña y otros dolores¹³; los enfermos con cefalea tienen aproximadamente el doble de riesgo de padecer dolores musculoesqueléticos (*odds ratio* [OR]: 1,9; intervalo de confianza [IC]: 1,8-2,0), comorbilidad cuya frecuencia está directamente relacionada con la intensidad de cualquiera de los dos procesos¹⁴. Aunque no se conocen bien las razones de la comorbilidad, se ha planteado que se podría explicar por una causalidad unidireccional (es decir, una enfermedad puede causar o agravar la otra) o bien significar que ciertos factores exógenos o endógenos, incluidos los genéticos, son comunes a ambos procesos y favorecen su aparición y desarrollo¹³, aparte de la existencia de una sensibilización central anormal, tal como se ha comentado en el apartado anterior⁷.

MIGRAÑA Y ENFERMEDAD PSIQUIÁTRICA

La comorbilidad de la migraña con enfermedades psiquiátricas puede tener una gran importancia teórica y práctica por los motivos que se exponen en la tabla 1. De acuerdo con diferentes estudios, tanto prospectivos de tipo caso-control como de corte transversal, recientemente revisados¹⁵, la migraña es comórbida con el trastorno de pánico, el trastorno de ansiedad generalizada, las fobias, la depresión y el trastorno bipolar, aunque la frecuencia e intensidad de la asociación varían según la enfermedad y el estudio, lo

TABLA 2. Probabilidad que tiene el migrañoso de padecer un determinado trastorno psiquiátrico a lo largo de su vida^{12,13}

| | Migraña (%) | Control (%) | OR (IC) |
|------------------------------------|-------------|-------------|----------------|
| Depresión mayor | 34 | 10 | 4,5 (3,0-6,9) |
| Distimia | 9 | 2 | 4,4 (2,1-9,3) |
| Trastorno bipolar II | 4 | 1 | 5,1 (1,5-16,2) |
| Episodio maníaco | 5 | 1 | 5,4 (1,8-15,7) |
| Trastorno de ansiedad generalizada | 10 | 2 | 5,7 (2,7-12,1) |
| Trastorno obsesivocompulsivo | 9 | 2 | 5,1 (2,3-11,2) |
| Fobia | 40 | 21 | 2,6 (1,7-3,8) |

que se ha confirmado en un amplio y reciente estudio poblacional¹⁶ en el que se ve que la migraña se asocia a depresión, distimia, trastorno bipolar, ataques de pánico, agorafobia y fobia simple. En la tabla 2 se muestran los resultados obtenidos en dos estudios clásicos respecto a esta comorbilidad^{17,18}.

Los dos procesos cuya comorbilidad con la migraña tiene mayor interés son la ansiedad y los trastornos del estado de ánimo. De acuerdo con McWilliams¹⁹, es más probable encontrar ansiedad en el migrañoso que en el control (OR: 3,8; IC: 2,5-6). De hecho, el 9% de los pacientes con migraña tienen ansiedad¹⁹, que se manifiesta, generalmente, por fobias sociales, aunque otras veces se trata de un trastorno de ansiedad generalizada y, en muchas otras ocasiones, de un trastorno de pánico²⁰. Realmente, la asociación de ansiedad y migraña es mucho más frecuente que la de migraña y depresión en numerosos estudios²¹. Aún más, en ciertos trabajos la ansiedad aparecía a una edad menor que la migraña, la cual a su vez precedía a la depresión^{22,23}, resultados similares a los encontrados en otro estudio retrospectivo¹⁷.

En lo que respecta a las alteraciones afectivas, existe una manifiesta comorbilidad entre la migraña y el trastorno bipolar (Tabla 2), pero esta comorbilidad es menos frecuente y está peor estudiada que la de migraña y trastornos de ansiedad o migraña y depresión. Sin duda, existen diversos estudios, tanto clínicos como poblacionales, sobre estos aspectos, pero merece la pena destacar el trabajo de Merikangas, et al.²³, en el que se vio que el trastorno bipolar era más frecuente en los migrañosos frente a los no migrañosos (8,8% de los migrañosos frente al 3,3% de los no migrañosos; OR: 2,9; IC: 1,1-8,8). El reciente estudio de Dilsaver, et al.²⁴ ha confirmado que, independientemente de la polaridad, una historia familiar de trastorno bipolar aumenta el riesgo de padecer una migraña.

Si se centra ahora el interés sobre la depresión, la comorbilidad tiene aspectos cuantitativos (mayor frecuencia) y cualitativos (mayor cantidad de síntomas depresivos e intensidad del episodio depresivo). En un trabajo a dos años se vio que la incidencia de depresión fue significativamente mayor en migrañosos, frente a controles o a enfermos con otras cefaleas²⁵; no sólo eso, tener migraña sextuplica el riesgo de que una persona pase de tener sólo algún síntoma

depresivo a padecer un episodio depresivo mayor²⁵. En consecuencia, no es de extrañar que la prevalencia de la depresión sea mayor en el migrañoso que en la población control, tal como se expone en la tabla 3, que muestra los resultados de diversos estudios transversales y longitudinales. Como se puede deducir, la probabilidad de aparición de una depresión en el migrañoso duplica a sextuplica la de la población control, variabilidad que depende del estudio que se considere.

Un reciente estudio español prospectivo²⁶ ha encontrado datos similares a los referidos. En otro estudio prospectivo²⁵ se ha visto que la comorbilidad parece específica para la migraña y no para la cefalea en general. Si bien no hay acuerdo en este punto²⁷, en la mayoría de los trabajos^{17-18,25}, por otra parte los mejor realizados, se deduce que la comorbilidad es más específica para la migraña que para otras cefaleas. Además, de la misma forma que el migrañoso tiene más probabilidades de padecer una depresión, la incidencia de migraña en el deprimido es mayor que en la población no migrañosa o en aquella que padece una cefalea

TABLA 3. Probabilidad de que el paciente con migraña padezca una depresión²⁰

| Tipo de estudio | Autor | OR/HR (IC) |
|-------------------|---------------------------|--------------------|
| Corte transversal | Merikangas, et al. (1990) | OR: 2,2 (1,1-4,8) |
| | Breslau, et al. (2000) | OR: 3,5 (2,6-4,6) |
| | Breslau, et al. (2000)* | OR: 4,9 (3,3-7,2) |
| | Zwart, et al. (2003) | OR: 1,9 (1,6-2,3) |
| | McWilliams, et al. (2004) | OR: 2,8 (2,2-3,7) |
| Longitudinales | Breslau, et al (1994) | HR: 3,1 (2,0-5,0) |
| | Breslau, et al. (2000) | HR: 2,4 (1,8-3,0) |
| | Breslau, et al. (2003) | HR: 5,8 (2,7-12,3) |

HR: hazard ratio.

*En migraña con aura.

TABLA 4. Algunas explicaciones de la comorbilidad entre migraña y depresión

| |
|--|
| <p>La migraña puede favorecer la aparición de depresión por:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Preocupaciones y ansiedad del enfermo. - Fenómenos reactivos. |
| <p>La depresión puede:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Favorecer la aparición de una cefalea. - Disminuir la capacidad de soportarla. |
| <p>Puede existir un factor patogénico o fisiopatológico común que actúe a nivel:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hormonal. - De la neurotransmisión. - Genético. |

diferente de la migraña (OR: 3,4; IC: 1,4-8,7)^{18,25}. Esto conlleva una consideración práctica importante: en todo migrañoso se debería evaluar la existencia de una depresión, porque, de confirmarse, se tendría que aplicar el tratamiento más adecuado para ambos procesos, migraña y trastorno del estado de ánimo^{28,29}.

De los datos obtenidos mediante estos estudios se extraen dos conclusiones fundamentales. La primera es que la comorbilidad de la depresión parece específica para la migraña y no para cualquier otra cefalea. En segundo lugar, la comorbilidad actúa de manera bidireccional, en el sentido de que cualquiera de estas enfermedades aumenta el riesgo de padecer la otra. La bidireccionalidad de la comorbilidad apoya el que en ambas enfermedades, migraña y depresión, intervenga un factor etiopatogénico común²⁸.

También es muy importante saber si tener una depresión empeora o no el pronóstico de la migraña. Aunque la respuesta es aparentemente negativa, porque, tal como encontraron Breslau, et al.³⁰ en su estudio poblacional de dos años de duración, la comorbilidad no influyó en que aumentara la frecuencia de las crisis migrañosas, la persistencia de las mismas o el grado de empeoramiento en la calidad de vida del migrañoso con el paso del tiempo, estos aspectos están necesitados de nuevos estudios, ya que los más recientes contradicen esta idea. Por ejemplo, en el reciente trabajo de Hung, et al.³¹ se ha encontrado que tener una migraña hace más probable la existencia de síntomas somáticos en el paciente con depresión mayor y en otro trabajo³², igualmente reciente, se ha visto que los síntomas depresivos se correlacionan con peor calidad de vida del migrañoso. Además, la ansiedad y la depresión comórbidas son un factor de riesgo para la progresión de una migraña episódica a una crónica³³; de hecho, la posibilidad de tener depresión, ansiedad es el doble en la migraña crónica que en la episódica³⁴.

En la tabla 4 se exponen algunas razones que podrían explicar por qué coexisten migraña y depresión. Por ejemplo, una enfermedad podría causar la otra, un aspecto difícil de probar cuando la relación temporal entre una y otra no está suficientemente definida. Por ejemplo, se podría pensar que la depresión hace que el migrañoso consulte con más facilidad y frecuencia debido a su estado de ánimo y preocupación,

y también se podría intentar explicar la depresión en los pacientes migrañosos como una reacción psicológica al dolor, pero los hallazgos de Breaslaw, et al.²⁵ indican que esta comorbilidad no se explica como una simple respuesta psicológica al dolor por una cefalea grave. Por supuesto, cualquier clínico tiene experiencia acerca de que los pacientes con cefaleas mucho más intensas y frecuentes que la migraña no se deprimen más de lo que sería habitual.

Parece más probable que la comorbilidad de migraña y depresión se explique a través de mecanismos fisiopatológicos o de factores etiopatogénicos comunes, como podrían ser el abuso de medicación sintomática, la disfunción serotoninérgica, las fluctuaciones en la secreción hormonal o la sensibilización central. En efecto, se ha sugerido que uno de estos factores podría tener naturaleza hormonal o estar relacionado con el sexo, ya que hasta la edad de 30 años la mujer tiene mayor probabilidad de ser diagnosticada de migraña (24% en mujeres frente a 9% en varones) y lo mismo ocurre con la depresión (24% en mujeres frente a 13% en varones); de la misma forma, la probabilidad de padecer una migraña a lo largo de toda la vida es cuatro veces mayor en la mujer, que también tiene el doble de probabilidades de padecer una depresión^{18,30}.

Por otra parte, es bien sabido que en la migraña y en la depresión están involucrados los mismos sistemas de neurotransmisión, como por ejemplo los sistemas dopamínérgetico y serotoninérgico. La serotonina³⁵ se relaciona con los trastornos del estado de ánimo, ansiedad, apetito, conducta sexual y trastornos obsesivocompulsivos y la dopamina, con el estado de ánimo, cognición, búsqueda de placer y motivación. En la migraña se conoce bien la implicación de los receptores 5HT1 debido a la efectividad de los agonistas de estos receptores en el tratamiento de la misma, y también aparecen en sus prodromos los síntomas dopamínérgeticos, como bostezos, cambios de humor, náuseas o vómitos. Comparados con los controles, en los migrañosos hay un aumento de densidad de receptores dopamínérgeticos D3-D4 en linfocitos periféricos³⁶. No sólo eso, todos los grupos principales en el tratamiento profiláctico de la migraña actúan sobre los sistemas neurales serotoninérgicos, bien bloqueando los receptores o modulando las descargas de las neuronas serotoninérgicas, y un antidepresivo, como la amitriptilina, también se emplea como preventivo de la migraña, si bien es verdad que a dosis distintas. Sin embargo, un nuevo trabajo³⁷ ha excluido la influencia del polimorfismo del transportador de serotonina (*serotonin-transporter-linked polymorphic region [5-HTTLPR]*) como un denominador genético común de migraña y depresión.

Finalmente, migraña y depresión se relacionan con diferentes factores de riesgo genéticos y existe la posibilidad de que la comorbilidad se deba a un factor genético común. En este sentido, en un reciente y amplio estudio se encontró una asociación bidireccional entre depresión y migraña, especialmente migraña con aura, lo que se puede explicar, al menos en parte, por factores genéticos compartidos³⁸. Por el contrario, el estudio de la coagregación de migraña y depresión en familias con probandos con depresión mayor con y sin migraña sugiere que la asociación de ambos procesos no parece ser altamente transmisible^{22,39}, lo que se deduce igualmente de un segundo estudio de familias con ambos procesos y probandos migrañosos²².

TABLA 5. Preguntas «diana» para saber si un paciente con migraña está deprimido

- ¿Se ha encontrado triste persistentemente al menos durante la última semana?
- ¿Disfruta de las cosas como antes?
- ¿Qué tal duerme? ¿Se despierta más temprano?
- ¿Cómo está de apetito? ¿Ha perdido peso?
- ¿Le apetece levantarse y empezar el día?
- ¿Le apetece salir? ¿Le molesta ir a sitios con mucha gente?

TABLA 6. Aspectos a tener en cuenta en el tratamiento de la migraña cuando coexiste con depresión

- Precaución con los antimigrañosos que pueden favorecer una depresión, como flunarizina, propranolol y topiramato.
- El antidepresivo puede ser el medicamento de elección en la prevención de la crisis migrañosa.
- La dosis del antidepresivo y la duración del tratamiento deben ajustarse a lo recomendado para la depresión.
- Ciertos antidepresivos pueden provocar cefalea.

La tabla 5 expone algunas preguntas que es obligado hacer durante el interrogatorio del migrañoso para determinar si puede padecer una depresión. En caso positivo, se aconseja realizar entrevistas semiestructuradas y/o aplicar los criterios diagnósticos habituales, como los del DSM IV, y utilizar escalas clásicas para el diagnóstico de depresión (inventario de Beck⁴⁰, escala de Hamilton⁴¹, etc.), porque la actitud terapéutica de la migraña puede cambiar radicalmente cuando el diagnóstico de depresión se confirma, ya que es preciso tratar ambas enfermedades sin minusvalorar ninguna de las dos. En este sentido, en primer lugar, es preciso evitar aquellos medicamentos profilácticos de la migraña que pueden favorecer la aparición de una depresión o aumentar su intensidad, como puede suceder con propranolol, flunarizina⁴² y topiramato.

En general, es conveniente tratar separadamente migraña y depresión, porque, si bien algunos medicamentos pueden ser eficaces en ambas al mismo tiempo, las dosis precisas y el tiempo de tratamiento son distintos en cada una; además, la depresión tiene un riesgo de recurrencia elevado si el tratamiento se interrumpe precozmente. Otro motivo para no menospreciar la necesidad del tratamiento del trastorno del estado de ánimo es que los intentos de suicidio son más frecuentes en el migrañoso con aura y en la mujer migrañosa que en el deprimido en general (OR: 3; IC: 1,4-6,6)²⁹. Por desgracia, no existen razones basadas en la evidencia para establecer cuál es el tratamiento exacto indicado en esta situación⁴².

De todas formas, se deben utilizar antidepresivos que han mostrado eficacia en la prevención de las crisis migrañosas. Por tanto, se aconsejan los antidepresivos tricíclicos cuando coexisten migraña y depresión⁴³. La amitriptilina se considera el antidepresivo de elección para la profilaxis en la migraña, aunque, como se ha señalado, en la depresión se administra a dosis más altas, que suelen producir no pocos efectos adversos, incluido el aumento de peso. Por lo general, suele ser preferible finalmente tratar la depresión con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), que son al menos igual de eficaces y mucho mejor tolerados por el paciente deprimido. Sin embargo, su efectividad como profilácticos de las crisis de migraña es discutida, de manera que si con el ISRS no se consigue prevenir las crisis migrañosas, se puede emplear otra pauta que consiste en administrar dosis más bajas de amitriptilina por la noche

junto a ISRS⁴⁴. Por supuesto, otra posibilidad es asociar o emplear otros agentes profilácticos de la crisis de migraña con efectos sobre las enfermedades psiquiátricas, como son ciertos antiepilepticos, que además actúan como estabilizadores del estado de ánimo (valproato sódico y topiramato)⁴². En efecto, el valproato es muy efectivo en la fase maníaca del trastorno bipolar y en la migraña, mientras que otros dos medicamentos con efectos antimana, como el litio o la carbamazepina, no han mostrado efectividad en la migraña³⁰.

Por supuesto, la coexistencia de migraña y depresión plantea otros problemas desde el punto de vista terapéutico, tal como se expone en la tabla 6, algunos de los cuales, que ya se han comentado a lo largo de la exposición, son importantes. Finalmente, está sin aclarar si tratar una migraña reduce el riesgo de una futura depresión, o al revés, no se sabe si tratar una depresión puede reducir el riesgo de que aparezca una migraña. En cualquier caso, conseguiremos los mejores resultados si somos capaces de identificar ambos procesos en el mismo enfermo y los tratamos con los medicamentos adecuados para la migraña y la depresión.

BIBLIOGRAFÍA

1. Feinstein AR. The pretherapeutic classification of comorbidity in chronic disease. *J Chronic Dis.* 1970;23:455-68.
2. Hernández Gallego J, Martín Gil L. Comorbilidad vascular en la migraña. Kranion. 2007;7:58-64.
3. Antón C, Mateos V. Comorbilidad de la migraña y sistema nervioso central. Kranion. 2007;7:119-25.
4. Headache classification subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalgia*. 2004;24(Suppl. 1):9-160.
5. DSM IV. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Barcelona: Masson; 1996.
6. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 1990;33:160-72.
7. Ifergane G, Buskila D, Simishevly N, Zeev K, Cohen H. Prevalence of fibromyalgia syndrome in migraine patients. *Cephalgia*. 2006;26:451-6.
8. De Tommaso M, Sardaro M, Serpino C, et al. Fibromyalgia comorbidity in primary headaches. *Cephalgia*. 2009;29:453-64.
9. Peres MF, Young WB, Kaup AO, Zukerman E, Silberstein SD. Fibromyalgia is common in patients with transformed migraine. *Neurology*. 2001;57:1326-8.
10. Centonze V, Bassi A, Cassiano MA, Munno I, Dalfino L, Causarano V. Migraine, daily chronic headache and fibromyalgia in the same patient: an evolutive «continuum» of non organic chronic pain? About 100 clinical cases. *Neurol Sci.* 2004;25:S291-2.
11. Tietjen GE, Brandes JL, Peterlin BL, et al. Allodynia in migraine: association with comorbid pain conditions. *Headache*. 2009;49:1333-44.
12. El-Metwally A, Salminen JJ, Auvinen A, Kautiainen H, Mikkelsson M. Prognosis of non-specific musculoskeletal pain in preadolescents: a prospective 4-year follow-up study till adolescence. *Pain*. 2004;110:550-9.
13. Scher A, Stewart WF, Lipton RB. The comorbidity of headache with other pain syndromes. *Headache*. 2006;46:1416-23.

14. Hagen K, Einarsen C, Zwart JA, Sveback S, Bovim G. The co-occurrence of headache and musculoskeletal symptoms amongst 51050 adults in Norway. *Eur J Neurol.* 2002;9:527-33.
15. Radat F, Swendsen J. Psychiatric comorbidity in migraine: a review. *Cephalgia.*
16. Ratcliffe GE, Enns MW, Jacobi F, Belik SL, Sareen J. The relationship between migraine and mental disorders in a population-based sample. *Gen Hosp Psychiatry.* 2009;31:14-9.
17. Breslau N, Davis GC. Migraine, physical health and psychiatric disorder: a prospective epidemiologic study in young adults. *J Psychiatr Res.* 1993;27:211-21.
18. Breslau N, Davis GC, Schultz LR, Paterson EL. Migraine and major depression. A longitudinal study. *Headache.* 1994;34:387-93.
19. 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.
20. Stewart W, Breslau N, Keck PE. Comorbidity of migraine and panic disorder. *Neurology.* 1994;44(Suppl 7):S23-7.
21. 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;10:147-52.
22. Merikangas KR, Merikangas JR, Angst J. Headache syndromes and psychiatric disorders: association and familial transmission. *J Psychiatr Res.* 1993;27:197-210.
23. Merikangas KR, Angst J, Isler H. Migraine and psychopathology: results of the Zurich cohort study of young adults. *Arch Gen Psychiatry.* 1990;47:849-53.
24. Dilsaver SC, Benazzi F, Oedegaard KJ, Fasmer OB, Akiskal HS. Is a family history of bipolar disorder a risk factor for migraine among affectively ill patients? *Psychopathology.* 2009;42:119-23.
25. Breslau N, Lipton RB, Stewart WF, Schultz LR, Welch KMA. Comorbidity of migraine and depression. Investigating potential etiology and prognosis. *Neurology.* 2003;60:1308-12.
26. Fernández-de-Las-Peñas C, Hernández-Barrera V, Carrasco-Garrido P, et al. Population-based study of migraine in Spanish adults: relation to socio-demographic factors, lifestyle and co-morbidity with other conditions. *J Headache Pain.* 2010;11:97-104.
27. Hamelsky SW, Lipton RB. Psychiatric comorbidity of migraine. *Headache.* 2006; 46:1327-33.
28. Haythornwaite JA. Migraine headaches and psychopathology. Future directions. *J Psychiatr Res.* 1993;27:183-6.
29. Breslau N, Davis GC, Andreski P. Migraine, psychiatric disorders and suicide attempts: an epidemiologic study of young adults. *Psychiatr Res.* 1991;37:11-23.
30. Breslau N, Merikangas K, Bowden CL. Comorbidity of migraine and major affective disorders. *Neurology.* 1994;44(suppl. 7):S17-22.
31. Hung CI, Liu CY, Cheng YT, Wang SJ. Migraine: a missing link between somatic symptoms and major depressive disorder. *J Affect Disord.* 2009;117:108-15.
32. Canuet L, Ishii R, Fernández-Concepción O, Iwase M, Takeda M. Severity of depressive symptoms as predictor of impairment of quality of life in chronic migraine: comparison with episodic migraine. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2008;62:738-40.
33. Dodick DW. Review of comorbidities and risk factors for the development of migraine complications (infarct and chronic migraine). *Cephalgia.* 2009;29(Suppl 3):7-14.
34. Buse DC, Manack A, Serrano D, Turkel C, Lipton RB. Sociodemographic and comorbidity profiles of chronic migraine and episodic migraine sufferers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010;81:428-32.
35. Slaby AE, Tancredi LR. Micropharmacology: treating disturbances of mood, thought, and behavior as specific neurotransmitter dysregulations rather than as clinical syndromes. *Prim Psych.* 2001;8:28-32.
36. Barbanti P, Fabbriani G, Ricci A, et al. Migraine patients show and increased density of dopamine D3 and D4 receptors on lymphocytes. *Cephalgia.* 2000;20:15-9.
37. Wieser T, Dresler K, Evers S, et al. No influence of 5-HTTLPR gene polymorphism on migraine symptomatology, comorbid depression, and chronification. *Headache.* 2010;50:420-30.
38. Stam AH, De Vries B, Janssens AC, et al. Shared genetic factors in migraine and depression: evidence from a genetic isolate. *Neurology.* 2010;74:288-94.
39. Merikangas KR, Risch NJ, Merikangas JR, et al. Migraine and depression: association and familial transmission. *J Psychiatr Res.* 1988;22:119-29.
40. Beck AT, Beamesderfer A. Assessment of depression: the depression inventory. *Mod Probl Pharmacopsychiatry.* 1974;7:151-69.
41. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol.* 1967;6:278-96.
42. Torelli P, Lambru G, Manzoni GC. Psychiatric comorbidity and headache: clinical and therapeutic aspects. *Neurol Sci.* 2006;27:S73-6.
43. Diener HC, Küper M, Kurth T. Migraine-associated risks and comorbidity. *J Neurol.* 2008;255:1290-301.
44. Scheftell FD, Atlas SJ. Migraine and psychiatric comorbidity: from theory and hypotheses to clinical application. *Headache.* 2002;42:934-44.