

Caracterización clínica y de conglomerados de clases latentes de la migraña familiar en el aislado genético de Antioquia

Clinical and latent class cluster characteristics of familial migraine in the antioquian genetic isolate

Rodrigo Isaza, David A Pineda, Daniel Camilo Aguirre-Acevedo, Catalina Gallego, Juan Alvarez, DionisVallejo, Maribel Motta, Dora Rivera D, Luis Guillermo Palacio, Mauricio Arcos-Burgos, Francisco Lopera

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: la migraña es una entidad de alta prevalencia cuya etiología parece tener un gran componente genético.

OBJETIVOS: determinar las características clínicas y la de conglomerados de clases latentes (CCL) en las familias colombianas de la región de Antioquia con un caso índice con cefalea crónica.

MATERIAL Y MÉTODOS: se estudiaron 550 individuos (374 mujeres y 176 hombres) de 121 familias colombianas de la región de Antioquia. A todos se les hizo una pregunta de rastreo para seleccionar a los miembros con posible migraña. A los sospechosos se les hizo una entrevista con los criterios de la International Headache Society (IHS) y un examen neurológico para establecer el diagnóstico y su clasificación en migraña con aura (MCA) y migraña sin aura (MSA). Los criterios de la IHS fueron usados para hacer un análisis de CCL, calculando índices de máxima verosimilitud y controlando el cumplimiento del supuesto de la independencia local.

RESULTADOS: el 61,6 por ciento de los miembros de las familias tuvieron migraña. El 40 por ciento tuvo MSA y el 21,6 por ciento MCA. La intensidad fue de moderada a severa en 96,4 por ciento de los casos. Aproximadamente el 70 por ciento presentaron síntomas de náuseas, vómitos, sonofobia, fotofobia e incremento con el ejercicio. Se derivaron 4 CCL: uno con MSA+MCA, con alta probabilidad de ser mujeres y con crisis de inicio temprano; otro grupo de personas sanas de ambos sexos; un tercero con MSA de aparición a edad intermedia, con crisis moderadas a severas de larga duración y predominante de mujeres; y un cuarto grupo de mujeres con MSA de aparición temprana y crisis de corta duración.

CONCLUSIONES: las características clínicas de los pacientes con migraña de estas familias son similares a lo informado en otros estudios. La distribución de los CCL hace pensar en una probable transmisión de una predisposición genética que, en interacción con factores ambientales, determinaría la edad de inicio de las crisis y si esas son de tipo MSA o MSA+MCA.

PALABRAS CLAVES: migraña, cefalea, clases latentes, dolor de cabeza, genética.

(Rodrigo Isaza, David A Pineda, Daniel Camilo Aguirre-Acevedo, Catalina Gallego, Juan Alvarez, DionisVallejo, Maribel Motta, Dora Rivera D, Luis Guillermo Palacio, Mauricio Arcos-Burgos, Francisco Lopera. Caracterización clínica y de conglomerados de clases latentes de la migraña familiar en el aislado genético de Antioquia. *Acta Neurol Colomb* 2008;24:24-32).

Recibido: 03/03/08. Revisado: 05/03/08. Aceptado: 08/03/08.

Rodrigo Isaza, David A Pineda, Daniel Camilo Aguirre-Acevedo, Catalina Gallego, Juan Alvarez, DionisVallejo, Maribel Motta, Dora Rivera D, Luis Guillermo Palacio, Mauricio Arcos-Burgos, Francisco Lopera. Grupo de Neurociencias de Antioquia. Human Genome Research Institute - National Health Institutes Colciencias.

Correspondencia: risaza@une.net.co

Agradecimientos a Colciencias y la Universidad de Antioquia por la financiación del proyecto: "Caracterización clínica y genética de la migraña familiar en Antioquia." Código: 1115-04-16349

Artículo original

SUMMARY

INTRODUCTION: migraine is a disorder with high prevalence and with probable genetic etiology.

OBJECTIVE: to determine the clinical and latent class cluster (LCC) characteristics of Antioquian families with one probands with chronic headache.

MATERIALS AND METHODS: 550 individuals (374 females and 176 males) were studied. All participants were asked with one screening question in order to select suspicious of migraine. An interview with the International Headache Society (IHS) criteria and a neurological examination were administered to all probably migraine affected patients. Migraine diagnosis and classification into migraine with aura (MA) and migraine without aura (M0) was done. The IHS were used to develop a LCC analysis, calculating maximum likelihood index and controlling the local independence assumption.

RESULTS: 61,6 per cent of the family members were affected with migraine, 40 per cent had M0 and 21,6 per cent had MA. Intensity was estimated between moderate to severe by 96,4 per cent of the cases. Approximately 70 per cent had nausea, vomiting, sonophobia, photophobia and worsening with exercise. 4 LCC were derived: one with M0 + MA, with high probability to be females, and early onset crisis; other group was constituted by healthy people of both genders; the third cluster had M0 of intermediate age onset, with moderate to severe attack, with long duration and predominantly females; finally a 4th cluster of females with M0 of early onset and short duration.

CONCLUSIONS: clinical characteristics of migraine patients in these Antioquian families were similar to those informed by others studies. The distribution of LCC suggests a genetic transmission of vulnerability, which interacting with several environmental factors, would determine the age of onset and the types of attacks as M0, or M0+MA.

KEY WORDS: migraine, headache, latent class, genetic, cephalalgia

(Rodrigo Isaza, David A Pineda, Daniel Camilo Aguirre-Acevedo, Catalina Gallego, Juan Alvarez, DionisVallejo, Maribel Motta, Dora Rivera D, Luis Guillermo Palacio, Mauricio Arcos-Burgos, Francisco Lopera. Clinical and latent class cluster characteristics of familiar migraine in the antioquian genetic isolate. *Acta Neurol Colomb* 2008;24:24-32).

INTRODUCCIÓN

La migraña es una entidad de la clínica neurológica que tiene una frecuencia alta en el mundo. Se considera que afecta al 16 por ciento de las mujeres y al 6 por ciento de los hombres en Estados Unidos (1), con cifras similares informadas en Latinoamérica y en Colombia (2). La migraña es una entidad que genera un gran número de las incapacidades en la edad laboral, con alteración de la calidad de vida y produce pérdidas económicas, las cuales se han calculado en 12 billones de dólares al año en Estados Unidos (1,3).

Desde hace mucho tiempo se ha propuesto que la migraña tiene una etiología genética. Es clara la relación entre la madre migrañosa con hijos que sufren algún tipo de migraña. Los estudios en gemelos homocigotos y heterocigotos han sugerido también una asociación genética clara con el diagnóstico de migraña. Estudios recientes muestran que los cromosomas 1, 5 y 19 están asociados a migraña. El descubrimiento de la relación del cromosoma 19 y el cromosoma 1 con la migraña hemipléjica familiar (19p13) y del cromosoma 19 con el CADASIL una forma de

arteriopatía subcortical autosómica dominante relacionada con migraña y productora de demencia, ha centrado los estudios de migraña en dicho cromosoma, el cual codifica el canal de calcio de tipo P/Q mediante el gen CACNL (subunidad alfa 1 A), y además expresa el receptor de Serotonina (4,5).

El estudio de los canales de calcio (Ca⁺⁺) y el análisis genético de las llamadas canalopatías han llevado a tener una mejor comprensión de la fisiopatología de la migraña, y de la expresión genética de sus síntomas vasculares paroxísticos. De los 5 canales de Ca⁺⁺ conocidos (L, M, P/Q, R, S), los de tipo L son responsables de la modulación de la vasodilatación y de la vasoconstricción en la circulación cerebral, mientras que los de tipo P/Q tienen que ver con la excitabilidad neuronal. Cada uno de ellos tiene un papel asignado en la fisiopatología de la migraña, de acuerdo con la hipótesis de un origen en un paroxismo vascular o neuronal (6, 7).

El ATP también juega un papel importante como neurotransmisor mediante un receptor extracelular llamado P2X (6). Se acepta que la

migraña por su relación familiar debe tener uno o varios elementos heredables hasta el momento desconocidos, muchas de las teorías enfocan su patología a la mitocondria, cromosomas 1,4,5, 19 y al cromosoma X (7).

Se han encontrado variantes familiares de la migraña hemipléjica familiar y del CADASIL, en zonas vecinas todas localizadas en el cromosoma 19. Por esta razón se postula que la migraña es una canalopatía; es decir, una alteración genética que modifica la expresión de los genes que codifican el canal de Ca^{++} En el cromosoma 1 y en el cromosoma 5 también se han encontrado genes que codifican el canal de Sodio (Na^+), Ca^{++} , Potasio (K^+) (gen KCNA) y Magnesio (Mg^{++}), importantes en los fenómenos eléctricos de la actividad neuronal (4,5).

Para el estudio de migraña se han utilizado criterios clínicos, con los cuales se tratan de excluir fenómenos estructurales causales, mediante el uso de exámenes para-clínicos complementarios. Si los exámenes complementarios descartan lesiones estructurales o enfermedades sistémicas, que expliquen los síntomas, se hace el diagnóstico de migraña. En otras palabras, el diagnóstico estándar de oro de migraña se fundamenta en el interrogatorio clínico y en la presencia de un examen neurológico normal y unos exámenes complementarios negativos. Los criterios clínicos han clasificado la migraña en dos grandes grupos: migraña con aura (MCA) y migraña sin aura (MSA) (8). Hasta el momento no existen marcadores bioquímicos ni genéticos que permitan determinar qué pacientes sufren realmente de migrañas, o quienes tienen MCA o MSA. Sólo es posible diferenciar la migraña de cualquier otro tipo de cefalea, por ejemplo cefalea tipo tensión, a través de un cuidadoso interrogatorio clínico (9, 10).

La naturaleza de la asociación entre la genética y los dos principales tipos de migraña (MCA y MSA) ha sido estudiada en familias, en gemelos y en la población general. Se ha informado que en los familiares en primer grado de casos índices con MSA tenían una OR de 1,86 (IC 95 por ciento 1,56 - 2,16) para MSA y una OR de 1,44 (IC 95 por ciento: 1,03 - 1,85) para MCA. De otro lado en los familiares de primer grado de casos índices con MCA tenían una OR de 3,79 (IC 95 por ciento: 3,21

- 4,38) para MCA, mientras que no presentaron un riesgo aumentado (OR: 1,02; IC 95 por ciento: 0,77 - 1,26) para MSA. Esto pudiera ser interpretado como si la MSA tuviese una forma de herencia diferente a la MCA (11-13). Sin embargo esta conclusión no coincide con la presencia de MCA y MSA en muchos de los casos índices, al igual que en un porcentaje importante de los familiares de primer grado. Un estudio de la población general ha encontrado que la ocurrencia simultánea entre MCA y MSA puede aparecer hasta en el 42 por ciento de los afectados de cefalea (14).

Para investigar la validez de la clasificación diagnóstica entre MCA y MSA un estudio utilizó el método estadístico de clasificación de clases latentes (CCL), como un método de taxometría, construyendo categorías multivariadas a partir de los síntomas informados por cada paciente, incluyendo la edad de aparición y el sexo como variables activas. El método de CCL clasificó como afectados de migraña muchos más pacientes que los que se clasificaron usando los criterios clínicos de la Internacional Headache Society (IHS) (35 vs 13 por ciento). También encontró mejor asociación genética entre los grupos derivados de la CCL que los obtenidos con la aplicación de los criterios de la IHS. El análisis de CCL derivó hasta 10 grupos, que mostraron diversos grados de severidad de las cefaleas, frecuencia, sexo y diferente edad de aparición pero no clasificó ningún grupo independiente de MCA o de MSA (15). Este estudio, sin embargo, no logró establecer cuál de los modelos se ajustaba mejor a los índices de máxima verosimilitud para los CCL, utilizando los índices estadístico disponibles en los procedimientos más nuevos (16-18).

La taxometría es un procedimiento estadístico de clasificación, el cual pretende, de manera confiable, derivar categorías a partir de instrumentos con puntuaciones continuas o de rangos (16-21). La idea básica es crear categorías a partir de las respuestas dadas por los entrevistados a cada uno de los elementos de una escala, sin usar un diagnóstico previo como estándar de oro (18). El análisis de conglomerado de clases latentes (ACCL) es el procedimiento de taxometría más usado (16,17,21). Este tipo de análisis fue el usado en el estudio de genética para intentar buscar si la MCA tenía un patrón diferente de herencia de la MSA, usando

datos provenientes de grupos de familias, de gemelos homocigotos y heterocigotos y casos de la población general (15).

El propósito de este estudio fue clasificar los pacientes de un grupo de familias con varios afectados de migraña del aislado genético de Antioquia. La clasificación se hizo de acuerdo con los criterios de la IHS. También se realizó una CCL para observar si existe una separación entre grupos con MCA y MSA, que sugieran diversa etiología genética. Estas clasificaciones se usarán en el futuro para estudios de ligamiento, especialmente con mapeo en el cromosoma 19.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se evaluaron 550 individuos pertenecientes a 121 familias antioqueñas con un caso índice consultante por dolor de cabeza, a quienes se les hizo una pregunta sondeo inicial para definir si ellos o sus familiares presentaban cefalea crónica, que hiciera sospechar el diagnóstico de migraña. A todos los posibles casos índices de migraña y a sus familiares se les realizó un interrogatorio estructurado basado en los criterios de migraña de la IHS, para determinar la presencia de estay hacer su clasificación en MCA y MSA. La muestra estuvo constituida por 374 participantes (68 por ciento) de sexo femenino y 176 (32 por ciento) fueron del sexo masculino. El promedio de edad fue de 42,4 años y el de escolaridad de 10,5 años (Tabla 1).

INSTRUMENTOS

Pregunta de rastreo

Se hizo una pregunta para rastreo de migraña a los consultantes y a sus familiares:

¿En los dos últimos años ha tenido usted más de cinco dolores de cabeza que duren más de cuatro horas? Se consideró como sospechoso de migraña a todo el que respondió afirmativamente a esta pregunta.

Entrevista estructurada neurológica y examen neurológico (diagnóstico estándar de oro)

La entrevista estructurada comprendió las

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE 550 PARTICIPANTES PERTENECIENTES A 121 FAMILIAS ANTIOQUEÑAS CON MIGRAÑA FAMILIAR.

	Frecuencia	Porcentaje
Género		
Masculino	176	32,0
Femenino	374	68,0
Edad (años)		
Media (DE)	42,4	(18,2)
<28	141	25,6
28-42	141	25,6
43-55	135	24,5
56 o más	133	24,2
Escolaridad (años)		
Media (DE)	10,5	(4,9)

DE: Desviación estándar

preguntas con los criterios de la IHS, para determinar las características del dolor (incluyendo la presencia o no de aura y la descripción del tipo y duración del aura), la edad de aparición, la intensidad, la localización, la frecuencia y los síntomas acompañantes. Además se hizo un examen neurológico completo. El diagnóstico de migraña se estableció cuando los pacientes tuvieron más de cinco dolores de cabeza con duración de más de cuatro horas, con característica pulsátil o explosiva y de intensidad de moderada a severa, sin secuelas persistentes y con un examen neurológico normal. Esta entrevista y el examen fueron realizados por un neurólogo certificado o por un residente de neurología con entrenamiento para la aplicación del protocolo.

PROCEDIMIENTO

Los participantes que se identificaron como casos índices se escogieron de pacientes que habían consultado en el último año por dolor de cabeza crónico. A ellos y a todos los familiares que se pudieron contactar se les hizo de manera directa la pregunta de rastreo. A todos los que respondieron afirmativamente se clasificaron como sospechosos, los cuales fueron citados para la entrevista estructurada con un neurólogo experto en diagnóstico de migraña o por un residente de neurología entrenado en el protocolo de migraña. Con este procedimiento se confirmaron los criterios

de IHS y se practicó una evaluación neurológica completa. Todos los que reunieron los criterios completos de la IHS fueron clasificados como afectados y se clasificaron en MCA o MSA. Aquellos sospechosos que no cumplieron con todos los criterios de la IHS, se clasificaron como posiblemente afectados. Las personas que respondieron negativamente la pregunta de rastreo fueron clasificados como no afectados.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se establecieron frecuencias y porcentajes para las variables de tipo cualitativo. Se calcularon los promedios y la dispersión, mediante el cálculo de las desviaciones estándares (DE), para las variables de escala. Con esto se hizo la descripción de las características demográficas y la tipología clínica. Para esto se usó el programa estadístico para computador SPSS versión 15.0.

Para la CCL se utilizó el programa Latent Gold 3.0.01, el cual utiliza los algoritmos de Expectación/ Maximización (EM) y el índice de Newton-Raphson para los parámetros de modelo con la máxima verosimilitud (22). Para determinar el número óptimo de clases latentes se estimaron, al igual que en un estudio previo (15), desde el modelo de una clase (clúster) hasta el de 10 clases. Estadísticamente, la hipótesis de homogeneidad de la población se corresponde con el modelo de una clase latente, según el cual se plantea la independencia de las variables, es decir que los individuos en la población no difieren entre sí de acuerdo a las características evaluadas. La aceptación de un modelo con más de una clase latente significa que la población puede dividirse en tantos grupos como clases tenga el modelo, lo que proporciona subgrupos de individuos homogéneos al interior de cada clase pero diferentes frente a los individuos de otras clases. Para cada modelo se calcularon los índices de bondad de ajuste, que permiten determinar el modelo con n clases que más se ajuste al comportamiento de la matriz de datos. Estos índices fueron el “criterio de información de Akaike” (AIC) y el criterio de información Bayesiano (BIC). La regla que se usó para la selección del modelo fue la de elegir aquel que tuviese el menor valor de estos índices (16-22). Las variables que se incluyeron dentro del modelo

fueron los criterios diagnósticos de migraña de la IHS, además se ingresaron como covariables 4 grupos de edad (≤ 27 , 28-42, 43-54 y ≥ 55 años), el sexo (masculino y femenino) y el diagnóstico (sano, MCA y MSA). Estas covariables fueron ingresadas como ilustradoras (inactivas), para explicar mejor los resultados; es decir, no tuvieron ningún efecto sobre la estimación de los parámetros del mejor modelo de CCL. Para garantizar el cumplimiento del supuesto básico de la independencia local del análisis de CCL, se ajustaron completamente los residuales bivariados.

RESULTADOS

La tabla 2 muestra los resultados de las características clínicas de la muestra estudiada. 211 participantes fueron clasificados como sin migraña, 220 se diagnosticaron con MSA y 119 con MCA. En el 55,4 de los pacientes migrañosos las cefaleas empezaron tempranamente (antes de los 16 años), en el 96,4 por ciento, la intensidad del dolor fue estimada como de moderada a severa. Más del 70 por ciento de los pacientes describieron el dolor como pulsátil y acompañado de otros síntomas (náuseas, sonofobia o fotofobia). La quinta parte de la muestra de los pacientes migrañosos tenía más de 15 crisis por mes. Casi el 60 por ciento tenían cefaleas de más de 12 horas de duración

En la tabla 3 se observan los índices de bondad de ajuste de los 10 modelos inicialmente estimados. Se puede ver que el índice BIC tiene un comportamiento decreciente hasta el modelo de tres cluster (BIC=5967) y luego comienza a ascender a partir del modelo de 4 cluster (BIC=6035,9); según este índice el modelo con más bajo valor sería el de tres cluster, sin embargo se decidió tomar el modelo de cuatro cluster que tiene un valor p de Bootstrap más alto, lo cual indica que este modelo tiene un mejor ajuste que el de tres conglomerados, para los datos observados; además de permitir el cumplimiento de la independencia local de los parámetros, con un control total de los residuales bivariados (BIC=6071,7; valor p-Bootstrap=0.256).

La tabla 4 y la figura 1 muestran el perfil de CCL del modelo final de cuatro clúster y sus prevalencias. El conglomerado 1 agrupa al 48,6 por ciento de la

TABLA 2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE 550 PARTICIPANTES PERTENECIENTES A 121 FAMILIAS ANTIOQUEÑAS CON MIGRAÑA FAMILIAR.

	Frecuencia	Porcentaje
Edad inicio cefalea (años)		
<16	199	55,4
16-40	153	42,6
>40	7	2,0
Número de crisis / mes		
<7	180	55,2
7-15	81	24,8
>15	65	20,0
Duración del dolor		
<4 h	41	11,5
4h a 12 horas	104	29,1
Más de 12 horas	213	59,4
Intensidad del dolor		
Leve	13	3,6
Moderada-severa	345	96,4
Unilateral	151	42,2
Tipo de dolor		
Pulsátil	276	77,1
Aumenta con el ejercicio	250	69,8
Náusea / vómito	270	75,4
Sonofobia	279	77,9
Fotofobia	281	78,5
Diagnóstico		
Sin Migraña	211	38,4
MSA	220	40,0
MCA	119	21,6

muestra, se caracteriza por una edad de inicio de las cefaleas inferior a los 16 años con una probabilidad del 58 por ciento, hay una probabilidad del 50 por ciento de tener menos de 7 crisis al mes, se observó una probabilidad del 98,4 por ciento de tener crisis de moderadas a severas, la posibilidad de tener cefalea pulsátil fue del 85 por ciento, de tener náuseas y vómitos fu del 86,2 por ciento, de presentar sonofobia fue del 93,5 por ciento, de tener fotofobia fue del 91,8 por ciento, la probabilidad de ser mujer en este CCL fue de 80,3 por ciento, la de tener MSA fue de 60 por ciento y la de tener MCA fue del 40 por ciento. El conglomerado 2 representó el 33,9 por ciento de la muestra, la probabilidad de no tener migraña fue del 99,9 por ciento y la probabilidad de pertenecer a cualquiera de los dos sexos fue similar. El grupo 3 reunió al

TABLA 3. ÍNDICES DE BONDAD DE AJUSTE DE LOS MODELOS CCL

No. de clúster	BIC(LL)	Npar	L ²	df	Valor p Bootstrap
1	9342,446	17	4553,348	12270	0,000
2	6047,533	35	1144,988	12252	0,000
3	5967,917	53	951,9247	12234	0,202
4	6035,813	71	906,3732	12216	0,250
5	6121,126	89	878,2392	12198	0,152
6	6200,837	107	844,5024	12180	0,114
7	6289,926	125	820,145	12162	0,150
8	6374,62	143	791,3919	12144	0,040
9	6466,782	161	770,106	12126	0,030
10	6560,953	179	750,8299	12108	0,036
Modelo final 4 CCL, ajuste de residuales	6071,711	85	854,034	12202	0,256

BIC: Criterio de información bayesiano; Npar: número de parámetros; L²: Estadístico Chi cuadrado de la razón de verosimilitud. df: grados de libertad

TABLA 4. DESCRIPCIÓN DEL PERFIL DERIVADO DE LAS 4 CLASES LATENTES DERIVADO DE LOS SÍNTOMAS DE MIGRAÑA PARA LOS 550 PARTICIPANTES PERTENECIENTES A 121 FAMILIAS ANTIOQUEÑAS CON MIGRAÑA FAMILIAR.

Clúster	Descripción	Prevalencias (%)
1	MSA+MCA, sexo femenino, inicio temprano, larga duración.	48,6
2	Participantes sanos (99% de probabilidad)	33,9
3	MSA, sexo femenino, inicio edad media, larga duración.	10,9
4	MSA, sexo femenino, inicio temprano, corta duración	6,6

10,9 por ciento de los participantes, la probabilidad de aparición de las crisis entre los 16 y 40 años fue del 62,2 por ciento, la de tener menos de 7 crisis por mes fue de del 53,6 por ciento, la de presentar una duración de más de 12 horas fue de 41,6 por ciento, la de tener cefaleas de moderadas a severas fue del 90,7 por ciento, la posibilidad de que las crisis fueran unilaterales fue del 54,8 por ciento,

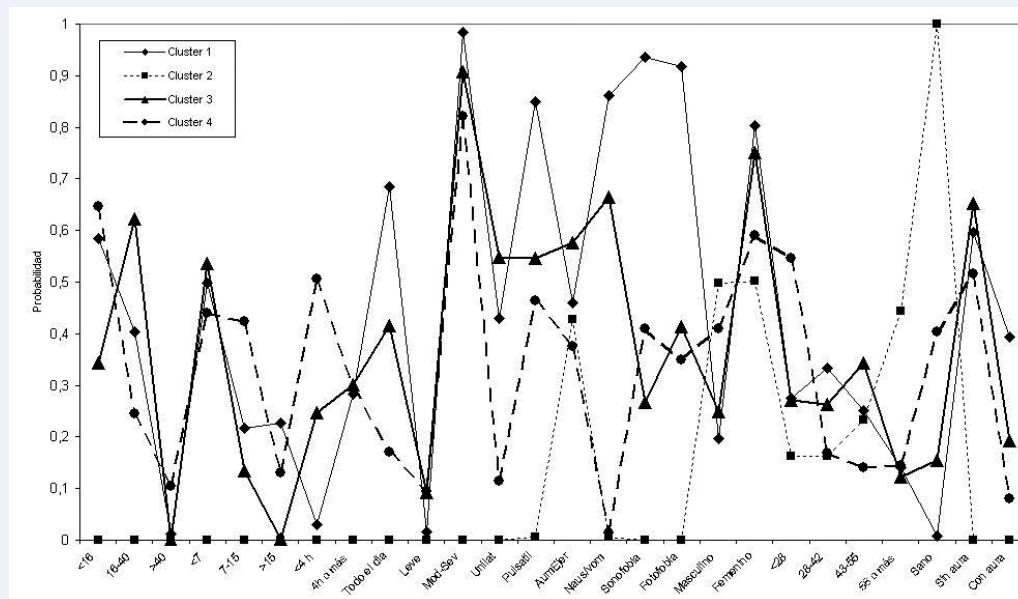


FIGURA 1. PERFIL DERIVADO DE LAS 4 CLASES LATENTES DERIVADO DE LOS SÍNTOMAS DE MIGRAÑA PARA LOS 550 PARTICIPANTES PERTENECIENTES A 121 FAMILIAS ANTIOQUEÑAS CON MIGRAÑA FAMILIAR.

la probabilidad de aumento con el ejercicio fue del 57,7 por ciento, la de presentar náuseas y vómitos fue del 66,4 por ciento, las probabilidades de tener sonofobia sólo fue del 26,7 por ciento y de fotofobia fue del 41,4 por ciento, la de ser mujer fue del 75,1 por ciento, la de tener MSA fue del 65,4 por ciento y la de tener MCA fue sólo del 19,2 por ciento. Finalmente, el agrupamiento 4 representó el 6,6 por ciento de la muestra, la probabilidad de inicio antes de los 16 años fue del 64,4 por ciento, la de tener menos de 7 crisis al mes fue del 44,1 por ciento, la de tener entre 7 y 15 crisis fue del 42,4 por ciento, la probabilidad de tener crisis con menos de 4 horas de duración fue del 50,7 por ciento, la de presentar crisis moderadas a severas fue del 82 por ciento, la de que las crisis fuesen pulsátiles se encontró en 46,4 por ciento, la tener sonofobia fue del 41 por ciento y la de fotofobia fue del 34,9 por ciento. En este último grupo la probabilidad de ser mujer fue del 58,9 por ciento, la posibilidad de tener menos de 28 años al ser evaluados fue del 54,6 por ciento, la de tener MSA fue del 51,7 por ciento y la de presentar MCA fue sólo del 8 por ciento.

DISCUSIÓN

En los resultados de este estudio se encontró que casi el 65 por ciento de los pacientes diagnosticados como migrañosos, fueron clasificados como MSA. El 96,4 por ciento de ellos tenían una intensidad moderada a severa de las crisis, el 77 por ciento tenían crisis pulsátiles y el 57,8 por ciento presentaron cefaleas bilaterales. Más de la mitad de los pacientes estudiados tuvieron una edad de inicio antes de los 16 años y sólo el 2 por ciento presentó migrañas de aparición tardía (mayor de 40 años). Esta edad de aparición es mucho más temprana a la informada por otro estudio, el cual informa que la mayor prevalencia de cefalea se presentaría entre los 30 y 39 años. Además postula que antes de la pubertad la migraña suele ser mas frecuente en hombres que en las mujeres, pero luego se incrementa la frecuencia en las mujeres hasta la edad de los 40 años aproximadamente, luego de esta edad suele declinar (23). La proporción de pacientes con intensidad moderada a severa de sus crisis es similar a la informada por otro estudio en Latinoamérica (2). En relación con la

clasificación del tipo de migraña en familias, el estudio actual obtuvo unos resultados diferentes a otra investigación realizada en Estados Unidos, en la cual se encontró que la MCA fue dos veces más frecuente que la MSA (11).

Más de la mitad de los pacientes con migraña tenían menos de 7 crisis por mes, lo cual fue similar a lo presentado por otro estudio, el cual informó que el promedio de las crisis era entre 3 a 4 por mes (1). Es importante anotar que una quinta parte de la muestra de los pacientes con migraña de las familias antioqueñas presentó más de 15 crisis al mes. La aparición de síntomas acompañantes de la migraña en estas familias, como la sonofobia y la fotofobia, al igual que su incremento con el ejercicio, fue similar a la informada por el estudio latinoamericano (2).

En estas familias la prevalencia de migraña fue de 61,6 por ciento de la muestra, lo cual es muy superior a lo informado por otros estudios realizados en la población general, los cuales estimaron la prevalencia de migraña en el 6 por ciento para los hombres y en 15 por ciento al 17 por ciento para las mujeres (1,12,14,23,25). Según el estudio latinoamericano, en Colombia la prevalencia es de 13.8 por ciento para las mujeres y de 4.8 por ciento para los hombres (2). La razón de estas discrepancias está dada porque se ha postulado que la migraña tiene una gran tendencia a presentar agregación familiar, lo que genera un incremento dramático de las prevalencias cuando se estudian familias (11). Se han realizado estudios para determinar la influencia del factor familiar en pacientes migrañosos y no migrañosos, los estudios controlados muestran un incremento en los familiares de estos pacientes, el riesgo relativo oscila entre 1.5 hasta 19.3 (4,5,11).

De otro lado, el análisis de CCL confirmatorio derivó un modelo, muy bien ajustado y con el cumplimiento de todo el rigor técnico estadístico, de 4 conglomerados. El conglomerado más grande de afectados presentó ambos tipos de migraña, con una probabilidad mayor de tener MSA (60 por ciento) que MCA (40 por ciento). Este conglomerado tiene más probabilidades de estar formado por mujeres (80,3 por ciento). El segundo conglomerado fue de personas sin migraña. El tercer conglomerado fue de personas con más probabilidades de tener MSA

de inicio en edad media y con crisis prolongadas; mientras que el cuarto grupo fue de pacientes también con MSA de inicio temprano y de corta duración. A diferencia de un estudio anterior de CCL exploratorio con 10 modelos (15), nuestro estudio buscó establecer con precisión los índices de bondad de ajuste y de verosimilitud máxima, para escoger el mejor modelo, con control de la varianza no explicada y la garantía de la independencia local de los parámetros derivados (16-22). Este análisis técnicamente riguroso estableció que existe separación entre dos grupos con muy alta probabilidad de MSA de un grupo con migraña mixta. Esto nos permite postular que en las familias antioqueñas muy probablemente será posible derivar familias con estos dos tipos de migraña, que posiblemente se asocien con marcadores genéticos diferentes.

Al contrastar la clasificación derivada con el uso de los criterios clínicos de la IHS (8) con los agrupamientos de la CCL se pudiera inferir que esta última presenta una distribución más razonable, estableciendo probabilidades de presentación de algunas características en cada grupo, lo cual es mucho más próximo a lo que realmente ocurre en la clínica, en donde los pacientes tienen probabilidades de presentar dos o más síntomas asociados. La presencia de las características de la migraña no son rasgos categóricos, sino atributos que pueden cuantificarse como un continuo o espectro, en el cual cada paciente puede ubicarse. Este modelo parecería explicar mejor la naturaleza de la transmisión genética de las enfermedades con características complejas, como la migraña, en la cual se heredaría una predisposición básica, en forma de un rasgo de vulnerabilidad o susceptibilidad, que interactuando con diversos elementos ambientales determinarían a que a cierta edad, y dependiendo del género, apareciera un cierto tipo de crisis de migraña, o se expresara como crisis combinadas. El rasgo de vulnerabilidad pudiera estar presente también en algunos sujetos sanos, que no han sido expuestos a los detonantes ambientales (15). En otras palabras, es posible que la genética de la migraña se explique mejor a través de un modelo de endofenotipos (rasgos cuantitativos de predisposición) y no a través de un modelo de fenotipo complejo.

REFERENCIAS

1. **Lipton RB, Stewart WF.** Migraine in the United States epidemiology and health care use. *Neurology* 1993; 43: S6-S10.
2. **Morillo LE, Alarcón F, Aranaga N, Aulet S, Chapman E, Conterno L, et al.** Prevalence of migraine in Latin America. *Headache* 2005; 45: 106-117.
3. **Hawkings K, Wang S, Rupnow MF.** Indirect cost burden of migraine in the United States. *J Occup Environ Med.* 2007; 49: 368-374.
4. **Russell MB.** Genetics in primary headaches. *J Headache Pain.* 2007; 8:190-5.
5. **Fernandez F, Curtain RP, Colson NJ, Oycaric M, Macmillan JC, Griffith LR.** Association analysis of chromosome 1 migraine candidate genes. *BMC Med Genet.* 2007; 8:57.
6. **Ptacek LJ.** Ion channel diseases: episodic disorders of the nervous system. *Semin Neurol* 1999;19: 363-369.
7. **Dichgans M.** Genetics of ischaemic stroke. *Lancet Neurol* 2007; 6: 149-161.
8. **Headache Classification Committee of the International Headache Society.** Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988; 8: S1-S96.
9. **Merikangas KR, Whitaker AE, Angst J.** Validation of diagnostic criteria for migraine in the Zurich Longitudinal Cohort Study. *Cephalalgia* 1993; 13: 47-53.
10. **Merikangas KR, Dartigues JF, Whitaker A, Angst J.** Diagnostic criteria for migraine: a validity study. *Neurology* 1994; 44: 11-16.
11. **Russell MB, Olesen J.** Increased familial risk and evidence of a genetic factor in migraine. *Br Med J* 1995; 311: 541-544.
12. **Russell MB, Rasmussen BK, Thorvaldsen P, Olesen J.** Prevalence and sex-ratio of the subtypes of migraine. *Int J Epidemiol* 1995; 24: 612-618.
13. **Russell MB, Rasmussen BK, Fenger K, Olesen J.** Migraine without aura and migraine with aura are distinct clinical entities: a study of four hundred and eighty-four male and female migraineurs from the general population. *Cephalalgia* 1996; 16: 239-245.
14. **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.
15. **Nyholt DR, Gillespie NG, Heath AC, Merikangas KR, Duffy DL, Martin NG.** Latent class and genetic analysis does not support migraine with aura and migraine without aura as separate entities. *Genet Epidemiol* 2004; 26: 231-244.
16. **Vermunt JK, Magidson J.** Latent GOLD User's Guide. Belmont: Statistical Innovations 2000.
17. **Meehl PE.** Bootstrap Taxometrics. *Am Psychologist* 1995; 50: 266-275.
17. **Meehl PE.** Comorbidity and Taxometrics. *Clin Psychol: Science and Practice* 2001; 8: 507-519.
18. **Meehl PE, Golden RR.** Taxometric Methods. In: **Kendall P, Butcher J, eds.** Handbook of Research Methods in Clinical Psychology. New York: Wiley 1982: 127-181.
19. **Meehl PE, Yonce LJ.** Taxometric Analysis: I Detecting Taxonicity with Two Quantitative Indicators Using Means above and Means Below a Sliding Cut (MAMBAC procedure). *Psychol Reports* 1994; 74: 1059-1274.
20. **Meehl PE, Yonce LJ.** Taxometric Analysis: II. Detecting Taxonicity Using Covariance of two Quantitative Indicators in Successive Intervals of a Third Indicator (MAXCOV procedure). *Psychol Reports* 1996; 78: 1091-1227.
21. **Waller NG, Meehl PE.** Multivariate Taxometric Procedures: Distinguishing Types from Continua. Thousand Oaks, CA: Sage 1998.
22. **Vermunt JK, Magidson J.** Latent class cluster analysis. In: **Hagenaars JA, McCutcheon AL, editors.** Applied latent class analysis. Cambridge, UK: Cambridge University Press 2002: 89-106.
23. **Bigal ME, Liberman JM, Lipton RB.** Age-dependent prevalence and clinical features of migraine. *Neurology* 2006; 67: 246-251.
24. **Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olesen J.** Epidemiology of headache in general population-a prevalence study. *J Clin Epidemiol* 1991; 44: 1147-1157.
25. **Stewart WF, Lipton RB, Celentano DD, Reed ML.** prevalence of migraine headache in the United States. *JAMA* 1992; 267: 64-69.