

FACTORES DE RIESGO Y ASOCIADOS A MIGRAÑA EN ESTUDIANTES UNIVERSITARIOS IINSAD - UMSA Segunda etapa

*FACTORS OF RISK AND ASSOCIATED WITH MIGRAINE IN UNIVERSITY STUDENTS
UMSA IINSAD
Second Stage*

M.Sc. Dra. María del Pilar Navia Bueno. (1) PhD. Dra. Cinthya Urquidi Bellota (2)

1 Epidemiología Clínica, IINSAD FACULTAD DE MEDICINA Universidad Mayor de San Andrés

2 Docente de Postgrado Universidad de Chile, Santiago

Reprints

Dra. María del Pilar Navia Bueno

pilarnavia05@yahoo.com

Unidad Epidemiología Clínica - IINSAD

RESUMEN

Pregunta de la investigación

¿Serán factores de riesgo para migraña con aura y sin aura, todos los mencionados en la literatura (psicológicos, hormonales, alimentarios, ambientales, sueño, fármacos) que puedan presentarse en estudiantes universitarios comprendidos entre los 18 a 35 años de edad de la Facultad de Medicina?

Objetivos General

Determinar si son factores de riesgo para migraña el tipo de alimentación, la altura de 3600 o 4100 m.s.n.m, cambios hormonales, aspectos psicológicos, el sueño y factores ambientales en los estudiantes universitarios de 18 a 35 años de edad pertenecientes a la Facultad de Medicina.

Diseño o tipo de estudio

Diseño de Casos y Controles de casos incidentes

Material y métodos

El tamaño de muestra es de 212 pacientes, estudiantes universitarios comprendidos entre los 18 a 35 años, cursantes de tercero a quinto año de la Carrera de Medicina, los cuales fueron elegidos a través de un muestreo probabilístico a los que se aplicaron un cuestionario con preguntas específicas sobre los posibles factores de riesgo para migraña planteados anteriormente, con criterios de selección y definición de casos y controles, en base a todas las referencias bibliográficas disponibles y válidas para tal efecto. Se realizó el examen clínico para identificar los pacientes con migraña y los que no presentan la enfermedad.

Resultados

Se presentarán los resultados en función a los objetivos planteados, variables operacionalizadas del cuestionario que evalúan los factores de riesgo y antecedentes generales. El análisis de los datos fue realizado en el programa estadístico STATA versión 10 para su validación y posterior análisis. Se ajustó

un modelo de regresión logística considerando todos los posibles candidatos del análisis univariado controlando por las covariables sexo, consumo de medicamentos y diferenciación de migraña, para esto se usó el método "stepwise" que evalúa el efecto de los factores tanto al entrar como al salir del modelo. Para evaluar el aporte significativo de cada factor al modelo se usó el estadístico de Wald con valor $p < 0.05$. Se evaluó la bondad de ajuste y supuesto del modelo y finalmente la capacidad predictiva del mismo.

Palabras claves: Migraña, Factores de riesgo

Cómo citar este artículo: Navia BMP, Urquidi BC. *Factores de riesgo y asociados a migraña en estudiantes universitarios IINSAD, Bolivia. Cuad Hosp Clin. 2014;55:1*

ABSTRACT

Research questions

Will they be factors of risk for migraine with aura and without aura, all the mentioned ones in the literature (psychological, hormonal, food, environmental, dream, medicaments) that could appear in university students understood between the 18 to 35 years of age of the Faculty of Medicine?

Objectives

To determine if they are factors of risk for migraine the type of supply, hormonal changes, psychological aspects, the dream and environmental factors in the university students from 18 to 35 years of age belonging to the Faculty of Medicine. Design of Cases and Controls of incidental cases

Design

Design of Cases and Controls of incidental cases

Material and methods

The size of sample belongs 212 patients, university students understood between the 18 to 35 years, students of the Career of Medicine, which were chosen across a sampling probabilistic to which a questionnaire was applied by specific questions on the possible factors of risk for migraine raised previously, by criteria of selection and definition of cases and controls, on the basis of all the bibliographical available and valid references to such an effect. The clinical examination fulfilled to identify the patients with migraine and those who do not present the disease.

Results

They will present the results in function to the objectives, variable of the questionnaire who evaluate the factors of risk and general precedents. The analysis of the information was realized in the statistical program STATA version 10 for his validation and later analysis. There adjusted a model of logistic regression considering all the possible candidates of the analysis univariado controlling for the covariables sex, consumption of medicines and Differentiation of migraine, for this the method used "stepwise" that evaluates the effect of the factors so much on having entered like on having gone out of the model. To evaluate the significant contribution of every factor to the model the statistician of Wald was used by value $p < 0.05$. There was evaluated the contribution of possible interactions and possible factors that cause confusion in the association. There was evaluated the goodness of fit and supposition of the model and finally the predictive capacity of the same one across the construction of the curve ROC.

Key words: *Migraine, Risk Factors*

INTRODUCCIÓN

La migraña es un trastorno neurológico caracterizado por ataques de cefalea; hipersensibilidad a los estímulos visuales, auditivos, olfatorios y cutáneos; náusea y vómitos. La mayoría de las personas con migraña tiene episodios de “migraña episódica” menos de 15 días de cefalea por mes. Sin embargo, un subgrupo de personas con migraña sufre “migraña crónica” definida como el desarrollo de al menos 15 días de cefalea/mes, incluyendo al menos 8 días por mes en los cuales la cefalea y los síntomas asociados corresponden a ataques de migraña completamente desarrollados.

Comúnmente, la migraña crónica se desarrolla después de un aumento de la frecuencia de las cefaleas a lo largo de meses o años, un proceso denominado “transformación de la migraña”. La migraña crónica es común, suele afectar a las personas durante sus años de vida más productivos, ocasiona grandes costos individuales y sociales y se asocia con numerosas comorbilidades. El tratamiento incluye la prevención de los desencadenantes de la migraña y la modificación de los factores de riesgo y la administración de fármacos o tratamientos no farmacológicos, tanto para prevenir como para abortar el episodio.

Epidemiología

Las estimaciones de prevalencia de migraña varían de acuerdo a cada país y población sociodemográfica estudiada, en general a nivel internacional se estima que existiría una prevalencia de 18% de mujeres y un 6% de varones que sufren de migraña ⁽¹⁾.

En un 25% de hogares hay algún miembro con migraña (todas cifras internacionales) ⁽¹⁻⁴⁾ de todos ellos, más del 80% van a sufrir empeoramiento funcional en el desarrollo de su actividad laboral, familiar o social. Más de la mitad tendrán una incapacidad severa, que les obligará a estar en la cama en alguna de sus crisis. Al menos un tercio de los migrañosos perderán un día de trabajo o de asistencia al colegio o UNIVERSIDAD, cada tres meses ^(1,4).

En nuestro medio, la tasa de prevalencia de migraña en estudiantes universitarios de la Carrera de Medicina de la UMSA es de 31%, de

este porcentaje representa el 64% en mujeres y 36% en varones ⁽⁵⁾

Los datos de Estados Unidos muestran que la prevalencia de la migraña crónica aumenta a lo largo de la adolescencia, tiene picos en la mediana edad y luego disminuye a partir de los 50 años. La prevalencia más elevada se observa en las mujeres de 18 a 49 años. En las muestras basadas en la población, la migraña crónica representa alrededor del 8% del total de los casos de migraña. La proporción de pacientes con migraña crónica aumenta ligeramente con la edad.

Factores de transformación y reversión

Anualmente, el 2,5% de las personas con migraña sufre la transformación a la migraña crónica. Los factores asociados común riesgo mayor de transformación son la obesidad, los ronquidos, los trastornos del sueño, la ingesta excesiva de café, las enfermedades psiquiátricas, la frecuencia elevada de cefaleas en la línea de base, el uso frecuente de fármacos que abortan la migraña, el sexo femenino, las co-morbilidades con dolor, el antecedente de lesión cefálica o del cuello y la presencia de alodinia cutánea. Los cambios de vida importantes, como el divorcio, el casamiento o los cambios de empleo, también aumentan el riesgo de transformación a la migraña crónica.

MATERIA Y MÉTODOS

El objetivo fue determinar si son factores de riesgo para migraña el tipo de alimentación cambios hormonales, aspectos psicológicos, el sueño y factores ambientales en los estudiantes universitarios de 18 a 35 años de edad en la altura de 3600 o 4100 m.s.n.m, pertenecientes a la Facultad de Medicina.

Para contestar la pregunta de investigación y cumplir con los objetivos para la identificación de factores de riesgo se realizó el diseño de CASOS Y CONTROLES,

La población son estudiantes universitarios comprendidos entre los 18 a 35 años, cursantes de tercero a quinto año de la Carrera de Medicina, los cuales fueron elegidos a través de un muestreo probabilístico de manera aleatoria y un tamaño de muestra calculado para casos y controles con una relación de 1:1, nivel de confianza de 95%

y un poder del 80%, esperando un odds ratio de 2, resultando 212 pacientes, (106 casos y 106 controles). El trabajo fue realizado en la Unidad de Epidemiología Clínica del IINSAD, UMSA.

Se aplicó un cuestionario para datos generales en el en el cuál se identifica las variables generales como edad, sexo, carrera, lugar de residencia, tiempo de inicio de la enfermedad, frecuencia, tipo de tratamiento que utiliza, atención por el especialista, etc. De esta manera se identifican a los pacientes con migraña y sin migraña

DEFINICIÓN DE CASOS

Caso será todo paciente que por definición presentará migraña caracterizada por dolor de cabeza intenso, pulsátil y generalmente unilateral, periódico con una frecuencia variable y una duración hasta de 72 horas, acompañada o precedida de aura (antes descritas) o sin aura y de síntomas tales como náuseas y/o vómitos, de acuerdo a los criterios de IHS (International headache Society) (1,5,6,7,8).

DEFINICIÓN DE CONTROLES

Son pacientes controles todos aquellos que no presenten cefalea migrañosa evaluada bajo los criterios diagnósticos de IHS.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN PARA CASOS

- Pacientes que acepten participar en el estudio.
- Sujetos entre 18 a 35 años de edad.
- Alumnos inscritos en la Carrera de Medicina de la Facultad de Medicina – UMSA
- Pacientes que tengan historia de por lo menos seis meses de migraña con o sin aura, de acuerdo a los criterios de IHS.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN PARA CONTROLES

- Pacientes sin antecedentes de cefalea migrañosa.
- Pacientes de 18 a 35 años de edad.
- Alumnos inscritos en las Carrera de Medicina – UMSA

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con evidencia clínica o por historia clínica de cefalea por enfermedad crónica o aguda diferente de migraña.

- Pacientes que no deseen participar en el estudio.
- Sujetos con antecedentes de otras patologías que puedan desencadenar cefaleas.

MEDICIONES

En todos los sujetos se aplicó el cuestionario con preguntas específicas sobre los posibles factores de riesgo para migraña planteados anteriormente, en base a todas las referencias bibliográficas disponibles y válidas para tal efecto.

Se realizó el examen clínico para identificar los pacientes con migraña y los que no presentan la enfermedad.

El análisis de los datos fue realizado en el programa estadístico STATA versión 10 para su validación y posterior análisis.

Aspectos Éticos:

Los aspectos éticos están respetados a través de la autonomía, beneficencia y autorización de las personas participantes, la confidencialidad y protección de los datos obtenidos en todo momento.

El desarrollo del proyecto en relación a los pacientes se realizó bajo estrictas normas de bioseguridad, en la elaboración de la historia clínica siguiendo los protocolos establecidos y validados.

RESULTADOS

El plan de análisis de los datos fue de acuerdo a la clasificación de las variables en cualitativas y cuantitativas. Se procedió al análisis descriptivo observando la distribución de acuerdo a las medidas específicas de la escala continua como medidas de tendencia central y dispersión: promedio, mediana, desviación estándar, intervalos de confianza del 95% ($IC_{95\%}$) y en variables cualitativas proporciones y/o porcentajes.

Para determinar si existe asociación con los factores de riesgo y migraña, se utiliza las medidas estadísticas específicas, como el Chi², T de Student y para ver la magnitud de asociación será obligatorio el uso de Odds Ratio y finalmente el estudio uni y multivariado a través de la Regresión Logística para poder identificar modificadores de efecto y posibles confundentes.

Se estudiaron 212 estudiantes universitarios de la Carrera de Medicina – UMSA, distribuidos en los distintos niveles, 5.6% segundo año, 9.5% tercero y 84.8% de quinto año, esta diferencia en la proporción es debida al grado de participación de los alumnos.

La distribución del sexo en general estuvo a predominio de varones en un 54% en relación a las mujeres en un 46%.

La edad promedio de la población estudiada fue de 24.3 años con un intervalo de confianza del 95% de (23.7a 24.7) ($IC_{95\%}$), SD 3.4 valor mínimo de 18 años y máximo de 43 años. En el grupo con Migraña la distribución estadística no tuvo ninguna diferencia con el promedio general de todo el grupo estudiando, mostrando una curva de distribución normal con un valor de ShapiroWilk de $p= 0.000$. La edad de inicio de la migraña en promedio es de 16.5 años, SD 5.3 con un

$IC_{95\%}$ (15.2 a 17.9). En relación a la frecuencia de presentación de migraña, es de 25,7 días con una SD 42 $IC_{95\%}$ (14.4 a 37.1). La duración de la migraña presenta 2.4 horas de promedio, con una SD de 4.3 y un $IC_{95\%}$ (1.3 a 3.5)

Los datos que se presentan en Cuadro N° 1 que corresponde a variables cualitativas, las cuales están mostrando su distribución en la población que presenta la patología de estudio, dando la frecuencia de presentación y el porcentaje, siendo el n (tamaño de la muestra) en el grupo de migraña de 66 sujetos (31%). Estos datos mostraron asociación significativa en todos los casos a excepción de la variable de consumo de alcohol, que significa ser indistinta en relación a su asociación con la enfermedad. Todo este análisis de asociación se realizó utilizando la medida estadística de Chi2 que corresponde utilizar por ser variables cualitativas de tipo dicotómicas.

Cuadro N° 1
Características clínicas y demográficas en pacientes con migraña

VARIABLE		FRECUENCIA	PORCENTAJE	Chi2 (Valorp)
Sexo	Varón	24	36%	0.000
	Mujer	42	64	
Consumo de alcohol	Sí	36	55%	0.000
	No	30	45	
Consulta Médica	Sí	32	48%	0.000
	No	34	52	
Escotomas	Sí	43	65%	0.000
	No	23	35	
Parestesias	Sí	26	39%	0.000
	No	40	61	
Cambio de ánimo	Sí	60	90%	0.000
	No	6	9	
Bostezos	Sí	39	59%	0.000
	No	27	41	
Hipersensibilidad a estímulos	Sí	53	80%	0.000
	No	13	20	
Dificultad en concentrarse	Sí	62	94%	0.000
	No	4	6	
Alteración en conducta alimentaria	Sí	45	68%	0.000
	No	21	32	

Fuente: Elaboración propia (resultados del estudio)

Para la evaluación de los posibles factores de riesgo de migraña en adolescentes y explorar posibles celdas con valor cero en las tablas de contingencia, se realizó un análisis univariado en base al estadístico χ^2 de Pearson y ajuste de modelos de regresión logística univariada para evaluar la fuerza de la asociación encontrada. Se consideró una asociación estadísticamente significativa con un valor $p < 0.05$ y factores candidatos para ingresar al modelo multivariado con valor $p < 0.1$.

Se ajustó un modelo de regresión logística considerando todos los posibles candidatos del análisis univariado controlando por las covariables sexo, consumo de medicamentos y diferenciación de migraña, para esto se usó el método "stepwise" que evalúa el efecto de los factores tanto al entrar como al salir del modelo. Para evaluar el aporte significativo de cada factor al modelo se usó el estadístico de Wald con valor $p < 0.05$. Se evaluó el aporte de posibles interacciones y posibles factores que causen confusión en la asociación. Se evaluó la bondad de ajuste y supuesto del modelo y finalmente la capacidad predictiva del mismo a través de la construcción de la curva ROC. En el cuadro siguiente se muestra los resultados del análisis univariado.

Cuadro N° 2. Análisis Univariado

Variable	OR	IC 95%	Valor p
Tensión emocional	48.8	20.4, 116.7	<0.001
Ayuno	22	8.4, 57.8	<0.001
No Dormir	23.8	10.6, 53.6	<0.001
Alimentos			
Chocolate	18.4	4.2, 79.5	<0.001
Mantequilla	28.3	3.7, 214.2	<0.001
Carne de cerdo	18.4	4.2, 79.5	<0.001
Cebolla	17.5	2.3, 135.6	0.006
Alcohol	70.6	9.5, 524.3	<0.001
Factores ambientales	57.4	22.8, 144.5	<0.001
Consumo de fármacos	12.0	1.5, 95.6	0.019
Altura	0.7	0.3, 1.4	0.291
Menstruación*	18.4	2.4, 141.8	0.005

*Corresponde sólo a mujeres, n=85

Los factores: Comida China, Cordero y Embutidos, presentaron celda con valores igual a cero en sus correspondientes tablas de contingencia. Dado que este hecho causan problemas número en el modelo poniendo el riesgo la confiabilidad de los otros parámetros estimado, no fueron incluidas en la construcción del modelo. Sin embargo, estas pueden ser expresadas en probabilidades.

Una de las variables no asociadas, valor $p \geq 0.291$ es la ALTURA, más bien se comporta como protectora y no de riesgo.

En la Cuadro N° 3 se muestra los resultados del ajuste del modelo logístico multivariado. Ninguna interacción aportó de manera significativa al modelo.

Cuadro N° 3. Factores de riesgo de migraña controlando por sexo, medicamentos y diferenciación de migraña: Modelo 1 de regresión logística multivariado

OR	IC 95%	Valor p	
Chocolate	7.5	1.4, 40.3	0.018
No Dormir	4.6	1.6, 13.3	0.005
Ayuno	6.9	2.0, 23.4	0.002
Alcohol	25.8	2.6, 257.8	0.006
Sexo	1.8	0.9, 3.7	0.121
Medicamentos	2.2	1.0, 5.1	0.049
Dif. Migraña	3.4	1.1, 10.6	0.031

N = 238 LR $\chi^2(7) = 144.48$
 Prob> $\chi^2 = <0.001$ Log likelihood = -92.43

En la Cuadro N° 4 se despliegan la bondad de ajuste del modelo, sus supuestos y además de su poder predicativo.

Cuadro N° 4. Propiedades del modelo 1

Bondad de ajuste	
Razón de verosimilitud	LR $\chi^2(5) = 186.19$ $p < 0.001$
AIC	0.84
Errores de especificación	
Predichos	$z = 7.36$ $p < 0.001$
Predichos ²	$z = -1.79$ $p = 0.074$
Multilinealidad	
VIF	1.37
Tolerancia	> 0.5
Capacidad predictiva	
Área bajo la curva ROC	0.89
AIC: Criterio de información de Akaike VIF: Factor de inflación de la varianza	

La prueba de razón de verosimilitud estadísticamente significativo y el valor AIC pequeño, refleja un buen ajuste del modelo, es decir que ninguno de los OR estimados podría ser 1 o nulo. El error de especificación se refiere al hecho de haber omitido en el modelo algún factor importante; valores predicho estadísticamente significativos indican que todos los factores incluidos en el modelo son relevantes y los predicho al cuadrado no significativos indican que no se ha omitido ningún factor que aporte significativamente al modelo. Un valor VIF pequeño y tolerancia cercana a uno, indican que no existe una relación lineal entre factores, por el mismo motivo ninguna interacción resultó significativa. Finalmente, la alta sensibilidad y especificidad del modelo indican un buen poder predictivo y precisión de sus parámetros estimados.

Los factores: tensión y factores ambientales, si bien aportan significativamente al modelo, éstos tienen un efecto contundente en la estimación de los OR de los otros factores. Por tal motivo, se ajusta otro modelo que considera estos factores controlando por las mismas covariables. Cuadro N° 4

Cuadro N° 4. Factores de riesgo de migraña controlando por sexo, medicamentos y diferenciación de migraña: Modelo 2 de regresión logístico multivariado

	OR	IC 95%	Valor p
Tensión	14.9	5.4 , 41.1	<0.001
Factores Ambientales	20.8	6.9 , 63.1	<0.001
Sexo	2.2	0.9 , 5.3	0.070
Medicamentos	2.3	0.9 , 6.0	0.076
Dif. Migraña	3.3	0.8 , 13.2	0.090
n = 238 LR chi2(7) = 186.19 Prob> chi2 = <0.001 Log likelihood = -71.57			

En la Cuadro N° 5 se muestran las propiedades del segundo modelos, bajo misma interpretación que el anterior.

Cuadro N° 5. Propiedades del modelo 2

Bondad de ajuste	
Razón de verosimilitud	LR chi2(5)= 186.19 p < 0.001
AIC	0.65
Errores de especificación	
Predichos	z = 8.01 p < 0.001

Predichos2	z = -0.31 p = 0.759
Multicolinealidad	
VIF	1.9
Tolerancia	> 0.5
Capacidad predictiva	
Área bajo la curva ROC	0.93
AIC: Criterio de información de Akaike VIF: Factor de inflación de la varianza	

DISCUSIÓN

Los factores identificados en esta investigación, están relacionados a los que se encuentran en la literatura⁽⁶⁾, identificando como los alimentos (chocolate, lácteos), bebidas alcohólicas, modificaciones del estilo de vida (estrés, alteraciones del ciclo sueño-vigilia, ejercicios extenuantes), trastornos del ánimo (ansiedad, depresión), cambios climáticos (exposición a luz intensa y calor excesivo) y cambios hormonales. Importante conocer que existe la denominada migraña menstrual (que empieza exclusivamente durante el tiempo que media entre los días inmediatamente anteriores y el segundo día de la menstruación), aspecto demostrado por la asociación estadísticamente significativa.^(9,10)

Los Factores dietéticos: entre ellos se incluye el alcohol, la cafeína, el chocolate, edulcorantes artificiales (sacarina, aspartato), el glutamato (sal que se usa como potenciadora del sabor), cítricos o alimentos que contienen tiramina (el queso curado, las nueces, el yogur, algunos pescados, la salsa de soja, los plátanos, la palta, el vino tinto, etcétera), son factores predisponentes a desarrollar migraña en el grupo estudiado^(2,4,8)

Es interesante en este tipo de diseño realizar un estudio estadístico más profundo considerando el análisis multivariado y regresión logística, que permite identificar los factores de riesgo como modificadores de efecto y los factores contundentes. Este estudio tiene el privilegio de demostrar este análisis como se puede ver en los cuadros 2, 3 y 4. Este resultado muestra que todos los factores identificados a través de la medición de odds ratio y los ajustes de modelos, se comportan como factores de riesgo, identificando como factores indiferentes o no

asociados a la enfermedad, el consumo de algunos alimentos como cebolla, cerdo y otros que no son consumidos habitualmente como salsas barbacoa y otras similares.⁽¹⁰⁾

Los resultados permiten rechazar la hipótesis nula y aceptar la alternativa en razón a que son modificadores de efecto los factores propuestos en esta investigación. Se comparan nuestros resultados con estudios realizados por otros autores en diferentes países mostrando factores de riesgo para migraña en sus variedades episódica y crónica, con la variedad de no haber incluido el consumo de medicamentos y otras medidas analgésicas.⁽¹²⁾

La jaqueca o migraña es un factor de riesgo relacionado con accidentes cerebrovasculares. El riesgo es mayor en personas que tienen migrañas que se producen con aura. Las personas con migrañas deben evitar otros factores de riesgo para el accidente cerebrovascular, como fumar, tomar píldoras anticonceptivas y consumir alimentos conocidos como los que se demostraron en este estudio que puedan ser riesgo importante para un accidente cerebrovascular fatal.^(11,12)

En conclusión, los factores de riesgo estudiados, en la población universitaria comprendida entre 18 a 35 años de la ciudad de La Paz, son riesgo para desarrollar migraña.

REFERENCIAS

1. Yusta I.A, Sanchez-Migallon JM., Pascual FH, Vazquez MJM. Migraña. Estatus migrañoso. Variantes migrañosas. *Medicine (Madrid)* 2003; 8 (93):5021-32
2. Pacual J. Migraña: diagnóstico y tratamiento *MedClin (Barc)* 2001; 116: 550-55
3. Lainez JM. Migraña y calidad de vida. *Neurología* 1998; 13(Supl2): 1-8
4. Millan-Guerrero R., Pineda-Lucatero AG., Pacheco-Carrasco MF. Migraña. Una revisión de la fisiopatogenia y alternativa terapéutica futura. *GacMédMéx* 2003 Vol.139 N°4.
5. Navia MP, Farah J, Yaksic N, Arce C, Rivera M. Factores asociados a migraña en estudiantes universitarios de 18 a 35 años. *Rev Cuadernos Hospital de Clinicas* 2006, Vol. 51 (2); 41 -51
6. Francisco J. Carod-Artal, Pablo Irimia, David Ezpeleta. Migraña crónica: definición, epidemiología, factores de riesgo y tratamiento. *RevNeurol* 2012; 54 (10): 629-637
7. Cano-Garcia FJ, Rodriguez-Franco L. Validez de los criterios de la Sociedad Internacional de Cefaleas y de sus propuestas de modificación de 2002 en el diagnóstico de migraña y cefalea tensional. *Rev. Neurol* 2003; 36(8): 710-14
8. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine-Current Understanding and treatment. *N Engl J Med*, 2002 Vol. 346 N°4:257-70
9. Ramos RR, Lopez RM, Perez Montoya E, Ramirez SE. Tratamiento profiláctico de la migraña con valproato de magnesio y su relación con los niveles plasmáticos. *Rev. Méd Hospital General Méx* 2002; 65 (2): 75-82
10. Bruegel C. Un paso por delante de la migraña. *Emergencia-Nursery* 2004; Vol. 22 (5): 22-24
11. Stewart WF, Lipton RB, Kolodner K, Liberman J, Sawyer J. Reliability of the migraine disability Assessment score in a population-based sample of headache sufferers. *Cephalalgia* 1999; 107-14
12. Aycardi F, Reynales H, Valencia D. Migraña: implicaciones laborales, discapacidad y solicitud de servicios de salud en Colombia. *RevNeurol* 2001; 32 (11): 1001-05