

Actualización sobre la comorbilidad migraña-depresión

Gustavo A. Díaz-Silva¹  , Andrés F. Alzate-Arbeláez¹ , María I. Valencia-Osorio¹ ,
Miguel Orozco-Vanegas¹ , Pablo Domínguez-Ruiz¹ 

Resumen

Introducción: la migraña y el trastorno depresivo son patologías altamente prevalentes e incapacitantes, las cuales presentan relaciones bidireccionales de comorbilidad. En la literatura se han descrito factores de riesgo y mecanismos fisiopatológicos comunes para ambas enfermedades, así como asociaciones entre estas y su presentación clínica.

Métodos: el presente texto es una revisión narrativa de la literatura. La búsqueda del material bibliográfico se hizo mediante distintas bases de datos especializadas en el área de la salud.

Resultados: algunos factores de riesgo están asociados con ambas patologías, y ambas comparten factores patogénicos, incluidos cambios funcionales, estructurales, genéticos, epigenéticos y hormonales, entre otros. Varios de los tratamientos preventivos que han demostrado eficacia en el tratamiento de la migraña son medicamentos o medidas con efecto antidepresivo.

Discusión: si se consideran las asociaciones y los factores comunes descritos en la literatura, se hace evidente que en el enfoque de pacientes diagnosticados con alguna de estas patologías es necesario tener en cuenta una posible comorbilidad entre migraña y depresión.

Conclusión: es importante promover el tamizaje de estas dos condiciones en pacientes diagnosticados con alguna de ellas, pues esto puede tener implicaciones terapéuticas e impacto en la calidad de vida.

Palabras clave: migraña, depresión, comorbilidad, serotonina, salud mental, dolor crónico.

¹ Universidad CES, Medellín, Colombia

Correspondencia/Correspondence

Gustavo A. Díaz Silva, Calle 10A # 22-04, Facultad de Medicina, Universidad CES, Medellín, Colombia.

Correo-e: diazsilvaneurologia@gmail.com

Historia del artículo

Recepción: 8 de abril, 2022

Evaluación: 21 de octubre, 2023

Aceptación: 14 de noviembre, 2023

Publicación: 5 de diciembre, 2023

Citación: Salgado-Montiel L, Díaz-Silva GA, Alzate-Arbeláez AF, Valencia-Osorio MI, Orozco-Vanegas M, Domínguez-Ruiz P. Actualización sobre la comorbilidad migraña-depresión. Acta Neurol Colomb. 2023;39(4):e808. <https://doi.org/10.22379/anc.v39i4.808>

Update on migraine-depression comorbidity

Abstract

Introduction: Migraine and depressive disorder are highly prevalent and disabling pathologies, which present bidirectional relationships of comorbidity. Common risk factors and pathophysiological mechanisms for both diseases have been described in the literature, as well as associations between them and their clinical presentation.

Methods: This text is a narrative literature review. The bibliographical material was found through different databases specialized in health sciences.

Results: Some risk factors are associated with both pathologies, and both share pathogenic factors, including functional, structural, genetic, epigenetic, hormonal changes, among others. Several of the preventive treatments that have shown efficacy in the treatment of migraine are medications or measures with an antidepressant effect.

Discussion: Considering the associations and common factors described in the literature, it becomes evident that in the approach to patients diagnosed with any of these pathologies, it may be beneficial to consider a possible migraine-depression comorbidity.

Conclusion: It is important to promote the screening of these two patients diagnosed with some, since it can have therapeutic implications and impact on quality of life.

Keywords: Migraine, Depression, Comorbidity, Serotonin, Mental Health, Chronic Pain.



Introducción

La migraña es un trastorno neurológico complejo y multifactorial que involucra la alteración en el funcionamiento de múltiples redes y sistemas neurales y vasculares, y se relaciona con factores genéticos, hormonales, ambientales, dietéticos, del sueño y psicológicos (1). Desde el punto de vista clínico, se caracteriza por ataques de cefalea, habitualmente hemicraneales, de 4 a 72 horas de duración, y que pueden estar acompañados de otros síntomas como náusea, vómito, fotofobia, fonofobia y osmofobia (1). De acuerdo con la presentación de auras, la migraña se puede clasificar como migraña con o sin aura, y según la frecuencia de los episodios de dolor, se puede dividir en migraña episódica y crónica (1,2). Por otro lado, el trastorno depresivo mayor (TDM) también se asocia con múltiples factores bioconductuales, y clínicamente se caracteriza por un periodo de al menos dos semanas de ánimo depresivo o irritable, anhedonia, y otros síntomas emocionales y físicos asociados (3). Tanto la migraña como la depresión son enfermedades de interés en salud pública debido a su alta prevalencia y comorbilidad, así como al gran impacto sobre la salud de los individuos y sobre el sistema de seguridad social (4).

En cuanto a la comorbilidad de la migraña, destacan enfermedades psiquiátricas, neurológicas, vasculares y sistémicas, y entre las comorbilidades psiquiátricas, el trastorno depresivo mayor y la ansiedad son las más frecuentes (4). La relación entre migraña y depresión es compleja y bidireccional; se explica por una base neurobiológica y genética común que lleva múltiples implicaciones clínicas, terapéuticas y de pronóstico (4,5).

Epidemiología

En el Global Burden of Disease, la migraña y la depresión hacen parte de las cinco causas principales de años vividos con discapacidad (YLDs, por sus siglas inglés), con 45,1 millones de YLDs para la migraña y 34,1 millones de YLDs para la depresión (6). La presencia de migraña tiene una asociación significativa con el desarrollo del TDM, según diferentes estudios, con un OR entre 2 y 5,8 (4,5). Así mismo, pacientes con diagnóstico de depresión tienen 3 veces más riesgo de desarrollar migraña (3,4). Para Colombia, se reporta una prevalencia de migraña de 13,8% en mujeres, y 4,8% en hombres, mientras que uno de cada veinte colombianos presenta un tras-

torno del ánimo (7,8). De acuerdo con un informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el 4,7% de los colombianos padecen depresión, una prevalencia ligeramente mayor al promedio mundial estimado en el 4,4%, aunque menor que la reportada en otros países de Latinoamérica (8). Se estima que la depresión es 1,5 veces más común entre las mujeres que en los hombres (8). Jette et al. determinaron las características sociodemográficas de pacientes con comorbilidad migraña-depresión (9). En este estudio se encontró mayor prevalencia de la comorbilidad en mujeres (9% vs. 7,4%), en población con edades entre 15 y 44 años, y en personas en estado marital clasificado como viudez/separado(a)/divorciado(a), residencia en área urbana y estado socioeconómico medio a bajo (9). Una preocupación adicional es que la prevalencia de la depresión en el mundo tiene una tendencia creciente, lo que implica que las comorbilidades asociadas con esta, como la migraña, también podrían ir en aumento.

En el 2020, la pandemia de covid-19 llevó a la toma de medidas para evitar el contagio y la propagación del virus, entre las cuales estuvo el confinamiento durante meses. Lo anterior, sumado a la incertidumbre sobre la evolución de la pandemia, el impacto económico secundario y otros factores adicionales, produjo consecuencias negativas en la población, entre las cuales destacó el empeoramiento de la salud mental y el deterioro en el control de enfermedades como la migraña (10). Reyes-Álvarez et al. encontraron que el 48,6% de los pacientes con migraña tuvieron un deterioro en sus síntomas, mientras que el 15,6% mejoraron (11).

Fisiopatología de la comorbilidad migraña-depresión

Las diferentes fases de los ataques de migraña se caracterizan por un estado de hiperexcitabilidad neuronal y cambios cerebrales funcionales y estructurales (12). El TDM es una patología multifactorial, en la cual influyen factores biológicos, psicológicos y sociales (13). A continuación, se describirán los modelos fisiopatológicos que comparten estas patologías.

Cambios en la función cerebral

En pacientes con migraña y depresión se han descrito cambios funcionales en estructuras como el tálamo y en circuitos encargados de la transmisión e

interpretación del dolor y del estado de ánimo (5). Adicionalmente, se ha encontrado que estas regiones presentan disminución del volumen cerebral, en comparación con los pacientes que sufren solo una de estas enfermedades o que no sufren ninguna (14).

Por otro lado, la red neuronal por defecto (RNPD) es un circuito cerebral que normalmente se encuentra activo cuando el cerebro está en reposo, y se inactiva para realizar una tarea concreta (15). En los pacientes con depresión, dicha inhibición se logra de manera parcial durante los períodos de actividad, y esta se ha asociado con una mayor rumiación del pensamiento en el TDM (16,17); los pacientes con migraña presentan hiperactividad de la RNPD en zonas cerebrales asociadas al dolor, como el tálamo y la ínsula (5).

Cambios en neurotransmisores

Dentro de las teorías que abarcan la patogénesis de la comorbilidad migraña-depresión, el desbalance en la homeostasis de las monoaminas, especialmente la serotonina (5-HT), desempeña un papel importante (18). Las dos enfermedades responden a tratamientos con un blanco terapéutico similar (5,18).

La teoría monoaminérgica, también una de las bases fisiopatológicas del TDM, comprende niveles de serotonina disminuidos, de manera similar a la migraña, en la cual se registran niveles bajos de 5-HT entre los episodios de cefalea (5,18). Se han encontrado niveles deficientes de triptófano, precursor de la serotonina, lo que posiblemente favorece la despolarización cortical propagada, como también la aparición de alodinia en las vías trigémino-vasculares (17,18).

Genética

Se ha descrito que del total de los genes involucrados en migraña y depresión, al menos el 20% se asocia con ambos trastornos (6). La mayoría de estos genes están involucrados en la comunicación neural y con los receptores serotoninérgicos, dopaminérgicos y gabaérgicos (6,19). Un ejemplo son los polimorfismos funcionalmente menos activos del gen codificador para el transportador de serotonina (SLC6A4), presentes en casos de depresión, ansiedad y migraña (19). También se han descrito mutaciones en el gen CNR1 del sistema endocannabinoide, involucrado en procesos de placer, cuya mutación parece incrementar la susceptibilidad al dolor (17-19).

Recientemente, se ha propuesto que alteraciones del sistema dopaminérgico, como mutaciones en los receptores D2 presinápticos, alteran la recaptación y liberación de la dopamina, lo que favorece la aparición de síntomas de migraña y depresión (17-19).

Rol de las hormonas sexuales

Los estrógenos aumentan la producción y disminuyen la recaptación de serotonina (20). Se ha identificado que el posparto y la fase lútea tardía del ciclo menstrual son los períodos en que las mujeres en edad fértil presentan más riesgo de sufrir episodios depresivos o migrañosos. Estos períodos se caracterizan por un declive estrogénico, con subsecuente baja de los sistemas serotoninérgicos y gabaérgicos, lo que induce un estado de hiperexcitabilidad neuronal (20). Dichas caídas estrogénicas hacen que el cerebro sea transitoriamente más sensible a los estímulos y que se desencadenen fenómenos de despolarización cortical propagada con mínimos estímulos, mientras que cambios en el sistema monoaminérgico desencadenan o exacerbar las manifestaciones relacionadas con depresión (21).

Rol del ambiente y estrés

Algunos estudios han reportado que el estrés crónico es la mayor causa de TDM y una causa importante de dolor crónico, y han llegado a la conclusión de que la presencia de una puede actuar como factor de riesgo para la otra (5,22).

El estrés se ha descrito como factor de riesgo de migraña, e influye en su magnitud, duración y cronificación (21,22). Adicionalmente, estos pacientes presentan hipersensibilidad al estrés tras enfrentar situaciones emocionales, debido a la respuesta mal adaptativa generada tras la activación crónica del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (20-22).

Características clínicas de la comorbilidad entre TDM y migraña

Algunos autores han propuesto un modelo neurolímbico de la migraña que explica la influencia y la interacción entre la migraña y el TDM (23,24). En general, se ha observado una mayor prevalencia de síntomas depresivos y ansiosos en personas con migraña que en la población general (25,26).

El TDM se caracteriza por síntomas emocionales y físicos. Entre los síntomas emocionales destacan el ánimo depresivo, la anhedonia y la desesperanza, mientras que los síntomas físicos incluyen la alteración del apetito (aumento y disminución), la fatiga y las alteraciones del sueño (13,25,26). Entre estas manifestaciones, las características clásicas son los síntomas emocionales; sin embargo, Peres et al. encontraron que las puntuaciones más altas en pacientes con depresión y migraña son las que evalúan los síntomas físicos más que los emocionales (25). Un síntoma adicional que también destacó en los pacientes con migraña fue la irritabilidad (25). De forma inversa, los autores afirman que es poco probable que un paciente con un ataque de migraña no experimente fatiga, cambios del apetito, problemas para dormir, falta de concentración o falta de placer, y es menos común que se presente con ánimo depresivo, baja autoestima o pensamientos de muerte (25). En cuanto a la depresión, cuando esta se expresa de manera comórbida con migraña, existe incremento del riesgo de ideación e intento suicida (OR 1,31, IC 95% 1,10-1,55) (26). Peres et al. también destacan que el diagnóstico de TDM implica una evaluación clínica completa y escalas, y no solo la aplicación de criterios (25).

A su vez, los pacientes con migraña y que presentan TDM pueden exhibir características clínicas un poco diferentes a aquellos sin la comorbilidad. De este modo, se ha observado que en pacientes con migraña y TDM, es más frecuente el patrón crónico del dolor, mayor número de días con dolor, así como mayor refractariedad a las terapias, menor adherencia a los tratamientos y mayor número de desencadenantes y de alodinia ictal (27,28). Además, la migraña con aura y la migraña crónica se han asociado con mayor riesgo de desarrollar TDM (29-31). Oedegaard et al. reportaron mayor riesgo de depresión en mujeres con migraña con aura (OR 2,24, IC 95% 1,57-3,18) en comparación con mujeres con migraña sin aura (OR 1,30, IC 95% 1,06-1,61) (29). En cuanto a la asociación entre migraña crónica y TDM, Tietjen et al. reportaron un incremento de 4 veces el riesgo de presentar TDM en pacientes con migraña crónica, en comparación con aquellos con migraña episódica (OR 4,4, IC 95% 2,9-6,5) (30). Resultados similares fueron descrito por Buse et al., quienes encontraron que los pacientes con migraña crónica —en comparación con los pacientes con migraña episódica— tenían niveles más bajos de ingresos familiares, menos posibilidad de obtener empleos de tiempo completo,

y mayor probabilidad de tener discapacidad ocupacional, así como mayor riesgo de sufrir depresión, ansiedad u otro dolor crónico (31). Por último, con independencia del tipo de cefalea, la depresión ha demostrado ser un factor asociado con alodinia pericraneal, que es un indicador de sensibilización central (32).

Tratamiento

El tratamiento agudo de migraña es similar en pacientes con depresión y en aquellos sin depresión (1,4,12). Sin embargo, en cuanto al tratamiento profiláctico, se deben tener en cuenta algunos factores, tales como el diagnóstico de migraña episódica o crónica, las enfermedades comórbidas y otros aspectos individuales del paciente (4,12). El objetivo de la profilaxis es disminuir, al menos en un 50%, la frecuencia de los episodios, y en caso de comorbilidad con depresión, es preferible utilizar un tratamiento efectivo para ambas enfermedades y evitar medicamentos que empeoren alguna de estas (4,12). En el contexto de esta comorbilidad, medicamentos profilácticos de elección incluyen los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (4,12,33). Los inhibidores de la recaptación de la serotonina tienen menor grado de evidencia, pero también se usan en la práctica clínica (33). En la tabla 1 se pueden apreciar algunas características de antidepresivos usados como preventivos de migraña (tabla 1) (34).

La amitriptilina ha demostrado una eficacia comparable con el topiramato y significativamente superior al placebo en la profilaxis de migraña (35). Es necesario destacar que el tratamiento siempre debe iniciar con dosis bajas, e ir titulando lentamente hasta lograr un beneficio terapéutico, dosis terapéuticas o tolerancia máxima. Entre las contraindicaciones absolutas de los antidepresivos tricíclicos se encuentran la falla cardiaca, el glaucoma y la hiperplasia prostática (34,35). Medicamentos como el topiramato y el metoprolol, así como bloqueadores de canales de calcio como la flunarizina se deben evitar en pacientes con depresión (34,35).

Adicionalmente, en algunos estudios se ha encontrado una mejoría significativa y sostenida de la depresión en pacientes que usan toxina botulínica en región glabellar (36). Se presume que este efecto podría ser mediado por la interrupción del asa de retroalimentación propioceptiva desde la musculatura

Tabla 1. Antidepresivos usados como preventivos de migraña

Medicamento y rango de dosis	Nivel de evidencia	Efectos secundarios	Notas complementarias
Amitriptilina 25-50 mg día (12,5-100 mg)	B	Sedación, ganancia de peso, boca seca, retención urinaria, constipación	La tolerabilidad mejora al iniciar con dosis bajas, y titular lentamente; considerar en pacientes con insomnio, dolor neuropático, cefalea mixta (migraña + cefalea tensional)
Fluoxetina 20-40 mg día	U	Diarrea, náuseas, astenia, insomnio, rinitis	Puede empeorar la cefalea en algunos pacientes
Venlafaxina 3,5-150 mg día	B	Hipertensión, sudoración, pérdida de peso, náuseas, boca seca, astenia, insomnio, disfunción sexual, síndrome de abstinencia	Es el IRSN con mejor evidencia; a menudo usado para el tratamiento de los calores en la menopausia; puede causar cefalea en algunos pacientes; es poco probable la ganancia de peso
Duloxetina 30-120 mg día	N/A	Náuseas	Puede tener menos efectos secundarios que la venlafaxina; es poco probable la ganancia de peso

Fuente: adaptada de Burch (34).

facial hacia regiones centrales, incluyendo regiones límbicas (36-38). De este modo, la aplicación de toxina botulínica en estos músculos no sólo tendría un efecto estético, sino también de bienestar emocional. Boudreau et al. encontraron una mejoría en la gravedad de los síntomas depresivos medidos por el inventario de depresión de Beck (BDI-II) después de 12-24 semanas (38). En un estudio en 359 pacientes, hubo una mejoría en los síntomas depresivos medidos mediante la escala del cuestionario de salud del paciente PHQ-9, y la mejoría de estos síntomas se correlacionó con la reducción del dolor de cabeza (39). Por otra parte, el uso de anticuerpos monoclonales contra el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) también ha mostrado un efecto beneficioso sobre los síntomas depresivos, aunque la evidencia es menos robusta (40). Adicionalmente, se ha demostrado un incremento en la eficacia de la terapia farmacológica al combinarse con estrategias no farmacológicas, como ejercicio aeróbico regular, terapia cognitivo-conductual, biofeedback, entre otras (41).

Pronóstico y tamizaje

Diversos estudios han demostrado que el grado de discapacidad y afectación en la calidad de vida es mayor en pacientes con comorbilidad migraña-de-

presión (42). Factores como la migraña crónica, el sexo femenino, la cefalea intensa y las náuseas se asocian con una menor calidad de vida. Esto se reflejó en el estudio realizado por Canuet et al., el cual utilizó el cuestionario de evaluación de la calidad de vida con cefalea (HANA) (43).

Por otro lado, la concomitancia de estas enfermedades reduce la respuesta terapéutica (3,44). Lo anterior podría estar asociado con disminución del umbral del dolor debido a los síntomas depresivos y un mayor uso de analgésicos, lo que representa un riesgo para desarrollar cefalea por sobreuso de analgésicos, así como cronificación de la migraña (31,44). Debido al estigma social que sufren dichos pacientes, la participación social y la autoestima se ven afectados, así como la adherencia al tratamiento (45,46).

Por lo referido, se recomienda tamizar a estos individuos, utilizando diferentes escalas validadas (44-46). La escala del cuestionario de salud del paciente (PHQ9) es una herramienta de evaluación utilizada para detectar y evaluar la gravedad de los síntomas de depresión en adultos (46). Su diseño se basa en los criterios del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM IV), y ha sido ampliamente validado. En general, la escala tiene dos componentes: evalúa síntomas y deterioro funcional,

y consta de nueve preguntas para evaluar los síntomas de depresión experimentados durante las dos últimas semanas. Algunas de sus medidas incluyen síntomas como tristeza, anhedonia, insomnio, fatiga, pensamientos de muerte y suicidio. La puntuación total de la escala va de 0 a 27, y se considera que una puntuación mayor representa una mayor gravedad de los síntomas depresivos (13, 46). Amoozegar et al. hicieron un estudio para evaluar el funcionamiento de las escalas PHQ-9 y HADS como herramientas de detección de depresión en pacientes con migraña. En el punto de corte tradicional de 10, el PHQ9 demostró una sensibilidad de 82% y una especificidad de 79,9% (47).

Contribución de los autores. Gustavo A. Díaz Silva: administración del proyecto, supervisión, visualización, escritura (revisión y edición); Andrés F. Alzate Arbeláez: conceptualización, curaduría de datos, metodología, escritura (bo-

rrador original); María I. Valencia Osorio: conceptualización, curaduría de datos, metodología, escritura (borrador original); Miguel Orozco Vanegas: conceptualización, curaduría de datos, metodología, escritura (borrador original); Pablo Domínguez Ruiz: conceptualización, curaduría de datos, metodología, escritura (borrador original).

Implicaciones éticas. No existieron intervenciones más allá de revisión de la literatura que se constituyan un dilema ético.

Financiación. No existieron fuentes de financiamiento externas para la realización del presente trabajo.

Conflictos de interés. Ninguno de los autores declara conflictos de interés.

Referencias

1. Ferrari MD, Goadsby PJ, Burstein R, Kurth T, Ayata C, Charles A, et al. Migraine. *Nat Rev Dis Primers*. 2022;8(1):2. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00328-4>
2. Gobel H. 1. Migraine [Internet]. ICHD-3 The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition [citado 10 de junio de 2020]. Disponible en: <https://ichd-3.org/1-migraine/>
3. Monroe SM, Harkness KL. Major depression and its recurrences: life course matters. *Annu Rev Clin Psychol*. 2022;18:329-57. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-072220-021440>
4. Amoozegar F. Depression comorbidity in migraine. *Int Rev Psychiatry*. 2017;29(5):504-15. <https://doi.org/10.1080/09540261.2017.1326882>
5. Zhang Q, Shao A, Jiang Z, Tsai H, Liu W. The exploration of mechanisms of comorbidity between migraine and depression. *J Cell Mol Med*. 2019;23(7):4505-13. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14390>
6. Global burden of disease visualisations: Compare [Internet]. [citado 22 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.thelancet.com/lancet/visualisations/gbd-compare>
7. Silva Sieger FA, Zarruk Serrano JG, Silva Camargo S, Camacho P, Díaz Silva GA, Díaz Quijano FA, et al. Influence of anxiety and depression on migraine-related disability. *Acta Neurol Colomb* 2012;28(4):194-201.
8. Gómez-Restrepo C, Tamayo Martínez N, Bohórquez A, Rondón M, Medina Rico M, Rengifo H, et al. Trastornos depresivos y de ansiedad y factores asociados en la población adulta colombiana, Encuesta Nacional de Salud Mental 2015. *Rev Colomb Psiquiatr*. 2016;45(S1):58-67. <https://doi.org/10.1016/j.rcp.2016.04.009>
9. Jette N, Patten S, Williams J, Becker W, Wiebe S. Comorbidity of migraine and psychiatric disorders-A national population-based study. *Headache J Head Face Pain*. 2008;48(4):501-16. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2007.00993.x>
10. Angus-Leppan H, Guiloff AE, Benson K, Guiloff RJ. Navigating migraine care through the covid-19 pandemic: an update. *J Neurol*. 2021;268(11):4388-95. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10610-w>
11. Reyes-Alvarez MT, Bancalari E, Santana Vargas AD, Velez K, Rodríguez-Leyva I, Marfil A, Miranda S, Zegarra-Valdivia JA. Impact of covid-19 pandemic lockdown on migraine patients in Latin America. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(4):3598. <https://doi.org/10.3390/ijerph20043598>
12. Charles A. The pathophysiology of migraine: implications for clinical management. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):174-82. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30435-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30435-0)

13. Malhi GS, Mann JJ. Depression. *The Lancet*. 2018;392(10161):2299–312. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31948-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31948-2)
14. Gudmundsson LS, Scher AI, Sigurdsson S, Geerlings MI, Vidal J-S, Eiriksdottir G, et al. Migraine, depression, and brain volume. *Neurology*. 2013;80(23):2138–44. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318295d69e>
15. Ma M, Zhang J, Chen N, Guo J, Zhang Y, He L. Exploration of intrinsic brain activity in migraine with and without comorbid depression. *J Headache Pain*. 2018;19(1):48. <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0876-9>
16. Bartova L, Meyer BM, Diers K, Rabl U, Scharinger C, Popovic A, et al. Reduced default mode network suppression during a working memory task in remitted major depression. *J Psychiatr Res*. 2015;64:9–18. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.02.025>
17. Russo SJ, Nestler EJ. The brain reward circuitry in mood disorders. *Nat Rev Neurosci*. 2013;14(9):609–25. <https://doi.org/10.1038/nrn3381>
18. Baksa D, Gonda X, Juhasz G. Why are migraineurs more depressed? A review of the factors contributing to the comorbidity of migraine and depression. *Neuropsychopharmacol Hung*. 2017;19(1):37–44.
19. Yang Y, Lighthart L, Terwindt GM, Boomsma DI, Rodriguez-Acevedo AJ, Nyholt DR. Genetic epidemiology of migraine and depression. *Cephalgia*. 2016;36(7):679–91. <https://doi.org/10.1177/0333102416638520>
20. Todd C, Lagman-Bartolome AM, Lay C. Women and migraine: the role of hormones. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018;18(7):42. <https://doi.org/10.1007/s11910-018-0845-3>
21. Warnock JK, Cohen LJ, Blumenthal H, Hammond JE. Hormone-related migraine headaches and mood disorders: treatment with estrogen stabilization. *Pharmacotherapy*. 2017;37(1):120–8. <https://doi.org/10.1002/phar.1876>
22. Zarcone D, Corbetta S. Shared mechanisms of epilepsy, migraine and affective disorders. *Neurol Sci*. 2017;38(S1):73–6. <https://doi.org/10.1007/s10072-017-2902-0>
23. Maizels M, Aurora S, Heinricher M. Beyond neurovascular: migraine as a dysfunctional neurolimbic pain network. *Headache*. 2012;52(10):1553–65. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2012.02209.x>
24. Chen Z, Chen X, Liu M, Dong Z, Ma L, Yu S. Altered functional connectivity of amygdala underlying the neuromechanism of migraine pathogenesis. *J Headache Pain*. 2017;18(1):7. <https://doi.org/10.1186/s10194-017-0722-5>
25. Peres MFP, Mercante JPP, Tobo PR, Kamei H, Bigal ME. Anxiety and depression symptoms and migraine: a symptom-based approach research. *J Headache Pain*. 2017;18(1):37. <https://doi.org/10.1186/s10194-017-0742-1>
26. Friedman LE, Gelaye B, Bain PA, Williams MA. A systematic review and meta-analysis of migraine and suicidal ideation: *Clin J Pain*. 2017;33(7):659–65. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000440>
27. Leo RJ, Singh J. Migraine headache and bipolar disorder comorbidity: A systematic review of the literature and clinical implications. *Scand J Pain*. 2016;11:136–145. <https://doi.org/10.1016/j.sjpain.2015.12.002>
28. Baldacci F, Lucchesi C, Cafalli M, Poletti M, Ulivi M, Vedovello M, et al. Migraine features in migraineurs with and without anxiety-depression symptoms: a hospital-based study. *Clin Neurol Neurosurg*. 2015;132:74–8. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2015.02.017>
29. Oedegaard K, Neckelmann D, Mykletun A, Dahl A, Zwart J, Hagen K, et al. Migraine with and without aura: association with depression and anxiety disorder in a population-based study. The HUNT Study. *Cephalgia*. 2006;26(1):1–6. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2005.00974.x>
30. Tietjen GE, Brandes JL, Digre KB, Baggaley S, Martin V, Recober A, et al. High prevalence of somatic symptoms and depression in women with disabling chronic headache. *Neurology*. 2007;68(2):134–40. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000251195.55563.02>
31. 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(4):428–32. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.192492>
32. Bigal ME, Ashina S, Burstein R, Reed ML, Buse D, Serrano D, et al. Prevalence and characteristics of allodynia in headache sufferers: A population study. *Neurology*. 2008;70. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000310645.31020.b1>
33. Diener HC, Holle-Lee D, Nägel S, Dresler T, Gaul C, Göbel H, et al. Treatment of migraine attacks and prevention of migraine: guidelines by the German Migraine and Headache Society and the German Society of Neurology. *Clin Transl Neurosci*. 2019;3(1):2514183X1882337. <https://doi.org/10.1177/2514183X18823377>
34. Burch R. Antidepressants for preventive treatment of migraine. *Curr Treat Options Neurol*. 2019;21(4):18. <https://doi.org/10.1007/s11940-019-0557-2>
35. Dodick DW, Freitag F, Banks J, Saper J, Xiang J, Rupnow M, et al. Topiramate versus amitriptyline in migraine prevention: A 26-week, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group noninferiority trial in adult migraineurs. *Clin Ther*. 2009;31(3):542–59. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2009.03.020>

36. Wollmer MA, de Boer C, Kalak N, Beck J, Götz T, Schmidt T, et al. Facing depression with botulinum toxin: a randomized controlled trial. *J Psychiatr Res.* 2012;46(5):574-81. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.01.027>
37. Affatato O, Moulin TC, Pisanu C, Babasieva VS, Russo M, Aydinlar EI, et al. High efficacy of onabotulinumtoxinA treatment in patients with comorbid migraine and depression: a meta-analysis. *J Transl Med.* 2021;19(1):133. <https://doi.org/10.1186/s12967-021-02801-w>
38. Boudreau GP, Grosberg BM, McAllister PJ, Lipton RB, Buse DC. Prophylactic onabotulinumtoxinA in patients with chronic migraine and comorbid depression: An open-label, multicenter, pilot study of efficacy, safety and effect on headache-related disability, depression, and anxiety. *Int J Gen Med.* 2015;8:79-86. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S70456>
39. Maasumi K, Thompson NR, Kriegler JS, Tepper SJ. Effect of OnabotulinumtoxinA injection on depression in chronic migraine. *Headache.* 2015;55(9):1218-24. <https://doi.org/10.1111/head.12657>
40. Vikelis M, Dermitzakis EV, Xiromerisiou G, Rallis D, Soldatos P, Litsardopoulos P, et al. Effects of fremanezumab on psychiatric comorbidities in difficult-to-treat patients with chronic migraine: post hoc analysis of a prospective, multicenter, real-world Greek registry. *J Clin Med.* 2023;12(13):4526. <https://doi.org/10.3390/jcm12134526>
41. Bigal ME, Lipton RB. Modifiable risk factors for migraine progression. *Headache J Head Face Pain* 2006;46(9):1334-43. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2006.00577.x>
42. 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(5):629-35. <https://doi.org/10.1212/WNL.55.5.629>
43. Canuet L, Ishii R, Fernandez-Concepcion 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(6):738-40. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2008.01867.x>
44. Rossi P, Di Lorenzo G, Malpezzi MG, Di Lorenzo C, Cesarino F, Faroni J, et al. Depressive symptoms and insecure attachment as predictors of disability in a clinical population of patients with episodic and chronic migraine. *Headache J Head Face Pain.* 2005;45(5):561-70. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2005.05110.x>
45. Seng EK, Seng CD. Understanding migraine and psychiatric comorbidity. *Curr Opin Neurol.* 2016;29(3):309-13. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000309>
46. Maurer DM, Raymond TJ, Davis BN. Depression: screening and diagnosis. *Am Fam Physician.* 2018;98(8):508-15.
47. Amoozegar F, Patten SB, Becker WJ, Bulloch AGM, Fiest KM, Davenport WJ, et al. The prevalence of depression and the accuracy of depression screening tools in migraine patients. *Gen Hosp Psychiatry.* 2017;48:25-31. <https://doi.org/10.1016/j.genhospsych.2017.06.006>