

Mal de Montaña, migraña y depresión: ¿Coexistencia casual o causal? Posible rol de la hipoxia ambiental.

Chronic mountain sickness, migraine and depression: Causal or fortuitous coexistence? Possible role of hypoxic environment.

Arregui Alberto*, Cabrera Juan, Leon Velarde Fabiola***, Vizcarra Darwin**, Umeres Hugo**, Acosta Raúl**, Paredes Samuel****.**

*Laboratorio de Neurociencias. Departamento de Medicina, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Peru.

**Departamento de Medicina. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Hospital Nacional Cayetano Heredia. Lima, Peru.

***Departamento de Ciencias Fisiológicas. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Peru.

****Universidad San Antonio Abad, Cuzco, Peru

RESUMEN

Objetivo: Estudiar la posible asociación entre mal de montaña crónico, migraña y depresión. **Material y métodos:** Estudio epidemiológico realizado en setiembre de 1990 en 379 hombres adultos con residencia permanente en la ciudad de Cerro de Pasco (4300 m.s.n.m.); se hicieron 15 preguntas asociadas a depresión y 9 preguntas asociadas al mal de montaña crónico (MMC) con las que se calcularon puntajes de depresión y del mal de montaña crónico. Los puntajes por encima de dos desviaciones estándar de la media fueron considerados como altos. **Resultados:** La frecuencia de migrañas fue de 48.3% entre hombres con puntajes altos de MMC y de 26.5% entre aquellos con puntajes normales ($p=0.013$). El 16.7% de hombres con puntaje alto de MMC tuvo puntaje alto de depresión mientras que sólo el 6.5% con puntaje normal de MMC tuvo puntaje alto de depresión ($p=0.04$). El riesgo de tener puntaje alto de depresión o de MMC fue más del doble entre hombres con migrañas comparados con hombres sin migrañas. La posibilidad de tener migraña o puntajes alto de MMC, fue tres veces mayor entre hombres con puntajes alto de depresión comparados con los que tuvieron puntajes de MMC más altos que aquellos sin cefaleas o con otros tipos de cefaleas. **Conclusiones:** Los datos muestran una coexistencia más que casual entre estas tres entidades clínicas. Se sugiere que un factor de riesgo común a las tres sea la hipoxia crónica que podría producir cambios neuroquímicos en el cerebro que explicaría, en parte, los síntomas de estos tres síndromes. Los datos también sugieren que los síntomas subjetivos que ocurren en el mal de montaña crónico son similares a los que ocurren en la depresión. (*Rev Med Hered* 1996; 6: 163-167).

PALABRAS CLAVE: Hipoxia, migraña, grandes alturas, mal de montaña crónico, comorbilidad.

SUMMARY

Objective: To study the association between chronic mountain sickness (CMS), migraine and depression. **Material and methods:** An epidemiologic study done in September 1990 among 379 adult men with permanent residence in the mining town of Cerro de Pasco (4,300 meters above the sea level), we asked 15 questions associated with depression and 9 questions usually associated with CMS. We calculated depression and CMS scores. Scores two standard deviations above the mean were considered as high scores. **Results:** The frequency of migraine was 48.3% among men with high CMS scores and 26.5% among those with normal scores ($p=0.013$). 16.7% of men with high CMS had high depression scores while among men with normal CMS scores only 6.5% had high depression scores ($p=0.04$). The risk of having a high depression or CMS score was highest among men with migraine when compared to men without headaches. Conversely, the risk of having migraine or a high CMS score was highest among men with high depression scores. Men with migraine with aura, the most frequent type of migraine at high altitude, had a higher frequency of high CMS scores than men with no headaches or other headache types. **Conclusions:** The results show a more than casual coexistence of the three clinical entities among high altitude men. A common risk factor is the environmental hypoxia which could produce neurochemical changes in the brain that may explain, in part, the symptoms of these syndromes. The data also suggest that many of the subjective symptoms seen in CMS are similar to those occurring in depression. (*Rev Med Hered 1995; 6: 163-167*).

KEY WORDS: Hypoxia, migraine, depression, high altitude, chronic mountain sickness, comorbidity.

INTRODUCCIÓN

La exposición permanente a la hipoxia de las grandes alturas incrementa la frecuencia del mal montaña crónico (MMC), caracterizado por una variedad de síntomas como cefalea, fatiga física y mental, insomnio y depresión (1-5). En su descripción del MMC Monge M. escribió: "...son comunes los diferentes tipo de cefaleas; muchas veces hay crisis de migrañas...los pacientes se quejan de fatiga física y mental, pérdida de apetito, y aparecen tristes y deprimidos...." (4). Los estudios epidemiológicos en Cerro de Pasco (4,300 m.s.n.m) muestran una alta prevalencia de cefaleas, sobretodo migraña, cuando se compara con una población de nivel del mar (1,2), y también han demostrado una mayor frecuencia de síntomas de MMC que dependen de la edad, incluyendo la presencia de tristeza o sensación de depresión (3).

La depresión ha sido definida en el DSM-III-R (Diagnostic and Statistical Manual, tercera edición revisada) (6) como la historia de uno o más episodios de depresión sin historia de episodios maníacos o hipomaníacos. Se caracteriza por la presencia de por lo menos cinco de una lista de nueve síntomas de depresión: disforia (descrita por los pacientes como tristeza, ansiedad, irritabilidad o la combinación de ellos), pérdida de interés, pérdida de peso, desorden del sueño, agitación/retardo psicomotor, fatiga o pérdida de energía, sentimiento de no ser útil, incapacidad para tomar decisiones, concentración disminuida, e ideas de suicidio (6,7). La similitud entre los síntomas de depresión y aquellos usualmente asociados al MMC,

nos hizo estudiar la posible asociación entre estas dos entidades clínicas. Dada la asociación reconocida entre migraña y depresión (7-9), también estudiamos la posible asociación entre migraña, depresión y el MMC.

MATERIALES Y MÉTODOS

En setiembre de 1990 realizamos una encuesta epidemiológica (corte transversal) entre 379 hombres adultos escogidos al azar y con residencia permanente (mas de 10 años) en la ciudad minera de Cerro de Pasco, Perú (población total: 70,000; altura: 4,300 metros sobre el nivel del mar) seguidos de examen clínico en los casos relevantes. El marco muestral se construyó en base a mapas del distrito de Cerro de Pasco disponibles en la municipalidad del distrito, con detalle hasta a nivel de cuadras. El muestreo al azar se realizó en tres barrios representativos de la ciudad de Cerro de Pasco: Chaupimarca, San Juan de Paragsha. Como uno de los objetivos del estudio era estudiar la frecuencia comparativa de síntomas de MMC entre la población masculina minera y no minera, no se estudiaron a mujeres. El estudio se centró, por lo tanto, en hombres mayores de 19 años. La edad promedio fue de 42.3 ± 13.3 años. La distribución de edades de la muestra fue la siguiente: 20-29 años: 17.9%; 30-39 años: 25.6%; 40-49 años: 28.8%; 50-59 años: 15.0%; 60 o más años: 12.7%. Para la evaluación de cefaleas se usó un protocolo epidemiológico de la Organización Mundial de la Salud y los criterios para cefaleas fueron los del Comité de Clasificación de Cefaleas de la Sociedad Internacional de Cefaleas tal como ha sido descrito en otros trabajos (1,2). Se calculó un puntaje de MMC usando siete síntomas (presencia de fatiga física y mental, tristeza, falta de aire al despertar, dolores musculares o articulaciones, zumbido de oídos y quemazón de manos y pies) y dos signos (presencia de cianosis localizada y dilatados a MMC tal como ha sido descrito antes (2,3). De manera similar se calculó un puntaje de depresión (ganas de llorar, problemas para dormir, pérdida de peso, nerviosismo, irritabilidad, creer que sería mejor estar muerto, sentimiento de inutilidad, pérdida de interés por su vida social, pérdida de apetito, pérdida de esperanza en el futuro, incapacidad para tomar decisiones o para hacer las cosas con la facilidad de antes, insatisfacción con su vida actual y sentirse triste o deprimido) tal como ha sido detallado con anterioridad (3). Con los resultados de las preguntas específicas se calcularon puntajes para la depresión y para el mal de montaña crónico. Se consideraron como puntajes altos a aquellos que estuvieran por encima de dos desviaciones estándar de la media. Los datos obtenidos fueron procesados utilizando el programa SPSS-PC para microcomputadoras (10), calculando el riesgo caso/control ("odd ratio") y los intervalos de confianza de 95% para cada variable estudiada.

RESULTADOS

De 357 hombres que contestaron preguntas sobre MMC, 37 (10.4%) de ellos resultaron con puntaje alto de MMC. La frecuencia (%) de migrañas fue de 48.3% entre éstos y de sólo 26.5% entre aquellos con puntajes normales ($p=0.013$). El 16.7% de hombres con puntaje alto de MMC tuvo puntaje alto de depresión mientras que entre aquellos con puntaje normal de MMC sólo el 6.5% tuvo puntaje alto de depresión ($p=0.04$) ([Tabla N°1](#)).

Tabla N°1. Frecuencia relativa y tasa de probabilidad ("odds ratio") de migraña y puntaje alto de depresión en varones de Cerro de Pasco con puntaje alto de mal de montaña crónico, comparado con el de varones con puntaje normal.

	Puntaje Mal de montaña		TP(IC95%)*	p
	Alto n=37	Normal n=320		
Con Migraña	48.3%	26.5%	2.6(1.2-4.3)	0.013
Con puntaje alto de depresión	16.7%	6.5%	2.8(1.0-8.4)	0.044

* TP(IC95%): tasa de probabilidad ("odds ratio")(intervalo de confianza de 95%).

De 86 hombres con migraña, el 16.3% obtuvo puntajes altos de MMC, mientras que entre aquellos sin migraña solamente el 7% tuvo puntaje alto de MMC. De igual manera, el 13.3% de hombres con migraña tuvo puntajes altos de depresión mientras que entre los no migrañosos sólo el 4.5% tuvo puntaje alto de depresión ([Tabla N°2](#)). De manera similar, la posibilidad de tener migraña o puntaje alto de MMC, fue mayor entre 23 hombres con puntajes alto de depresión comparados con 284 hombres con puntajes de depresión normal ([Tabla N°3](#)).

Tabla N°2. Frecuencia relativa y tasa de probabilidad ("odds ratio") de tener puntaje alto de mal de montaña crónico o de depresión en varones de Cerro de Pasco con o sin migraña.

	Con migraña n=86	Sin migraña n=215	TP(IC95%)*	p
Con puntaje alto de mal de montaña crónico	16.3%	7.0%	2.6(1.2-5.6)	0.013
Con puntaje alto de depresión	13.3%	4.5%	3.2(1.3-8.4)	0.010

* TP(IC95%): tasa de probabilidad ("odds ratio")(intervalo de confianza de 95%).

Tabla N°3. Frecuencia relativa y tasa de probabilidad ("odds ratio") de tener puntaje alto de mal de montaña crónico (MMC) o migraña en varones de Cerro de Pasco con (casos) o sin (controles) puntaje alto de depresión.

	Puntaje de depresión		TP(IC95%)*	p
	Alto n=23	Normal n=284		
Con puntaje alto de MMC	21.7%	8.8%	2.9(1.0-8.4)	0.044
Con migraña	43.5%	21.7%	2.8(1.2-6.4)	0.017

* TP(IC95%): tasa de probabilidad ("odds ratio")(intervalo de confianza de 95%).

Por último, el 16.3% de hombres con migraña, en particular aquellos con migrañas con aura, tuvieron puntajes altos con MMC comparados con 7.0% de prevalencia entre hombres sin cefaleas (p=0.013) (Tabla N°3). Igualmente, mientras que solamente el 4.5% de hombres sin cefaleas tenía puntaje alto de depresión, entre aquellos con migraña (con y sin aura) más del triple (16.3%) tuvieron puntaje altos de depresión (Tabla N°4).

Tabla N°4. Frecuencia (%) y tasa de probabilidad ("odds ratio") de tener puntaje alto de mal de montaña crónico o de depresión en varones de Cerro de Pasco con diversos tipos de cefalea (casos) y sin cefalea (controles).

Tipo de cefalea	Puntaje alto de mal de montaña			Puntaje alto de mal de montaña		
	%	TP(IC95%)*	p	%	TP(IC95%)*	p
Sin cefalea	7.0	referencia		4.5	referencia	
Migrañas	16.3	2.6(1.2-5.6)	0.013	13.3	3.3(1.3-8.4)	0.010
- sin aura	17.2	2.8(1.0-8.3)	0.058	14.8	3.7(1.1-12.9)	0.030
- con aura	22.9	4.0(1.5-10.2)	0.002	14.8	3.7(1.1-12.9)	0.030
- no clasificable	4.5	0.6(0.1-5.0)	0.665	9.5	2.2(0.4-11.1)	0.314
Tensional episódica	11.8	1.8(0.4-8.5)	0.466	13.3	3.3(0.6-16.7)	0.134
- no clasificable	-	-	-	12.5	3.0(0.3-27.3)	0.299

* TP(IC95%): tasa de probabilidad ("odds ratio")(intervalo de confianza de 95%).

DISCUSIÓN

La alta frecuencia de migrañas entre hombres de altura ha sido señalada previamente (1), y la asociación entre migraña y mal de montaña crónica ha sido descrita (2). Es más, las cefaleas tipo migraña son parte del síndrome de MMC. La coexistencia o comorbilidad entre depresión y migraña ha sido señalada por varios autores recientemente pero son pocos los realizados en poblaciones (8-10) y éste es el primer estudio que describe esta asociación en una población de altura.

Los resultados muestran una coexistencia más que casual entre la migraña, la depresión y el MMC. Los datos epidemiológicos obtenidos son de tipo transversal, es decir, en un momento dado, y no permiten contestar la pregunta obvia: ¿cuál aparece primero, la depresión, la migraña o el MMC?. Sin embargo, los resultados de la Tabla N°2 nos permiten especular sobre lo siguiente: no tener migraña en la altura parece proteger de la posibilidad de tener puntaje alto de depresión o de MMC, esto es, los riesgos son bajos. Si asumimos que la migraña es una predisposición genética, se puede sugerir que los individuos que la padecen tienen más posibilidades de hacer síntomas de depresión o de MMC que aquellos que no hacen migraña. Los pocos estudios epidemiológicos longitudinales que han observado la asociación entre migraña y depresión sugieren esta posibilidad (9). ¿Cuál, entonces, es el otro factor de riesgo en la población de altura? Un factor de riesgo ambiental común a las tres, aparte de posibles factores genéticos, es la hipoxia crónica que podría producir cambios neuroquímicos cerebrales que explicarían en parte algunos de los síntomas de los tres síndromes. En apoyo de esta hipótesis se tiene el dato que tanto la depresión como la migraña tienen un sustrato de alteraciones neuroquímicas que son modificadas farmacológicamente con, por ejemplo, antidepresivos (10).

Los datos experimentales sobre el efecto que la hipoxia crónica tiene sobre neurotransmisores muestran una alteración de neurotransmisores como el GABA, sustancia P, encefalina y enzima convertidora de angiotensina (12,13), y recientemente hemos descrito alteraciones del transportador de catecolaminas (14) así como alteraciones del transportador de catecolaminas (14) así como alteraciones de la respiración mitocondrial en la corteza cerebral (15). Esta evidencia experimental y la coexistencia de síntomas referidos al sistema nervioso central de la depresión, migraña y MMC nos permiten especular sobre la posibilidad de mecanismos cerebrales comunes para las tres entidades clínicas. Los datos también permiten sugerir que los síntomas subjetivos que acompañan el mal de montaña crónico (4) sean muy similares a los que ocurren en la depresión (6,7), por ejemplo, fatiga fácil o sensación de falta de energía física y mental, tristeza, irritabilidad, alteraciones del sueño (insomnio, hipersomnia). Es interesante que ancestralmente se hayan combatido los síntomas del MMC con hoja de coca (16). La cocaína actúa bloqueando y disminuyendo el transportador de catecolaminas (17), precisamente el receptor que se ha encontrado incrementado en la hipoxia crónica experimental (14). No es extraño, que drogas que actúan como bloqueadores del transporte de catecolaminas (e.g. antidepresivos tricíclicos) sean útiles en el tratamiento preventivo de la migraña y de la depresión (10). ¿Podrían ser útiles en la prevención de algunos de los síntomas del MMC?. Pero indudablemente, estos resultados y especulaciones no son la verdad final. Para acercarse a ella habrá que realizar estudios longitudinales de cohortes y seguimiento de casos y controles en el tiempo, hacer protocolos de tratamiento preventivo basados en estas nuevas nociones, y plantear hipótesis de trabajo para llevar a cabo estudios experimentales que nos permitan acercarnos a una visión más detallada de lo que está pasando en el cerebro de seres que viven en ambientes con bajas depresiones de oxígeno. Mientras tanto nuestros resultados tan sólo permiten sugerir una hipótesis de trabajo que, basada en datos epidemiológicos y experimentales, tiene que ser aprobada o desaprobada en

el futuro.

Agradecimientos:

Este trabajo epidemiológico fue financiado por el International Development Research Centre (IDRC) de Canadá. Agradecemos al Dr. Miguel Campos sus valiosos comentarios en el diseño de la encuesta epidemiológica.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Arregui A, Cabrera J, León-Velarde F, Paredes S, Vizcarra D, Arbaiza D. High prevalence of migraine in a high altitude population. *Neurology*, 1991; 41: 1678-1680.
2. Arregui A, León-Velarde F, Cabrera J, Paredes S, Vizcarra, Umeres H. Migraine, polycythemia and chronic mountain sickness. *Cephalalgia* 1994; 14: 339-341.
3. León Velarde F, Arregui A. Desadaptación a la Vida en las Grandes Alturas IFEA/UPCH, Lima, 1994.
4. Monge MC, Encinas E, Heraud C, Hurtado A. La enfermedad de las Andes. *Ann Fac Med (Lima)*. 1928; 11: 1-314.
5. Monge MC, Monge CC. High Altitude Diseases. Mechanisms and Management. Springfield, Charles C. Thomas, Ed. 1966.
6. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition, Revised Washington, D.C., American Psychiatric Association, 1987.
7. Rush AJ. Problems associated with the diagnosis of depression. *J Clin Psychiatry* 1990; 51: 15-22.
8. Merikangas KR, Ansger J, Isler H. Migraine and psychopathology. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 849-853.
9. Breslau N, Merikangas K, Bowden CL. Comorbidity of migraine and major affective disorders. *Neurology* 1994; 44: 17-22.
10. Post RM, Silberstein SD. Shared mechanisms in affective illness, epilepsy and migraine. *Neurology* 1994; 44: 37-47.
11. Norusis M. SPSS/PC + For the IBM PC/XT/AT. Inc. Chicago 1986.
12. Arregui A, Barer GR. Chronic hypoxia in rats: alterations of striato-nigral angiotensin converting enzyme, GABA, and glutamic acid decarboxylase. *J. Neurochem.* 1980; 34:740-743.
13. Arregui A, Barer GR, Emson PC. Neurochemical studies in chronic hypoxia: substance P, met-enkephalin, GABA and angiotensin-converting enzyme. *Life Sci.* 1981; 28: 2925-2929.
14. Arregui A, Hollingsworth Z, Penney JB, Young AB. Autoradiographic evidence for increased dopamine uptake sites in striatum of hypoxic mice. *Neurosci Lett.*, 1994; 167: 195-197.

15. Chávez JC, Pichiuele P, Boero J, Arregui A. Reduced mitochondrial respiration in mouse cerebral cortex during hypoxia. *Neurosci Lett.*, 1995; 193: 169-172.
16. Fuchs A. Coca chewing and high-altitude stress: possible effects of coca alkaloids on erythropoiesis. *Current Anthropology*, 1978; 19: 277-291.
17. Sharpe LG, Pilotte NS, Mitchell WM, De Souza EB. Withdrawal of repeated cocaine decreases autoradiographic (dH) mazindol-labelling of dopamine transporter in rat nucleus accumbens, *Eur J Pharmacol.* 1991; 203: 141-144.

Correspondencia:

Dr. Alberto Arregui

Laboratorio de Neurociencias,

Departamento de Medicina (Neurología)

Universidad Peruana Cayetano Heredia

Apartado 27-0014, Lima 27. Perú