



UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE FARMACIA
TRABAJO FIN DE GRADO
GRADO EN FARMACIA

FISIOPATOLOGÍA DE LA MIGRAÑA



Andrea Gómez Álvarez

FISIOPATOLOGÍA DE LA MIGRAÑA

Trabajo de Fin de Grado. Revisión bibliográfica.

Grado en Farmacia.



Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla.

Departamento de Fisiología

Tutora: María Luisa Calonge Castrillo

RESUMEN

La migraña es una enfermedad crónica que se manifiesta de manera episódica y que se caracteriza por aparecer con dolores de cabeza de gran intensidad, los cuales afectan, generalmente, a una mitad de la cabeza. Los episodios de migraña se acompañan de una sintomatología muy diversa con náuseas, fotofobia... e incluso llegan a empeorar con el movimiento. Existen numerosos factores que predisponen a las personas a padecer migraña, aunque también es muy importante el componente genético relacionado con esta enfermedad, ya que hay diferentes genes involucrados en la fisiopatología de la migraña. Además de su alta prevalencia en la sociedad, la intensidad con la que se presenta el dolor de cabeza provoca la incapacidad de la persona que lo sufre y esto se acompaña de pérdidas económicas, por lo que es un problema de salud de gran importancia. A veces, los ataques de migraña se ven precedidos de manifestaciones sensoriales, generalmente visuales, conocidas como fase de aura. Esta fase de aura que acompaña y/o precede a la migraña se debe a un fenómeno conocido como depresión cortical propagada (DCP). Recientes investigaciones han demostrado que la fisiopatología de esta enfermedad no es tan sencilla como se ha creído años atrás y que se ven involucrados muchos sistemas y estructuras a nivel cerebral, destacando la activación del sistema trigémino vascular, el cual parece ser clave en la manifestación del dolor e inflamación. Además de la liberación de dos sustancias claves, como son la sustancia P y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina, las cuales provocan una inflamación a nivel cerebral y alteración del flujo en el mismo.

Palabras clave: migraña, aura, depresión cortical propagada, sistema trigémino-vascular, vasodilatación.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	5
1. ¿Qué es la migraña?	5
2. Tipos de migraña.	5
3. Fases de la migraña.	6
3.1. Fase premonitoria	7
3.2. Fases del Aura	7
3.3. Fase de migraña	9
3.4. Fase de resolución (postdromo).....	9
3.5 Fase Interictal.	9
4. Epidemiología.....	10
5. Etiología de la migraña.	10
5.1 Factores genéticos.....	10
5.2 Otros factores desencadenantes	11
OBJETIVOS.....	11
METODOLOGÍA.....	12
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	13
FISIOPATOLOGÍA DE LA MIGRAÑA.....	13
1. Estructuras anatómicas que intervienen en la fisiopatología de la migraña.	13
2. Alteraciones genéticas y genes implicados en el desarrollo de la migraña.	16
3. Teorías sobre los mecanismos fisiopatológicos implicados en el desarrollo de la migraña.	18
3.1. Teoría Vasculard.....	18
3.2 Teoría de la Activación del Sistema Trigémico Vasculard.....	20
3.3 Teoría de la Sensibilización.	21
3.4 Teoría de la Depresión Cortical Propagada (DCP).....	22
3.5 Teoría Glutamatérgica.....	26
3.6 Integración de los mecanismos.	27
TRATAMIENTO DE LA MIGRAÑA	28
1. Fármacos profilácticos.....	28
1.1. Antiepilépticos y antidepresivos	29
1.2. Antagonistas de los receptores β -adrenérgicos.....	29
1.3. Antiinflamatorios no esteroideos.....	30
1.4. Antagonistas de los canales del calcio	30
1.5. Otros fármacos profilácticos	30

2. Fármacos sintomáticos.....	31
2.1. Fármacos ergotamínicos	31
2.2. Triptanes.....	32
CONCLUSIONES	33
BIBLIOGRAFÍA.....	34

INTRODUCCIÓN

1. ¿Qué es la migraña?

La migraña es una enfermedad neurológica que cursa, principalmente con dolor de cabeza y es uno de los trastornos neurológicos más comunes e incapacitantes en el mundo (De Boer et al., 2019). Este trastorno tiene un impacto negativo en la calidad de vida de quien lo padece, produciendo daño emocional, reducción de la productividad y afectación de la vida social (Aldrete, 2005).

Se clasifica como un tipo de cefalea primaria en la que no existe una lesión estructural macroscópica subyacente, sino una disfunción del sistema nervioso central (SNC) en varios niveles, siendo el dolor de cabeza el único o principal síntoma, y presentando episodios de dolor de una duración muy variable, que puede abarcar entre 4 -72 horas (Straube y Andreou, 2019). Se diferencia de las cefaleas secundarias ya que en éstas el dolor de cabeza es causado por otra enfermedad o infección vascular (Hainer y Matheson, 2013).

El dolor se caracteriza fácilmente ya que es pulsátil, intenso y unilateral, pudiendo variar entre moderado e intenso, la intensidad puede verse agravada por la actividad física rutinaria. La migraña afecta a un lado de la cabeza, ubicado principalmente en las sienes y en el área alrededor del ojo (Gasparini et al., 2017). El término migraña tiene origen francés y viene de la palabra griega *hemicrania* que quiere decir media cabeza (Toro Gómez et al., 2010). También se caracteriza por estar acompañada de otros síntomas, como, por ejemplo: náuseas, vómitos y cierta sensibilidad a la luz y sonidos (Figura 1) (Benemei y Dussor, 2019).

Fundamentalmente, es un desorden de la actividad cerebral (Russo et al., 2017), el cual afecta igualmente a chicos y chicas antes de la pubertad, pero la predisposición femenina se ve aumentada después de la pubertad (Broner et al., 2017).

2. Tipos de migraña.

Podemos clasificar las migrañas según los síntomas que acompañan al dolor de cabeza.

La **migraña con aura y sin aura** son los tipos de migraña más comunes en la población. El aura es una fase previa al dolor que se manifiesta con distintos síntomas, normalmente suelen ser síntomas visuales, aunque esta fase de aura se puede

manifestar de diferentes formas (Charles, 2018; Bolay et al., 2019), como describiremos más adelante.

Otro tipo es la **migraña hemipléjica**, en la que el ataque de dolor de cabeza se acompaña de debilidad unilateral (normalmente no implica hemiplejía, pero el nombre se ha mantenido históricamente). Es una variante infrecuente de migraña con aura, en la que los síntomas de migraña están acompañados de síntomas motores como entumecimiento temporal o debilidad, que afecta a un lado del cuerpo (hemiparesia) (Sutherland et al., 2019). Hay dos subtipos: migraña hemipléjica familiar (MHF) y migraña hemipléjica esporádica (MHE).

La **migraña hemipléjica familiar** es una forma de migraña que se hereda de forma autosómica dominante (Kazemi et al., 2014). Por lo general, el aura que la acompaña se presenta con síntomas visuales, siendo los síntomas motores poco frecuentes. Mientras que la **migraña hemipléjica esporádica** es un subtipo raro de migraña con aura, que se caracteriza por la presencia de debilidad motora (Kumar et al., 2020). La prevalencia de ambos subtipos de migraña hemipléjica es de hasta 0,01% en la población europea (Sutherland et al., 2019).

La **migraña basilar** fue descrita por Bickerstaff en 1961 y es un tipo de migraña que se produce por una disfunción del tronco encefálico. Se denominó migraña basilar porque se pensaba que era causada por un espasmo en la arteria basilar. Sin embargo, no hay evidencia de que exista patología vascular, y ahora se cree que se debe a la activación de los nervios en el tronco encefálico. Por eso, y dado que pertenece al subtipo de migraña con aura, es preferible denominarla "**migraña con aura del tronco encefálico**". Los síntomas del aura en la migraña del tronco encefálico incluyen vértigo, disartria, diplopía, problemas de audición, falta de coordinación, confusión y, a veces, pérdida de conciencia (Kadian et al., 2020).

3. Fases de la migraña.

Un ataque de migraña típico evoluciona en cuatro fases: síntomas premonitorios, aura (precede o acompaña a la cefalea), cefalea y postdromo o fase final (Figura 1) (Charles, 2018).

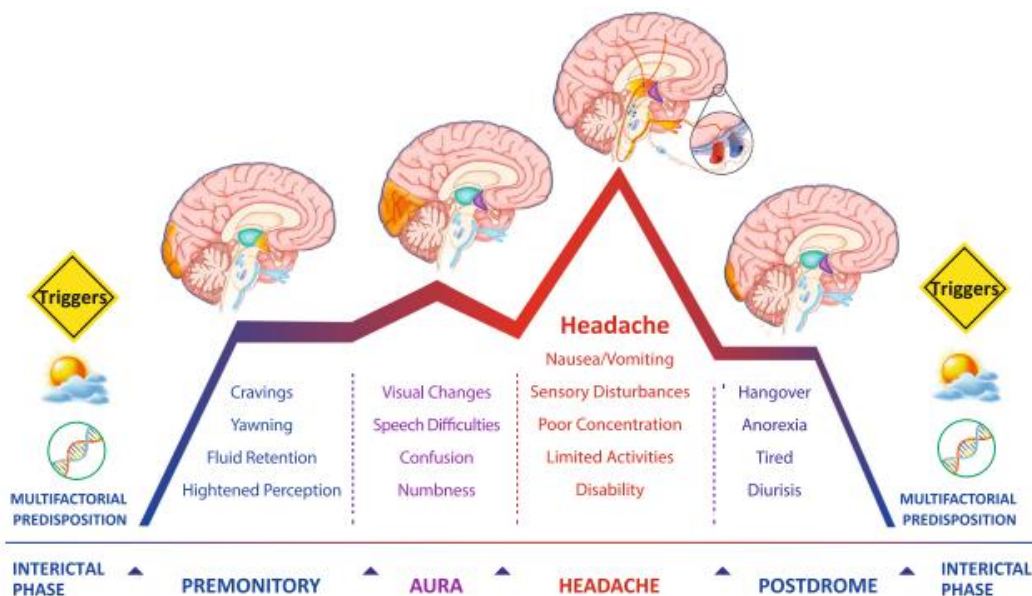


Figura 1. Fases de un ataque de migraña y síntomas característicos de cada una de ellas. En la fase interictal (entre dos ataques de migraña) se incluyen algunos de los factores desencadenantes (Andreou y Edvinsson, 2019).

3.1. Fase premonitoria.

La fase premonitoria de un ataque de migraña puede comenzar hasta 72 horas antes de la fase de dolor de cabeza, y presenta síntomas muy variados como cambios en el estado de ánimo, que incluyen desde euforia e hiperactividad hasta tristeza y apatía, afectación cognitiva, irritabilidad, fatiga, antojos, bostezo excesivo, rigidez en el cuello, trastornos gastrointestinales y en el apetito, retención de líquidos, alteraciones sensoriales (foro-, sono- u osmofobia), afección dérmica, mareo, visión borrosa, aumento o disminución de la temperatura corporal y sudoración, entre otras (Figura 1) (Goadsby et al., 2017; Gago-Veiga et al., 2017; Andreou y Edvinsson, 2019). Estos síntomas pueden estar presentes también en el inicio del aura en la migraña con aura o del dolor en la migraña sin aura y durante las 2 horas siguientes (Gago-Veiga et al., 2017).

3.2. Fases del Aura.

Como ya hemos descrito previamente, en muchos casos, la fase de migraña se ve precedida y/o acompañada por síntomas neurológicos transitorios conocidos como aura (Hadjikhani y Vincent, 2019). El aura se define como un complejo de síntomas neurológicos focales y reversibles que ocurren justo antes del inicio del dolor migrañoso. Normalmente, se desarrolla en 5-20 minutos y no dura más de 1 hora (Uribe, 2018).

En las Figuras 1 y 2 se resumen los principales síntomas que acompañan al aura. Los síntomas más prevalentes son las alteraciones visuales, pero también son comunes otros síntomas sensitivos, que pueden afectar al lenguaje, el olfato y audición, como por ejemplo dificultad para articular palabras o para entender lo que se escucha, produciéndose afasia o disartria (Hadjikhani y Vincent, 2019). También, se pueden presentar hormigueos en las manos, entumecimiento, parestesias, confusión... y pueden ocurrir junto con los síntomas visuales o independientemente de ellos (Charles, 2018).

Entre los síntomas visuales, totalmente reversibles, se pueden producir síntomas positivos (alucinaciones) y/o negativos. Los síntomas positivos pueden ser centelleos (el más común en el aura migrañosa visual), teicopsia (figuras dentadas brillantes que se propagan en el campo visual y dejan zonas de pérdida visual variables), y distorsión en el tamaño y la forma de los objetos, entre otros (Figura 2) (Uribe, 2018). Los síntomas negativos se representan como zonas en las que hay pérdida de la visión parcial, conocidas como escotomas (Jacobs y Dussor, 2016).

A veces, también se dan alteraciones en la percepción, las cuales son más complejas, pero poco frecuentes, tales como alucinaciones visuales ya sea liliputienses (demasiado pequeñas) o brobdingnagianas (demasiado grandes).

Las manifestaciones motoras que se pueden llegar a producir durante la fase de aura se presentan como debilidad en un lado de la cara o un lado del cuerpo, lo que se conoce como hemiparesia (Figura 2), aunque este tipo de manifestación no se produce habitualmente y se clasifica como “migraña hemipléjica” (Shankar Kikkeri y Nagalli, 2020).

El aura también se puede acompañar de alteraciones perceptuales y cambios en la conducta, aunque no son manifestaciones comunes entre los pacientes, dichas alteraciones pueden ser alucinaciones, delirio, “dèjà vu”, ensoñación...(Figura 2) (Buonanotte y Buonanotte, 2013).

Manifestaciones sensoriales
Visuales: escotomas, fotopsias
Somatosensoriales: parestesias queiro-orales
Olfatorias
Auditivas
Gustatorias
Manifestaciones motoras
Hemiparesia
Disartria
Afasia
Vértigo
Alteraciones perceptuales y conductuales
Ensoñación
Delirio
Déjà vu/jamais vu
Despersonalización
Alucinaciones visuales
Metamorfopsia

Figura 2. Síntomas asociados al aura (Buonanotte y Buonanotte, 2013).

3.3. Fase de migraña.

Como hemos comentado anteriormente, la fase de migraña se caracteriza por un dolor pulsátil, intenso y hemicraneal, que puede variar entre moderado a intenso y presentarse junto con otros síntomas como náuseas, fotofobia, vómitos, alteraciones sensoriales como fonofobia, sensibilidad al movimiento, luz y sonidos, dificultad para concentrarse, limitación para realizar actividades y discapacidad, entre otros (Figura 1). Es frecuente que se acompañe de dolor de cuello, depresión y/o ansiedad (Goadsby et al., 2017; Charles, 2018).

3.4. Fase de resolución (postdromo).

En esta fase el dolor de cabeza producido por la migraña va desapareciendo. Puede durar varias horas e incluso días. Entre los síntomas postdromales durante la fase de recuperación se incluyen anorexia, cansancio, diuresis, fatiga, deterioro cognitivo, cambios de humor y sensación parecida a la resaca (Figura 1) (MacGregor, 2016).

3.5 Fase Interictal.

Durante la fase interictal, es decir, aquella que se produce entre los ataques de migraña, aunque los pacientes pueden parecer normales, la predisposición genética y los factores desencadenantes los hacen susceptibles a un posible ataque de migraña posterior (Figura 1) (Andreou y Edvinsson, 2019).

4. Epidemiología.

La migraña afecta al 12% de los adultos en los países occidentales. Aproximadamente, el 90% de los pacientes con migraña presentan un dolor de moderado a severo, el 75% de la población de pacientes con este tipo de cefalea se incapacita en forma importante durante el episodio de dolor y el 25% de los pacientes requieren de reposo en cama durante la cefalea (Toro Gómez et al., 2010).

La edad también está relacionada con la migraña, ya que durante la infancia es menos frecuente padecerla, si bien a estas edades predomina en varones. A partir de la pubertad, aumenta la incidencia en mujeres por los cambios hormonales (Sacco et al., 2012). Así, los picos de incidencia de migraña se dan entre los 20-24 años en la mujer y entre los 15-19 años en los hombres, y el 90% de los primeros ataques ocurren antes de los 40 años (MacGregor, 2016).

Como ya hemos indicado, las mujeres, después de la pubertad, experimentan dolores de cabeza más frecuentes, más duraderos y fuertes, especialmente durante la menstruación, y observándose una mejoría durante el embarazo y después de la menopausia (Figura 3). Los ataques de migraña se desencadenan por la repentina disminución de los niveles de estrógenos, que ocurren inmediatamente antes de la menstruación y durante la transición hacia la menopausia o en el período postmenopáusico temprano (Ripa et al., 2015). Además, sus dolores de cabeza son más susceptibles de convertirse en crónicos (Kowalska et al., 2016).

5. Etiología de la migraña.

5.1 Factores genéticos.

La migraña tiene un componente genético importante, la mayoría de los pacientes con migraña tienen antecedentes familiares de la misma. Esto está claro, en migrañas con desordenes monogénicos, tales como la FHM, en la cual la variación en un solo gen conduce a la aparición de la migraña. Las formas más comunes de migrañas, incluyendo la migraña sin aura y con aura, son debidas probablemente a variaciones en muchos genes, es decir, son desordenes poligénicos.

Cada vez se describen más genes implicados en el desarrollo de los distintos tipos de migraña (Partida-Medina et al., 2018), algunos de los cuales los describiremos en el apartado de resultados y discusión.

5.2 Otros factores desencadenantes

Además de los factores genéticos, existen otros factores que predisponen a padecer crisis de migraña, tales como (Figura 3):

Ambientales: olores, ruidos fuertes, luz intensa, cambios de presión...

Psicológicos: estrés, ansiedad, depresión...

Alimentarios: alcohol, chocolate, productos con cafeína, tabaco, glutamato...

Hormonales: cambios hormonales, ciclo menstrual, embarazo...

Fármacos: uso excesivo de medicación

Es interesante que el riesgo relativo depende de la presencia de aura y del grado de discapacidad. Los pacientes que sufren migraña con aura tienen un riesgo 4 veces mayor, mientras que los pacientes sin aura sólo muestran un 1,9% de aumento de riesgo (Russell et al., 1995).

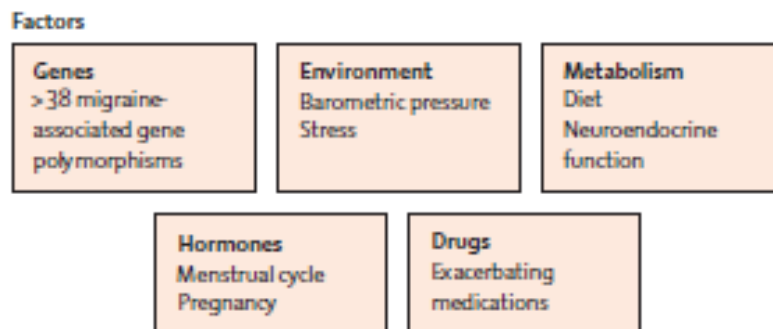


Figura 3. Factores contribuyentes en un ataque de migraña (Modificada de Charles, 2018).

OBJETIVOS

Como ya hemos comentado en la Introducción, la migraña representa un problema de discapacidad en la población mundial, agravado por otros desórdenes que presentan comorbilidad con la migraña, tales como el dolor de cuello, la depresión y la ansiedad, los cuales están entre las 10 primeras causas de discapacidad a nivel global. La

comprensión de los mecanismos fisiopatológicos y de los genes implicados en el desarrollo de la migraña, pueden sentar las bases para un mejor diagnóstico y el desarrollo de nuevos tratamientos farmacológicos, por lo que, en los últimos años, este campo está avanzando rápidamente. Durante muchos años, se consideró que la migraña estaba asociada a un problema vascular. Sin embargo, actualmente se ha descrito que es debida a un fenómeno neurógeno que inicia un cerebro excitable y que el fenómeno vascular es una consecuencia del mismo (Benavides et al., 2015; Gasparini et al., 2013; Charles, 2018).

El **objetivo principal** de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica sobre los mecanismos fisiopatológicos implicados en el desarrollo de la migraña. Para ello describiremos: i) las estructuras anatómicas implicadas en el desarrollo de la migraña; ii) las alteraciones genéticas y los principales genes implicados; iii) las distintas teorías que explican, el desarrollo de las distintas fases de la migraña.

METODOLOGÍA

Se han realizado búsquedas en bases de datos como PUBMED (NCBI), SCIELO y SCOPUS, utilizando las siguientes palabras claves: “Migraine AND/OR Aura AND/OR Cortical spreading depression AND/OR Trigeminovascular system AND/OR Vasodilation”, entre otras. A través de estas bases de datos se han conseguido numerosos artículos y revisiones de las que se ha podido obtener información relevante sobre el tema. Se han seleccionado las revisiones de los últimos 10 años publicadas en revistas de alto reconocimiento. También se han revisado algunos artículos cuyas aportaciones originales son relevantes para el tema en estudio.

Además, se han visitado distintas páginas web relacionadas con el tema, como, por ejemplo, la Asociación Española de Migraña y Cefalea (AEMICE) y la Clasificación Internacional de las Cefaleas (International Headache Society, ICHD).

Por último, se han revisado algunos libros de texto de Fisiología y Fisiopatología Humana, así como de Farmacología General.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

FISIOPATOLOGÍA DE LA MIGRAÑA

Actualmente se desconoce una fisiopatología única y exacta que implique todos los eventos que se producen en la migraña. Se ha sugerido que la teoría más antigua y con mayor base científica, la teoría vascular, es incorrecta, ya que no explica la totalidad de los eventos. Se han propuesto distintos mecanismos que, en conjunto, permiten comprender las alteraciones presentes. Entre estas se encuentran cambios estructurales, implicación de neuropéptidos, sensibilización, e inflamación neurogénica (Benavides et al., 2015).

1. Estructuras anatómicas que intervienen en la fisiopatología de la migraña.

Para entender la fisiopatología de la migraña, es necesario conocer algunos aspectos anatómicos y fisiológicos (Figura 4) que están relacionados con el dolor típico de la misma (Toro Gómez et al., 2010).

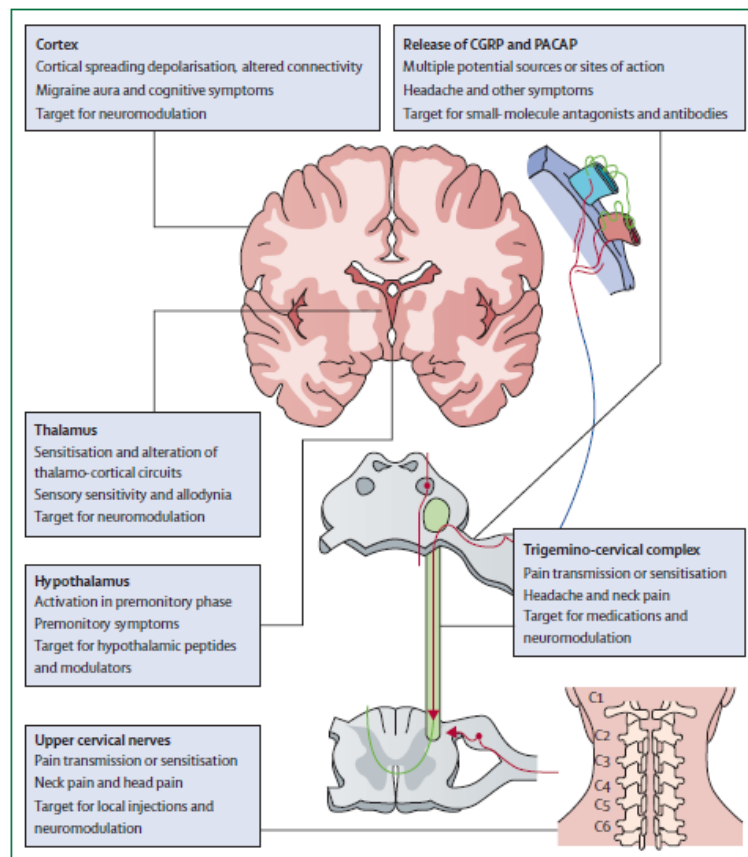


Figura 4. Estructuras anatómicas que intervienen en el mecanismo y síntomas de la migraña. Se incluyen alteraciones a nivel cortical, del tálamo, hipotálamo, nervios cervicales superiores y complejo trigémino-cervical (Charles, 2018).

La migraña implica la alteración simultánea en la función de múltiples componentes del Sistema Nervioso Central y del Sistema Nervioso Periférico. Cada uno de estos componentes puede ser responsable de los diferentes síntomas de la migraña (Figura 4) (Charles, 2018).

A nivel **cortical**, se localiza un plexo de fibras no mielinizadas nociceptivas en su gran mayoría, las cuales están rodeando los vasos del cerebro, los vasos piales, los senos venosos y la duramadre, por lo que todas estas estructuras craneales son sensibles al dolor, y transmiten las pulsaciones de los vasos al propio cerebro, percibiéndose como dolor de cabeza pulsátil (Jacobs y Dussor, 2016).

En la corteza también se inicia una de onda de despolarización que se conoce como “depresión cortical propagada”, que está directamente implicada en los síntomas descritos durante la fase de aura (Figura 4), como describiremos más adelante

El **tálamo** es una estructura fundamental ya que está involucrada en el procesamiento de dolor. Se cree que es el núcleo del procesamiento central y de la integración de la información nociceptiva, y luego se encarga de transmitir dicha información a la corteza (Goadsby et al., 2017). Las fibras aferentes del trigémino (neuronas de segundo orden) cruzan y ascienden por el tallo cerebral hacia el núcleo ventral posteromedial del tálamo (de donde parten neuronas de tercer orden a la corteza) (Volcy, 2013). La sensibilización de las neuronas del tálamo está asociada a un aumento de la percepción de las respuestas nociceptivas, por eso parece ser que el tálamo está relacionado con la sensibilización periférica y la consiguiente alodinia, que describiremos en el siguiente apartado (Figura 4) (Iyengar et al., 2017).

El **hipotálamo** es un área anatómica fundamental en los síntomas premonitorios (Figura 4). Su activación tiene lugar antes de que se produzca el dolor y se ha sugerido que es importante en la etiopatogenia de esta enfermedad. Existen dos teorías que implican al hipotálamo en el origen del dolor: la primera es más general, y sugiere que existe una alteración en el eje hipotálamo-tronco del encéfalo, y una alteración del umbral de activación que permite la transmisión de la señal nociceptiva a la corteza y, la segunda, más específica, indica que el hipotálamo se conecta con las neuronas parasimpáticas preganglionares del núcleo salival superior, y éstas con las neuronas parasimpáticas

posganglionares del ganglio esfenopalatino, produciendo vasodilatación con liberación de sustancias proinflamatorias, y la consiguiente activación del **sistema trigémino-vascular** (Gago-Veiga et al., 2017), cuya importancia en la fisiopatología de la migraña describiremos más adelante en la presente memoria.

Las **tres primeras raíces cervicales** están relacionadas con el dolor de cuello que puede producirse durante las crisis de migraña, siendo un síntoma bastante común. Este dolor puede comenzar durante la fase premonitoria y continuar durante el ataque de migraña (Figura 4). El dolor procedente de los nervios cervicales converge con el nervio trigémino en las neuronas del tronco encefálico y en la médula espinal cervical. Se ha demostrado que las ramas del nervio trigémino llegan a alcanzar la musculatura del cuello, lo que sugiere una clara relación entre ambos conocida como **complejo trigémino-cervical** (Figura 4) (Charles, 2018).

Otra estructura que se ha asociado al desarrollo de la migraña es la **duramadre**. La duramadre también está inervada por los nervios de los ganglios de las raíces cervicales superiores. La activación de la duramadre produce dolor de cabeza, así como otros síntomas asociados como náuseas y fotofobia (Hoffmann et al., 2019).

El **nervio trigémino** interviene de forma fundamental en la transmisión del dolor de la migraña ya que forma parte del sistema trigémino vascular y del complejo trigémino-cervical. Se clasifica como un nervio mixto por poseer axones o fibras nerviosas que proporcionan la inervación sensitiva y motora general de las estructuras localizadas en la cabeza, a excepción de la región occipital y retro auricular (Rivera, 2011). Presenta tres divisiones: oftálmica (V1), maxilar (V2) y mandibular (V3). Las ramas V1 y V2 son sensoriales, mientras que la rama V3 tiene componente sensitivo y motor (Pérez-Cajaraville et al., 2013).

La raíz sensitiva es mayor que la motora y está formada por prolongaciones periféricas (preganglionares) y prolongaciones centrales (postganglionares) de las neuronas situadas en el ganglio trigeminal (también llamado ganglio de Gasser) (Pérez-Cajaraville et al., 2013). En el ganglio de Gasser se originan las fibras nerviosas nociceptivas no mielinizadas (fibras-C) y mielinizadas finas (A-Delta), las cuales contienen las sustancias

que se liberan en respuesta a la activación de la inflamación neurógena (Buonanotte y Buonanotte, 2013), como describiremos a continuación.

2. Alteraciones genéticas y los principales genes implicados en el desarrollo de la migraña.

Son muchos los genes cuyas alteraciones se han descrito asociadas al desarrollo de la migraña. A continuación, vamos a describir algunos de ellos relacionados con los principales tipos de migrañas.

MIGRAÑA HEMIPLÉJICA FAMILIAR (FHM)

La migraña hemipléjica es una enfermedad monogénica que ocurre debido a las posibles mutaciones en 3 genes, los cuales codifican transportadores iónicos, de forma que mutaciones en los mismos conllevan disfunciones en el transporte iónico y aumento en la excitabilidad neuronal. Los estudios funcionales muestran que, en general, las mutaciones producen una alteración de la neurotransmisión glutaminérgica y una hiperexcitabilidad cortical, responsable del dolor durante el ataque de migraña (Sutherland et al., 2019). Estos genes son: el CACNA1A (FHM1), el ATP1A2 (FHM2) y el SCN1A (FHM3) (Goadsby et al., 2017). Clínicamente, estos 3 subtipos de FHM son indistinguibles y presentan la misma sintomatología.

A. CACNA1A

El primer gen identificado como la causa de la migraña hemipléjica familiar (FHM1) es el CACNA1A (Anti-Calcium Channel (α 1A Subunit) (P/Q-type of Voltage-gated Ca^{2+} Channel) (Goadsby et al., 2017). Alteraciones en dicho gen que codifica para la subunidad α 1 del canal de calcio dependiente de voltaje de tipo P/Q, localizado en el brazo corto del cromosoma 19 (19p13) se han asociado con migraña hemipléjica familiar. Este canal se localiza principalmente en el terminal presináptico de neuronas del cerebro y cerebelo y controla la liberación de neurotransmisores (Catterall, 1998). Todas las mutaciones que se han descrito relacionadas con este gen conllevan un aumento de la probabilidad de apertura del canal de calcio y, por lo tanto, un aumento en la neurotransmisión glutamatérgica y una hiperexcitabilidad neuronal (Goadsby et al., 2017; Sutherland et al., 2019).

B. ATP1A2

Este gen está asociado con la migraña hemipléjica familiar tipo 2 (FHM2), se encuentra en el cromosoma 1q23 y codifica la subunidad $\alpha 2$ de las bombas de sodio-potasio, la cual es responsable de mantener los gradientes electroquímicos a través de las membranas celulares. Hasta ahora, más de 30 mutaciones en dicho gen se han asociado con FHM2. Todas ellas llevan a una pérdida de función de la bomba de Na^+/K^+ , aumentando los niveles de K^+ en la hendidura sináptica y eliminando el gradiente de Na^+ utilizado para la recaptación del glutamato (Goadsby et al., 2017; Sutherland et al., 2019).

C. SCN1A

El gen SCN1A codifica la subunidad $\alpha 1$ de los canales de sodio neuronales dependientes de Nav1.1, se localizan en el cromosoma 2q24 (Partida-Medina et al., 2018). Mutaciones en este gen representan la causa de la migraña hemipléjica familiar de tipo 3 (FHM3). El canal Nav1.1 media la permeabilidad al Na^+ dependiente de voltaje de membranas excitables (principalmente de las interneuronas inhibitoras gabaérgicas) del SNC. Hasta fecha se han descrito 11 mutaciones del gen SCN1A relacionadas con la FHM3 y se asocian principalmente con una pérdida de función que disminuye las corrientes de Na^+ y la producción de potenciales de acción en las interneuronas gabaérgicas, lo que puede producir hiperexcitabilidad neuronal (Catterall, 1998).

MIGRAÑA HEMIPLÉJICA ESPORÁDICA (SHM)

Por otro lado, en la migraña hemipléjica esporádica no hay una asociación familiar. Se estima que representan un tercio de los casos de migraña hemipléjica. Se ha sugerido que puede ser causada por variantes en los genes relacionados con la FHM, por ejemplo, se han descrito mutaciones en ATP1A2 en casos de SHM, pero también se ha relacionado con alteraciones en otros genes, aunque son necesarios más estudios (Goadsby et al., 2017; Sutherland et al., 2019).

MIGRAÑA FAMILIAR CON AURA

Se ha relacionado el canal de potasio TRESK ("TWIK-related spinal cord potassium channel") o KCNK18 ("Potassium channel subfamily K member 18") con la migraña con

aura. Este canal se expresa ampliamente en el SNC y regula la excitabilidad de las neuronas involucradas en la transducción de los estímulos de dolor, incluidas las neuronas trigeminales ganglionares (Sutherland et al., 2019). En 8 sujetos de una familia con migraña con aura se demostró la presencia de una “frameshift mutation”, es decir una mutación con desplazamiento en el marco de lectura, concretamente F139WfsX24, que suprime la función del canal TRESK lo que produce un incremento de frecuencia y/o intensidad en los episodios de migraña (Volcy, 2013).

MIGRAÑA ASOCIADA AL SÍNDROME DE FASE DE SUEÑO AVANZADO FAMILIAR

Dos mutaciones genéticas asociadas con la migraña se han identificado en el gen que codifica la enzima caseína quinasa 1δ (CK1δ) (Charles, 2018), la cual actúa como una serina/treonina quinasa involucrada en la regulación de los patrones del sueño. Este gen sufre una mutación que cambia la treonina de la posición 44 por una alanina (T44A), esta modificación de la proteína reduce su actividad enzimática. También se ha descrito una segunda mutación en dicho gen que da lugar a un cambio de histidina por arginina en el aminoácido 46 (H46R) (Goadsby et al., 2017).

Ambas mutaciones están asociadas con la aparición del **síndrome de fase de sueño avanzado familiar**, un trastorno del ritmo circadiano del sueño caracterizado por un inicio muy temprano de la fase de sueño y vigilia (Charles, 2018). Este síndrome es muy raro, pero puede afectar a pacientes que sufren de **migraña**.

3. Teorías sobre los mecanismos fisiopatológicos implicados en el desarrollo de la migraña.

Existen diferentes teorías que intentan explicar el mecanismo por el cual se producen los episodios de migraña. La teoría que más se había aceptado hasta ahora era la vascular, aunque recientemente se han desarrollado otras teorías que pueden explicar los mecanismos que llegan a producir la migraña.

3.1. Teoría Vascular.

La Teoría Vascular propuesta por Wolff a mediados del siglo pasado indicaba que la migraña era causada por una vasodilatación excesiva de los vasos cerebrales, que producía la activación de fibras trigeminales y, en consecuencia, dolor. Esta vasodilatación se produciría como mecanismo compensador a la vasoconstricción previa

(Uribe, 2018), la teoría afirmaba que dicha vasoconstricción era la responsable del aura (Benavides et al., 2015).

Los factores desencadenantes descritos anteriormente (ver apartado 4) pueden ser la causa de la vasoconstricción de los vasos cerebrales, que desencadenarían una microembolia o isquemia focal transitoria dentro del sistema nervioso central (Figura 5) (Benavides et al., 2015), con la consiguiente hipoperfusión cortical y la aparición de una onda de despolarización neuronal que se inicia en la región occipital y progresa hacia la región cortical anterior, donde promueve la inflamación neurogénica. La hipoperfusión cerebral se extiende a otras zonas como la corteza y meninges, y esto produce la estimulación del nervio trigémino, provocando el dolor de cabeza (Figura 5).

La hipoperfusión cortical desencadena inmediatamente en compensación una liberación endotelial de sustancias vasodilatadoras, como el óxido nítrico y las prostaciclina (PGI₂), (Cahill y Redmond, 2016), con la consiguiente hiperperfusión, aumento del flujo sanguíneo y edema (Benemi y Dussor, 2019). Además, estas sustancias estimulan las terminaciones periféricas del nervio trigémino, que libera neuropéptidos, como el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (PRGC) y el polipéptido intestinal vasoactivo (VIP), y otras sustancias que promueven la inflamación neurogénica (Benavides et al., 2015).

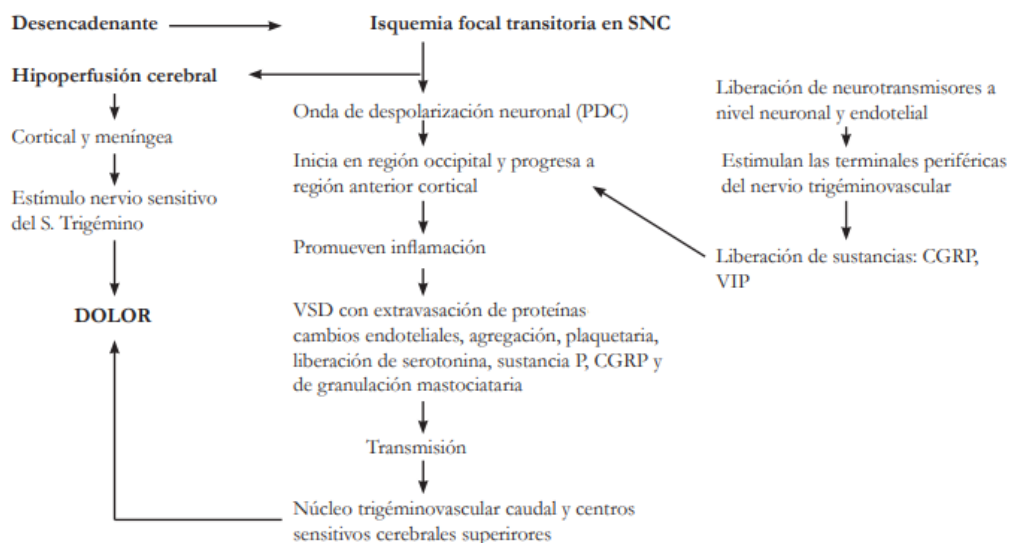


Figura 5. Esquema de la Teoría Vascular. SNC: sistema nervioso celular. PRGC: péptido relacionado con el gen de la calcitonina. VIP: polipéptido intestinal vasoactivo. VSD: vasodilatación (Benavides et al., 2015).

Durante la inflamación neurogénica se produce vasodilatación con extravasación de proteínas, cambios celulares y del endotelio, agregación plaquetaria, liberación de serotonina, sustancia P y desgranulación de los mastocitos, que pueden liberar sustancias las cuales estimulan las células nerviosas nociceptoras, y acaban transmitiendo la información hacia el núcleo del trigémino (Figura 5) (Benavides et al., 2015). Este momento coincide con la aparición y desarrollo de la cefalea. Finalmente, pasadas varias horas la perfusión cerebral alterada vuelve a su nivel normal, desapareciendo la molestia (Deza Bringas, 2010).

Esta teoría se centra principalmente en explicar la causa del dolor de la migraña, pero no puede explicar todos los eventos observados (Gasparini et al., 2013). Fue aceptada durante mucho tiempo, pero perdió popularidad cuando se comprobó que la vasodilatación no era una constante en los ataques migrañosos (Uribe, 2018).

3.2 Teoría de la Activación del Sistema Trigémino Vascular.

Como hemos comentado, en la Figura 5 se observa que la hipoperfusión cerebral, principalmente a nivel cortical y meníngea, estimula el nervio trigémino, provocando el dolor típico de la migraña (Benevides et al., 2015). De hecho, una vez que comienza la fase de dolor durante la misma, este sistema se activa y se produce una liberación de neuropéptidos vasoactivos (Uribe, 2018). Además, la vasodilatación descrita en el apartado anterior, y los cambios asociados, también producen una estimulación del trigémino (ver Figura 5). Se cree que el sistema trigémino-vascular, descrito previamente, desempeña una función importante en la regulación del tono vascular y en la transmisión del dolor (Gasparini et al., 2015).

Cuando el nervio trigémino es estimulado, las fibras sensitivas no mielinizadas tipo C liberan dos sustancias relacionadas con la transmisión del dolor, la sustancia P y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (PRGC) (ver Figura 4), las cuales hacen que los vasos sanguíneos que rodean el cerebro se distiendan e incluso se inflamen. El efecto vasodilatador de PRGC está mediado por un aumento intracelular de adenosín monofosfato cíclico (AMPc) (Messlinger et al., 2011). Además, se liberan otras sustancias tales como el óxido nítrico, la neurocina A y el polipéptido activador de la adenilato ciclasa de la pituitaria (Zarco-Montero et al., 2013). Estas moléculas generan una respuesta compleja que produce vasodilatación, aumento del riego sanguíneo a

nivel cerebral y extravasación de proteínas plasmáticas, además de la liberación de agentes proinflamatorios (como bradicinina, iones hidrógeno e histamina) (Uribe, 2018). Durante todo este proceso inflamatorio, también se produce una activación plaquetaria.

Las **plaquetas** transportan la mayor reserva de serotonina que capturan de las células enterocromafines. En el tracto gastrointestinal, la serotonina actúa como una molécula clave en la señalización y media muchas funciones gastrointestinales, como el peristaltismo, la secreción, la vasodilatación, la percepción de dolor, náuseas y vómitos, los cuales son síntomas comunes que experimentan las personas en un ataque de migraña (Gasparini et al., 2017). Además, la **serotonina** o 5-hidroxitriptamina (5-HT) es un neurotransmisor que parece tener una función importante en el desarrollo de la migraña. Durante la crisis de migraña, se produce un aumento brusco de la excreción urinaria del metabolito principal de la 5-HT, el ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA). La concentración sanguínea de 5-HT cae, probablemente por la reducción de la 5-HT plaquetaria. También cabe destacar que muchos de los fármacos eficaces para tratar la migraña son agonistas del receptor de 5-HT₁ (Rang et al., 2012).

A su vez, esta reacción puede activar una peculiar población celular localizada en las meninges, formada principalmente por **mastocitos**, que al desgranularse, perpetúan la activación nociceptiva y sensibilizan las fibras, facilitando el dolor (Uribe, 2018).

Como consecuencia de todas estas reacciones, se acaba produciendo el dolor de cabeza típico de la migraña.

3.3 Teoría de la Sensibilización.

La sensibilización explica la causa del agravamiento de la migraña con el movimiento y la característica pulsátil del dolor (Uribe, 2018). Existen dos mecanismos neuronales subyacentes: la sensibilización periférica y la sensibilización central (Benavides et al., 2015).

La **sensibilización periférica** se define como un estado donde la respuesta de las neuronas aferentes nociceptivas a los estímulos dolorosos está aumentada (Uribe, 2018). En este proceso están involucradas las neuronas nociceptivas aferentes de primer orden (Durham, 2016). El tejido o los nervios periféricos dañados liberan mediadores proinflamatorios como la bradiquinina, histamina, quimiocinas y citocinas, además del

factor de crecimiento nervioso (NGF), trifosfato de adenosina (ATP) y prostaglandina E2 (PGE2), y generan un medio ácido. Estas sustancias pueden reducir el umbral de activación de los nociceptores periféricos o activar la producción de potenciales de acción, activando así los nociceptores. La activación persistente de los nociceptores, junto con el transporte del NGF unido a su receptor, tirosin quinasa A (formando el complejo TrkA-NGF) hacia el núcleo, provoca cambios transcripcionales, que resultan en un aumento en la producción de canales de sodio, del péptido relacionado con el gen de calcitonina (CGRP) y de la sustancia P (Iyengar et al., 2017).

La disminución del umbral de dolor en las meninges por contacto con estas sustancias causa que estímulos mecánicos que no suelen ser dolorosos, se vuelvan muy molestos en ciertas cefaleas, incluida la migraña (Uribe, 2018). Se sabe que ambas sustancias activan el sistema trigémino vascular, sin embargo, todavía no se conocen los mecanismos que promueven la activación y sensibilización de las neuronas periféricas (Dodick, 2018).

La **sensibilización central** se produce como respuesta a la persistencia de estímulos nociceptivos en las neuronas de primer orden que generan la hiperexcitabilidad de las neuronas de segundo orden del complejo trigeminal. Se ha sugerido que el óxido nítrico (NO), secretado en el SNC, sería el responsable del mantenimiento de la sensibilización central (Uribe, 2018).

Es importante destacar que la sensibilización central no juega un papel importante en la aparición inicial del dolor en la migraña, sino que es un factor adyuvante en el mantenimiento del dolor y en la cronicidad de esta enfermedad (Uribe, 2018).

3.4 Teoría de la Depresión Cortical Propagada (DCP).

La DCP es un fenómeno fisiopatológico de la materia gris caracterizado por una actividad eléctrica disminuida y una onda de despolarización masiva y progresiva de las células neuronales y gliales, que se propaga desde la corteza occipital a una velocidad de 3-5mm/min, y que es responsable del aura (Uribe, 2018; Bolay et al., 2019). Se ha sugerido que la DCP en membranas de células neuronales y gliales sería la responsable de los síntomas positivos del aura (destellos o centelleos en la corteza occipital) (Dodick, 2018) y que puede ser seguida por la inhibición de la actividad cortical, que dura hasta 30

minutos, coincidiendo con los síntomas negativos del aura (escotomas o parestesias) (González de la Aleja et al., 2006).

La DCP es una despolarización extrema de las membranas de las células gliales y de las neuronas que produce una interrupción de los gradientes iónicos, un aumento de la concentración de K^+ extracelular, una liberación de glutamato y un aumento transitorio (hiperemia) seguido por una disminución del flujo sanguíneo cerebral (oligoemia mantenida) (Figura 6) (Dodick, 2018).

Estos cambios se inician por la elevación en las concentraciones de potasio extracelular, que despolariza a las neuronas durante unos 30-50 segundos, seguida por una disminución de la despolarización neuronal y de la actividad cerebral (Figura 6). Se cree que la liberación masiva de glutamato es fundamental en la patogénesis de la DCP. La liberación de glutamato es mediada por la entrada de calcio a través de canales de calcio dependientes de voltaje y los niveles sinápticos de calcio dependen de los gradientes de sodio mantenidos por la bomba de Na^+-K^+ (Dodick, 2018).

Hasta ahora no se han definido con claridad los desencadenantes de la DCP. Se ha sugerido que existe una relación entre isquemia focal transitoria (Figura 5) y microembolismos con la DCP; sin embargo, estos fenómenos no se producen en todos los pacientes. También se ha propuesto que factores identificados por los propios pacientes como desencadenantes de la migraña (como el estrés, ayuno, falta de sueño, ingesta de ciertos alimentos, entre muchos otros), causan desequilibrios iónicos en la corteza, desencadenando la DCP (Uribe, 2018). Estos factores desencadenantes reconocidos por los pacientes y relacionados con el estrés emocional o psicológico son posibles activadores de la liberación de moléculas inflamatorias, sin embargo, no se conocen los procesos específicos que inician la depresión cortical propagada en humanos (Burstein et al., 2015).

Como ya hemos indicado la DCP ha sido reconocida como el sustrato biológico del aura que se produce en la migraña (Bolay et al., 2019), también hay evidencias recientes que muestran que la DCP es capaz de activar el sistema trigémino-vascular (Buonanotte y Buonanotte, 2013). Se considera que la DCP activa los nervios trigeminales, y se relaciona a su vez con cambios de flujo vascular cerebral, en especial en los lóbulos

occipitales, que podrían estar relacionados con la alteración del metabolismo neuronal; al inicio hay disminución del flujo sanguíneo cerebral seguido por hiperemia y ésta es seguida finalmente por oligohemia de larga duración (Volcy, 2013). La hiperemia se produce como consecuencia de la onda de propagación, coincidiendo con el incremento de despolarización neuronal, justo después ocurriría lo contrario, produciéndose la oligohemia (Figura 6) (Dodick, 2018). Durante la oligohemia posterior, las respuestas vasculares y la activación funcional se encuentran atenuadas (Meza-Acevedo et al., 2019).

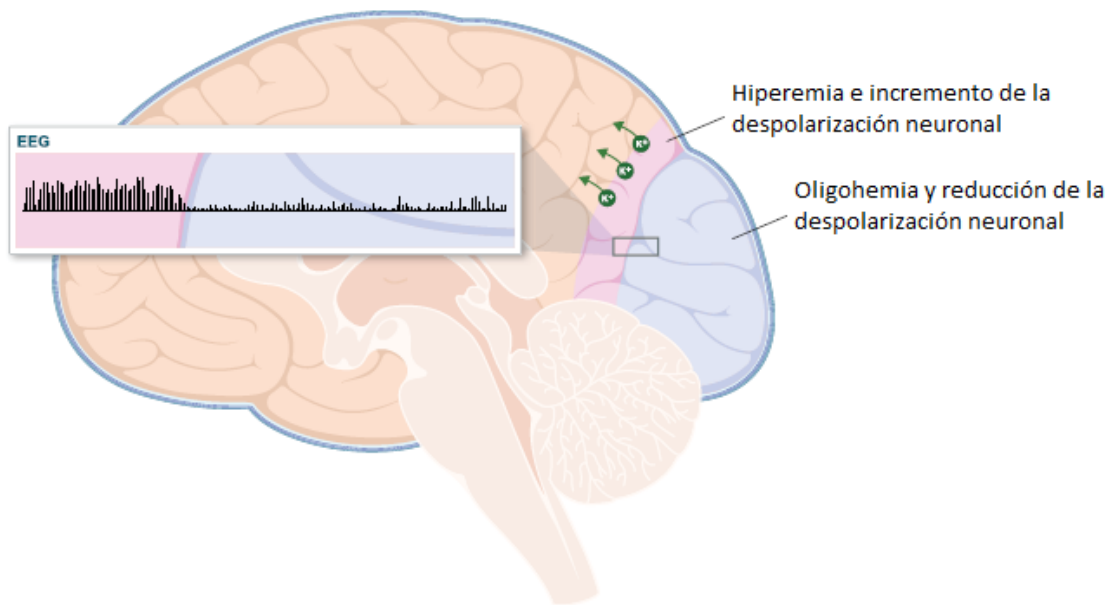


Figura 6. Depresión cortical propagada. EEG: electroencefalograma; K⁺: potasio (Modificada de Dodick, 2018).

Se han propuesto varias hipótesis para explicar la DCP. En la membrana de todas las células del organismo existen bombas de Na⁺/K⁺, cuya función es el intercambio de iones Na⁺ intracelulares por iones K⁺ extracelulares. Cuando se pierde la función de la Na⁺/K⁺ ATPasa se produce un aumento de los iones K⁺ extracelulares (Figura 6), lo que despolariza las neuronas y genera la depresión cortical propagada. Esta disfunción de la bomba de Na⁺ también produce un aumento de Na⁺ intracelular, que aumentará los niveles intracelulares de Ca²⁺, como resultado de una disminución en el intercambio de Na⁺/Ca²⁺. Los niveles elevados de Ca²⁺ en el interior de la neurona también facilitan la DCP, y se extiende con la consiguiente hipoperfusión (Martínez et al., 2016). Los cambios en el flujo sanguíneo cerebral que se dan durante la DCP se deben a la depresión de la actividad cerebral que este proceso produce, además de la depresión metabólica debida

a los cambios en las concentraciones de los principales iones cerebrales (Kellner-Weldon et al., 2018; Bolay et al., 2019).

Este desequilibrio iónico favorece el ingreso osmótico de agua a la neurona, provocando su inflamación, la distorsión de las dendritas, alteración de la resistencia de la membrana neuronal y pérdida de actividad eléctrica. De manera simultánea, el pH extracelular se vuelve ácido (alcanzando un pH de 6,9), debido a una producción en exceso de CO₂ y ácido láctico, como resultado de un mayor consumo de glucosa y oxígeno por el aumento de la actividad metabólica, al intentar compensar el desequilibrio iónico. Todo esto induce a la liberación de neurotransmisores, como el glutamato, al medio extracelular (Meza-Acevedo et al, 2019).

Como hemos comentado, el proceso de DCP supone un aumento en la concentración de los iones H⁺, K⁺, y otros agentes, incluido el ácido araquidónico y el óxido nítrico en el espacio extracelular de la corteza. Estas sustancias difunden hacia los vasos sanguíneos y despolarizan los terminales del nervio trigémino, provocando, a su vez, la activación de la porción caudal del núcleo trigémino en el tronco encefálico. Al mismo tiempo, los axones de las neuronas activadas del ganglio trigémino liberan péptidos proinflamatorios en las meninges y sus vasos, lo que produce una reacción inflamatoria local (ver Figura 5). La activación del núcleo trigémino causada por la DCP produce vasodilatación (ver Figura 5) y llega a los vasos sanguíneos menínges a través del ganglio esfenopalatino (SPG) (Figura 7) (Iadecola, 2002).

Además, el proceso de DCP conduce a una liberación enorme de moléculas intracelulares, neurotransmisores, y diferentes sustancias vasoactivas y nociceptivas, incluyendo el glutamato, GABA, aspartato, glicina, adenosina y catecolaminas hacia el espacio extracelular en la región cortical despolarizada (Bolay et al., 2019). Este proceso acaba produciendo una activación del sistema trigémino vascular y produciéndose la inflamación (Gasparini et al., 2015).

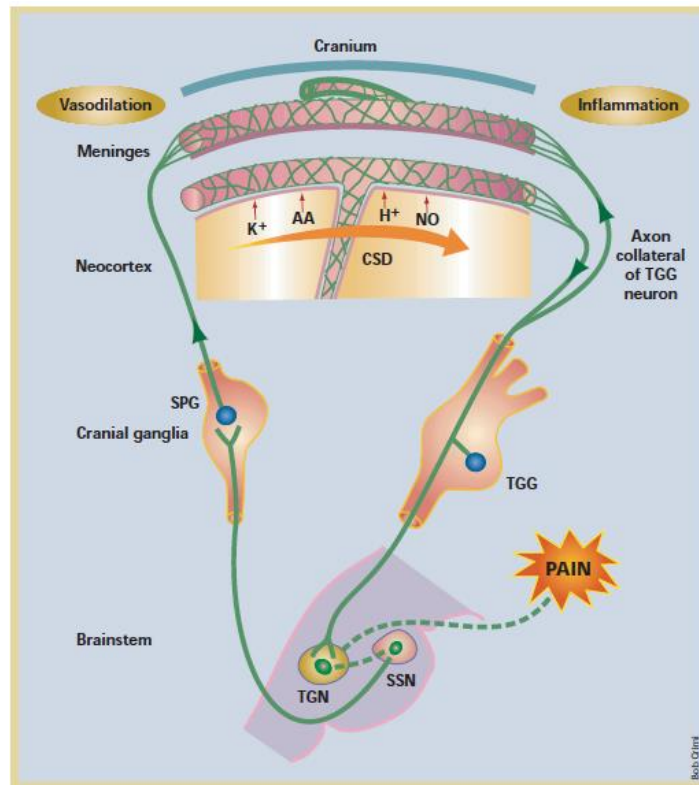


Figura 7. Mecanismos implicados en la generación del dolor de cabeza producido a partir de la DCP (Iadecola, 2002).

3.5 Teoría Glutamatérgica.

El glutamato es el neurotransmisor excitador más importante y ampliamente distribuido en el SNC y, por lo tanto, probablemente desempeña un papel importante en la fisiopatología de la migraña. Este neurotransmisor interactúa con dos tipos de receptores clasificados como: metabotrópicos e ionotrópicos. Dentro de los receptores ionotrópicos encontramos el receptor NMDA (N-metil-D-Aspartato). El poro del canal del receptor NMDA está bloqueado por el magnesio (Mg^{2+}), que impide el flujo de iones a través del canal receptor. Durante la despolarización neuronal, el magnesio deja libre el poro, activándose los receptores NMDA y esto provoca la entrada de Ca^{2+} . Una vez que el calcio entra en las células, las neuronas y los vasos cerebrales se ven afectados (Hoffmann y Charles, 2018).

Los niveles de glutamato están más elevados en el cerebro, y parece ser que también en la circulación periférica, en los pacientes que sufren de migraña, especialmente durante los ataques (Hoffmann y Charles, 2018).

Existe evidencia de que el glutamato juega un papel importante en la DCP, ya que este proceso está asociado con la liberación de glutamato en el espacio extracelular. Además, parece ser que el glutamato liberado actúa sobre los receptores presinápticos NMDA para así provocar una mayor liberación de glutamato (Hoffmann et Charles, 2018).

3.6 Integración de los mecanismos.

Como hemos visto, el aura que puede preceder a la migraña se explica por el fenómeno de DCP, mientras que la cefalea es atribuible a la activación del sistema trigémino vascular (STV). La DCP por sí misma puede causar la activación del STV (Uribe, 2018).

Tanto la activación de la DCP como la del STV puede ser originada por los factores desencadenantes mencionados anteriormente, y que se conocen como “gatillos” (Figura 8).

Dichos “gatillos” (y otros procesos no conocidos completamente) dan lugar a la depresión cortical propagada (DCP), que acabaría causando el aura precedente de la migraña. Cuando la migraña no viene precedida por aura, el “gatillo” produce inflamación que activa directamente el STV, produciendo la migraña (Figura 8).

Una vez que se activa el STV, tiene lugar la sensibilización periférica (Figura 8), la cual se considera responsable del dolor punzante característico de la migraña, que se ve exacerbado al agacharse o toser (Dodick, 2018). La sensibilización periférica, como hemos comentado, no es más que una hipersensibilización de las neuronas sensitivas del nervio trigémino tras la inflamación de las meninges. Mientras que la sensibilización central se refiere a la hipersensibilidad de las neuronas de segundo orden, las cuales se encuentran a nivel intracraneal, y que reciben mensajes de las neuronas de primer orden (Iyengar et al., 2017).

Parece ser que la sensibilización de las neuronas trigeminovasculares centrales puede provocar el dolor extracraneal, y como consecuencia dará lugar a los síntomas de la alodinia cutánea cefálica o hipersensibilidad al tacto (Figura 8) e hiperalgesia (Dodick, 2018), al igual que pueden experimentar hipersensibilidad a la luz y sonido.

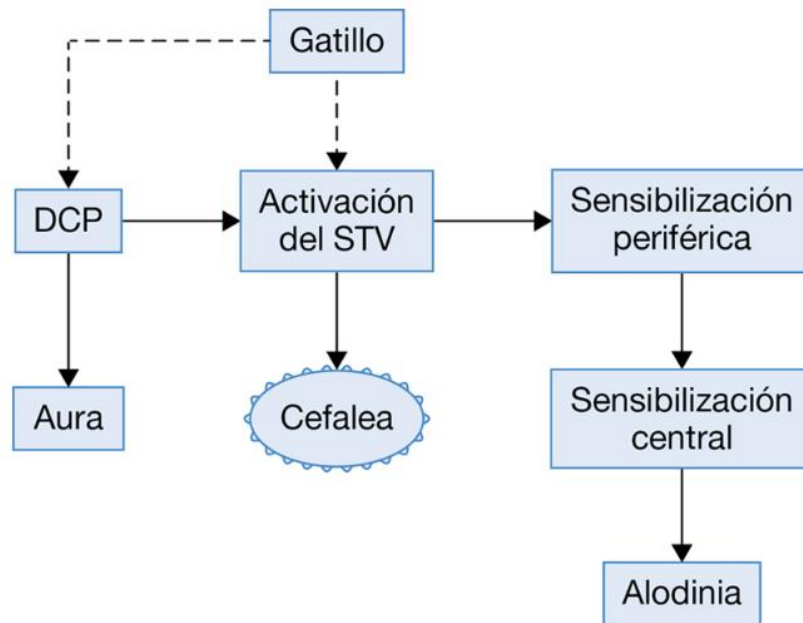


Figura 8. Integración de mecanismos fisiopatológicos en la migraña (Uribe, 2018).

TRATAMIENTO DE LA MIGRAÑA

Los fármacos que se utilizan para el tratamiento de las crisis migrañosas se clasifican en dos grupos: i) fármacos profilácticos que previenen los ataques de migraña y ii) fármacos sintomáticos los cuales alivian el dolor y la inflamación (Figura 9).

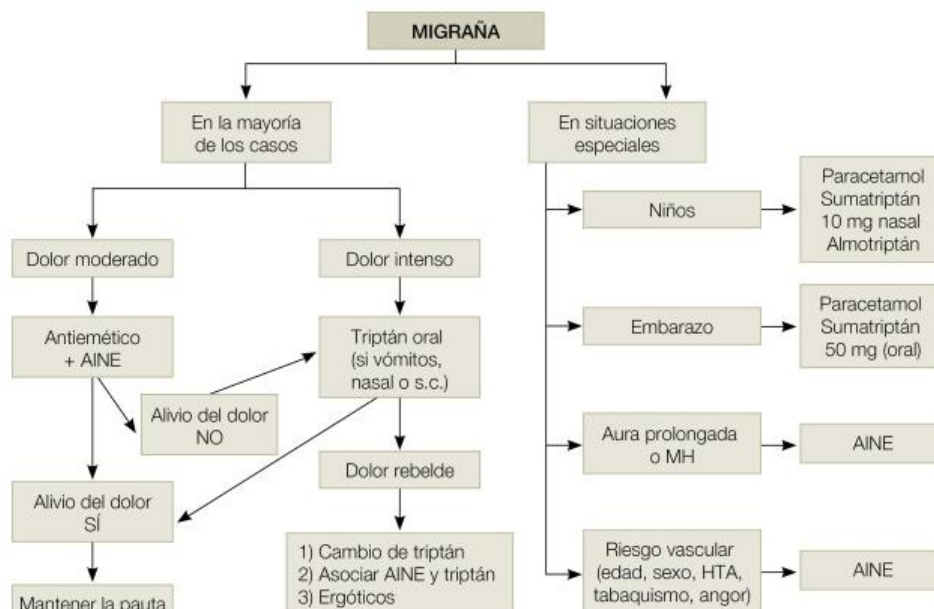


Figura 9. Diagrama del tratamiento farmacológico de la migraña (HTA: hipertensión, MH: migraña hemipléjica, s.c: vía subcutánea) (Zarranz, 2018).

1. Fármacos profilácticos.

En este grupo encontramos varias familias de fármacos que se usan para prevenir la migraña, como son:

1.1. Antiepilépticos y antidepresivos.

El **antiepiléptico** más usado es el ácido valproico, este disminuye la excitación neuronal mediada por receptores de glutamato tipo NMDA (González de la Aleja et al., 2006). Otro fármaco que se usa de este grupo con frecuencia es el topiramato. Entre los efectos adversos se incluye parestesia, fatiga, náuseas y anorexia (Modi y Lowder, 2006).

Se ha demostrado que el topiramato es eficaz en la prevención de la migraña tanto episódica como crónica. En ensayos clínicos se ha comprobado que inhibe la depresión cortical propagada y la hiperalgesia. Los posibles mecanismos de acción del topiramato incluyen la inhibición de canales de sodio y calcio dependientes de voltaje, además de activar receptores GABA e inhibir la anhidrasa carbónica (Hoffmann et Charles, 2018).

En cuanto a los **antidepresivos**, pueden usarse de tres clases diferentes en la prevención.

La primera opción son los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS), por ejemplo, se usa la fluoxetina.

La segunda opción serían los antidepresivos tricíclicos (ATC). En este segundo grupo, las aminas terciarias, como la amitriptilina, inhiben con más potencia la recaptación de serotonina y pueden ser más eficaces en la prevención de la migraña que las aminas secundarias, como la desapramina (Brenner, 2019).

Los antidepresivos tricíclicos (amitriptilina y nortriptilina) presentan con frecuencia efectos secundarios como aumento del apetito, somnolencia o sequedad de boca. Además, pueden inducir hipotensión ortostática y cardiotoxicidad y han de utilizarse con precaución en ancianos y en aquellos casos de deterioro cognitivo (Aguilar-Shea et al., 2008).

El tercer grupo de antidepresivos que se utiliza son los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), como la fenelzina.

1.2. Antagonistas de los receptores β -adrenérgicos.

Aquellos bloqueantes beta con eficacia demostrada en la prevención de la migraña son: propranolol, nadolol, atenolol y metoprolol (Láinez et al., 2007).

El mecanismo de acción de este grupo en relación con la migraña no es del todo conocido. Estos fármacos pueden atenuar la segunda fase de la migraña bloqueando la vasodilatación mediada por los receptores β_2 -adrenérgicos. También pueden reducir la agregación plaquetaria y reducir la liberación de serotonina desde las plaquetas (Brenner, 2019).

1.3. Antiinflamatorios no esteroideos.

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son adecuados como terapia de primera línea para pacientes con migraña de leve a moderada o en ataques severos (Gilmore y Michael, 2011).

El ibuprofeno y naproxeno son de los más usados como preventivos, actúan inhibiendo la liberación de mediadores como prostaglandinas, tromboxano, etc (Figura 9). Son útiles en pautas cortas en la migraña menstrual (Aguilar-Shea et al., 2008).

El ketorolaco es un AINE administrado por vía parenteral de uso común en urgencias y se demostró que era eficaz para reducir los síntomas de dolor de cabeza una hora después de la inyección (Gilmore y Michael, 2011).

1.4. Antagonistas de los canales del calcio.

Dentro de este grupo, el fármaco que se utiliza es el verapamilo, aunque hay datos de que los antagonistas de los canales del calcio son menos eficaces en la prevención de la crisis de migraña que otras clases de fármacos (Brenner, 2019). El verapamilo es un fármaco útil en pacientes que asocien hipertensión arterial (HTA) y fibrilación auricular y en los que los beta-bloqueantes estén contraindicados (Aguilar-Shea et al., 2008). También se ha demostrado la eficacia de flunarizina, nimodipino y nifedipino. La utilidad de estos fármacos en la prevención de la migraña se basa en el mecanismo de acción de los mismos, ya que previenen la vasoconstricción cerebral.

1.5. Otros fármacos profilácticos.

Recientemente, se está administrando la toxina botulínica tipo A a pacientes que sufren migraña crónica de forma preventiva y esto ha supuesto un gran cambio en la intervención terapéutica.

Se desconoce su mecanismo de acción exacto; sin embargo, se sabe que interrumpe la neurotransmisión de la acetilcolina impidiendo la fusión de las vesículas con la membrana de la terminación presináptica (Brenner, 2019). La toxina botulínica produce inhibición de liberación de mediadores nociceptivos, como el péptido relacionado con el gen de la calcitonina, el glutamato y la sustancia P en terminaciones periféricas aferentes (Castrillo Sanz et al., 2016). Por tanto, se inhibe la inflamación y se reducen las señales de dolor, lo que explicaría la prevención de la crisis de migraña.

2. Fármacos sintomáticos.

La mayoría de los fármacos usados durante la crisis de migraña son agonistas de los receptores serotoninérgicos 5-HT_{1D/1B}. Ambos receptores tienen la misma función al activarse, se diferencian en la expresión de los mismos a nivel del SNC, ya que la expresión de los receptores 5-HT_{1D} es menor en comparación con el 5-HT_{1B}. El subtipo 5-HT_{1D} se encuentra principalmente en los vasos sanguíneos craneales y en el músculo liso vascular (Vila-Pueyo, 2018).

En este grupo se encuentran los alcaloides ergotamínicos y los triptanes, estos se desarrollaron bajo la teoría de que la fisiopatología de la migraña era principalmente atribuida a la vasodilatación anormal de los vasos sanguíneos craneales (Vila-Pueyo, 2018).

2.1. Fármacos ergotamínicos.

Entre ellos se encuentra la ergotamina y la dihidroergotamina (DHE), que son alcaloides ergotamínicos usados en el tratamiento de la migraña. Su mecanismo de acción se basa en la activación de los receptores serotoninérgicos 5-HT_{1D/1B} a varios niveles del sistema neurovascular trigeminal. La actividad agonista en los receptores 5-HT_{1D/1B} de los vasos sanguíneos cerebrales produce vasoconstricción (Figura 10), lo que permite revertir la vasodilatación que contribuye a la cefalea pulsátil de la migraña. La estimulación de los receptores 5-HT_{1D/1B} de las terminaciones nerviosas del trigémino también inhibe la liberación de péptidos que producen vasodilatación, inflamación neurógena y dolor (Figura 10) (Brenner, 2019). Estas drogas no son recomendadas en las crisis de migraña con aura y asimismo pueden resultar peligrosas en mujeres gestantes, personas con

hipertensión arterial, con afecciones coronarias o con enfermedades vasculares periféricas (Deza Bringas, 2010).

2.2. Triptanes.

Los triptanes fueron desarrollados específicamente para el tratamiento agudo de la migraña. Estos fármacos son agonistas de los receptores serotoninérgicos 5-HT (selectivos para los receptores 5-HT₁) y son análogos de la serotonina. Algunos de los triptanes también presentan afinidad por el receptor 5-HT_{1F} (Vila-Pueyo, 2018).

La actividad de los triptanes en los receptores 5-HT_{1B/D} se basa en la reducción del dolor inducido por la vasodilatación cerebral a través de la vasoconstricción que producen (Figura 10), mientras que la activación de los receptores 5-HT_{1D} bloquea la liberación de péptidos vasoactivos (Figura 10) que desencadenan la inflamación neurogénica (Ong et De Felice, 2018).

Los triptanes se pueden dividir en dos grupos. El primer grupo incluye almotriptán, eletriptán, rizatriptán, sumatriptán y zolmitriptán, que tienen un inicio más rápido y una mayor eficacia, pero tienen una mayor propensión a la recurrencia. El otro grupo incluye frovatriptán y naratriptán, que son mejor tolerados (Vila-Pueyo, 2018).

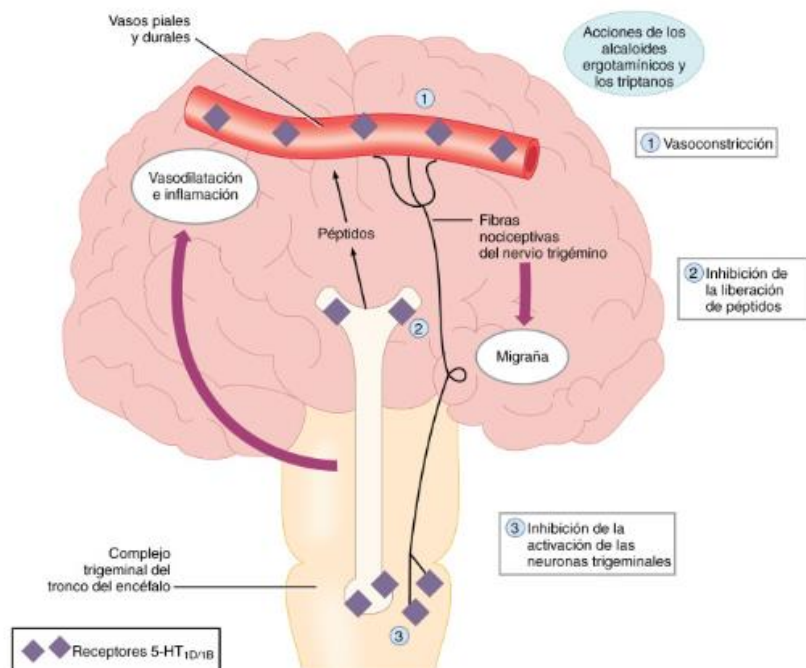


Figura 10. Mecanismo de acción de los alcaloides ergotamínicos y los triptanes utilizados para el tratamiento del trastorno migrañoso (Brenner, 2019).

CONCLUSIONES

1. La aparición de migraña, en un porcentaje elevado de pacientes, está estrechamente ligada al componente genético. Así, en la migraña hemipléjica familiar, hay alteraciones en los genes de los transportadores CACNA1A, ATP1A2 y SCN1A, implicados en el transporte iónico y en la excitabilidad neuronal.
2. Se ha demostrado que la Teoría Vascular no explica la totalidad de eventos que aparecen en los ataques de migraña, sin embargo, la teoría de la activación del Sistema Trigémico-Vascular explica el origen del dolor y otros síntomas que se asocian a los ataques.
3. La fase premonitoria se desencadena por alteraciones a nivel del hipotálamo.
4. La depresión cortical propagada es la causa del aura que puede acompañar a la migraña.
5. El descubrimiento de la implicación de neuropéptidos como la sustancia P y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina puede suponer una gran alternativa para futuras dianas terapéuticas.
6. Hoy en día, existen muchas opciones terapéuticas con las que se puede abarcar una crisis migrañosa, pero los más empleados son los AINE en crisis moderadas, mientras que los triptanes son de elección una vez que la crisis empeora.

BIBLIOGRAFÍA

Aguilar-Shea A, Casanova-Peña I, Porta-Etessam J. Tratamiento preventivo de la migraña. *Semergen*. 2008; 34(7): 336-340

Aldrete JA. Cefalea, migraña y algias cefalocervicales. 2a ed. México D.F: Editorial Alfil; 2005.

Andreou AP, Edvinsson L. Mechanisms of migraine as a chronic evolutive condition. *J Headache Pain*. 2019; 20(1): 117.

Asociación Española de la Migraña y Cefalea. Migraña: qué es, causas, síntomas, tratamiento - dolordecabeza.net [Internet]. [acceso 14 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.dolordecabeza.net/dolor-de-cabeza/migrana/>.

Benavides D, Rodríguez L, Restrepo J, Vargas D. Fisiopatología de la migraña: Teoría vascular, ¿Cierta o no? *Acta Neurológica Colombiana*. 2015; 31(3): 84-91.

Benemei S, Dussor G. TRP Channels and Migraine: Recent Developments and New Therapeutic Opportunities. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2019; 12(2): 54.

de Boer I, van den Maagdenberg AMJM, Terwindt GM. Advance in genetics of migraine. *Curr Opin Neurol*. 2019; 32(3): 413–421.

Bolay H, Vuralli D, Goadsby PJ. Aura and Head pain: relationship and gaps in the translational models. *J Headache Pain*. 2019; 20(1): 94.

Brenner, George M. Fármacos para las cefaleas. En: Stevens C, editor. *Farmacología Básica*. 5ª ed. Barcelona: Elsevier; 2019. p. 335-341.

Broner SW, Bobker S, Klebanoff L. Migraine in Women. *Semin Neurol*. 2017; 37(6): 601–610.

Buonanotte C, Buonanotte M. Migraña. *Neurología Argentina*. 2013; 5(2): 94-100.

Burstein R, Nosedá R, Borsook D. Migraine: multiple processes, complex pathophysiology. *J Neurosci*. 2015; 35(17): 6619–6629.

Cahill PA, Redmond EM. Vascular endothelium - Gatekeeper of vessel health. *Atherosclerosis*. 2016; 248: 97-109.

Castrillo Sanz A, Morollón Sánchez-Mateos N, Simonet Hernández C, Fernández Rodríguez B, Cerdán Santacruz D, Mendoza Rodríguez A et al. Experiencia con toxina botulínica en la migraña crónica. *Neurología*. 2016; 33(8): 499-504.

Catterall WA. Structure and function of neuronal Ca²⁺ channels and their role in neurotransmitter release. *Cell Calcium*. 1998; 24(5-6): 307-323.

Charles A. The pathophysiology of migraine: implications for clinical management. *Lancet Neurol*. 2018; 17(2): 174-182.

Deza Bringas L. La migraña. *Acta Med Per*. 2010; 27(2); 129-136.

Dodick DW. A Phase-by-Phase Review of Migraine Pathophysiology. *Headache*. 2018; 58(1): 4-16.

Durham PL. Diverse Physiological Roles of Calcitonin Gene-Related Peptide in Migraine Pathology: Modulation of Neuronal-Glial-Immune Cells to Promote Peripheral and Central Sensitization. *Curr Pain Headache Rep*. 2016; 20(8): 48.

Gago-Veiga AB, Vivancos J, Sobrado M. The premonitory phase: A crucial stage in migraine. *Neurologia*. 2017; S0213-4853(17)30359-6.

Gasparini CF, Smith RA, Griffiths LR. Genetic and biochemical changes of the serotonergic system in migraine pathobiology. *J Headache Pain*. 2017; 18(1): 20.

Gasparini CF, Sutherland HG, Griffiths LR. Studies on the pathophysiology and genetic basis of migraine. *Curr Genomics*. 2013; 14(5): 300–315.

Gilmore B, Michael M. Treatment of acute migraine headache. *Am Fam Physician*. 2011; 83(3): 271-80.

Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiol Rev*. 2017; 97(2): 553-622.

González de la Aleja, Jesús & Porta-Etessam, Jesús & Sepúlveda, Juan & Pena-Marin, M. The pathophysiology of migraine. Reflections on the glutamatergic hypothesis. *Revista de neurologia*. 2006; 43: 481-8.

Hadjikhani N, Vincent M. Neuroimaging clues of migraine aura. *J Headache Pain*. 2019; 20(1): 32.

Hainer BL, Matheson EM. Approach to acute headache in adults. *Am Fam Physician*. 2013; 87(10): 682-687.

Hoffmann J, Baca SM, Akerman S. Neurovascular mechanisms of migraine and cluster headache. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2019; 39(4): 573–594.

Hoffmann J, Charles A. Glutamate and Its Receptors as Therapeutic Targets for Migraine. *Neurotherapeutics*. 2018; 15(2): 361-370.

Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd. edition. *Cephalalgia* 2004; 24(1): 9-160.

Iadecola C. From CSD to headache: a long and winding road. *Nat Med*. 2002; 8(2): 110-112.

Iyengar S, Ossipov MH, Johnson KW. The role of calcitonin gene-related peptide in peripheral and central pain mechanisms including migraine. *Pain*. 2017; 158(4): 543-559.

Jacobs B, Dussor G. Neurovascular contributions to migraine: Moving beyond vasodilation. *Neuroscience*. 2016; 338: 130-144.

Kadian R, Shankar Kikkeri N, Kumar A. Basilar Migraine. En: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.

Kazemi H, Speckmann EJ, Gorji A. Familial hemiplegic migraine and spreading depression. *Iran J Child Neurol*. 2014; 8(3): 6-11.

Kellner-Weldon F, El-Koussy M, Jung S, Jossen M, Klinger-Gratz PP, Wiest R. Cerebellar Hypoperfusion in Migraine Attack: Incidence and Significance. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2018; 39(3): 435-440.

Kowalska M, Prendecki M, Kozubski W, Lianeri M, Dorszewska J. Molecular factors in migraine. *Oncotarget*. 2016; 7(31): 50708–50718.

Kumar A, Samanta D, Arora R. Hemiplegic Migraine. En: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.

MacGregor EA. Diagnosing migraine. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2016; 42(4): 280-286.

Martínez E, Moreno R, López-Mesonero L, Vidriales I, Ruiz M, Guerrero AL et al. Familial Hemiplegic Migraine with Severe Attacks: A New Report with ATP1A2 Mutation. *Case Rep Neurol Med*. 2016: 3464285.

McCorvy JD, Roth BL. Structure and function of serotonin G protein-coupled receptors. *Pharmacol Ther*. 2015; 150: 129–142.

Messlinger K, Fischer MJ, Lennerz JK. Neuropeptide effects in the trigeminal system: pathophysiology and clinical relevance in migraine. *Keio J Med*. 2011; 60(3): 82-89.

Meza-Acevedo AR, Cardona Cruz G, Muñoz-Báez K, Mendoza-Flórez R, Ramos-Villegas Y, Quintana-Pájaro L et al. La despolarización cortical propagada en trauma cerebral. *Rev. Chil. Neurocirugía*. 2019; 45: 236-240.

Modi S, Lowder DM. Medications for migraine prophylaxis. *Am Fam Physician*. 2006; 73(1): 72-78.

Ong JY, De Felice M. Migraine Treatment: Current Acute Medications and Their Potential Mechanisms of Action. *Neurotherapeutics*. 2018; 15(2): 274–290.

Partida Medina LR, Aguilar JH, Gurrola MM, Ojeda Chavarría MH, Guerra MO, Vélez Jiménez MK, García Ortega YE. *Neurología elemental*. 2ª ed. Barcelona: Elsevier; 2018.

Pérez-Cajaraville J, Aseguinolaza Pagola M, Molina Tresaco P, Arranz Duran J, Abejon Gonzalez D. Neuralgia del trigémino: radiofrecuencia ganglio de Gasser. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*. 2013; 20(2): 89-100.

Ritter JM, Flower RJ, Henderson G, Loke YK, MacEwan D, Rang HP. *Rang y Dale. Farmacología*. 9ª ed. Barcelona: Elsevier; 2020.

Ripa P, Ornello R, Degan D, Tiseo C, Stewart J, Pistoia F, et al. Migraine in menopausal women: a systematic review. *Int J Womens Health*. 2015; 7: 773-782.

Rivera G. Nervio trigémino: aspectos esenciales desde las ciencias biomédicas. *Rev Estomat.* 2011; 19(2): 33–39.

Russell MB, Rasmussen BK, Thorvaldsen P, Olesen J. Prevalence and sex-ratio of the subtypes of migraine. *Int J Epidemiol.* 1995; 24(3): 612-618.

Russo A, Silvestro M, Tedeschi G, Tessitore A. Physiopathology of Migraine: What Have We Learned from Functional Imaging?. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017; 17(12).

Sacco S, Ricci S, Degan D, Carolei A. Migraine in women: the role of hormones and their impact on vascular diseases. *J Headache Pain.* 2012; 13(3): 177-189.

Shankar Kikkeri N, Nagalli S. Migraine with Aura. En: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.*

Straube A, Andreou A. Primary headaches during lifespan. *J Headache Pain.* 2019; 20(1): 7.

Sutherland HG, Albury CL, Griffiths LR. Advances in genetics of migraine. *J Headache Pain.* 2019; 20(1): 72.

Toro Gómez J, Yepes Sanz M, Palacios Sánchez E. *Neurología. 2ª ed. Bogotá: El Manual Moderno; 2010.*

Uribe Olivares RA. *Fisiopatología la ciencia del porqué y el cómo. 1ª ed. Barcelona: Elsevier; 2018.*

Vila-Pueyo M. Targeted 5-HT_{1F} Therapies for Migraine. *Neurotherapeutics.* 2018; 15(2): 291-303.

Volcy M. Fisiopatología de la migraña. *Acta Neurológica Colombiana.* 2013; 29(1): 44-52.

Zarco-Montero LA, Pretelt F, Millán SP, Gil LN. Sistema trigémino vascular y cefalea. *Universitas Medica.* 2013; 54(1): 92-103.

Zarranz JJ. *Neurología. 6ª ed. Barcelona: Elsevier; 2018.*