

Fisiopatología de la migraña

Pathophysiology of migraine

Michel Volcy

RESUMEN

La migraña es una enfermedad neurobiológica. Diversas estructuras cerebrales participan en el procesamiento del dolor, con la presencia de fenómenos neuronales y bioquímicos que modulan la respuesta del sistema nervioso. A través de los estudios realizados se puede observar la presencia de diferentes elementos que participan en la generación de la migraña; estos pueden ser estructurales (alteración de sustancia gris periacueductal y núcleos del rafe), genéticos, neuronales como la depresión cortical diseminada y la liberación de múltiples neurotransmisores entre los que predominan el péptido relacionado con el gen de la calcitonina y la serotonina, que median diferentes tipos de alteraciones durante el proceso de inflamación neurogénica, y cambios en funcionamiento de múltiples áreas como sistema nervioso autónomo entre otras.

PALABRAS CLAVES. Migraña, Sistema Trigeminovascular, Neurotransmisores, Péptido Relacionado Con Gen De Calcitonina, Serotonina (DeCS).

(Michel Volcy. Fisiopatología de la migraña. Acta Neurol Colomb 2013;29:44-52).

SUMMARY

Migraine is a neurobiological disease. Several brain structures are involved in pain processing, with the presence of neural and biochemical phenomena that modulate the response of the nervous system. Through several studies it can be found the presence of different elements involved in the generation of migraine, changes in periacueductal grey and brain stem fare, genetics, neuronal phenomenon as cortical spreading depression y neurotransmitters release such as CGRP and serotonin. These neurotransmitters mediate several processes as neurogenic inflammation, and functional changes in another areas as autonomic nerves.

KEY WORDS: Migraine, Neurotransmitter, Calcitonin Gene-Related Peptide, Serotonin (MeSH). *(Michel Volcy. Pathophysiology of migraine. Acta Neurol Colomb 2013;29:44-52).*

La migraña es una enfermedad neurobiológica que afecta al 12% de la población, principalmente de género femenino; frecuentemente tiene presentación familiar y los estudios poblacionales han determinado que el riesgo en familiares de primer grado es 1,5 a 4 veces mayor que en la población general; en un estudio con 33.000 pares de gemelos de 6 países, la heredabilidad fue del 40 al 50%, con menor efecto de factores medio ambientales (1).

ESTRUCTURAS INTRACRANEANAS SENSITIVAS

Como la mayoría de vísceras sólidas, el cerebro es insensible al dolor. Las estructuras intra-craneanas sensitivas están en las paredes de las arterias, las venas, los senos venosos y las meninges (dura y leptomeninges). Los vasos periféricos y las meninges reciben inervación simpática, parasimpática y sensitiva. Las ramas simpáticas provenientes del ganglio

Recibido: 11/01/13. **Revisado:** 11/03/13. **Aceptado:** 12/03/13.

Michel Volcy, MD. Neurólogo Universidad de Antioquia. Especialista cefaleas ihs-new england center for headache, Stamford ct USA. Fundador y Gerente INDOCEN – Instituto de Dolor de Cabeza y Enfermedades Neurológicas. Profesor cátedra postgrado Neurología Universidad de Antioquia-Universidad CES. Presidente Capitulo Cefaleas ACN, Presidente Capitulo Antioquia ACN. Secretario ASOLAC-Asociación Latinoamericana de Cefaleas.

Correspondencia: medvol98@hotmail.com

cervical superior participan a través de la liberación del neuropéptido Y (NPY), noradrenalina (NA) y adenosintrifosfato (ATP), las vías parasimpáticas provenientes de los ganglios esfenopalatino y ótico suplen la circulación craneana del péptido intestinal vasoactivo (VIP), el péptido histidina isoleucina (PHI), la acetilcolinesterasa (AcE), el péptido histidina metionina 27 (PHM), y el péptido activador de la ciclase pituitaria (PACAP). Las fibras sensitivas provenientes del ganglio trigémino suplen la sustancia P (SP), el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (PRGC), la neurocinina A (NKA), y el PACAP (2).

FISIOPATOLOGIA DEL DOLOR

Se acepta, como hecho cierto, la existencia de un fenómeno neuronal iniciador de la migraña, denominado depresión cortical diseminada. Este fenómeno se relaciona con la extensión de una depresión funcional neuronal que se inicia en la región occipital y progresa hacia la región anterior; también está relacionado con hipoperfusión cortical y meníngea con la consiguiente disminución del metabolismo cortical. Este fenómeno probablemente sea causado por la alteración de la permeabilidad neuronal con posterior disfunción de canales iónicos y subsecuente desbalance de sodio, potasio, calcio, magnesio. Existen dos mecanismos neuronales subyacentes en migraña: la sensibilización periférica y la sensibilización central. Todas las estructuras intracraneanas sensitivas reciben inervación de la primera rama del nervio trigémino (neuronas de primer orden) cuyo cuerpo celular está en el ganglio, a su vez interconectado con el complejo trigémino nuclear del tallo cerebral (neuronas de segundo orden) que se extiende hasta los segmentos C2 y se continua con la raíz dorsal del cordón medular (lo que se ha denominado teoría de la convergencia). (3).

Todos estas etapas llevan a la liberación neuronal y endotelial de neurotransmisores que estimulan las terminales periféricas del nervio trigéminovascular. La exposición y activación de algunos de los receptores de las terminales, entre ellos los canal de sodio y potasio específicos de la neurona, el receptor de prostaglandinas (EP1/3), el receptor para factor de crecimiento neuronal (TrkA), el receptor de adenosina (A1), el receptor de proteína activada

(PAR2), el receptor purinérgico (P2X3), el receptor de potencial transitorio tipo vaniloide 1 (TRPV1), el receptor de potencial transitorio ankirina 1 (TRPA1), el receptor opioide (OP3) y el receptor canabinoide (CB1) que promueven el incremento de la concentración intracelular de calcio, seguido de fosforilación y activación de proteincinasa (PKC) y tirosincinasa (TryK) (4-5). Se presenta dilatación de las arterias durales y piales, liberación de sustancias como péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) y polipéptido intestinal vasoactivo (VIP) que promueven el fenómeno denominado inflamación neurogénica, en él se presentan vasodilatación, extravasación de proteínas, cambios celulares endoteliales, agregación plaquetaria con liberación de serotonina, sustancia P, PRGC y degranulación de células mastocitarias; hay inducción de la expresión de sintasa de óxido nítrico a través de la activación de factor nuclear kappa B con subsecuente mayor inflamación. La conducción ortodrómica y anti-drómica a lo largo de las fibras trigéminovasculares propagan la respuesta inflamatoria hacia los tejidos adyacentes y transmiten la información nociceptiva hacia el núcleo trigéminovascular caudal y los centros sensitivos cerebrales superiores (5). De manera similar se presenta dilatación extracraneana de las arteria meníngea media y temporal.

Todo este proceso de inflamación neurogénica facilita la disminución del umbral de respuesta de las fibras sensitivas meníngeas, la posterior sobrestimulación de las terminales periféricas de primer orden finaliza desencadenando el proceso denominado sensibilización periférica (6).

Varios estudios han demostraron la presencia de un generador de migraña en el tallo cerebral; se ha postulado a la sustancia gris periacueductal como el área moduladora del dolor en la migraña (7). Las fibras aferentes del trigémino (segundo orden) cruzan y ascienden en el tallo cerebral hacia el núcleo ventral posteromedial del tálamo (neuronas de tercer orden); en este proceso se observa interrelación con diferentes estructuras como el hipotálamo posterior, el locus ceruleus, los núcleos del rafe dorsal y ventral. La participación de estas estructuras anatómicas de relevo modula la intensidad del dolor y la activación de diferentes vías neuronales. De igual manera, el tálamo a través de los núcleos medial e intralaminar participa en la modulación del dolor (8).

Se reconoce la participación de diferentes neurotransmisores tales como la serotonina a través de los receptores 5HT1B-1D-1F, del glutamato a través de los receptores inotrópicos NMDA-AMPA-KAINATO y metabotrópicos 1-8, del óxido nítrico y la histamina a través de receptores H1-H3 (9). Es importante resaltar que la modulación del hipotálamo conlleva la participación de la dopamina a través de receptores D2 y orexina a través de receptor OX1 (2). El hipotálamo posee una amplia interrelación con el núcleo del tracto solitario, la médula rostroventromedial, la sustancia gris periacueductal, el núcleo magno del rafe y las estructuras corticolímbicas.

El sistema nervioso autonómico se modula a través del hipotálamo y del sistema límbico, mediante los núcleos del tallo cerebral y los ganglios autonómicos espinales.

Todos estos neurotransmisores actúan en diferentes vías fisiopatológicas de los fenómenos previamente mencionados, y por ello son de interés en el desarrollo de tratamientos farmacológicos (como sucedió con el desarrollo de triptanes años atrás).

NEUROTRANSMISORES INVOLUCRADOS EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA MIGRAÑA

Serotonina

El proceso inicial de la síntesis de 5HT es el transporte de L-triptofano desde la sangre al cerebro (ingreso dependiente de la concentración en sangre y de concentración de aminoácidos neutros). La primera etapa involucra hidroxilación, seguida por descarboxilación. Las mayores concentraciones de 5HT se encuentran en las plaquetas y el tracto gastrointestinal (las células enterocromafines poseen el 90% de la 5HT del cuerpo), hay menores concentraciones en el cerebro y la retina. Los cuerpos de las neuronas ricas en 5HT se ubican alrededor del tallo cerebral y de la formación reticular; aunque son solo 300.000 neuronas, éstas inervan densamente casi todas las regiones cerebrales (10-11).

Con la excepción del receptor 5HT₃, los receptores de 5HT pertenecen a la superfamilia GPCR. El receptor 5HT₁ (del cual hay cinco variedades 5HT_{1A}-5HT_{1B}-5HT_{1D}-5HT_{1E}-5HT_{1F}) se une a proteínas Gi/o que inhiben la formación de AMPc. El receptor de 5HT₂ (y sus variantes 5HT_{2A}-5HT_{2B}-5HT_{2C})

se une a proteínas q/11 que incrementan la hidrólisis de inositol fosfato y elevan la concentración de calcio. Durante una crisis de migraña las concentraciones de 5HT en plaquetas se reducen 30% y en plasma 60% (10).

Dopamina

La dopamina es un neurotransmisor localizado predominantemente en el SNC. Se sintetiza de la tirosina, por proceso de inicial de hidroxilación y posteriormente de descarboxilación. Los receptores D₁-D₂ se unen a proteínas G_s/α que estimulan la actividad de la adenilciclasa. Por el contrario, los receptores D₂-D₃-D₄ se unen a proteínas G_i que inhiben la formación de AMPc. La dopamina se encuentra ubicada en tres vías principales en SNC: la primera de ellas desde el hipotálamo las proyecciones de dopamina regulan la liberación de prolactina; en la segunda desde el área ventral del tectum, la dopamina se proyecta a corteza prefrontal y frontobasal incluso al núcleo acumbens, la tercera va desde la sustancia *nigra pars compacta* al neocórtex. La dopamina puede tener efectos vasculares de vasoconstricción o vasodilatación; algunos estudios farmacológicos sugieren que los pacientes con migraña pueden tener un estado de hipersensibilidad dopaminérgica (10).

Histamina

La síntesis de histamina se realiza en un solo paso por descarboxilación. En el cerebro, la histamina se encuentra ubicada en el núcleo tuberomamilar y en el hipotálamo posterior. Estas neuronas se proyectan de manera difusa participando en múltiples funciones cerebrales (sueño-despertar, secreción hormonal, control cardiovascular, regulación térmica, alimentación, y producción de memoria). Los receptores H₁-H₂-H₃ se unen a las proteínas G_q-G_s-G_i respectivamente; el receptor H₃ está implicado en la liberación de neurotransmisores en el SNC, en tanto que el receptor H₁ modula la respuesta inflamatoria y alérgica. En individuos con migraña se han encontrado niveles plasmáticos incrementados de histamina, probablemente por la liberación desde los leucocitos o por la activación de células mastocitarias. La histamina no cruza la barrera hematoencefálica, se sugiere que actúa a través de receptores H₁ localizados en el endotelio

de las arterias cerebrales, que activados, causan la formación de óxido nítrico (10).

PEPTIDO RELACIONADO CON EL GEN DE LA CALCITONINA (PRGC)

El PRGC abunda en el cuerpo con una amplia distribución tanto el sistema nervioso central y como en el periférico. El PRGC se encuentra especialmente en las fibras sensitivas no mielinizadas tipo C y fibras mielinizadas A δ asociadas con los vasos sanguíneos; también se encuentra colocalizado con otros péptidos en las fibras tipo C, incluyendo la sustancia P. Las neuronas que contienen PRGC tienen origen en el ganglio trigeminal e inervan los vasos sanguíneos cerebrales. La liberación del PRGC se produce como una respuesta a estímulos físicos, químicos, mecánicos. Existe una amplia modulación de la liberación del PRGC en la cual están involucrados los receptores para opiáceos, 5HT1, GABA, H3, neuropéptido Y, somatostatina, VIP, purinas y galanina. Se conocen dos tipos de receptores, los PRGC1 implicados en la función cardiovascular y los PRGC2 cuya función aún se desconoce; estos receptores se unen a proteínas modificadoras (RAMP1-RAMP2-RAMP3) que participan en la localización del receptor en la superficie de la neurona y en el fenotipo del receptor. La relajación vascular se presenta por vía endotelial y depende de óxido nítrico, de esta manera actúa directamente en los vasos sanguíneos estimulando la adenilato ciclasa (12).

La participación de los neurotransmisores es importante en la fisiopatología de la migraña. Por un lado, se considera que hay un fenómeno de baja serotonina central que facilita la hipersensibilidad cortical con disfunción en la transmisión de la información sensitiva. Se sugiere que durante la generación de la crisis de migraña hay una liberación de serotonina desde las neuronas y las plaquetas mediada por receptores 5HT2B (13).

El óxido nítrico se ha involucrado en la génesis de la migraña por diferentes vías, por un lado su liberación se desencadena a través de la depresión cortical diseminada, el óxido nítrico participa en la modulación del flujo sanguíneo cerebral, en la inhibición de la agregación y la adhesión plaquetarias, en la respuesta inflamatoria, en la comunicación celular, en la actividad parasimpática y simpática no colinérgica,

en la transmisión de dolor y en los fenómenos de sensibilización central; en la liberación de PRGC desde las terminales nerviosas periarteriolares y en las reacciones tóxicas celulares 8149.

HALLAZGOS ELECTROFISIOLÓGICOS EN MIGRAÑA

A través de estudios con potenciales evocados y eventos relacionados se ha logrado observar cambios en la activación cerebral. Uno de los fenómenos más importantes es la pérdida de la habituación cerebral a los factores externos. La contingente negativa, un evento potencia relacionado, es anormal en sujetos con migraña; es por esto, que se ha sugerido que más que una enfermedad secundaria a procesos de hiperexcitabilidad podría estar relacionada con la deshabituación (15).

LA MIGRAÑA COMO ENFERMEDAD NEUROLÍMBICA

Desde los años 90 se ha considerado a la migraña como una hiperexcitabilidad neuronal central. En estudios funcionales los sujetos con migraña demuestran mayor interconectividad basal en las áreas de procesamiento nociceptivo y somato sensorial (tálamo, corteza parietal posterior, ínsula anterior, corteza somato sensitiva). Los sujetos con migraña presentan mayor conectividad entre la sustancia gris periacueductal, la ínsula anterior, el núcleo cuneiforme y el hipotálamo, así mismo se observa menor interrelación entre la sustancia gris periacueductal y la corteza prefrontal, la corteza del cíngulo anterior, la amígdala y el tálamo medial (similar a lo observado en sujetos con alodinia). Por todas estas alteraciones se ha propuesto una hipótesis de la migraña como disfunción neurolímbica. Diversos estudios han encontrado menor interrelación límbica hacia la sustancia gris periacueductal en sujetos con mayor frecuencia de migraña y en adultos principalmente con la corteza del cíngulo anterior y posterior, el hipocampo, el putamen, y la ínsula anterior. Los adultos con migraña presentan menor conectividad con la amígdala, el núcleo accumbens y el pálido ventral (16)

A través de estudios funcionales se ha demostrado hipometabolismo en regiones límbicas como: la ínsula, la corteza del cíngulo anterior y posterior,

y la corteza prefrontal todo ellos relacionado con tiempo de duración y la frecuencia de la cefalea. Los sujetos con migraña presentan hipoactividad ante estímulos nociceptivos en centros del tallo cerebral; también se ha encontrado anormalidad de los neurotransmisores excitatorios como el glutamato, en la corteza del cíngulo anterior y la ínsula, además una mayor conectividad con la corteza insular anterior predice que el estímulo será percibido como no doloroso; por el contrario, la presencia de rasgos de ansiedad afecta de manera negativa la conectividad de la sustancia gris periacueductal con la región insular. También se ha reportado disminución de la activación de los ganglios de la base en sujetos con alta frecuencia de migraña; esto es importante si se considera que los ganglios de la base no solo participan en la interconexión del tálamo y la corteza, sino que también lo hacen en el procesamiento sensitivo, emocional-cognitivo y endógeno modulador (16).

Las anomalías del procesamiento central del dolor, con compromiso límbico, no son exclusivas de la migraña; estas alteraciones están presentes en los Síndromes de Sensibilización Central entre los que se encuentran la fibromialgia, el síndrome de intestino irritable y la disfunción temporo mandibular, entre otros.

La influencia del sistema neurolímbico es bidireccional, las vías límbicas pueden modular o disparar un proceso de tallo cerebral, en tanto que una disfunción de tallo cerebral puede alterar las funciones límbicas que determinan el estado emocional y las estrategias de afrontamiento.

DEPRESION CORTICAL DISEMINADA

Alrededor del 20% de sujetos con migraña presentan un fenómeno neurológico denominado aura. Se ha relacionado este fenómeno con la depresión cortical diseminada (Cortical Spreading Depression-CSD); éste se refiere a una onda de despolarización neuronal y glial y de hiperpolarización neuronal seguida por supresión de larga duración de la actividad neuronal con liberación masiva de glutamato y potasio, e incremento intracelular de sodio y calcio (17). La activación de la CSD requiere la acción del receptor NMDA en el tejido neocortical; una vez desencadenada, se propaga lentamente a una velocidad de 2-5 mm/min hacia los tejidos adya-

centes. Se considera que la CSD activa los nervios trigeminales, y se relaciona a su vez con cambios de flujo vascular cerebral en especial en los lóbulos occipitales que podría estar en relación con la alteración del metabolismo neuronal; al inicio hay disminución del flujo sanguíneo cerebral seguido por hiperemia (hasta 200% del estado basal) seguida finalmente por oligoemia de larga duración (60-90% del estado basal). La CSD no causa lesión tisular en los cerebros sanos. Se ha descrito la activación de las metaloproteinasas de matriz (MMP) y disrupción de la barrera hematoencefálica durante CSD; esto lleva a formación de edema, inflamación neurogénica con presencia de células inmunitarias, liberación de citoquinas y activación de receptores de citoquinas. El factor de necrosis tumoral alfa, NFkB y la interleucina 1beta se unen a las regiones promotoras del gen MMP-9 el cual es liberado o expresado por el endotelio o el musculo liso probablemente en relación con la estimulación subyacente por óxido nítrico, superóxido, estromelina -1 o plasmina (18).

La depresión cortical diseminada estimula la producción de c-fos, factor de necrosis tumoral alfa, y la translocación nuclear de la subunidad p65 FN-kB. A través de estudios con RM BOLD se encontró aumento focal en el flujo sanguíneo cerebral durante el episodio de migraña con aura visual, hallazgo que fue tópicamente retino congruente con el aura visual; minutos después se observa disminución del flujo sanguíneo cerebral, en tanto los estudios de magnetoencefalografía han demostrado la presencia de disminución del umbral de despolarización hallazgos todos interrelacionados (19,20).

GENETICA DE LA MIGRAÑA

Aunque se han descrito formas mendelianas de migraña, ha habido poco progreso en la identificación de los genes candidatos. A pesar de la búsqueda de genes que puedan tener efecto causal en la migraña, pocos han logrado estándares de replicación de asociación genética en diferentes estudios, esto debido entre otros a la alta posibilidad de falsos positivos, errores de diseño, e inadecuada representación e inadecuado control de las muestras (21). Por el contrario, se espera que a través de estudios de asociación genómica (genomic wide association study-GWAS) se puedan detectar variantes genéticas relacionadas con la migraña.

Aunque se ha determinado la presencia de un factor hereditario, la exposición a factores ambientales tiene un rol importante en la presentación de la enfermedad. Tanto en migraña con aura como en migraña sin aura se observa una gran variabilidad genética; por ello, los estudios han utilizado como criterios la presencia de combinación de funcionalidad fisiológica más regiones de asociación genómica (17).

El canal de potasio TRESK de la subfamilia K puede tener relación con la migraña con aura; este canal se expresa extensamente en el SNC, incluso en las neuronas trigeminales ganglionares; se estima que participa en el control del potencial de reposo de la membrana neuronal y en su excitabilidad. En 8 sujetos de una familia con migraña con aura se encontró la mutación dominante F139WfsX24, que suprime la función del canal TRESK lo que produce un incremento de frecuencia y/o intensidad en los episodios de migraña (22).

El gen de MTHFR se encuentra en la ubicación cromosómica 1p36.3, la enzima MTHFR participa en la síntesis de aminoácidos y purinas. El incremento de homocisteína plasmática conlleva a daño endotelial, activación espontánea de células trigeminales y alteraciones en la coagulación. El daño oxidativo del endotelio vascular a través de aniones superóxidos pueden también aumentar el riesgo de migraña y de enfermedades vasculares cerebrales. Se han determinado dos variantes, A1298C Y c677T relacionadas con menor actividad de la enzima MTHFR, en especial la primera de ellas (23).

La ACE cataliza la conversión de angiotensina I a angiotensina II y actúa en la inactivación de la bradicinina, como efecto final hay inducción de vasoconstricción; se ha sugerido que el genotipo D/D podría tener propiedades sinérgicas en sujetos con genotipo T/T MTHFR en el desarrollo de la migraña en especial con aura (24).

En sujetos con migraña hemipléjica familiar, entidad monocigótica, se han reportado tres genes candidatos: el CACNA1A (MHF1); el ATP1A2 (MHF2) y el SCN1A (MHF3). Estas mutaciones pueden ocasionar ganancia o pérdida de la función; por un lado en MHF1 la alteración del canal CA_v2.1 causa incremento de liberación de neurotransmisores incluido el glutamato, en MHF2 la mutación de la bomba sodio-potasio reduce la recaptación glial de potasio y de glutamato en la hendidura sináptica;

y en MHF3 la mutación del canal NAv1.1 lleva a hiperexcitabilidad por mayor liberación de neurotransmisores.

EL SISTEMA NERVIOSO AUTONOMO Y LA MIGRAÑA

Diferentes estudios han reportado anomalías autonómicas asociadas a la migraña. Se ha reportado disminución o ausencia de inhibición recíproca entre los dos núcleos ceruleus, lo que probablemente conlleva a incremento de actividad parasimpática en sujetos con migraña bilateral, por el contrario la actividad inhibitoria recíproca disminuye la actividad parasimpática en la migraña unilateral (25). Se ha encontrado hipofunción simpática durante los episodios de cefalea moderada y severa seguido de hiperactividad simpática hasta en los 3 días posteriores al ataque e hipofunción simpática en periodos libre de cefalea, principalmente en lado ipsilateral al dolor, y en especial en el lado izquierdo (26). También se ha descrito asimetría en la velocidad de flujo sanguíneo cerebral secundario a cambios vasomotores persistentes, consistente con la distribución asimétrica de perfusión y metabolismo asociados con la depresión cortical diseminada (27). La autoregulación cerebral durante la cefalea en sujetos con migraña es diferente, e incluso semejante al bloqueo autonómico total experimental de los vasos sanguíneos. A manera de conclusión, todos estos hallazgos pudieran estar en relación con la pérdida de control simpático y parasimpático del flujo sanguíneo cerebral (28).

EL METABOLISMO CEREBRAL EN LA MIGRAÑA

A través de múltiples estudios se han demostrado anomalías metabólicas. Se ha encontrado aumento de lactato en el LCR, el AMPc (incluso 48 horas después del episodio), disminución del magnesio, aumento del consumo neuronal de glucosa, disminución de la actividad de la NAHD-deshidrogenasa, de la sintasa citrato y de la citocromo oxidasa c sugestivo de alteración de oxidación mitocondrial. También se ha demostrado disminución de secreción de ATP plaquetario y circulante probablemente secundario a anomalías del metabolismo purinérgico. También se ha detectado disminución de fosfocreatina e incremento del fosfato inorgánico,

disminución reversible del 10 al 15% de NAA (especialmente en migraña con aura), disminución intracelular de magnesio (20%) proporcional al grado de disfunción bioenergética cerebral, disminución en la producción mitocondrial de ATP y reducción en la acidificación de citosol sugestiva de disminución de flujo glicolítico; finalmente, se ha encontrado disminución de la fosfodiesterasa neuronal sugestiva de inestabilidad fosfolipídica en la membrana neuronal que podría contribuir al fenómeno de hiperexcitabilidad (29). A manera de conclusión se puede decir que los mecanismos que explican la migraña son complejos.

No se ha logrado determinar como todos estos fenómenos conllevan a la percepción de dolor. Se ha postulado que la suma de la recepción de señales de las vías caudal y superior del nervio trigémino tanto intra como extracraneanas (estructuras vasculares, musculares, tejido subcutáneo) se integran y son transmitidas hacia el tálamo y la corteza. Este modelo se ha denominado miogénico-vascular supraespinal; a través de este surgen diferentes modalidades de intervención terapéuticas para el tratamiento de la migraña (30).

LA MIGRAÑA COMO UN FENOMENO EVOLUTIVO

En años anteriores surgió la hipótesis de que la migraña podría emparentarse de acuerdo con los preceptos de Sr. Charles Darwin sobre la evolución de las especies como una enfermedad evolutiva, tomando en consideración la idea de que en los seres vivos los rasgos diferentes confieren características adaptativas que inciden en la capacidad reproductiva y en los índices de sobrevivencia. A través de los estudios se aprecia que la migraña está relacionada con susceptibilidad genética y con subsecuentes predisposiciones raciales diferentes (alta en caucásicos, intermedia en afroamericanos y baja en orientales); sin embargo, esta susceptibilidad genética no explica por completo la presentación de la enfermedad, y se considera que se requiere la exposición de los genes a múltiples factores ambientales que modifican la expresión genética e intervienen en el funcionamiento cerebral. Aunque la conceptualización genética es importante, no lo es menos que los genes per se no causan enfermedad, ellos determinan como responde un organismo a la exposición ambiental.

De esta consideración podría surgir la pregunta: ¿por qué persisten estos genes que dan susceptibilidad genética a la migraña?. Como se hizo mención previamente, los sujetos con migraña poseen un cerebro con respuestas incorrectas e hiperexcitabilidad por menor umbral sensitivo, menor capacidad de habituación, menor umbral de dolor, menor capacidad de adaptación a cambios cronobiológicos y menor capacidad de respuesta a estímulos emocionales (30).

De acuerdo con todos estos conceptos, se podrían considerar cinco escenarios hipotéticos: la migraña como mecanismo de defensa, el dolor de la migraña podría conllevar a que el sujeto evite la exposición a factores que podrían desencadenar la presencia de cefalea lo cual podría deberse a un inadecuado fenómeno evolutivo que evita que el organismo se exponga a nuevos estímulos o situaciones complejas o potencialmente lesivas. La migraña como resultado de conflicto con otros organismos: la cefalea podría estar en relación con gérmenes patógenos o infecciones que podrían beneficiarse de la respuesta cerebral durante el dolor, así como también podría estar en relación con un legado inespecífico de infecciones previas que causan cambios de largo plazo en la estructura o el funcionamiento cerebral. La migraña como resultado de exposición a otros factores ambientales: la cefalea migrañosa podría estar en relación con rasgos que la evolución natural no ha podido eliminar lo que facilita que la exposición a nuevos factores incremente el riesgo de desarrollar la enfermedad. La migraña como resultado de interacción genética de riesgos y beneficios: este concepto hipotético se fundamenta en que la migraña podría conferir a pesar del dolor ventajas al sujeto que la padece, fenómeno que también tendría relación con el número de genes presentes y con la posibilidad de expresión o no en la población que facilitaría o limitaría la capacidad productiva o reproductiva de los sujetos. Y la migraña como diseño constrictivo: este concepto se fundamenta en los preceptos que la estructura cerebral esta predeterminada por la evolución en la cual las estructuras primitivas del tallo cerebral esenciales para la sobrevivencia no pueden rediseñarse evolutivamente, esto podría explicar la inadecuada interrelación entre las estructuras del tallo y las áreas cerebrales más nuevas del desarrollo evolutivo como la neocorteza y la corteza cerebral en donde la recepción de nuevos y numerosos estímulos externos podrían exceder la capacidad de respuesta

de las estructuras más primitivas facilitando la expresión final de dolor.

REFERENCIAS

1. **FERRARI MD, DICHGANS M.** Genetics of Primary Headache. In Wolff's Headache and Other Head Pain. Silberstein S, Lipton RB, Dodick DW eds. 8TH Ed. New York: Oxford University Press 2008; Chapter 9: 133-149.
2. **HOLLAND P, GOADSBY PJ.** The hypothalamic orexinergic system: Pain and Primary Headaches. *Headache-Current Headache* 2007; 951-962.
3. **CHAKRAVARTY A, SEN A.** Migraine, neuropathic pain and nociceptive pain: Towards a unifying concept. *Medical Hypothesis*. 2010; 74: 225-231.
4. **GEPPETTI P, ROSSI E, CHIARUGI A, BENEMEI S.** Antidromic vasodilation and the migraine mechanism. *J Headache Pain* 2012; 13: 103-111.
5. **JOHNSON KW, BOLAY H.** Neurogenic inflammatory mechanisms. In Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan NM, Tfelt-Hansen P, Welch KWA eds. The Headaches, 3rd Ed. Philadelphia: Lippincott-Williams and Wilkins. 2006; Chapter 33: 309-319.
6. **OLESEN J, BURSTEIN R, ASHINA M, Tfelt-HANSEN P.** Origin of pain in migraine: Evidence of peripheral sensitization. *Lancet Neurol* 2009; 9: 679-690.
7. **WEILLER C, MAY A, LIMMROTH V, JÜPTNER M, KAUBE H, SCHAYCK RV, COENEN HH, DIENER HC.** Brain stem activation in spontaneous migraine attacks. *Nat Med* 1995; 1: 658-660.
8. **AFRIDI SK, GIFFIN NJ, KAUBE H, FRISTON KJ, WARD NS, FRACKOWIAK RS, GOADSBY PJ.** A PET study in spontaneous migraine. *Arch Neurol* 2005; 62: 1270-1275.
9. **GUPTA S, NAHAS SJ, PETERLIN L.** Chemical mediators of migraine: Preclinical and clinical observations. *Headache* 2011; *Headache Currents*: 1029-1045.
10. **WAEBER C.** Serotonin and other biogenic Amines. En Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan NM, Tfelt-Hansen P, Welch KWA eds. The Headaches, 3rd Ed. Philadelphia: Lippincott-Williams and Wilkins. 2006; Chapter 14: 143-149.
11. **HAMEL E.** Serotonin and migraine: Biology and Clinical implications. *Cephalalgia- Headache Currents*. 2007; 27: 1295-1300.
12. **BRAIN S, EDVINSSON L.** Calcitonin Gene-related peptide and other peptides. In Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan NM, Tfelt-Hansen P, Welch KWA eds. The Headaches, 3rd ED. Philadelphia: Lippincott-Williams and Wilkins. 2006; Chapter 16: 159-164.
13. **HAMEL E, SAXENA PR.** 5-Hydroxytryptamine involvement in migraine. In Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan NM, Tfelt-Hansen P, Welch KWA eds. The Headaches, 3rd Ed. Philadelphia: Lippincott-Williams and Wilkins. 2006; Chapter 29: 275- 280.
14. **IVERSEN HU, REUTER U.** Nitric oxide involvement in migraines. In Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan NM, Tfelt-Hansen P, Welch KWA eds. The Headaches, 3rd Ed. Philadelphia: Lippincott-Williams and Wilkins. 2006; Chapter 30: 281-287.
15. **GOADSBY PJ, OSHINSKY ML.** Pathophysiology of Headache. In Wolff's Headache and Other Head Pain. Silberstein S, Lipton RB, Dodick DW eds. 8Th Edition. New York: Oxford University Press. 2008; 7: 105-119
16. **MAIZELS M, AURORA S, HEINRICHER M.** Beyond neurovascular: Migraine as dysfunctional neurolimbic pain network. *Headache* 2012; 52: 1553-1565.
17. **Stuart S, Cox HC, Lea RA, Griffiths LR.** The role of the MTHFR gene in migraine. *Headache Currents* 2012; 52: 515-520.
18. **ZHANG X, LEVY D, KAINZ V, NOSEDA R, JAKUBOWSKI M, BURSTEIN R.** Activation of central trigeminovascular neurons by cortical spreading depression. *Ann Neurol* 2011; 69: 855-865.
19. **GURSOY-OZDEMIR Y, QIU J, MATSUOKA N, BOLAY H, BERMPHOHL D, JIN H, WANG X, ROSENBERG GA, LO EH, MOSKOWITZ MA.** Cortical spreading depression activates and upregulates MMP-9. *J Clin Invest* 2004; 113: 1447-1455.
20. **SANCHEZ DEL RIO, OLESEN J, DIENER HC.** Hemodynamics and neuroimaging of migraines. En Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan NM, Tfelt-Hansen P, Welch KWA eds. The Headaches, 3rd edition. Philadelphia:Lippincott-Williams and Wilkins. 2006; Chapter 37: 351-362.
21. **MERIKENGAS KR.** Update on the genetics of migraine. *Headache Currents* 2012; 52: 521-522.
22. **LAFRENIÈRE RG, CADER MZ, POULIN JF, ANDRES-ENGUIG I, SIMONEAU M, GUPTA N, ET AL.** A dominant-negative mutation in the TRESK potassium channel is linked to familial migraine with aura. *Nat Med* 2010; 16: 1157-1160.
23. **COLSON NJ, LEA RA, QUINLAN S, GRIFFITHS LR.** The role of vascular and hormonal genes in migraine susceptibility. *Mol Genet Metab* 2006; 88: 107-113.
24. **KOWA H, FUSAYASU E, IJIRI T, ISHIZAKI K, YASUI K, NAKASO K.** Association of the insertion/deletion polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene in patients with migraine with aura. *Neurosci Lett* 2005; 374: 129-131.
25. **AVNON Y, NITZAN M, SPRECHER E, ROGOWSKI Z, YARNITSKY D.** Different patterns of parasympathetic activation in uni-and bilateral migraineurs. *Brain* 2003; 126: 1660-1670.

-
26. **YILDIZ SK, YILDIZ N, KORKMAZ B, ALTUNRENDE B, GEZICI AR, ALKOY S.** Sympathetic skin responses from frontal region in migraine headache; A pilot study. *Cephalalgia* 2008; 28: 696-704.
27. **WOLF ME, JÄGER T, BÄZNER H, HENNERICI M.** Changes in functional vasomotor reactivity in migraine with aura. *Cephalalgia* 2009; 29: 1156-1164.
28. **MULLER M, MARZINIAK M.** The linear behavior of the system middle cerebral artery flow velocity and blood pressure in patients with migraine. Lack of autonomic control?. *Stroke* 2005; 36: 1886-1890.
29. **MONTAGNA P, WELCH KA.** Brain Metabolism in migraines. In Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan NM, Tfelt-Hansen P, Welch KWA eds. *The Headaches* 3rd Ed. Philadelphia: Lippincott-Williams and Wilkins. 2006; Chapter 38: 363-367.
30. **OLESEN J, GOADSBY PJ.** Synthesis of migraine mechanisms. In Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan NM, Tfelt-Hansen P, Welch KWA eds. *The Headaches*, 3rd edition, Philadelphia: Lippincott-Williams and Wilkins. 2006; Chapter 42: 393-398.
31. **LODER E.** What is the evolutionary advantage of migraine? *Cephalalgia* 2002; 8: 624-632.