

Fisiopatogenia de la migraña

Autor:

Noé Saúl Barroso Rodríguez, neurólogo adscrito al Hospital Fundación Clínica Médica Sur

ABSTRACT

Physiopathogenic of the migraine

Innumerable researches have been carried out trying to give a reliable explanation about the physiopathogenic of the migraine, however it is until the recent history when through the modern technology the fundamental aspects of the physiopathogenic of the migraine have been able to be dictated based on the neuronal cortical hyper-excitability during the interictal phase, cortical depression spread as base to explain the aura, the peripheral and central trigeminal activation to explain the painful phase, the polemic concept of progressive damage of the periaqueductal gray matter that can explain some aspects of the sensitization and the genotypical changes expressed in this disorder.

Antes de hacer un resumen del tema, considero prudente conceptualizar tres términos: dolor, cefalea y, desde luego, migraña. Según el diccionario, la palabra dolor proviene del francés *douleur*; del italiano *dolore* y del latín *dolor*; y se refiere a la sensación molesta y afectiva de una parte del cuerpo; sentimiento, pena y congoja. Por otro lado, el vocablo cefalea se deriva del latín *cephalea* y del griego *kephalé* (que quiere decir cabeza); se define como cefalalgia violenta y tenaz, alguna vez intermitente y grave, que afecta indistintamente a uno de los lados de la cabeza, como la jaqueca.

Ahora bien, del dolor y en especial en la cabeza existen referencias tan antiguas como los papiros egipcios hallados en Tebas (1550 a.C.).^{1,2} Por su parte, Hipócrates, en el siglo V, trató de explicar la causa de la cefalea; pensaba que había un desequilibrio de los humores (fluidos o vapores circulando en el cuerpo), que subían del hígado a la cabeza.³

Casi a finales del siglo I, Areteo de Capadocia fue el primero en describir una “forma especial de cefalea, localizada a la mitad del cráneo, de presentación paroxística, asociada a náuseas, estando el paciente fuera de su crisis totalmente asintomático”.⁴ Galeno introdujo el término hemicránea, que ha evolucionado a lo largo de los siglos a: *hemigranea*, *emigranea*, *migranea*, *megrin* (inglés antiguo), *migraine* (del francés) y, finalmente, migraña.^{3,5,6}

Lo descrito previamente nos permite saber que hace ya más de tres mil años que los humanos identificaban a la cefalea como una enfermedad, la cual en algún momento era tan grave, que para tratar de quitarla recurrían a procedimientos quirúrgicos (los egipcios referían trepanaciones craneanas).^{1,2} A partir de ello se infiere

que desde entonces se intentó explicar la fisiopatogenia y la etiología de la cefalea. Un poco después Hipócrates ya se preocupaba por encontrar realmente el mecanismo y la causa de la cefalea, incluyendo las auras visuales de la misma.⁶

Se han hecho infinidad de investigaciones para intentar explicar el mecanismo del dolor, y si bien estaba claro que el sistema nervioso, tanto periférico como central, eran los responsables de contar con estructuras sensibles al dolor, la mayor parte de los estudios en el sistema nervioso (modelos animales) tenía como común denominador generar estímulos y esperar una respuesta; en el caso de la cefalea resultaba más complicado.^{4, 5, 7} La razón es muy simple: aunque en cualquier modelo animal empleado se podría obtener una respuesta –que los investigadores inferían como dolorosa–, el animal no maneja nuestro lenguaje.^{4, 7}

Otros estudios realizados en cadáver permitían observar la inervación de las estructuras craneanas, tanto motoras como sensitivas y de éstas, las somáticas y las viscerales. A pesar de todo esto, no fue sino con el trabajo de Ray y Wolf, en 1946,⁵ que con individuos despiertos y conscientes sometidos a procedimientos neuroquirúrgicos se pudo hacer un mapeo de las áreas extra e intracraneanas, supra e infratentoriales.⁵ Esto ayudó a comprender mejor lo que pasaba en los pacientes con cefalea. Desde luego también se supo que todas las estructuras intra y extracraneanas, desde la cara superior de la tienda del cerebelo, estaban inervadas por el trigémino y las infratentoriales por los tres primeros nervios cervicales, el IX, X, XI, nervios craneales.^{5,7}

Cabe hacer notar que fue a partir de dicho trabajo cuando se comprendieron mejor los mecanismos generadores de la cefalea. Sin embargo, no todas las áreas inervadas por el trigémino al ser estimuladas de manera directa con distintos estímulos producían dolor en el paciente.^{4, 5} Por cierto, los criterios de selección de estos pacientes exigían un cierto nivel de escolaridad, capacidad intelectual y estado emocional que permitieran valorar con precisión sus respuestas.⁵

Esto permitió comprender que entre los diferentes mecanismos involucrados en la génesis del dolor el trigémino jugaba un papel importante para transmitir a través de los receptores periféricos (nociceptores) el dolor como resultado de dicha sensación.^{7, 8}

Dadas las características clínicas de la migraña: dolor pulsátil, hemicraneano (territorio trigeminal), se planteó una teoría vascular (vasodilatación)^{3, 6, 8} fundamentalmente del territorio extracraneano; esto, sin embargo, no explicaba las manifestaciones prodrómicas, es decir, el aura de los individuos que tienen migraña con aura. Entonces se pensó en este caso en vasoconstricción, que genera una isquemia y explica el aura, cuando menos la forma más frecuente (la visual), colocando dicha alteración en la región occipital.³ Así pues, se inicia el manejo conceptual de la teoría trigémino-vascular; se plantea la interrogante: si el inicio del evento es en la corteza occipital, ¿cómo se propaga hacia las regiones anteriores, de modo que pueda correlacionar con las manifestaciones clínicas dolorosas?³

Por supuesto, se han hecho infinidad de investigaciones tratando de explicar la fisiopatogenia de la migraña, pero no es hasta que la tecnología avanza cuando es posible demostrar lo planteado teóricamente.^{3, 8} Por ejemplo, Leao, en 1944, mediante el registro electroencefalográfico en un modelo de experimentación animal establece la teoría de la depresión cortical propagada,^{3, 6, 8} mismo que no se logró replicar en humanos, pero con el magnetoencefalógrafo se puede demostrar un fenómeno bioeléctrico congruente con lo encontrado por Leao.^{3, 8}

Por otra parte, si se utiliza xenon 133 se puede medir el flujo cerebral tanto en la fase prodrómica (aura) como en la vasoconstricción/vasodilatación.³ Más tarde, con la resonancia magnética funcional y la tomografía emisora de positrones (estudios de imagen funcional) se alcanzaron grandes adelantos para poder entender la fisiopatogenia de la migraña.⁸ También el avance de la inmunohistoquímica, la inmunología y la genética en las áreas neurológicas permite tener un conocimiento más completo de la migraña, no obstante, hay muchos aspectos que quedan por aclarar.⁸

Así, podemos reunir los conceptos actuales de la fisiopatogenia de la migraña y revisaremos cuatro aspectos fundamentales:⁸

1. Hiperexcitabilidad neuronal cortical durante la fase interictal.
2. Depresión cortical propagada como base para explicar el aura.
3. Activación trigeminal periférica y central para explicar la fase dolorosa. ►

4. El polémico concepto de daño progresivo de la materia gris periacueductal, que puede explicar algunos aspectos de la sensibilización y los cambios fenotípicos expresados en este desorden.

El conocimiento adecuado de cada una de estas fases permite un manejo más racional de la enfermedad y, desde luego, el avance de la farmacología y el descubrimiento de nuevas sustancias, que además de apoyar estos eventos, excitando o inhibiendo áreas, ayuda a descubrir nuevas moléculas (fármacos) para el tratamiento del paciente que sufre migraña.

El estado interictal del migrañoso

El concepto actual es que un ataque migrañoso inicia en el cerebro, y el desencadenamiento se origina por varios factores, pero es un hecho que hay un umbral neuronal (bajo) diferente en el paciente migrañoso con respecto a la población general; la hiperexcitabilidad transitoria o permanente de las neuronas de la corteza cerebral, principalmente de la occipital, es lo más aceptado.⁸

Mediante la estimulación transcraneal magnética en la corteza occipital se desencadenan fosfenos parecidos al aura migrañosa, cosa que no ocurre en pacientes no migrañosos. Battelli y sus colaboradores pudieron demostrar el bajo umbral al desencadenar fosfenos con la estimulación transcraneal magnética en zonas extensas de la corteza visual. También este fenómeno se desencadena y se puede observar con la resonancia magnética funcional.³ Con la técnica de oxigenación sanguínea nivel dependiente se hizo un mapeo y se demostró la excitabilidad neuronal anormal de la región occipital, con propagación occipitotemporal y occipitoparietal no sólo en modelos animales sino en humanos, cosa que no se había podido demostrar con la técnica electroencefalográfica convencional que Leao describió en su teoría de depresión cortical propagada. Este disparo y/o gatillo visual occipital propagado bioeléctrico acompaña a los síntomas prodrómicos (aura del paciente migrañoso).^{3,8} Así pues, la excitabilidad de las membranas celulares de las neuronas del área occipital parece fundamental y explica la susceptibilidad del paciente para desencadenar un ataque migrañoso.³

Los mecanismos que generan la excitabilidad neuronal son múltiples. Por ejemplo, en la migraña hemipléjica familiar la producción de un gen cerebral específico *P/Q*, que involucra a los canales del calcio, fue identificado

en 50% de los familiares.^{3,8} Al menos esta rara forma de migraña se puede considerar como una enfermedad de los canales del calcio. Se pudiera pensar que esto mismo puede estar ocurriendo en la migraña típica en algunas familias, en donde aprovechando la acción final de algunos antiepilépticos (ácido valproico, topiramato, gabapentina) como reguladores de la neurotransmisión GABA-érgica (regulando el voltaje dependiente del Na y el Ca) modificamos la excitabilidad neuronal.³

Mecanismo subyacente del aura

Diferentes grupos de investigadores han hecho infinidad de estudios tratando de explicar el aura, la cual presenta 20% de pacientes migrañosos antes de que surja el dolor (predominantemente el aura visual).^{3,8} El primero que lo hizo desde el punto de vista electrofisiológico, como ya comentamos previamente, fue Leao;^{3,6,8} la excitación neuronal cortical después de la depresión se propaga lentamente desde el sitio de inicio, entre 2 y 6 mm/min. La dilatación arterial y venosa no ocurre simultáneamente con la actividad neuronal.^{3,8} De manera más detallada nos referimos a continuación a ocho eventos neurovasculares que se dan en cascada, descritos mediante la técnica de resonancia magnética funcional craneal en pacientes migrañosos. Sólo se enumeran para fines didácticos:³ 1. Hiperemia de la sustancia gris, de la corteza occipital; 2. Con una duración característica, lentamente; 3. Con una velocidad de 3.5 ± 1 mm/min; 4. La cual fue seguida de una hipoperfusión; 5. Una respuesta lenta de la activación visual; 6. Una recuperación a los niveles basales; 7. Una recuperación concurrente de la activación propagada; 8. Finalmente, el fenómeno de propagación se detiene.⁶

Mecanismo de la cefalea

Como ya se mencionó, la cefalea migrañosa se puede desencadenar por vasodilatación de los vasos largos de la duramadre, que son inervados por el nervio trigémino; éste es parte del sistema trigémino-vascular. Los péptidos vasodilatadores (péptido relacionado con el gen de la calcitonina -PRGC-, la sustancia P y la neuroquinina A)^{3,8} se encuentran en los cuerpos celulares de las neuronas trigeminales. El PRGC está presente en las fibras no mielinizadas (fibras C) del ganglio trigeminal y recibe información primaria aferente de las regiones terminales, es decir, nociceptoras.

Se ha desencadenado cefalea vascular con la infusión intravenosa del péptido referido en personas susceptibles.³

La teoría de la inflamación neurogénica de la migraña propone que el PRGC liberado en las regiones aferentes sensitivas causa vasodilatación y extravasación plasmática de los vasos duros.^{3,8} Los triptanos como los 5HT_{1B/1D} agonistas bloquean esta respuesta.⁸ En el ganglio trigeminal, el neuropéptido Y (NPY) y la galamina intervienen en la acción estrogénica de la mujer migrañosa (bloquean el PRGC);⁸ sin embargo, cuando los niveles estrogénicos bajan, hay hiperexcitabilidad y se origina la crisis migrañosa.³

Neuromodulación, sensibilización central y cefalea

Con frecuencia los pacientes migrañosos muestran evidencia de la sensibilización central del sistema trigeminal durante los ataques migrañosos, y así se explica el retorno del dolor con la presión del cuero cabelludo y los movimientos de cabeza después de la crisis.^{3,8} De este modo también se explica la alodinia. La modulación anormal supraespinal al parecer es secundaria a una disfunción de la sustancia gris periacueductal, un balance nociceptivo aberrante de la función excitatoria/inhibitoria.³

Hay otros aspectos que no quedan claros; por ejemplo, los triptanos utilizados oportunamente bloquean la crisis, pero si no se usan en tiempo y se presenta la alodinia ya no hacen efecto.³ Recientes estudios con la tomografía emisora de positrones durante la crisis migrañosa sin aura hacen pensar que el sitio generador del cambio se encuentra en el tallo cerebral, fundamentalmente en la sustancia gris periacueductal, el núcleo dorsal del rafe y el *locus caeruleus*.³ Así mismo, se ha detectado una alteración en el metabolismo del hierro: un depósito anormal de hierro en la sustancia gris periacueductal que correlaciona con la cronicidad de la migraña; también se ha implicado una alteración del magnesio (despolarización neuronal voltaje dependiente).³

En resumen, existe una sensibilización central y periférica del sistema trigemino vascular. De este modo, la central explica el empeoramiento del dolor con los movimientos de la cabeza y la tos, mientras que la periférica es responsable de la hipersensibilidad extracraneal y la

alodinia.³ Sin embargo, todavía no queda bien clara la presencia de la hiperalgesia vs. alodinia.^{3,8} Ahora conocemos más (después de 3000 años) sobre la migraña, que no es lo mismo hablar del paciente migrañoso, es decir, se debe valorar al enfermo de manera individual, pues cuántas veces el mismo sitio, el mismo estímulo, aparentemente las mismas circunstancias y, desde luego, el mismo individuo desencadenan en múltiples ocasiones una crisis migrañosa que de pronto no se desencadena.

Hay tantos factores externos e internos, específicos e inespecíficos, generadores de una crisis migrañosa en un paciente migrañoso, que al parecer el único denominador común es que es un individuo. Espero que estos breves datos ayuden al médico a entender mejor a la persona que sufre de cefalea migrañosa y así mejorar su calidad de vida. **DOLOR**

Referencias bibliográficas

1. García-Albea E. Neurology in the medical papyri of the pharaohs. *Rev Neurol* 1999; 28: 430-433.
2. Karenberg A, Leitz C. Headache in magical and medical papyri of ancient Egypt. *Cephalalgia* 2001;21:911-916.
3. Waeber C, Moskowitz MA. Therapeutic implications of central and peripheral neurologic mechanisms in migraine. *Neurology* 2003; 61 (Supl 4) S9-S26.
4. Sternbach RA. Conceptos modernos sobre el dolor. Dalessio DJ. En: *Cefaleas de Wolff. El Manual Moderno*. México, 1984, p. 11-25.
5. Dalessio DJ. Estructuras intracraneales sensibles al dolor. Dalessio DJ. En: *Cefaleas de Wolff. El Manual Moderno*. México, 1984: p. 27-59
6. Dalessio DJ. Migraña. Dalessio DJ: En *Cefaleas de Wolff. El Manual Moderno*. México, 1984: p. 61-139.
7. Lewis AJ. *Pain in mechanisms of neurological disease*. Little Brown and Company, Canada, 1976: p. 121-132.
8. Welch KM. Contemporary concept of migraine pathogenesis. *Neurology* 2003;61 (Supl 4) S2-S8.