

FISIOPATOLOGÍA DE LA MIGRAÑA

M. Rufo-Campos

THE PATHOPHYSIOLOGY OF MIGRAINE

Summary. *Migraines are badly diagnosed since infancy and are often mistaken for other types of headache. Knowledge of its pathophysiology and the factors influencing its development will also help to alleviate the major emotional component which accompanies all chronic pain disorders. There is a marked familial tendency to develop and trigger off the disorder of migraine. We therefore analyze the genetic basis of migraine in detail. Since it is still not clear what happens and why, in migraine we study numerous classical theories that try to explain its physiopathological factors as clearly as possible. Finally, we discuss the current state of investigations and recent advances in the pathophysiology of migraine. [REV NEUROL CLIN 2001; 2: 263-71] [<http://www.revneurolog.com/RNC/b010263.pdf>]*

Key words. *Genetic basis. Migraine. Pathophysiology.*

INTRODUCCIÓN

Las migrañas se encuadran dentro del grupo de las cefaleas primarias, que incluyen a un conjunto de síndromes que se caracterizan por algias recurrentes localizadas en la extremidad craneal, bajo las que no subyace ninguna causa estructural reconocible.

Las cefaleas son un motivo muy frecuente de consulta en la práctica pediátrica (una de cada tres personas experimenta intensas cefaleas durante alguna etapa de su vida) y la falta de un conocimiento exhaustivo de las mismas puede provocar no sólo dificultades diagnósticas, sino complicaciones en su manejo o incertidumbres a la hora de tomar decisiones [1]. La mayoría de las cefaleas infantiles son recurrentes y de una etiopatogenia incierta; por ello, cada vez más, resulta fundamental el conocimiento de los mecanismos que las desencadenan [2]. Si bien se conoce que el 12% de la

población adulta padecen migraña y que el 22% de estos migrañosos sufren tres o más ataques al mes, la migraña se diagnostica mal desde la infancia y con frecuencia es confundida con las cefaleas tensionales [3]. No obstante, es muy difícil establecer, bajo estrictos criterios epidemiológicos, la incidencia real de las migrañas en la infancia, aunque estos estudios nos han permitido valorar la importancia del problema y proporcionado un apoyo sólido a su hipótesis genética.

Desde un punto de vista práctico, cuando vamos a tratar el tema de las migrañas infantiles nos interesa especialmente la frecuencia y las circunstancias que rodean a esta enfermedad para que, por su intensidad o por sus características, sea un motivo de consulta médica [4].

El conocimiento de la fisiopatología y de todos los factores que van a influir en el desarrollo de las migrañas nos va a servir además para aliviar el importante componente emocional que acompaña a todo proceso doloroso crónico.

Recibido: 26.01.01. Aceptado: 01.02.01.

Neurología Infantil. Hospital Infantil Universitario Virgen del Rocío. Sevilla, España.

Correspondencia: Dr. Miguel Rufo Campos. Colombia, 10. E-41013 Sevilla. E-mail: mrufo@nacom.es

© 2001, REVISTA DE NEUROLOGÍA CLÍNICA

LAS ESTRUCTURAS DE LA CABEZA SENSIBLES AL DOLOR

Para comprender de una forma lógica por qué

duele la cabeza es necesario conocer, previamente y con exactitud, todos los mecanismos que tienen un papel primordial en el desencadenamiento de las cefaleas, siempre teniendo en cuenta que el parénquima cerebral y la mayor parte de las meninges no duelen. El tipo de dolor más común es resultado de la activación de los receptores nociceptivos periféricos, en presencia de un sistema nervioso que funciona con normalidad. Igualmente, puede doler como consecuencia de la lesión o de la activación del sistema nervioso central o periférico. No es infrecuente que el dolor surja de un trastorno, de un desplazamiento o de una invasión de las estructuras craneales sensibles al dolor. Son muy sensibles a la estimulación mecánica el cuero cabelludo y la aponeurosis, la arteria meníngea media, los senos duros y el segmento proximal de las grandes arterias piales. El epéndimo ventricular, el plexo coroideo, las venas piales y la mayoría del parénquima cerebral es insensible al dolor. Por otro lado, se ha podido demostrar que la estimulación eléctrica cercana a las células del rafe medio dorsal del troncoencéfalo es capaz de desencadenar los dolores de cabeza de la migraña.

En resumen, el dolor de cabeza puede ocurrir como consecuencia de las siguientes circunstancias:

- Una distensión, tracción o dilatación de las arterias intracraneales y extracraneales.
- La tracción o desplazamiento de las grandes venas intracraneales o su envoltura dural.
- La compresión, tracción o inflamación de los nervios craneales y espinales.
- El espasmo, la inflamación y el traumatismo de los músculos craneales y cervicales.
- La irritación meníngea y el aumento de la presión intracraneal.
- La perturbación de las proyecciones serotoninérgicas intracraneales.

Las membranas meníngeas y los vasos dura-

les y extracraneales están inervados por un plexo adventicial que se extiende desde el trigémino a las raíces ganglionares cervicales dorsales. Formado por neuronas pseudobipolares, suelen proporcionar inervación a los vasos de un mismo lado, lo que explicaría la unilateralidad del dolor en muchos casos de migraña, aunque algunas células aisladas se proyecten de forma bilateral hacia algunos vasos situados en la línea media, como la arteria cerebral anterior. Cuando en las terminales perivasculares se activan estas fibras de tipo C, se va a transmitir una información nociceptiva que se recoge en el ganglio del trigémino. Posteriormente, y tras realizar una sinapsis con neuronas de segundo orden, se proyectan hacia la región central hasta alcanzar al núcleo caudal del trigémino. Como neuromoduladores y neurotransmisores desempeñan un papel muy importante en estas conexiones de axones centrales y periféricos, principalmente el glutamato y la sustancia P. Por último, las neuronas de segundo orden parten del núcleo caudal del trigémino portando la información nociceptiva, que distribuyen por numerosas áreas subcorticales y cerebelosas. Hay que tener en cuenta que la información y los estímulos procedentes de otras áreas del sistema nervioso central pueden modular la actividad del núcleo caudal del trigémino. Lógicamente, también reciben información nociceptiva las áreas límbicas, que con posterioridad van a provocar la respuesta emocional y vegetativa del dolor.

BASES GENÉTICAS DE LA MIGRAÑA

De todos es conocido que existe una clara predisposición familiar en el desarrollo y desencadenamiento de la enfermedad migrañosa. En la actualidad ya se conocen suficientemente datos significativos que indican que esta entidad se transmite mediante una herencia con

patrón autosómico dominante en el 91% de los casos. Existen distintos estudios en los que se ha tratado de demostrar la posible relación entre la migraña y determinados factores genéticos, intentando asociarla a entidades genéticas ya establecidas. Por otro lado, debe existir una considerable influencia ambiental, ya que existe una amplia población migrañosa que muestra una extensa heterogeneidad [5].

A pesar de que en varios estudios genéticos se ha demostrado que la mutación de un solo gen es la que origina la herencia de la enfermedad, existen muchas familias afectas de migraña en las que la situación es mucho más compleja. Parece ser que en su desencadenamiento intervienen uno o varios genes de reducida penetrancia y, por lo tanto, su expresión estaría condicionada bien por la edad o bien por factores ambientales. Por otra parte, cuando se han podido realizar estudios en gemelos se ha confirmado la etiología genética de la migraña, encontrándose una mayor tasa de concordancia en los casos de gemelos homocigotos que en aquellos otros dicigotos [6]. En este último caso, la migraña mejor estudiada es la forma hemipléjica familiar que, con una herencia autosómica dominante y con una alta penetrancia, tiene una fuerte tendencia genética. En la mitad de las familias con migraña hemipléjica familiar se han localizado dos anomalías genéticas, situadas sobre los cromosomas 19p13 y 1q; pero en otros individuos no se pueden demostrar esta alteración, por lo que se sospecha que debe existir una tercera mutación. El gen candidato del cromosoma 19 se ha denominado CACNAL1A4, y en éste se puede codificar la subunidad 1A alfa de los canales del calcio dependientes del voltaje del tipo P/Q. Pero el papel exacto que desarrolla el canal del calcio deformado en el camino que lleva a la migraña hemipléjica aún no se ha podido demostrar [7].

Al igual que ocurre en otros trastornos episódicos del sistema nervioso central, en el des-

encadenamiento del ataque de migraña existen una serie de factores precipitantes que sugieren la presencia de una anomalía biológica leve subyacente, compatible con una normalidad funcional. En la fisiopatología de estos trastornos se ha identificado una hiperexcitabilidad de la membrana neuronal, que puede ser la responsable de su despolarización excesiva y que se desencadenaría por un incremento en la tasa de iones que contribuye a la despolarización (canales del sodio y calcio relacionados con el voltaje, o los receptores de glutamato, que se alteran), alteraciones de diversas proteínas relacionadas con dichos canales o por una alteración de los mecanismos de la repolarización o la polarización (canales del potasio o del cloro relacionados con el voltaje o los receptores del GABA asociados a los canales del cloro).

Entre otros posibles genes que puedan tener alguna relación con el desarrollo de la migraña, se ha evidenciado la existencia de alteraciones en el gen receptor para la dopamina DRD2 [6]. Se conoce que muchos de los síntomas vegetativos que se asocian a la migraña, incluidos los pródromos, pueden ser reproducidos mediante la administración de dopamina exógena; por ello, se ha relacionado esta droga con el ataque agudo de migraña. En la actualidad, se investiga la posible relación de alteraciones genéticas ligadas al cromosoma X, ya que en la migraña existe una importante preponderancia de mujeres.

TEORÍAS FISIOPATOLÓGICAS PREVIAS

Aunque todavía no está claro qué ocurre y el porqué de la migraña, han sido múltiples las teorías que se han barajado en un intento de explicar, con la mayor claridad posible, sus factores fisiopatológicos. Tampoco existe ningún estudio serio que sea capaz de diferenciar

lo que ocurre en el niño y lo que sucede en la edad adulta. Sí suele aceptarse el carácter multifactorial como origen de esta patología.

Teoría vascular

Es quizá la más antigua, pues data del año 1660, cuando Thomas Willis expuso la idea de que la migraña podría estar ocasionada por la vasodilatación dolorosa de los vasos de la cabeza. Se consideraba que la vasoconstricción de los vasos intracraneales era la responsable de los síntomas deficitarios que ocurren durante el aura, mientras que el dolor lo generaría la vasodilatación, que provocaría una activación de las fibras nociceptivas de las arterias intracraneales en unión de alteraciones de la neurotransmisión. El éxito de esta propuesta se reforzó con los trabajos de Maier y Tzanck, cuando observaron que la ergotamina era capaz de abortar, mediante un efecto vasoconstrictor, los ataques de migraña. En los años siguientes se fue consolidando esta teoría, cuando, al realizar estudios experimentales, se sugirió que el aura se debería a procesos de isquemia cerebral, mientras que la cefalea era consecuencia de la vasodilatación de las arterias extracraneales, reversible con la vasoconstricción inducida por fármacos ergóticos. Por último, se hipotetizó sobre la existencia de uniones arteriovenosas que, al abrirse, tomarían sangre de los lechos capilares, provocando la migraña.

Teoría neurógena

Si bien en 1941 el neuropsicólogo de Harvard, Lashley, pensó en la posibilidad de que la migraña se desencadenara como consecuencia de la existencia de ondas de excitación, que se propagaban a lo largo de la corteza visual a 3 mm por segundo, fue el fisiólogo brasileño Leão quien, en 1944, observa este fenómeno en animales de experimentación y lo llama 'depresión propagada', como posible fundamento del aura en la migraña; con

ello, esta entidad tendría un origen neurogénico en el ámbito de la corteza cerebral [8]. El fenómeno consistiría en una depresión de la actividad cortical cerebral liberadora de potasio, precedida de una onda de actividad metabólica incrementada—se multiplica la concentración extracelular de potasio y aumenta el calcio, el cloro y el sodio intracelular—, que se desencadenaría por estímulos experimentales. Trabajos posteriores con el manejo del flujo sanguíneo cerebral regional demuestran que se puede producir una disminución del mismo en humanos como consecuencia de una depresión propagada, ya que la velocidad de propagación es aproximadamente la misma [9,10]. Del mismo modo, se pudo observar que esta depresión se acompañaba de un aumento extracelular del ácido araquidónico y de una liberación de glutamato.

Esta teoría neurogénica sólo puede explicar la existencia de una migraña con aura, ya que en la migraña sin aura no se han demostrado alteraciones del flujo sanguíneo cerebral regional. Cuando se inicia un ataque de migraña con aura se registra una hipoperfusión cortical occipital, consistente en una disminución del 20 al 30% del flujo sanguíneo cerebral regional. A la media hora del inicio, esta onda de hipoperfusión, que avanza a unos 2-3 mm por minuto, alcanza la corteza sensitivomotora recorriendo los surcos corticales y persistiendo por un espacio de 4 a 6 horas, hasta que alcanza el lóbulo frontal.

La teoría unificadora: teoría neurovascular

Surge tras la constatación de que los mecanismos anteriores no justifican todos los fenómenos de las crisis de migraña. En esta teoría el desencadenante inicial sería de origen neuronal, aunque el proceso doloroso migrañoso tendría origen en los vasos sanguíneos extracerebrales, especialmente los meníngeos. En el ataque agudo de migraña con aura, y coin-

ciendo con la misma, se produciría en primer lugar un hipometabolismo-hipoperfusión del hemisferio homolateral al dolor, que generalmente se inicia en las partes posteriores del mismo. Es posible que existan algunos factores externos que pudieran inducir la activación de los centros neurales del troncoencefalo, como son el *locus ceruleus*—donde se origina la inervación serotoninérgica encefálica— y los núcleos del rafe—lugar en el que se origina la inervación serotoninérgica encefálica—, lo que provocaría la activación de las terminaciones sensitivas vasculares trigeminales. Tras la activación de estas terminales se produce la liberación de algunos neuropeptidos vasoactivos, como la sustancia P, que se encuentra relacionado con el gen de la calcitonina, mediante un reflejo axoaxonal. Estas sustancias liberadas pueden dar lugar a la denominada inflamación neurógena, induciendo la vasodilatación y la posterior extravasación de proteínas plasmáticas. En este momento, el paciente aprecia el típico dolor pulsátil, independientemente del estado del flujo hemisférico. Las fibras del trigémino activadas de forma patológica transmiten la información nociceptiva a través del núcleo caudado hacia los núcleos superiores, provocando, por un lado, el proceso inflamatorio de los vasos sanguíneos extracerebrales—mediante la percepción consciente del dolor— y, por otro, el desencadenamiento del resto de la sintomatología migrañosa, mediante la activación del centro del vómito y otros centros vegetativos [11-13].

Además de en el tracto gastrointestinal, la serotonina se encuentra en las plaquetas y en el sistema nervioso central. Su acción neurotransmisora desempeña un importante papel en la fisiopatología de la migraña. Su intervención en el desencadenamiento del dolor migrañoso se basa en las observaciones que las alteraciones de los niveles de serotonina producen durante la migraña. Se conoce que

durante la crisis disminuye la concentración de serotonina en las plaquetas y aumenta la concentración de su metabolito en orina, el ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA). También se conoce que la administración de serotonina intravenosa alivia las crisis de migraña, mientras que la administración de reserpina induce su aparición. Los fármacos antimigrañosos interaccionan con los receptores de serotonina.

ESTADO ACTUAL Y RECIENTES AVANCES EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA MIGRAÑA

Actualmente se está intentando separar cada uno de sus componentes—pródromos, aura y cefalea—, explicando con detalle la fisiopatología de los mismos, en un intento de aclarar lo que realmente ocurre durante un ataque de migraña. Esta forma de actuar ha llevado incluso a considerar que la migraña con aura y la migraña sin aura podrían constituir una única entidad fisiopatológica. La explicación a la existencia de la migraña sin aura sería la de ser sólo una expresión clínica incompleta de la migraña con aura.

Es posible desencadenar en cualquier persona los acontecimientos relacionados con la migraña y se ha podido demostrar que existe una susceptibilidad genética hereditaria, que como resultado final común muestra un bajo umbral excitatorio para que las neuronas puedan ser activadas. Para explicar la enorme variedad semiológica en los diversos cuadros clínicos en la migraña, con la presencia o ausencia de aura y diversos factores desencadenantes, es necesario recurrir a la necesidad de una herencia compleja poligénica con una penetrancia variable.

Mediante técnicas de Doppler transcraneal se ha evidenciado que el cerebro de las personas con migraña muestran una importante hi-

perexcitabilidad, una reactividad exagerada al CO₂, un aumento de la perfusión cerebral y una reactividad cerebrovascular anormal. La inestabilidad de las membranas celulares se ha podido estudiar con resonancia magnética espectroscópica, y se ha demostrado la existencia de niveles reducidos de fosfocreatina con una baja relación de fosforilización PCr/Pi.

Los pródromos

Hay que diferenciarlos claramente del aura y consisten en una variedad de síntomas neurológicos (depresión, euforia, rigidez de cuello, irritabilidad, disfunción cognitiva, etc.), signos sistémicos (anorexia, bulimia, fatiga) o síntomas autonómicos (bostezos, sed, poliuria, sensación de frío, diaforesis, diarrea, etc.), que aparecen en el 25-30% de los casos. Pueden ser no evolutivos, cuando aparecen entre las 6 y las 48 horas antes de que se desencadene el ataque doloroso de la migraña, o pródromos evolutivos, cuando acontecen dentro de las 6 horas previas al episodio doloroso. Por las características de su semiología clínica, el origen de estos pródromos puede encontrarse en la región límbica e hipotalámica. Actualmente, se propone al núcleo supraquiasmático del hipotálamo como posible marcapaso que actúe sobre los núcleos del rafe y del *locus ceruleus*.

El aura

Pasada la anterior fase prodrómica, se inicia el aura. Hay que recordar que la International Headache Society delimita el concepto de aura al signo o signos cerebrales que son reversibles –corticales o del troncoencéfalo–, que se inician de forma gradual durante más de 4 minutos, que duran menos de una hora y que es seguida por un episodio de cefalea en un tiempo inferior a una hora. En más del 90% de los casos el aura suele ser visual, especialmente expresado como un es-

cotoma paracentral de bordes festoneados, que se va expandiendo con posterioridad en forma de media luna y que se desplaza a una velocidad aproximada de unos 2-3 mm por minuto. A veces se acompaña de otros déficits sensitivos o motores, o incluso de trastornos del lenguaje.

Cuando se ha estudiado el aura en personas afectas de migrañas mediante técnicas especiales, como la magnetoencefalografía, la neuroimagen funcional y la retinotopía con estimulación visual, se ha podido demostrar que existe una estrecha relación entre el ciclo de la depresión cortical propagada y el aura. Desde el punto de vista fisiopatológico hay entonces una clara evidencia que la depresión cortical propagada es un proceso neuronal con manifestaciones vasculares secundarias, causante del aura en la migraña. En un principio se produciría una hiperemia de una duración aproximada de 3 minutos, seguida de una hipoperfusión que se mantiene sobre unas dos horas, con supresión de la actividad visual y propagación de esta disminución del flujo a una velocidad aproximada de unos 3 mm por minuto, hasta que se detiene al alcanzar el surco parietoccipital. Las primeras áreas activadas en el aura son las primeras en recuperarse. Hay que tener en cuenta que en estudios animales, tras estimular de forma química o mecánica la corteza cerebral, se ha comprobado que la depresión cortical propagada es una despolarización gradual neuroglial en relación con el potasio y algunos aminoácidos excitadores, que se propaga a 2-5 mm por minuto. Es decir, primero se produce una activación neuronal y después una dilatación vascular secundaria con un incremento del flujo sanguíneo, seguida de una onda de depresión de la actividad neuronal acompañada de una oliguemia que no llega a producir una isquemia. Todo esto se produce de atrás hacia delante en la sustancia gris, pero sin que se siga ningún territorio vascular. Se sabe que el

glutamato y el aspartato son capaces de inducir esta depresión propagada, mientras que los antagonistas competitivos y no competitivos de los receptores NMDA pueden bloquear este fenómeno.

La siguiente cuestión es el inicio del aura migrañosa estaría relacionada con la investigación de todos aquellos factores que fueran capaces de desencadenarla. Actualmente se encuentran todavía en fase experimental las siguientes teorías:

- La presencia de niveles bajos de magnesio. Esta teoría se basa en la demostración en personas afectas de migraña, de niveles bajos de magnesio en suero, LCR, células sanguíneas y saliva. La tasa baja de magnesio puede producir una inadecuada apertura de los canales del calcio, facilitando la liberación de aminoácidos excitadores mediante el aumento del calcio intracelular. El posible aumento del potasio extracelular puede facilitar la aparición de la depresión cortical propagada [14]. Los bajos niveles de magnesio también se han relacionado con la vasoconstricción, el aumento de la serotonina y el aumento de la agregación plaquetaria.
- Enfermedad de origen mitocondrial. Se pensó en esta posibilidad al relacionar los importantes episodios migrañosos que se encontraban en el inicio del MELAS, con el desarrollo de una migraña. Por otro lado, autores japoneses han establecido una relación entre la migraña y una mutación en la región del ADN mitocondrial que codifica la subunidad ND4 del complejo I de la cadena respiratoria. Por último, se ha demostrado que al administrar vitamina B₂ en individuos con migraña se reduce la sintomatología migrañosa en, al menos, un 50% de los casos [15].
- Importancia del óxido nítrico. La cefalea migrañosa se puede abortar o prevenir bien mediante los agentes que disminuyen la

liberación de óxido nítrico, como los triptanes, la metisergida o la ciproheptadina, o bien reduciendo la actividad que tiene la sintetasa del óxido nítrico, que la realizan aquellas sustancias que bloquean los canales del calcio. Se ha demostrado que un inhibidor inespecífico de la sintetasa del óxido nítrico, el clorhidrato de l-metil-arginina, es muy eficaz en el tratamiento de los episodios de migraña agudos [16,17].

- En algunas familias con mutaciones cromosómicas, que codifican regiones de los canales del calcio sensibles al voltaje, se ha podido observar que sus accesos migrañosos dolorosos responden a los agentes bloqueantes inespecíficos de los canales del calcio administrados de forma profiláctica, pues los antagonistas de los canales del calcio reducen la síntesis de óxido nítrico [18]. Está claro que, cuando existe una alteración genética de los canales del calcio, se incrementa la síntesis de óxido nítrico y se induce la hiperexcitabilidad cortical y el aura. Se eleva el potasio extracelular al desestabilizarse las membranas neurogliales, con lo que se inicia la depresión cortical propagada. Quizás en un futuro no muy lejano las migrañas pasen a integrar el extenso grupo de las canalopatías [19].

El dolor

El dolor en la migraña es autolimitado en su duración y con una evolución remitente-recurrente. Es posible que en la secuencia de las alteraciones anatomofisiológicas se sigan unas determinadas directrices [20-23]:

- En primer lugar, y avivado por el óxido nítrico, se produciría una activación del rafe dorsal del tronco cerebral o del núcleo caudal del trigémino, en el lado contrario al dolor.
- Posteriormente, se produce una vasodila-

tación meníngea, como consecuencia de una estimulación antidrómica del sistema trigeminovascular que, por un lado, produce una activación de las terminales nerviosas sensoriales trigeminales que van a transmitir los impulsos nociceptivos al núcleo caudal del tronco cerebral y, por otra, se van a liberar los péptidos vasoactivos; con ello se producen vasodilataciones y la inflamación neurogénica.

- Cuando el estímulo nervioso llega al complejo trigeminocervical se intensifica el dolor y aumenta la sensibilidad hacia los estímulos extracraneales.
- Desde el núcleo del trigémino se envían las señales dolorosas hacia el tálamo, la corteza cerebral y los núcleos adyacentes del tronco, iniciándose entonces todos los fenómenos disautonómicos, náuseas y vómitos.
- Casi todo el proceso se encuentra modulado por receptores serotoninérgicos de varios tipos, cuya interacción dinámica aún no se conoce del todo, tales como los receptores vasoconstrictores, situados en el

músculo liso de los vasos meníngeos, los receptores vasodilatadores, localizados en el endotelio de los vasos meníngeos, los receptores inhibidores trigeminales 5-HT_{1D}, que normalizan el calibre vascular inhibiendo la actividad trigeminal, y los receptores inhibitorios trigeminales 5-HT_{1F}, de significado aún dudoso aunque con localización y funciones semejantes a los anteriores

Ha comenzado a tomar interés recientemente la teoría de la inflamación neurógena secundaria a la activación del sistema trigeminovascular, que es activado durante la migraña, produciendo una vasodilatación y una inflamación aséptica de las meninges, que es lo que condiciona el dolor migrañoso. Como epifenómeno se produce una activación plaquetaria, que es la que va a justificar los cambios en los niveles de serotonina plaquetaria que se han descrito, y la liberación del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (PRGC), que parece ser un marcador de la activación trigeminal y, por lo tanto, un marcador de la migraña.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rufo Campos M. Cefaleas en la infancia y adolescencia. *Pediatr Integral* 1999; 3: 440-55.
2. Rufo Campos M, Rodríguez Collado C, Poyatos JL, Fernández López M, Bueno MG, et al. Forma de presentación de las cefaleas en la infancia. *Rev Neurol* 1996; 24: 268-72.
3. Abu-Arefeh I, Russell G. Prevalence of headache and migraine in school children. *Br Med J* 1994; 24: 765-9.
4. Rufo Campos M, García Soria E, Poyatos Domínguez JL, Rodríguez Collado C, Fernández López M, et al. Factores de influencia en las cefaleas infantiles. *Rev Esp Pediatr* 1995; 51: 539-44.
5. Solomon GD, Lee TG, Solomon CS. Manual clínico sobre la migraña. 2 ed. London: Science Press; 1998.
6. Peroutka SJ. Genetic evaluation of migraine. In Goadsby PJ, Silverstein SD, eds. *Blue Book of Practical Neurology*. Vol. 17. Headache. Boston: Butterworth-Heinemann; 1997. p. 107-14.
7. Gardner K. The genetic basis of migraine: how much do we know? *Can J Neurol Sci* 1999; 26 (Suppl 3): S37-43.
8. Dalessio DJ. Is there a difference between classic and common migraine? What is migraine after all? *Arch Neurol* 1985; 42: 275-6.
9. Olesen J. The ischemic hypothesis of migraine. *Arch Neurol* 1987; 44: 321-2.
10. Lauritzen M. Cortical spreading depression as a putative migraine mechanism. *TIPS* 1987; 10: 8-13.
11. Pascual J. Migraña, serotonina y receptores serotoninérgicos. *Neurología* 1993; 8: 180-3.
12. Moskowitz MA. Neurogenic versus vascular mechanisms of sumatriptan and ergot alkaloids in migraine. *TIPS* 1992; 13: 307-11.
13. Bonvento G, Lacombe P, MacKenzie ET, Fage D, Benavides J, Rouquier L, Scatton B. Evidence for differing origins of the serotonergic innervation of major cerebral arteries and small pial vessels in the rat. *J Neurochem* 1991; 56: 681-9.
14. Mauskop A, Altura BT, Cracco RQ, Altura BM. Intravenous magnesium sulphate relieves migraine attacks in patients with low serum ionized magnesium levels: a pilot study. *Clin Sci (Colch)* 1995; 89: 633-6.
15. Schoenen J, Jacquy J, Lenaerts M. Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis. A randomized controlled trial. *Neurology* 1998; 50: 466-70.
16. Ashina M, Lassen LH, Bendtsen L, Jensen RA, Olesen J. Inhibition of nitric oxide synthase has an analgesic effect in chronic pain. *Ugeskr Laeger* 2000; 162: 171-3.
17. Lassen LH, Ashina M, Christiansen I, Ulrich V, Grover R, Donaldson J, Olesen J. Nitric oxide synthase inhibi-

- tion: a new principle in the treatment of migraine attacks. Cephalalgia 1998; 18: 27-32.
18. Felix R. Channelopathies: ion channel defects linked to heritable clinical disorders. J Med Genet 2000; 37: 729-40.
 19. Schofield PR. Genetics, an alternative way to discover, characterize and understand ion channels. Clin Exp Pharmacol Physiol 2001; 28: 84-8.
 20. Bernasconi A, Andermann F, Bernasconi N, Reutens DC, Dubeau F. Lateralizing value of peri-ictal headache: a study of 100 patients with partial epilepsy. Neurology 2001; 56: 130-2.
 21. Radta F. Psychopathology and headache. Rev Neurol (Paris) 2000; 156 (Suppl 14): 4S62-7.
 22. Bousser MG. Migraine, ten years of progress. Ann Pharm Fr 2000; 58: 363-72.
 23. Annequin D, Dumas C, Tournaire B, Massiou H. Migraine and chronic headache in children. Rev Neurol (Paris) 2000; 156 (Suppl 4): 4S68-74.

FISIOPATOLOGÍA DE LA MIGRAÑA

Resumen. Las migrañas se diagnostican mal desde la infancia y con frecuencia son confundidas con otros tipos de cefaleas. El conocimiento de su fisiopatología y de los factores que van a influir en su desarrollo nos va a servir además para aliviar el importante componente emocional que acompaña a todo proceso doloroso crónico. Existe una clara predisposición familiar en el desarrollo y desencadenamiento de la enfermedad migrañosa, por lo que se analizan con detalle las bases genéticas de la migraña. Como todavía no está claro lo que ocurre y el porqué, en la migraña se estudian las numerosas teorías que se han manejado de forma clásica, en un intento por explicar con la mayor claridad posible los factores fisiopatológicos de la misma. Por último, se discute el estado actual de las distintas investigaciones y los recientes avances en la fisiopatología de la migraña. [REV NEUROL CLIN 2001; 2: 263-71] [<http://www.revneurologia.com/RNC/b010263.pdf>]
Palabras clave. Bases genéticas. Fisiopatología. Migraña.

FISIOPATOLOGÍA DA ENXAQUECA

Resumo. As enxaquecas são diagnosticadas mal desde infância e frequentemente eles estão confusos com outros tipos de enxaquecas. O conhecimento de sua fisiopatologia e dos fatores que influenciarão no seu desenvolvimento será bom também para aliviar o componente emocional importante que acompanha a todo processo doloroso crônico. Um preconceito familiar claro existe no desenvolvimento e desencadamento da enfermidade da enxaqueca, para o qual é analisado com detalhe as bases genéticas da enxaqueca. Como não é ainda claro o que acontece e a razão, na enxaqueca são estudadas as numerosas teorías que foi administrado de um modo clássico, em um intento por explicar com a possível claridade maior os fatores fisiopatológicos do mesmo. Por último foi discutido o estado atual das investigações diferentes e os recentes avanços na fisiopatologia da enxaqueca. [REV NEUROL CLIN 2001; 2: 263-71] [<http://www.revneurologia.com/RNC/b010263.pdf>]
Palavras chave. Bases genéticas. Enxaqueca. Fisiopatologia.