

Fisiopatología de la migraña. Reflexiones sobre la hipótesis glutamatérgica

J. González de la Aleja^a, J. Porta-Etessam^b,
J.M. Sepúlveda-Sánchez^a, M. Rodríguez Peña-Marín^a

THE PATHOPHYSIOLOGY OF MIGRAINE. REFLECTIONS ON THE GLUTAMATERGIC HYPOTHESIS

Summary. Introduction and development. *Migraine is an episodic primary headache defined by its clinical characteristics. Several pathophysiological hypotheses have been put forward in an attempt to explain the mechanism by which headaches develop in patients suffering from migraine. We believe that there are enough data available to consider that in the cerebral cortex, and in certain situations, there may be either an alteration in the balance of glutamate in the extracellular space or generation of excitatory post-synaptic potentials at rest based on the activation of slightly increased AMPA (alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid) and kainate receptors, which would account for the cortical hyperexcitability and the interictal changes observed in patients with migraine.* Conclusions. *Further knowledge about the mechanisms that start and trigger migraines is essential for the development of new therapeutic approaches.* [REV NEUROL 2006; 43: 481-8]
Key words. *Glutamatergic hypothesis. Memantine. Migraine. Pathophysiology. Pregabalin.*

INTRODUCCIÓN

La migraña es una cefalea primaria episódica definida por sus características clínicas. Distinguimos entre migraña sin aura (MSA) o con aura (MCA) en función de los síntomas neurológicos transitorios (visuales, sensitivos o alteraciones del lenguaje) que preceden o acompañan a la cefalea. Un subtipo de MCA es la migraña hemipléjica familiar (MHF) definida por la presencia de déficit motor entre los síntomas neurológicos transitorios. Los criterios diagnósticos han sido revisados recientemente por la Sociedad Internacional de Cefaleas (IHS) [1].

Varias han sido las hipótesis fisiopatológicas que han intentado explicar el mecanismo por el cual se desarrolla la cefalea en los pacientes con migrañas.

La teoría vasogénica, propuesta por Wolff [2,3], defendía que los síntomas focales y transitorios (auras) que experimentaban los pacientes migrañosos se debían a la vasoconstricción transitoria de arterias intracraneales, y que la cefalea se producía por la vasodilatación de rebote, ocurrida en los vasos cerebrales y meníngeos. Explicaban de esta forma la cualidad pulsátil de la cefalea, el hecho de que los síntomas se aliviasen con tratamientos vasoconstrictores como los ergóticos, y que la estimulación de vasos intracraneales en pacientes en vigilia durante una craneotomía produjera una cefalea ipsilateral intensa [4].

Sin embargo, en la actualidad es la teoría neurogénica la que permite explicar y compilar de forma satisfactoria la mayor parte de los datos y estudios realizados en las dos últimas décadas. Por tanto, sería la corteza cerebral el lugar donde se origina el aura migrañosa y los mecanismos que desencadenan finalmente la vasodilatación de las arterias meníngeas y la activación del sistema trigeminal [5-7].

Este trabajo pretende revisar los estudios y datos más relevantes en los que se apoya la teoría neurogénica y, de esta forma, mostrar una visión global de la secuencia de sucesos que tiene lugar durante un episodio de migraña. Concluimos reflexionando sobre una posible teoría unificadora: la teoría glutamatérgica, y sus implicaciones terapéuticas.

HIPEREXCITABILIDAD

Muchas son las publicaciones que sugieren que en la corteza cerebral de los sujetos con migraña existe una hiperexcitabilidad durante el período interictal, especialmente en el córtex occipital, que les confiere cierta susceptibilidad a padecer la enfermedad [6,8,9].

Estudios realizados con estimulación magnética transcranial (EMT) han demostrado que la intensidad de los estímulos magnéticos aplicados en el córtex occipital para inducir fosfenos (magnetofosfenos) es significativamente menor en la MCA respecto a los controles sanos. Para Aurora et al, este hecho supone una evidencia neurofisiológica que confirma que el umbral de excitabilidad en los pacientes con MCA (y, en menor medida, con MSA) es menor que en los sujetos sanos, lo que indicaría una mayor hiperexcitabilidad de la corteza occipital [10-12]. Esta disminución del umbral para inducir fosfenos con EMT no se limita al área visual primaria (V1), sino que también se ha demostrado en áreas visuales extraestriadas, como el área V5 [13]. Otros autores consideran, sin embargo, poco fiables los resultados obtenidos con EMT [14].

Aunque los estudios realizados aportan datos discordantes [15], cuando la EMT se realiza sobre la corteza motora y se estudian la latencia, la amplitud del potencial motor evocado (PME) o la intensidad de los estímulos que se necesitan para producir PME (umbral), no se encuentran diferencias significativas entre los sujetos control y los individuos con migraña [16,17].

Varias son las publicaciones que sugieren diferentes anomalías visuales de origen cortical en la migraña [18-20]. McKendrick et al concluyen que en los individuos con migraña existen anomalías cuantificables cuando se analiza el procesamiento cortical de imágenes en movimiento –mediante MCP (*motion coherence perimeter*)– que podrían explicarse por un posible

Aceptado tras revisión externa: 26.01.06.

^a Servicio de Neurología. Hospital Universitario 12 de Octubre. ^b Programa de Cefaleas. Servicio de Neurología. Hospital Central de la Cruz Roja. Madrid, España.

Correspondencia: Dr. Jesús González de la Aleja Tejera. Servicio de Neurología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Avda. de Córdoba, km 5.400. E-28041 Madrid. E-mail: jesus_goal@yahoo.es

© 2006, REVISTA DE NEUROLOGÍA

aumento del ruido neuronal basal, como sustrato de una hipexcitabilidad cortical [21].

Desde la consideración de la hiperexcitabilidad neuronal como una disminución del umbral de respuesta a determinados estímulos o como un aumento de la amplitud de la respuesta a estímulos que superan un determinado umbral, se han realizado varios estudios que pretenden demostrar diferencias entre las respuestas obtenidas con potenciales evocados en los pacientes con migrañas respecto a los controles. Cuando se utilizan estímulos visuales en patrón alternante de forma continua, para valorar los potenciales visuales evocados (PVE), el hallazgo que se ha observado de forma consistente es la falta de habituación de los PVE (es decir, una ausencia en la normal disminución de la amplitud del potencial evocado mientras el estímulo persiste), e incluso potenciación de éstos [14,16,22]. La falta de habituación se ha demostrado también como respuesta a estímulos auditivos [23] o somatosensoriales [24]. Por el momento, se desconoce el motivo por el que, en los sujetos con migraña, existe una falta de habituación de los potenciales evocados durante el período interictal, y la relación que pudiera tener en la patogénesis de la migraña.

Ni las alteraciones halladas en el procesamiento visual [21] ni los datos obtenidos en estudios con potenciales corticales evocados [22] parecen guardar relación con la frecuencia de los episodios migrañosos ni con la duración de la enfermedad, lo que sugiere la existencia de un funcionamiento cortical diferente en los sujetos con migraña respecto a los controles [14].

BASES BIOQUÍMICAS PARA EXPLICAR LA HIPEREXCITABILIDAD

La frecuente asociación de cefaleas de características migrañosas en pacientes con encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y accidentes cerebrovasculares (MELAS) [25], así como con otras mitocondriopatías menos definidas [26,27], plantea la posibilidad de que una alteración en el metabolismo energético pudiera producir cambios en la homeostasis iónica de la neurona que, ante determinadas situaciones, facilitaría la despolarización y la consecuente depresión cortical propagada [6]. Hasta la fecha, ningún estudio ha confirmado la presencia de mutaciones en el ADN mitocondrial en los sujetos migrañosos [28].

Montagna et al, mediante espectroscopia de resonancia magnética (RM) con fósforo 31 y mediante el estudio de diferentes sustratos energéticos fosforados, consideran que existe un metabolismo energético alterado en la corteza cerebral de los sujetos con migraña, circunstancia que indicaría una disfunción mitocondrial [29,30].

Sobre la base de una posible alteración mitocondrial como sustrato patogénico en la migraña, se ha demostrado cierto efecto beneficioso con riboflavina como tratamiento profiláctico, respecto al placebo [31].

Sin embargo, otros autores apuntan la posibilidad de que la hiperexcitabilidad cortical incrementa la demanda metabólica y disminuye la reserva energética, en vez de considerar la alteración mitocondrial como la disfunción inicial [14].

El magnesio podría ser uno de los factores implicados en el aumento de la excitabilidad cortical [32], debido a que participa en la fosforilación oxidativa mitocondrial, constituye un elemento esencial en la estabilización de las membranas celulares y es el ión compuerta que regula la acción del canal receptor NMDA (N-metil-D-aspartato), uno de los receptores ionotrópi-

cos para el aminoácido excitador L-glutamato (el neurotransmisor excitador más abundante en la corteza cerebral) [33]. Si se considera el déficit de magnesio como un factor precipitante, varios son los estudios que sugieren cierto efecto beneficioso como tratamiento en la fase aguda [34,35], aunque publicaciones recientes cuestionan esta eficacia [36]. El beneficio del magnesio como tratamiento profiláctico resulta todavía más dudoso [37,38].

Otros estudios realizados también con espectroscopia de RM con fósforo 31, en sujetos control, con MSA, MCA o MHF (en el período interictal) han demostrado una reducción significativa en la concentración de magnesio en los pacientes con MHF. En la MSA y en la MCA no se han determinado niveles significativamente disminuidos entre los episodios de migraña, sin embargo, cuando se realiza una valoración por análisis de tendencia, se obtiene que existe una disminución en la concentración de magnesio en las regiones posteriores, proporcionalmente mayor según la intensidad de los déficit neurológicos que acompañan a la migraña (MSA < MCA < MHF) [39]. Boska et al sugieren que los pacientes con migrañas que no experimentan síntomas neurológicos (auras) podrían tener una concentración de magnesio cortical compensatoria que disminuiría la excitabilidad; por lo tanto, el aura se desarrollaría en los sujetos migrañosos cuando no fuesen capaces de mantener unos niveles adecuados de magnesio [39]. De esta forma, podríamos además explicar por qué el tratamiento con magnesio durante la fase aguda parece ser más efectivo en los pacientes con MCA respecto a la MSA [34].

Un tercer mecanismo por el que se podría explicar un aumento o disfunción de la excitabilidad neuronal implicaría a los canales celulares para diferentes iones. De hecho, la migraña comparte varias características con las entidades nosológicas conocidas como canalopatías, a saber: el hecho de que la migraña ocurra de forma episódica en sujetos sanos; esté influida por el estrés, la fatiga o ciertos factores dietéticos; existan factores hormonales que precipiten los episodios (migraña catamenial); o la eficacia de fármacos que interactúan con canales (antagonistas del calcio o determinados anticonvulsivos) [40].

La MHF es una canalopatía muy infrecuente, con herencia autosómica dominante, aunque también existen casos esporádicos. Dos genes son los responsables de la mayoría de los casos familiares [41]:

- En la MHF tipo 1 se han identificado varias mutaciones en un gen situado en el cromosoma 19p13.1. Este gen codifica la subunidad α_1 de un canal de calcio neuronal (CACNA1A) de tipo P/Q con una acción de compuerta en función del voltaje, situado principalmente en la terminal presináptica. Varias de las mutaciones de este canal implicadas en la MHF determinan una mayor probabilidad de que los canales se abran con potenciales de despolarización menores, permitiendo un aumento del flujo de calcio en la terminal y la consecuente liberación de neurotransmisores en la sinapsis [42]. La liberación de glutamato en la terminal presináptica está medida principalmente por este canal de calcio [43]. Varios modelos experimentales ponen de manifiesto que los cambios en el funcionamiento de este canal pueden estar implicados en la patogenia de la migraña. En ratones *knock-out*, para una de las mutaciones implicadas en la MHF tipo 1 no sólo existe un umbral disminuido para inducir la depresión cortical propagada (DCP), sino que la velocidad a la que ésta se propaga es mayor que la producida

tras la estimulación cortical en ratones con el canal nativo. Los autores concluyen que estos cambios se deberían a un aumento en la excitabilidad cortical por el incremento en la liberación de glutamato en la sinapsis [44]. Un modelo opuesto, basado en ratones con mutaciones en el mismo canal, en las que existe una pérdida de función, ha demostrado que el umbral para inducir una DCP se encuentra aumentado, y la velocidad a la que se propaga ésta, reducida, posiblemente debido a una disminución en la liberación de glutamato [45].

- La MHF tipo 2 está causada por una mutación en el cromosoma 1q23, en el gen *ATP1A2*, que codifica la subunidad α_2 de una bomba sodio/potasio. La pérdida de función en este canal origina un aumento del potasio extracelular que altera el control homeostático de la neurona y la glía, y puede ser un estímulo para generar la DCP [46].

DEPRESIÓN CORTICAL PROPAGADA Y AURA

En 1941, Lashley propuso (sobre la base del estudio de su propia aura) que el fenómeno visual transitorio objetivado en su hemisferio visual izquierdo, consistente en un escotoma precedido y delimitado por un borde de destellos que se extendía y desplazaba hacia la periferia, tenía un origen en la corteza visual derecha, donde una excitación cortical intensa se desplazaba a una velocidad de 2-3 mm/min, dejando tras de sí una región de actividad neuronal deprimida [47]. Tres años después, Leao [48] describió el fenómeno de la DCP en animales de experimentación. Tras la aplicación del cloruro potásico sobre la corteza cerebral desencadenó una despolarización neuronal, seguida de supresión de la actividad, que se extendía a modo de onda sobre el córtex adyacente a una velocidad de 2-4 mm/min. La DCP se acompañaba de una disminución en el flujo sanguíneo cerebral [48]. Milner propuso, con base en estos estudios, que el sustrato fisiopatológico del aura migrañosa era la DCP [49].

La DCP es una onda producida por la despolarización neuronal y glial que se propaga lentamente. Durante la DCP se producen cambios en la concentración de iones, a uno y otro lado de las membranas. En el espacio extracelular aumenta la concentración de potasio y disminuye la de calcio, cloro y sodio, que aumentan en el interior de la neurona [50]. Los astrocitos son los principales encargados de mantener la homeostasis iónica en la corteza (principalmente calcio y potasio) [51]. Esto podría explicar por qué la DCP ocurre espontáneamente de forma más frecuente en la corteza visual primaria, que es donde existe mayor proporción neurona/glía [50].

Hadjikhani et al han demostrado la existencia de cambios neurovasculares compatibles con la DCP mediante estudios de RM funcional. Estos cambios consisten inicialmente en una hiperemia cortical durante 3-4,5 minutos que se desplaza a una velocidad de 3-5 mm/min (los síntomas visuales en forma de destellos, descritos por los pacientes durante el estudio, se corresponden con la velocidad y la localización en la corteza visual de los cambios vasculares observados); se sigue de una moderada hipoperfusión que dura 1-2 horas y durante la cual se obtiene una respuesta atenuada a la estimulación visual; la recuperación, tanto de los cambios neurovasculares como de los síntomas que definen el aura, se inicia en la zona donde se originó la despolarización [52,53].

Con técnicas de RM por perfusión durante el aura migrañosa, se demuestra que durante la fase de hipoperfusión, el flujo

sanguíneo cerebral se mantiene por encima del umbral asociado a cambios isquémicos y que, además, no existen cambios en el coeficiente de difusión aparente en imágenes de RM por difusión [53,54].

Mediante magnetoencefalografía (MEG) se ha confirmado la presencia de cambios en los campos neuromagnéticos que apoyan la existencia de una depresión propagada como cambio neuroeléctrico producido durante el aura en los pacientes migrañosos [55].

DEPRESIÓN CORTICAL PROPAGADA Y ACTIVACIÓN DEL SISTEMA TRIGEMINOVASCULAR

Aunque los mecanismos por los que se desencadena finalmente la cefalea en los pacientes migrañosos no son del todo conocidos, varios estudios demuestran que la DCP genera diferentes sustancias químicas, que en última instancia son capaces de activar el sistema trigeminovascular.

Entre las moléculas generadas durante la DCP, el óxido nítrico (NO), un mensajero celular que difunde con facilidad, desempeña un papel crucial. Se ha demostrado que su concentración aumenta localmente [56], posiblemente debido a la entrada de calcio en la neurona durante la DCP, que activaría la óxido nítrico sintetasa (NOS) neuronal dependiente de calcio-calmodulina. Obrenovitch et al consideran que la producción de NO supondría una retroalimentación negativa sobre los procesos que han generado la DCP, quizás inhibiendo los receptores NMDA, o acoplado el flujo sanguíneo regional a las demandas metabólicas generadas [57,58]. Se ha comprobado que la utilización de inhibidores de NOS retrasa el inicio de la repolarización tras la inducción de la DCP [57,58]. El NO es capaz de incrementar el flujo sanguíneo en las arterias meníngeas directamente o a través de la liberación del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (*PRGC*) desde las terminales aferentes de las fibras trigeminales [59]. Otros péptidos vasodilatadores, como la sustancia P y la neurokinina A (NKA), también se hallan presentes en las neuronas del ganglio trigeminal [60].

Se han determinado niveles elevados de guanósil 3',5'-fosfato (cGMP) –las acciones fisiológicas del NO son mediadas por la activación de la guanilato ciclasa y el aumento de cGMP–, PRGC y NKA en la vena yugular durante el episodio migrañoso, máximos en la primera hora desde el comienzo del ataque, seguidos de un aumento significativo de prostanglandina E2 y de 6-ceto-prostaglandina F1 α . Los niveles de estas sustancias se normalizan al finalizar el ataque [61].

Bolay et al demuestran que el aumento prolongado y selectivo del flujo sanguíneo en la arteria cerebral media, producido por la DCP, depende no sólo de la activación del sistema trigeminal y parasimpático, sino también de la extravasación de proteínas plasmáticas en la duramadre, mediada por NKA [62]. Pero también el PRGC media en la inflamación neurogénica, produciendo vasodilatación y extravasación de proteínas plasmáticas en los vasos duros [63].

Además de las sustancias producidas durante el período ictal, se ha demostrado que la DCP induce la expresión de diferentes genes. Varios autores han señalado la posibilidad de que la DCP desempeñe un mecanismo defensivo al promover una serie de fenómenos neuroprotectores. Se ha comprobado en animales de experimentación que la zona de penumbra isquémica sufre fenómenos parecidos a la DCP, y que cuando se induce la

DCP de forma repetida, se preconditiona la corteza del animal de tal manera que aumenta el umbral para resistir un ataque isquémico [64-66].

Varios son los genes en animales de experimentación que ven aumentada su expresión durante varios días tras la provocación de la DCP: la expresión de la NOS [67] (las acciones del NO generado son mediadas por la producción de cGMP como vía de transducción de señales intracelulares); el péptido atrial natriurético (PAN), que también podría desempeñar un papel neuroprotector a través de cGMP [66]; el ácido quinurénico, antagonista de los receptores NMDA, ha demostrado poseer cierto efecto protector contra el daño excitotóxico [68]; el factor neurotrófico derivado de cerebro (BDNF) [69]; la clusterina [70], etc. Otros genes regulados por la DCP podrían activar una respuesta al estrés oxidativo (la proteína priónica principal, la glutatión-S-transferasa o la apolipoproteína-E) [71], o promover una acción proinflamatoria (TNF- α , IL-1 β , metaloproteinasas de la matriz, etc.) [72,73]; también se ha demostrado una disminución en la expresión de los receptores AMPA (ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico, uno de los tres receptores ionotrópicos para el glutamato) [74].

ACTIVACIÓN DEL SISTEMA TRIGEMINOVASCULAR

La inflamación neurogénica desencadenada en los vasos meníngeos sería la responsable de activar los receptores de las fibras nociceptivas que vehicularían la información por la rama oftálmica del trigémino hasta el núcleo espinal del trigémino. A continuación, la señal se transmitiría al núcleo ventral posterior del tálamo contralateral y de aquí a la corteza somatosensorial, implicada en la percepción y localización del dolor. Mediante pruebas de neuroimagen funcional, se ha comprobado la activación de: la sustancia gris periacueductal, el núcleo dorsal del rafe, el *locus coeruleus*, el área del tegmento ventral y del hipotálamo (implicadas en la modulación y control autonómico del dolor), el núcleo salival superior (vasodilatación meníngea y síntomas disautonómicos); el cíngulo y la amígdala (componente subjetivo y emocional del dolor) [6,53].

En los sujetos que padecen migrañas sin aura (MSA) podría existir una DCP clínicamente silente (bien por no superar un umbral que alterase la percepción, bien por ocurrir en una zona cortical no elocuente), pero que también pusiese en marcha los mecanismos previamente comentados. Esto parece ser lo más lógico, si tenemos en cuenta que los pacientes con MCA en ocasiones desarrollan migrañas no precedidas de aura, pero en los que el sustrato probablemente sea el mismo. Sin embargo, apenas hay estudios de neuroimagen funcional que confirmen la presencia de cambios vasculares en la corteza, indicativos de la presencia de DCP en la MSA [75].

Por el contrario, algunos autores consideran el tronco del encéfalo como generador de cefalea en los pacientes con MSA. Esta hipótesis se basa en estudios mediante tomografía por emisión de positrones (PET) en los que únicamente se han hallado cambios en el tronco del encéfalo, bien en pacientes que desarrollan una migraña espontáneamente [76] (en nuestra opinión, el momento de medición puede no abarcar los primeros instantes, que es cuando suceden los cambios en la corteza) o bien al desencadenar la migraña tras la administración de nitratos [77] (por lo que, como se ha comentado, estaríamos activando el sistema trigeminovascular y no la secuencia inicial que desencadena la migraña) [78].

RESUMEN DE LAS EVIDENCIAS Y DISCUSIÓN DE UNA POSIBLE TEORÍA UNIFICADORA (TEORÍA GLUTAMATÉRGICA)

La teoría neurovascular sitúa el origen de la migraña en la corteza cerebral. Posiblemente, exista una zona de la corteza con mayor susceptibilidad para desarrollar un estado de hiperexcitabilidad, de modo que, ante una incapacidad para mantener un equilibrio adecuado, las células comienzan a ser más hiperexcitables (aumentando durante unos minutos el flujo sanguíneo regional para compensar las demandas metabólicas). Finalmente, se produce una despolarización, quizás como reflejo de una incapacidad del tejido para mantener esa actividad aumentada, y se inicia una onda de despolarización en las neuronas y la glía, que se propaga a una velocidad determinada por la corteza. La onda de despolarización sería responsable de los síntomas positivos del aura (destellos o centelleos en la corteza occipital, disestesias en la corteza somatosensorial); esta depresión cortical propagada dejaría tras de sí una zona despolarizada, con menor demanda metabólica (con disminución del flujo sanguíneo para adaptarse a las necesidades energéticas). La zona despolarizada reduciría la actividad neuronal o la suprimiría, lo que sería responsable de los síntomas negativos del aura (escotomas o parestesias tipo acorchamiento, por ejemplo) que durarían en la mayoría de los casos menos de 60 minutos, período tras el cual el tejido sería capaz de recuperar de nuevo una polaridad adecuada. Mediante la liberación de diferentes sustancias originadas durante la DCP, se produciría una inflamación neurogénica de los vasos meníngeos, que sería en última instancia la responsable de activar el sistema trigeminovascular para desencadenar la cefalea característica de la migraña.

Creemos que existen datos suficientes como para considerar que en la corteza cerebral, y ante determinadas situaciones, puede existir o bien una alteración en el balance de glutamato en el espacio extracelular, o bien una generación de potenciales postsinápticos excitatorios en reposo (PPSE) a partir de la activación de receptores AMPA y kainato, ligeramente aumentados, que explicarían la hiperexcitabilidad cortical y los cambios interictales observados en los pacientes migrañosos. A partir de esta hipótesis, hemos revisado los aspectos conocidos sobre la fisiopatología que se apoyan principalmente en este mecanismo, y analizamos otros datos que justificarían lo propuesto (Figura).

Aunque los fármacos utilizados en el tratamiento preventivo de la migraña desempeñan su función a través de diferentes mecanismos, uno parece ser común en todos ellos:

- Se ha demostrado que la liberación de glutamato en la terminal presináptica es potenciada por receptores β_1 -agonistas y bloqueada por fármacos β_1 -antagonistas [79,80], y que en células de hipocampo la acción de los receptores NMDA se potencia por el efecto adrenérgico sobre receptores β_1 [81, 82]. De esta forma, podríamos explicar un posible mecanismo de acción de los fármacos betabloqueadores (propranolol, nadolol, atenolol, etc.).
- El topiramato antagoniza los receptores no NMDA de glutamato (principalmente tipo kainato) [83,84]
- El ácido valproico disminuye la excitación neuronal mediada por receptores de glutamato tipo NMDA [85,86].
- La gabapentina disminuye la liberación de glutamato en el espacio presináptico, posiblemente inhibiendo los canales de calcio tipo P/Q dependientes de voltaje situados en la terminal presináptica [87].

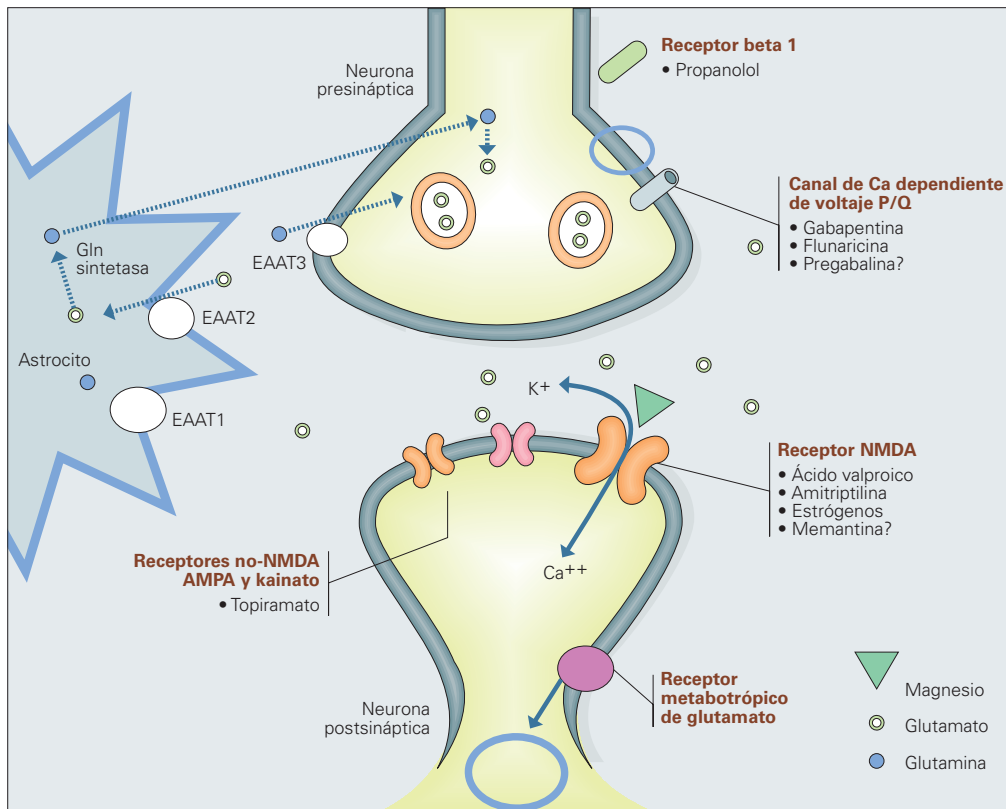


Figura. Posible mecanismo de acción de los fármacos utilizados en la prevención de la migraña. Aunque cada uno de ellos tiene acciones farmacológicas diversas, en este hipotético modelo, todos contribuirían a regular la activación neuronal mediada por receptores glutamatérgicos. Los receptores ionotrópicos de glutamato no NMDA (N-metil-D-aspartato), AMPA (ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico) y kainato, regulan canales permeables a Na^+ y K^+ , y contribuyen a la formación del componente precoz del PPSE (potencial postsináptico excitatorio). El receptor NMDA, además de la activación mediada por el glutamato, es dependiente de voltaje; precisa que la despolarización iniciada por los receptores no NMDA supere un umbral que le permita un cambio de conformación que libera el ión Mg^{++} del canal y permita la entrada de Ca^{++} (para generar así el componente tardío del PPSE). Los receptores metabotrópicos del glutamato actúan indirectamente a través de segundos mensajeros. Una vez liberado el glutamato en la hendidura sináptica, éste se reabsorbe por los transportadores de glutamato (*excitatory amino acid transporter*) situados en los astrocitos (EAAT1 y EAAT2) y en las neuronas (EAAT3).

- La amitriptilina ha demostrado disminuir el efecto excitotóxico *in vitro*, mediado por receptores NMDA [88], así como la entrada de calcio que induce la activación de estos receptores [89,90].
- La flunaricina bloquea la liberación de glutamato inhibiendo los canales de calcio dependientes de voltaje [91].
- Algunos autores consideran que la olanzapina puede ser una opción como tratamiento preventivo en migrañas refractarias [92]. Este neuroléptico atípico ha demostrado *in vitro* ser capaz disminuir la expresión de receptores de glutamato ionotrópicos [93] y de inhibir la hiperactividad funcional del receptor NMDA tras la estimulación crónica con fenciclidina o PCP [94].

Aunque comprendemos las limitaciones de extrapolar modelos experimentales a lo que sucede en la corteza cerebral del sujeto vivo, consideramos que existen evidencias suficientes como para explicar cómo pueden ser útiles con un mismo propósito sustancias pertenecientes a grupos farmacológicos tan diferentes.

No revisamos el modo en el que actúan los fármacos empleados como tratamiento en la fase aguda de la migraña, por considerar que su mecanismo de acción tiene lugar una vez generada

la DCP y activado el sistema trigeminovascular.

La acción de los estrógenos sobre la actividad cerebral es controvertida [95], pero son varios los estudios que demuestran la capacidad del estradiol para inhibir los receptores de glutamato NMDA [96-98]. Aunque muchos de estos estudios se han diseñado para demostrar el efecto neuroprotector de los estrógenos, el mecanismo por el que parecen desempeñar su función explicaría cómo las hormonas sexuales femeninas contribuirían a la génesis de la migraña y de la migraña catamenial. Se sabe que después de la pubertad la prevalencia de la migraña se incrementa en las mujeres y continúa así hasta después de los 50 años, que es cuando comienza a igualarse de nuevo con la prevalencia en los hombres. Es decir, existe una relación entre el ciclo ovulatorio en la mujer y el número de ataques migrañosos. Los ataques de migraña son más frecuentes además durante el período menstrual, que es cuando los estrógenos se hallan en niveles más bajos

[99]. Sin embargo, el número de episodios migrañosos disminuye durante los dos últimos trimestres del embarazo, momento en el que los niveles de estradiol son máximos. Una vez concluido el período fértil en la vida de la mujer, los niveles de estrógenos disminuyen, pero se mantienen constantes. Parece lógico pensar, por lo tanto, que son los cambios en los niveles de estrógeno, y su posible modulación sobre los receptores NMDA, los que predisponen al ataque de migraña.

Teniendo en cuenta un posible desequilibrio glutamatérgico en el espacio extracelular de la corteza cerebral, una alteración en el control de la activación de los receptores glutaminérgicos, o una activación funcional y mantenida ligeramente superior de éstos, podríamos considerar que la migraña no es un episodio aislado, sino el fenómeno que pone fin a la incapacidad de la corteza para mantener un equilibrio precario y que supone un aumento de la actividad e hiperexcitabilidad en última instancia. Como hemos explicado, la DCP sería el modo por el que se intentaría normalizar la actividad y se pondría en marcha una serie de mecanismos neuroprotectores que confiriesen al sistema una capacidad defensiva adicional. De esta forma, podríamos considerar los síntomas premonitorios (irritabilidad, hiperactividad, torpeza mental, bostezos, etc.) como una expresión de que los mecanismos que mantienen el equilibrio están próxi-

mos a fallar, y la existencia de ciertos factores precipitantes (estrés, falta de sueño, el glutamato monosódico, etc.) [100,101] como agentes que terminan por desestabilizar el equilibrio.

Una dificultad adicional en la corteza occipital para mantener un balance adecuado en los niveles de glutamato, debido a la mayor proporción de neurona respecto a la glía, podría explicar cómo un proceso generalizado desencadena un fenómeno localizado como la DCP. El glutamato en el espacio extracelular debe permanecer en concentraciones muy reducidas y resulta imprescindible el normal funcionamiento de los transportadores de glutamato: EAAT3 en la neurona y EAAT1 y EAAT2 en los astrocitos. Recientemente se ha publicado una mutación en el gen *SLC1A3* que codifica para EAAT1 (posiblemente generando una pérdida de función), en una paciente con migraña hemipléjica (descartadas las mutaciones *CACNA1A* y *ATPA1A2*), epilepsia y ataxia episódica, lo que pone de manifiesto la importancia de mantener una adecuada homeostasis para el glutamato en el espacio extraneuronal [102]. En los astrocitos, el glutamato se metaboliza a glutamina y ésta se transfiere de nuevo a la neurona para metabolizarla a glutamato. Resulta posible que ante un aumento de las demandas, la primera localización cortical que falle es la que menos capacidad de reserva funcional posea, y que se deba a ello que las auras en los pacientes migrañosos tiendan a ser estereotipadas (es decir, una determinada zona cortical podría ser el punto donde con más facilidad se iniciase la DCP en un mismo sujeto). La demostración de niveles de glutamato significativamente elevados en plasma y en

líquido cefalorraquídeo, durante el ataque de migraña [103, 104], confirma la hipótesis de una homeostasis alterada para el glutamato.

El conocimiento de los mecanismos por los que se inicia y desencadena la migraña es fundamental para desarrollar nuevas líneas terapéuticas. Con la base del modelo propuesto, consideramos que podrían existir dos moléculas con un posible valor teórico e hipotético en la prevención de los ataques de migraña:

- *Memantina*: un antagonista no competitivo del receptor de glutamato NMDA. En reposo se une y bloquea el canal de receptor, y ocupa el lugar del magnesio (las concentraciones micromolares de glutamato en la terminal no son suficientes para desplazar la molécula de memantina). Cuando se liberan concentraciones fisiológicas de glutamato desde la terminal presináptica, la molécula se desplaza transitoriamente del canal y permite la entrada de calcio y, por lo tanto, el normal funcionamiento del canal y activación de la neurona. Diseñado para bloquear la acción tónica patológica del glutamato en la terminal sináptica, dado que la acción compuerta de la molécula es dependiente de voltaje, podría desempeñar un papel importante en la prevención de la migraña de ser cierta la hipótesis propuesta [105].
- *Pregabalina*: un potente ligando de la subunidad $\alpha_2\delta$ del canal de calcio dependiente de voltaje, situado en la terminal presináptica, parece ejercer su acción disminuyendo la liberación de aminoácidos excitadores (glutamato/aspartato) en el espacio sináptico [106].

BIBLIOGRAFÍA

1. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders. *Cephalalgia* 2004; 24 (Suppl): S1-152.
2. Wolff HG. Headache and other head pain. 2 ed. New York: Oxford University Press; 1963.
3. Graham JR, Wolff HG. Mechanism of migraine headache and action of ergotamine tartrate. *Arch Neurol Psychiatry* 1938; 39: 737-63.
4. Martínez F, Castillo J, Noya M. Basic mechanisms of the migraine pathophysiology. *Rev Neurol* 1995; 23: 800-18.
5. SD Silberstein. Migraine pathophysiology and its clinical implications. *Cephalalgia*. 2004; 24 (Suppl 2): S2-7.
6. Welch KM. Contemporary concepts of migraine pathogenesis. *Neurology* 2003; 61 (Suppl 4): S2-8.
7. Sánchez-Del Río M, Reuter U. Migraine aura: new information on underlying mechanisms. *Curr Opin Neurol* 2004; 17: 289-93.
8. Welch KM, D'Andrea G, Tepley N, Barkley G, Ramadan NM. The concept of migraine as a state of central neuronal hyperexcitability. *Neurol Clin* 1990; 8: 817-28.
9. Silberstein SD. Migraine. *Lancet* 2004; 31: 381-91.
10. Aurora SK, Welch KM, Al-Sayed F. The threshold for phosphene is lower in migraine. *Cephalalgia* 2003; 23: 258-63.
11. Aurora SK, Ahmad BK, Welch KM, Bhardhwaj P, Ramadan N. Transcranial magnetic stimulation confirms hyperexcitability of occipital cortex in migraine. *Neurology* 1998; 50: 1111-4.
12. Young WB, Oshinsky ML, Shechter AL, Gebeline-Myers C, Bradley KC, Wassermann EM. Consecutive transcranial magnetic stimulation: phosphene thresholds in migraineurs and controls. *Headache* 2004; 44: 131-5.
13. Battelli L, Black KR, Wray SH. Transcranial magnetic stimulation of visual area V5 in migraine. *Neurology*; 2002; 58: 1066-9.
14. Schoenen J, Ambrosini A, Sandor PS, Maertens de Noordhout A. Evoked potentials and transcranial magnetic stimulation in migraine: published data and viewpoint on their pathophysiologic significance. *Clin Neurophysiol* 2003; 114: 955-72.
15. Van der Kamp W, Maassen VanDenBrink A, Ferrari MD, Van Dijk JG. Interictal cortical hyperexcitability in migraine patients demonstrated with transcranial magnetic stimulation. *J Neurol Sci* 1996; 139: 106-10.
16. Ambrosini A, Schoenen J. The electrophysiology of migraine. *Curr Opin Neurol* 2003; 16: 327-31.
17. Ozturk V, Cakmur R, Donmez B, Yener GG, Kursad F, Idiman F. Comparison of cortical excitability in chronic migraine (transformed migraine) and migraine without aura. A transcranial magnetic stimulation study. *J Neurol* 2002; 249: 1268-71.
18. Chronicle EP, Wilkins AJ, Coleston DM. Thresholds for detection of a target against a background grating suggest visual dysfunction in migraine with aura but not migraine without aura. *Cephalalgia* 1995; 15: 117-22.
19. Wray SH, Mijovic-Prelec D, Kosslyn SM. Visual processing in migraineurs. *Brain* 1995; 118: 25-35.
20. Shepherd AJ. Increased visual after-effects following pattern adaptation in migraine: a lack of intracortical excitation? *Brain* 2001; 124: 2310-8.
21. McKendrick AM, Badcock DR. Motion processing deficits in migraine. *Cephalalgia* 2004; 24: 363-72.
22. Afra J, Cecchini AP, De Pasqua V, Albert A, Schoenen J. Visual evoked potentials during long periods of pattern-reversal stimulation in migraine. *Brain* 1998; 121: 233-41.
23. Ambrosini A, De Pasqua V, Afra J, Sandor PS, Schoenen J. Reduced gating of middle-latency auditory evoked potentials (P50) in migraine patients: another indication of abnormal sensory processing? *Neurosci Lett* 2001; 22; 306: 132-4.
24. Ozkul Y, Uckardes A. Median nerve somatosensory evoked potentials in migraine. *Eur J Neurol* 2002; 9: 227-32.
25. Coelho-Miranda L, Playan A, Artuch R, Vilaseca MA, Colomer J, Briones P, et al. Encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y accidentes cerebrovasculares (MELAS) en edad pediátrica con la mutación A3243G en el gen del ARNtLeu(UUR) del ADN mitocondrial. *Rev Neurol* 2000; 31: 804-11.
26. Sacconi S, Salviati L, Gooch C, Bonilla E, Shanske S, DiMauro S. Complex neurologic syndrome associated with the G1606A mutation of mitochondrial DNA. *Arch Neurol* 2002; 59: 1013-5.
27. Cupini LM, Massa R, Floris R, Manenti G, Martini B, Tessa A, et al. Migraine-like disorder segregating with mtDNA 14484 Leber hereditary optic neuropathy mutation. *Neurology* 2003; 25; 60: 717-9.
28. Haan J, Terwindt GM, Maassen JA, Hart LM, Frants RR, Ferrari MD. Search for mitochondrial DNA mutations in migraine subgroups. *Cephalalgia* 1999; 19: 20-2.
29. Barbiroli B, Montagna P, Cortelli P, Funicello R, Iotti S, Monari L, et al. Abnormal brain and muscle energy metabolism shown by 31P magnetic resonance spectroscopy in patients affected by migraine with aura. *Neurology* 1992; 42: 1209-14.

30. Montagna P, Cortelli P, Monari L, Pierangeli G, Parchi P, Lodi R, et al. 31P-magnetic resonance spectroscopy in migraine without aura. *Neurology* 1994; 44: 666-9.
31. Schoenen J, Jacquy J, Lenaerts M. Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis. A randomized controlled trial. *Neurology* 1998; 50: 466-70.
32. Welch KM, Ramadan NM. Mitochondria, magnesium and migraine. *J Neurol Sci* 1995; 134: 9-14.
33. Welch KM. Current opinions in headache pathogenesis: introduction and synthesis. *Curr Opin Neurol* 1998; 11: 193-7.
34. Bigal ME, Bordini CA, Tepper SJ, Speciali JG. Intravenous magnesium sulphate in the acute treatment of migraine without aura and migraine with aura. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2002; 22: 345-53.
35. Demirkaya S, Vural O, Dora B, Topcuoglu MA. Efficacy of intravenous magnesium sulfate in the treatment of acute migraine attacks. *Headache* 2001; 41: 171-7.
36. Cete Y, Dora B, Ertan C, Ozdemir C, Oktay C. A randomized prospective placebo-controlled study of intravenous magnesium sulphate vs. metoclopramide in the management of acute migraine attacks in the Emergency Department. *Cephalalgia* 2005; 25: 199-204.
37. Pfaffenrath V, Wessely P, Meyer C, Isler HR, Evers S, Grotemeyer KH, et al. Magnesium in the prophylaxis of migraine—a double-blind placebo-controlled study. *Cephalalgia* 1996; 16: 436-40.
38. Peikert A, Wilimzig C, Kohne-Volland R. Prophylaxis of migraine with oral magnesium: results from a prospective, multi-center, placebo-controlled and double-blind randomized study. *Cephalalgia* 1996; 16: 257-63.
39. Boska MD, Welch KM, Barker PB, Nelson JA, Schultz L. Contrasts in cortical magnesium, phospholipid and energy metabolism between migraine syndromes. *Neurology* 2002; 58: 1227-33.
40. Ptacek LJ. The place of migraine as a channelopathy. *Curr Opin Neurol* 1998; 11: 217-26.
41. Gardner K, Hoffman EP. Current status of genetic discoveries in migraine: familial hemiplegic migraine and beyond. *Curr Opin Neurol* 1998; 11: 211-6.
42. Tottene A, Fellin T, Pagnutti S, Luvisetto S, Striessnig J, Fletcher C, et al. Familial hemiplegic migraine mutations increase Ca(2+) influx through single human CaV2.1 channels and decrease maximal CaV2.1 current density in neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 13284-9.
43. Turner TJ, Adams ME, Dunlap K. Calcium channels coupled to glutamate release identified by omega-Aga-IVA. *Science* 1992; 258: 310-3.
44. Van den Maagdenberg AM, Pietrobon D, Pizzorusso T, Kaja S, Broos LA, Cesetti T, et al. A CACNA1A knockin migraine mouse model with increased susceptibility to cortical spreading depression. *Neuron* 2004; 41: 701-10.
45. Ayata C, Shimizu-Sasamata M, Lo EH, Noebels JL, Moskowitz MA. Impaired neurotransmitter release and elevated threshold for cortical spreading depression in mice with mutations in the alpha1A subunit of P/Q type calcium channels. *Neuroscience* 2000; 95: 639-45.
46. De Fusco M, Marconi R, Silvestri L, Atorino L, Rampoldi L, Morgante L, et al. Haploinsufficiency of ATP1A2 encoding the Na+/K+ pump alpha2 subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2. *Nat Genet* 2003; 33: 192-6.
47. Lashley KS. Patterns of cerebral integration indicated by scotomas of migraine. *Arch Neurol Psychiatry* 1941; 46: 331-9.
48. Leao AA. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol* 1944; 7: 359-90.
49. Milner PM. Note on a possible correspondence between the scotomas of migraine and spreading depression of Leao. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1958; 10: 705.
50. Lauritzen M. Pathophysiology of the migraine aura. The spreading depression theory. *Brain* 1994; 117: 199-210.
51. Lian XY, Stringer JL. Astrocytes contribute to regulation of extracellular calcium and potassium in the rat cerebral cortex during spreading depression. *Brain Res* 2004; 1012: 177-84.
52. Hadjikhani N, Sánchez-Del Río M, Wu O, Schwartz D, Bakker D, Fischl B, et al. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 4687-92.
53. Sánchez-Del Río M, Álvarez-Linera J. Functional neuroimaging of headaches. *Lancet Neurol* 2004; 3: 645-51.
54. Cutrer FM, Sorensen AG, Weisskoff RM, Sánchez-Del Río M, Lee EJ. Perfusion-weighted imaging defects during spontaneous migrainous aura. *Ann Neurol* 1998; 43: 25-31.
55. Bowyer SM, Aurora KS, Moran JE, Tepley N, Welch KM. Magnetoencephalographic fields from patients with spontaneous and induced migraine aura. *Ann Neurol* 2001; 50: 582-7.
56. Read SJ, Smith MI, Hunter AJ, Parsons AA. The dynamics of nitric oxide release measured directly and in real time following repeated waves of cortical spreading depression in the anaesthetized cat. *Neurosci Lett* 1997; 232: 127-30.
57. Obrenovitch TP, Urenjak J, Wang M. Nitric oxide formation during cortical spreading depression is critical for rapid subsequent recovery of ionic homeostasis. *J Cereb Blood Flow Metab* 2002; 22: 680-8.
58. Wang M, Obrenovitch TP, Urenjak J. Effects of the nitric oxide donor, DEA/NO on cortical spreading depression. *Neuropharmacology* 2003; 44: 949-57.
59. Strecker T, Dux M, Messlinger K. Nitric oxide releases calcitonin-gene-related peptide from rat dura mater encephali promoting increases in meningeal blood flow. *J Vasc Res* 2002; 39: 489-96.
60. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann Neurol* 1990; 28: 183-7.
61. Sarchielli P, Alberti A, Codini M, Floridi A, Gallai V. Nitric oxide metabolites, prostaglandins and trigeminal vasoactive peptides in internal jugular vein blood during spontaneous migraine attacks. *Cephalalgia* 2000; 20: 907-18.
62. Bolay H, Reuter U, Dunn AK, Huang Z, Boas DA, Moskowitz MA. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nat Med* 2002; 8: 136-42.
63. Buzzi MG, Bonamini M, Moskowitz MA. Neurogenic model of migraine. *Cephalalgia* 1995; 15: 277-80.
64. Kiss C, Shepard PD, Bari F, Schwarcz R. Cortical spreading depression augments kynurenate levels and reduces malonate toxicity in the rat cortex. *Brain Res* 2004; 1002: 129-35.
65. García-Salman JD. Protección neuronal endógena: un enfoque alternativo. *Rev Neurol* 2004; 38: 150-5.
66. Wiggins AK, Shen PJ, Gundlach AL. Atrial natriuretic peptide expression is increased in rat cerebral cortex following spreading depression: possible contribution to SD-induced neuroprotection. *Neuroscience* 2003; 118: 715-26.
67. Shen PJ, Gundlach AL. Prolonged induction of neuronal NOS expression and activity following cortical spreading depression (SD): implications for SD- and NO-mediated neuroprotection. *Exp Neurol* 1999; 160: 317-32.
68. Kiss C, Shepard PD, Bari F, Schwarcz R. Cortical spreading depression augments kynurenate levels and reduces malonate toxicity in the rat cortex. *Brain Res* 2004; 1002: 129-35.
69. Yamamoto H, Xue JH, Miyamoto S, Nagata I, Nakano Y, Murao K, et al. Spreading depression induces long-lasting brain protection against infarcted lesion development via BDNF gene-dependent mechanism. *Brain Res* 2004; 1019: 178-88.
70. Wiggins AK, Shen PJ, Gundlach AL. Delayed, but prolonged increases in astrocytic clusterin (ApoJ) mRNA expression following acute cortical spreading depression in the rat: evidence for a role of clustering in ischemic tolerance. *Brain Res Mol Brain Res* 2003; 114: 20-30.
71. Choudhuri R, Cui L, Yong C, Bowyer S, Klein RM, Welch KM, et al. Cortical spreading depression and gene regulation: relevance to migraine. *Ann Neurol* 2002; 51: 499-506.
72. Jander S, Schroeter M, Peters O, Witte OW, Stoll G. Cortical spreading depression induces proinflammatory cytokine gene expression in the rat brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 2001; 21: 218-25.
73. Gursoy-Ozdemir Y, Qiu J, Matsuoka N, Bolay H, Bermppohl D, Jin H, Wang X. Cortical spreading depression activates and upregulates MMP-9. *J Clin Invest* 2004; 113: 1447-55.
74. Chazot PL, Godukhin OV, McDonald A, Obrenovitch TP. Spreading depression-induced preconditioning in the mouse cortex: differential changes in the protein expression of ionotropic nicotinic acetylcholine and glutamate receptors. *J Neurochem* 2002; 83: 1235-8.
75. Woods RP, Iacoboni M, Mazziotta JC. Brief report: bilateral spreading cerebral hypoperfusion during spontaneous migraine headache. *N Engl J Med* 1994; 331: 1689-92.
76. Weiller C, May A, Limmroth V, Juptner M, Kaube H, Schayck RV, et al. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med* 1995; 1: 658-60.
77. Bahra A, Matharu MS, Buchel C, Frackowiak RS, Goadsby PJ. Brainstem activation specific to migraine headache. *Lancet* 2001; 357: 1016-7.
78. Juhasz G, Zsombok T, Modos EA, Olajos S, Jakab B, Nemeth J, et al. NO-induced migraine attack: strong increase in plasma calcitonin gene-related peptide (CGRP) concentration and negative correlation with platelet serotonin release. *Pain* 2003; 106: 461-70.
79. Dohovics R, Janaky R, Varga V, Hermann A, Saransaari P, Oja SS. Regulation of glutamatergic neurotransmission in the striatum by presynaptic adenylyl cyclase-dependent processes. *Neurochem Int* 2003; 42: 1-7.
80. Huang CC, Hsu KS, Gean PW. Isoproterenol potentiates synaptic transmission primarily by enhancing presynaptic calcium influx via P- and/or Q-type calcium channels in the rat amygdala. *J Neurosci* 1996; 16: 1026-33.

81. Lin YW, Min MY, Chiu TH, Yang HW. Enhancement of associative long-term potentiation by activation of beta-adrenergic receptors at CA1 synapses in rat hippocampal slices. *Neuropharmacology* 2003; 44: 462-72.
82. Croce A, Astier H, Recasens M, Vignes M. Opposite effects of alpha 1- and beta-adrenoceptor stimulation on both glutamate- and gamma-aminobutyric acid-mediated spontaneous transmission in cultured rat hippocampal neurons. *J Neurosci Res* 2003; 71: 516-25.
83. Waugh J, Goa KL. Topiramate: as monotherapy in newly diagnosed epilepsy. *CNS Drugs* 2003; 17: 985-92.
84. Skradski S, White HS. Topiramate blocks kainate-evoked cobalt influx into cultured neurons. *Epilepsia* 2000; 41 (Suppl 1): S45-7.
85. Vajda FJ. Valproate and neuroprotection. *J Clin Neurosci* 2002; 9: 508-14.
86. Loscher W. Valproate: a reappraisal of its pharmacodynamic properties and mechanisms of action. *Prog Neurobiol* 1999; 58: 31-59.
87. Cunningham MO, Woodhall GL, Thompson SE, Dooley DJ, Jones RS. Dual effects of gabapentin and pregabalin on glutamate release at rat entorhinal synapses in vitro. *Eur J Neurosci* 2004; 20: 1566-76.
88. McCaslin PP, Yu XZ, Ho IK, Smith TG. Amitriptyline prevents N-methyl-D-aspartate (NMDA)-induced toxicity, does not prevent NMDA-induced elevations of extracellular glutamate, but augments kainate-induced elevations of glutamate. *J Neurochem* 1992; 59: 401-5.
89. Cai Z, McCaslin PP. Amitriptyline, desipramine, cyproheptadine and carbamazepine, in concentrations used therapeutically, reduce kainate- and N-methyl-D-aspartate-induced intracellular Ca^{2+} levels in neuronal culture. *Eur J Pharmacol* 1992; 219: 53-7.
90. Sills MA, Loo PS. Tricyclic antidepressants and dextromethorphan bind with higher affinity to the phencyclidine receptor in the absence of magnesium and L-glutamate. *Mol Pharmacol* 1989; 36: 160-5.
91. Cousin MA, Nicholls DG, Pocock JM. Flunarizine inhibits both calcium-dependent and -independent release of glutamate from synaptosomes and cultured neurones. *Brain Res* 1993; 606: 227-36.
92. Silberstein SD, Peres MF, Hopkins MM, Shechter AL, Young WB, Rozen TD. Olanzapine in the treatment of refractory migraine and chronic daily headache. *Headache* 2002; 42: 515-8.
93. Tarazi FI, Baldessarini RJ, Kula NS, Zhang K. Long-term effects of olanzapine, risperidone, and quetiapine on ionotropic glutamate receptor types: implications for antipsychotic drug treatment. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 306: 1145-51.
94. Ninan I, Jardemark KE, Wang RY. Olanzapine and clozapine but not haloperidol reverse subchronic phencyclidine-induced functional hyperactivity of N-methyl-D-aspartate receptors in pyramidal cells of the rat medial prefrontal cortex. *Neuropharmacology* 2003; 44: 462-72.
95. Smith MJ, Keel JC, Greenberg BD, Adams LF, Schmidt PJ, Rubinow DA, et al. Menstrual cycle effects on cortical excitability. *Neurology* 1999; 53: 2069-72.
96. Weaver CE Jr, Park-Chung M, Gibbs TT, Farb DH. 17beta-estradiol protects against NMDA-induced excitotoxicity by direct inhibition of NMDA receptors. *Brain Res* 1997; 761: 338-41.
97. Huang Y, Huang YL, Zhang S, Zhu YC, Yao T. Estradiol acutely attenuates glutamate-induced calcium overload in primarily cultured rat hippocampal neurons through a membrane receptor-dependent mechanism. *Brain Res* 2004; 1026: 254-60.
98. Xue B, Hay M. 17beta-estradiol inhibits excitatory amino acid-induced activity of neurons of the nucleus tractus solitarius. *Brain Res* 2003; 976: 41-52.
99. MacGregor EA. Oestrogen and attacks of migraine with and without aura. *Lancet Neurol* 2004; 3: 354-61.
100. Galiano L, Montiel I, Falip R, Asensio M, Matías-Guiu J. El estrés como factor precipitante de la migraña. *Rev Neurol* 1995; 23: 830-2.
101. Galiano L, Montiel I, Falip R, Asensio M, Matías-Guiu J. Los factores precipitantes de la migraña. *Rev Neurol* 1995; 23: 826-9.
102. Jen JC, Wan J, Palos TP, Howard BD, Baloh RW. Mutation in the glutamate transporter EAAT1 causes episodic ataxia, hemiplegia, and seizures. *Neurology* 2005; 23: 529-34.
103. Martínez F, Castillo J, Rodríguez JR, Leira R, Noya M. Neuroexcitatory amino acid levels in plasma and cerebrospinal fluid during migraine attacks. *Cephalalgia* 1993; 13: 89-93.
104. Ferrari MD, Odink J, Bos KD, Malessy MJ, Bruyn GW. Neuroexcitatory plasma amino acids are elevated in migraine. *Neurology* 1990; 40: 1582-6.
105. Parsons CG, Danysz W, Quack G. Memantine is a clinically well tolerated N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist—a review of preclinical data. *Neuropharmacology* 1999; 38: 735-67.
106. Fink K, Dooley DJ, Meder WP, Suman-Chauhan N, Duffy S, Clusmann H, et al. Inhibition of neuronal Ca^{2+} influx by gabapentin and pregabalin in the human neocortex. *Neuropharmacology* 2002; 42: 229-36.

FISIOPATOLOGÍA DE LA MIGRAÑA. REFLEXIONES SOBRE LA HIPÓTESIS GLUTAMATÉRGICA

Resumen. Introducción y desarrollo. *La migraña es una cefalea primaria episódica definida por sus características clínicas. Varias han sido las hipótesis fisiopatológicas que han intentado explicar el mecanismo por el cual se desarrolla la cefalea en los pacientes migrañosos. Creemos que existen datos suficientes como para considerar que en la corteza cerebral, y ante determinadas situaciones, puede existir o bien una alteración en el balance de glutamato en el espacio extracelular, o bien una generación de potenciales postsinápticos excitatorios en reposo, a partir de la activación de receptores AMPA (ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico) y kainato, ligeramente aumentados, que explicarían la hiperexcitabilidad cortical y los cambios interictales observados en los pacientes migrañosos. Conclusión. El conocimiento de los mecanismos por los que se inicia y desencadena la migraña resulta fundamental para desarrollar nuevos abordajes terapéuticos. [REV NEUROL 2006; 43: 481-8]*

Palabras clave. Fisiopatología. Hipótesis glutamatérgica. Memantina. Migraña. Pregabalina.

FISIOPATOLOGIA DA ENXAQUECA. REFLEXÕES SOBRE A HIPÓTESE GLUTAMATÉRGICA

Resumo. Introdução e desenvolvimento. *A enxaqueca é uma cefaleia primária episódica definida pelas suas características clínicas. Várias foram as hipóteses fisiopatológicas que tentaram explicar o mecanismo pelo qual se desenvolve a cefaleia nos doentes de enxaqueca. Acreditamos que existem dados suficientes para considerar que no córtex cerebral, e mediante determinadas situações, pode existir tanto uma alteração no balanço de glutamato no espaço extra celular, como uma geração de potenciais postsinápticos excitatórios em repouso, a partir da activação de receptores AMPA (ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico) e kainato, ligeiramente aumentados, que explicariam a hiperexcitabilidade cortical e as alterações interictais observadas nos doentes de enxaqueca. Conclusão. O conhecimento dos mecanismos pelos quais se inicia e desencadeia a enxaqueca é fundamental para desenvolver novas abordagens terapêuticas. [REV NEUROL 2006; 43: 481-8]*

Palavras chave. Enxaqueca. Fisiopatologia. Hipótese glutamatérgica. Memantina. Pregabalina.