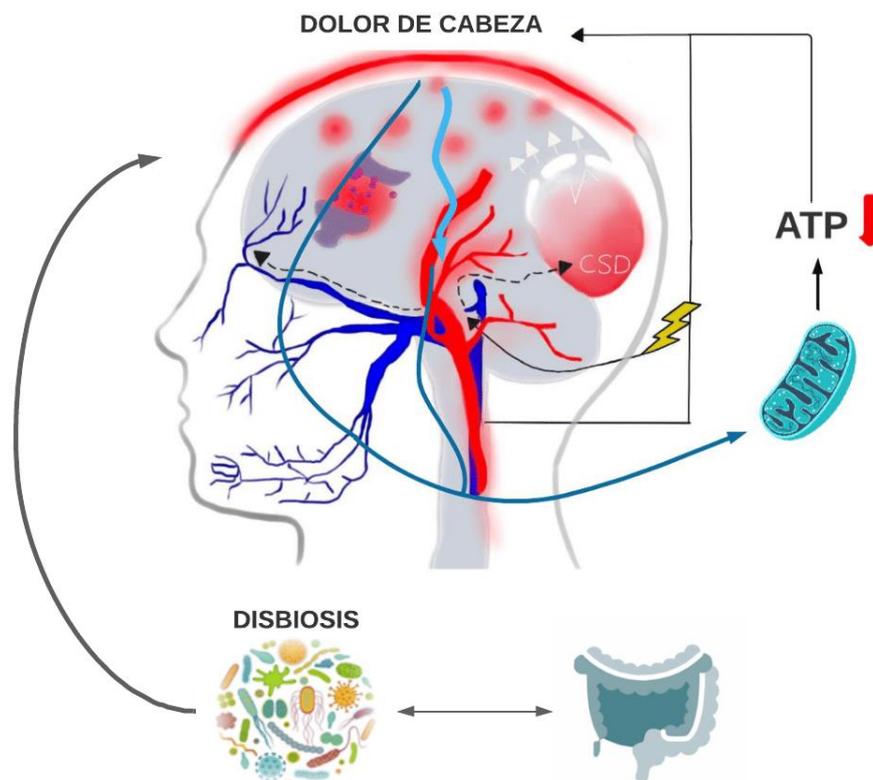


CONTRIBUCIÓN AL CONOCIMIENTO DE LA MIGRAÑA:

aspectos neuro-vasculares, subcelulares y microbiológicos

CONTRIBUTION TO KNOWLEDGE OF MIGRAINE:

neuro-vascular, subcellular and microbiological aspects



Modificado de Fila *et al.*, 2019

Trabajo de Fin de Grado
DARÍO MARTÍN CORUJO

Tutores: *María del Carmen Alfayate Casañas y Eduardo Pérez Roth*

Grado en Biología. Julio 2021

Quiero agradecer a mis tutores, la Dra. María del Carmen Alfayate Casañas y el Dr. Eduardo Pérez Roth, por el apoyo recibido en todo momento durante la realización de este Trabajo de Fin de Grado. Dedicado a todas aquellas personas que sufren de migraña, con el fin de contribuir al conocimiento de ésta.

Además, agradecer especialmente a mi familia, porque sin ellos no hubiera llegado hasta aquí.

Dedicado con mucho cariño a mis padres, gracias.

ÍNDICE

Resumen	1
Abstract	2
1. Introducción	3
1.1. Cefalea.....	3
1.2. La migraña.....	4
1.3. Diagnóstico.....	5
2. Justificación y Objetivos	7
2.1. Justificación.....	7
2.2. Objetivos	7
3. Material y Métodos	8
4. Resultados y Discusión	9
4.1. Fisiopatología de la migraña: componentes vasculares y neurológicos	9
Teoría vascular	9
Teoría neurovascular y el sistema trigémino-vascular	10
El aura migrañosa y la depresión cortical propagada	12
Papel del hipotálamo en la migraña.....	13
4.2. Migraña y trastornos mitocondriales	13
Evidencias bioquímicas	14
Evidencias morfológicas	16
Evidencias genéticas.....	17
4.3. Migraña y microbiota	19
Composición de la microbiota.....	19
El “eje intestino-cerebro” y su implicación en la migraña	20
<i>Helicobacter pylori</i> y la migraña.....	22
Migraña y el síndrome del intestino irritable	23
4.4. Tratamiento	23
5. Conclusiones	27
Conclusions	27
6. Bibliografía.....	28

Resumen

La migraña es un trastorno del sistema nervioso central (SNC), multifactorial y recidiva, que produce dolor de cabeza pulsátil, unilateral, intenso, y manifiesta fotofobia, fonofobia, náuseas y discapacidad. Este desorden se desarrolla con distintas fases: pródromo, aura, cefalea y postdromo. Las causas concretas de esta alteración no están claras y se han presentado varias teorías. Por ello, en este Trabajo de Fin de Grado, se ha realizado una revisión bibliográfica que ayude a comprender la fisiopatología de esta enfermedad. Se cree que es un trastorno constitucional con base genética y el desencadenante implicaría una disfunción del SNC, la liberación de neuropéptidos proinflamatorios mediante la activación del sistema trigémino-vascular, y el fenómeno de la depresión cortical propagada. En las últimas investigaciones, las mitocondrias y la microbiota intestinal están cobrando fuerza en su papel relacionado con la migraña, pudiendo esta causalidad estar referida con una deficiencia energética o a una disbiosis intestinal. En la actualidad, este tipo de afección no tiene un tratamiento específico que la erradique, pero su disquisición está en auge con el fin de mejorar la calidad de vida de aquellos que la soportan.

Palabras clave: aura, cefalea primaria, depresión cortical propagada, disbiosis, trastornos mitocondriales.

Abstract

Migraine is a multifactorial, relapsing central nervous system (CNS) disorder that produces intense, unilateral, throbbing headache and manifests photophobia, phonophobia, nausea and disability. This disorder develops with different phases: prodrome, aura, headache and postdrome. The specific causes of this disorder are not clear and several theories have been put forward. Therefore, in this Final Degree Project, a literature review has been carried out to help to understand the pathophysiology of this disease. It is believed to be a constitutional disorder with a genetic basis and the trigger would involve CNS dysfunction, the release of proinflammatory neuropeptides through activation of the trigemino-vascular system, and the phenomenon of cortical spreading depression. In recent research, mitochondria and intestinal microbiota are gaining strength in their role related to migraine, and this causality may be related to energy deficiency or intestinal dysbiosis. At present, this type of condition has no specific treatment to eradicate it, but its disquisition is on the rise in order to improve the quality of life of those who suffer from it.

Key words: aura, primary headache, cortical spreading depression, dysbiosis, mitochondrial disorders.

1. Introducción

1.1. Cefalea

La cefalea o dolor de cabeza, con una prevalencia mayor del 90 %, es definido como una sensación dolorosa cuya intensidad es variable, y su aparición se da como resultado de la inflamación o distorsión de las estructuras encefálicas sensibles al dolor (Alduncin y Kracer, 2005; Lozano, 2001).

La Sociedad Internacional de Cefalea (SIC; Headache Classification Committee of the International Headache Society, 2013) presenta una clasificación de ellas, diferenciándolas en primarias: aquellas cefaleas que no se encuentran asociada a alguna causa subyacente, y secundarias: debidas a una causa patológica (Tabla 1).

Tabla 1. Tipos de Cefaleas primarias y secundarias según la SIC.

CEFALEAS PRIMARIAS	CEFALEAS SECUNDARIAS
Migraña	Cefalea atribuida a traumatismo craneoencefálico y/o cervical.
Cefalea de tipo tensional	Cefalea atribuida a vasculopatía craneal y/o cervical.
Cefalea en racimos (Cefaleas trigémino-autonómicas)	Cefalea atribuida a administración o privación de una sustancia.
Hemicránea paroxística (Cefaleas trigémino – autonómica)	Cefalea de origen infeccioso.
Otras cefaleas primarias.	Cefalea atribuida a trastorno de la homeostasis.
	Cefalea o dolor facial atribuidos a trastornos de estructuras faciales o cervicales.
	Cefalea atribuida a trastorno psiquiátrico.

Existen problemas personales y sociales que acompañan a las cefaleas, uno de los trastornos más frecuentes del sistema nervioso, como son la discapacidad, el deterioro de la calidad de vida y la disminución de la capacidad productiva y laboral. Sin embargo, pese a esto, esta patología no es correctamente diagnosticada en la mayoría de las consultas médicas (Sánchez, 2014).

La fisiopatología de las cefaleas presenta una serie de estructuras sensibles e insensibles al dolor, entre las sensibles encontramos todas las capas del cuero cabelludo, los músculos, el periostio, la duramadre y sus arterias, las arterias extracraneales y las intracraneales proximales, las venas extracraneales, intracraneales y los senos paranasales; las estructuras insensibles al

dolor son: los huesos del cráneo, las venas del diploe, la aracnoides, el parénquima cerebral, el epitelio endocraneal y los plexos coroideos (Alduncin y Kracer, 2005).

1.2. La migraña

Según la clasificación anterior, en las cefaleas primarias, se encuentra la migraña, también llamada hemicránea (del griego *hemikranion* ‘un lado de la cabeza’) o jaqueca (del árabe *ax-xaquica* ‘media cabeza’). La Asociación Española de Migraña y Cefalea (AEMICE) la describe como un trastorno neurológico que se manifiesta en un dolor de cabeza intenso, considerándose una enfermedad extremadamente invalidante para las personas que la sufren.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima a la migraña como una de las enfermedades con mayor impacto en la calidad de vida de las personas que la padecen (Takeuchi, 2008), situándola en 8ª posición entre las enfermedades incapacitantes.

La migraña tiene cierto carácter hereditario, siendo frecuente en los niños y afecta al 15% de la población mundial, con mayor proporción en mujeres que en hombres, en una relación de 3:1 (Alduncin y Kracer, 2005). Normalmente, se diagnostica de forma errónea, pudiendo confundirse con una cefalea por sinusitis o con una cefalea tensional. En un principio, entre el 48 – 65 % de los pacientes migrañosos no son evaluados como tal (Takeuchi, 2008).

El dolor causado por la migraña es de tipo punzante, de gran intensidad, y normalmente es hemicraneal, comienza en un lado u otro de la cabeza para luego extenderse, y se presenta con aura o no (Alduncin y Kracer, 2005; Deza, 2010).

Las crisis de migraña pueden manifestarse de forma: a) episódica, el dolor se da durante unos 9 días al mes, en el caso de ser poco frecuente, o muy frecuente, si el dolor se presenta entre 10 y 14 días al mes, y b) crónica, la crisis se produce durante más de 15 días al mes (AEMICE, 2021).

La transformación de una migraña episódica en crónica está influenciada por una serie de factores como los traumatismos craneoencefálicos, un consumo excesivo de café, sufrir de apnea del sueño, padecer de estrés continuo, y sobre todo el consumo excesivo e imprudente de medicación para aliviar el dolor durante la migraña (Saavedra, 2018).

La SIC establece la siguiente clasificación de cada subtipo de migraña (Montes *et al.*, 2010) (Tabla 2):

Tabla 2. Subtipos de migraña según SIC.

Migraña retiniana:	Escotomas monoculares o ceguera de al menos una hora acompañada de cefalea, excluyendo trastornos vasculares y oculares.
Migraña hemipléjica familiar o esporádica	Cefalea con déficit motor, sensitivo (diasestesias y tinnitus) y disfasia reversible, acompañada de aura de al menos 5 minutos y no más de 24 horas.
Migraña basilar	Aura originada en el tallo cerebral que afecta ambos hemisferios, mayor a 5 minutos y menor a una hora, sin déficit motor.
Migraña crónica	15 días o más al mes, por más de 3 meses en ausencia de abuso de medicación.
Estado migrañoso	Ataque de cefalea severa y debilitante que dura más de 72 horas
Aura persistente sin infarto	Síntomas de aura por más de una semana
Infarto migrañoso	Aura migrañosa; asociado a una lesión cerebral isquémica, demostrado por neuroimagen.
Convulsiones desencadenadas por migraña	Migraña con aura asociada a una convulsión que ocurre durante o dentro de la hora siguiente al aura migrañosa

1.3. Diagnóstico

En cuanto a la sintomatología de la migraña, se caracteriza, además del fuerte dolor de cabeza, por un síndrome de vómitos cíclicos, náuseas, hipersensibilidad a estímulos sonoros (fonofobia), luminosos (fotofobia) e incluso olfatorios (osmofobia) (Larrosa-Campo *et al.*, 2012). Además, según los datos recogidos por Alduncin y Kracer (2005), el 46 % de los pacientes migrañosos presentan síntomas autonómicos craneales como son el lagrimeo y la congestión nasal, los cuales son asociados normalmente a una cefalea tensional.

Existen ciertos factores que pueden aumentar la prevalencia de la migraña como el estrés, ciertos alimentos (chocolate, queso, alcohol...), el ayuno y la menstruación. Además, también se asocia, en menor medida, con la falta de sueño, olores y el cambio climático (Alduncin y Kracer, 2005).

En la migraña se diferencian cuatro fases (Figura 1), presentes o no, durante los ataques propiamente dichos:

- En una primera instancia, tenemos la fase de pródromos o premonitorios (no se da en todas las personas), 24 horas antes de desarrollar la migraña, con síntomas como: cambios de humor de forma no justificada, ganas de comer, retención de líquidos, aumento de la micción, etc. (Figura 1).
- En segundo lugar, se produce el aura, que puede ser visual, sensitiva, o incluso pueden desencadenar la pérdida de sensibilidad y fuerza en un lado del cuerpo; la duración de esta fase varía entre los 5 – 60 minutos.
- Tras este período, se produce el dolor de cabeza, comienza siendo unilateral y de forma gradual va extendiendo su intensidad hasta tal punto que imposibilita la vida de la

persona; empeora con los sonidos y las luces, y es insoportable si se realizan actividades físicas que requieran mucho movimiento.

- Por último, la fase de postdromo, caracterizada por fatiga, confusión, y problemas de concentración; se da en el 80 % de los migrañosos, y tiene una duración de hasta un día.

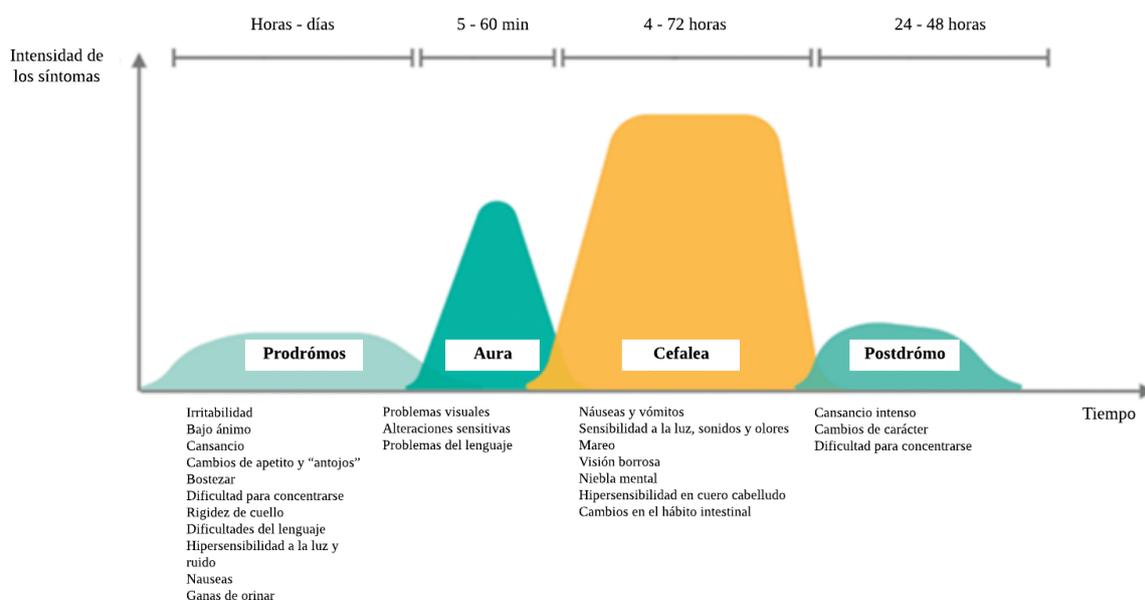


Figura 1. Fases de la migraña y síntomas característicos de cada una de ellas (AEMICE, 2021).

Larrosa-Campo y colaboradores (2012) señalaron que la migraña se presenta con aura (afecta a un tercio de las personas migrañosas) y sin aura, siendo el aura visual la más común, la cual incluye fenómenos positivos o negativos.

Los fenómenos visuales positivos se caracterizan por un escotoma centellante que se dispersa desde el centro hacia la periferia, y el negativo es la hemianopsia, la pérdida de la mitad del campo visual. También, se pueden producir otros síntomas visuales como la fotopsia (visión de luces o destellos sin la presencia de estímulos luminosos externos) y fosfenos (sensación de visualizar manchas luminosas) (Takeuchi, 2008).

Además del aura visual, aunque en menor medida, otros síntomas sensitivos reversibles, son: pinchazos y adormecimiento muscular (Takeuchi, 2008), afasia, discromatopsia, prosopagnosia, apraxia ideacional, síndrome de la mano ajena y anomia (Fila *et al.*, 2019).

2. Justificación y Objetivos

2.1. Justificación

La migraña, como ya hemos definido, es una perturbación neurobiológica que conduce a una discapacidad que afecta a la calidad de vida de millones de personas, produciendo un impacto mundial, a nivel social y económico. Existen diferentes procedimientos para paliar sus síntomas y que pueden ayudar a las personas que la padecen, pero, en cambio, para otros no hay un procedimiento que les asista. Esta alteración multifactorial de componentes genéticos y ambientales requiere de un alto grado de estudio para poder comprenderla. Considerando estas circunstancias se ha querido hacer una revisión bibliográfica sobre algunos de los factores causales que intervienen en esta patología.

2.2. Objetivos

El objetivo general de este Trabajo de Fin de Grado (TFG) ha sido realizar una revisión de la evidencia científica actualizada existente sobre algunos de los componentes etiológicos que intervienen en la migraña. Para ello se han abordado los siguientes objetivos específicos:

- Contribuir al conocimiento de la fisiopatología relacionada con el sistema neurovascular.
- Revisar la evidencia bioquímica, morfológica y genética existente sobre la relación entre la migraña y los trastornos mitocondriales.
- Considerar el denominado “eje intestino-cerebro” y comprender la conexión que puede darse entre la microbiota intestinal y la migraña.
- Analizar sucintamente los posibles tratamientos para esta patología.

3. Material y Métodos

Para la realización de este TFG se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica de artículos publicados en revistas indexadas dedicadas al estudio de la migraña y sus relaciones con diferentes estructuras celulares y subcelulares. También se han consultado revisiones y otros estudios científicos sobre el tema objeto de estudio, así como, la inscripción en la Asociación Española de Migraña y Cefalea (AEMICE) para recibir las newsletter o participar en webinar.

La estrategia de indagación seguida ha sido la búsqueda por internet, en las bases de datos de artículos científicos más importantes, como son PubMed, Google Académico o Science Direct, PuntoQ, manuales editados de sistema nervioso, fisiología humana. Se han utilizado las siguientes palabras clave, solas o en combinación: migraña, mitocondrias, sistema trigémino, microbiota, trastornos mitocondriales, aura, depresión cortical propagada, hipotálamo, neurotransmisores, péptido relacionado con el gen de la calcitonina -CGRP-, estrés oxidativo, glutamato. El número de artículos elegidos para este trabajo ha sido de 63 y su elección se ha creído oportuna por su relevancia dentro de la investigación directa en el concepto de migraña, su origen, y su relación con otro tipo de alteraciones del organismo, o por aportar datos interesantes relacionados con ésta.

4. Resultados y Discusión

4.1. Fisiopatología de la migraña: componentes vasculares y neurológicos

La fisiopatología de esta enfermedad es aún un enigma, con un escenario en el que destacan los componentes vasculares y neurológicos. Se presentan dos teorías que apoyan la causa y naturaleza de la migraña: la teoría vascular y la neurovascular (Fila *et al.*, 2019), señalando a la migraña como un trastorno cerebral, y que el aura migrañosa es causada por el fenómeno electrofisiológico de la depresión cortical propagada (DCP) (Alstadhaug, 2009), proponiendo un papel singular al hipotálamo.

Teoría vascular

En la teoría vascular (Figura 2), el desencadenante se debe a los cambios constantes en la perfusión sanguínea, pasando de una hipoperfusión cerebral a una hiperperfusión, consecuencia de una vasodilatación. En ésta, el comienzo sería una isquemia focal transitoria (inicio del dolor migrañoso) que provoca el desarrollo de una onda lenta de propagación de despolarización neuronal y glial en la corteza cerebral, el cerebelo, los ganglios basales, el hipocampo y el tálamo. Este suceso recibe el nombre de propagación de depresión cortical (Benavides *et al.*, 2015; Deza, 2010).

Además, los cambios en el tono vascular, conllevan la extravasación de proteínas, cambios celulares y endoteliales, agregación plaquetaria, liberación de serotonina, sustancia P, del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) y desgranulación de mastocitos, que activan sustancias que estimulan las células nerviosas nociceptivas, las cuales van a transmitir la información a lo largo de las fibras del trigémino, de forma que se propague la respuesta inflamatoria y la información llegue al núcleo caudal del trigémino y a los centros sensitivos cerebrales superiores (Benavides *et al.*, 2015). En esta teoría no se da explicación a la fase de pródromo.

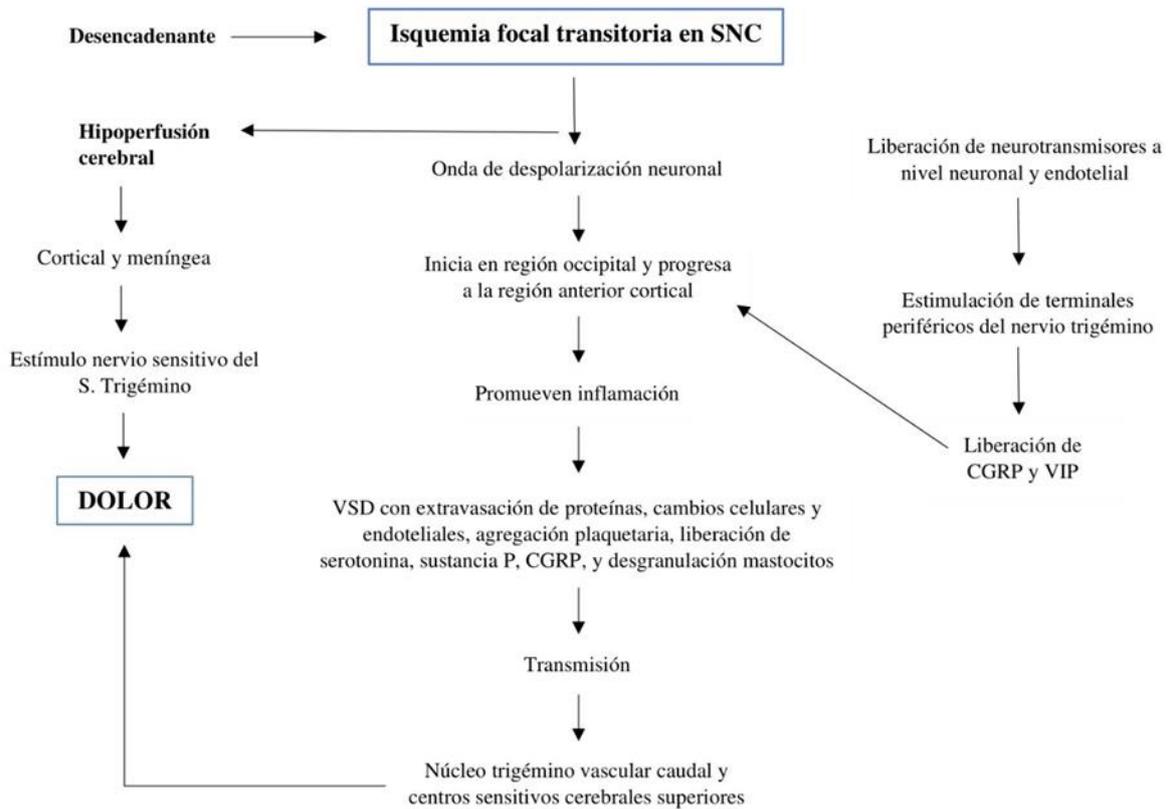


Figura 2. Teoría vascular: los neurotransmisores inducen la dilatación de las arterias durales y piales, y la liberación de CGRP y el péptido intestinal vasoactivo (VIP) que promueven la inflamación (tomado de Benavides *et al.*, 2015).

Esta teoría ha ido perdiendo relevancia, aunque no totalmente, dejando el papel principal a la teoría neurovascular (Deza, 2010).

Teoría neurovascular y el sistema trigémino-vascular

Ésta postula que el origen de la migraña se encuentra en la corteza cerebral (González de la Aleja *et al.*, 2006) (Figura 3). Se establece la migraña como un proceso neurogénico con una serie de cambios en la perfusión del cerebro, de tal manera que, las personas que padecen de migraña presentan un estado de hiperexcitabilidad neuronal en la corteza occipital (Benavides *et al.*, 2015). El mecanismo que inicia la crisis de migraña se relaciona con la activación de un pequeño grupo neuronal ubicado en la parte central del mesencéfalo, de manera que la desinhibición sináptica cortical y subcortical del mesencéfalo desencadenaría la extraña generación de descargas de impulsos nerviosos (Deza, 2010). Los impulsos nerviosos producidos viajan hasta la parte inferior del tronco encefálico, a través de la vía del trigémino, hasta llegar a las ramificaciones axonales periféricas (Sánchez, 2014).

Según Dodick (2018), en la fase de cefalea, el principal responsable es el sistema trigémino-vascular.

El fenómeno de la DCP daría como resultado la liberación de ciertas sustancias vasodilatadoras, produciéndose una inflamación neurogénica, que provoca la activación de dicho sistema trigémino-vascular. La inflamación neurogénica daría paso a la excitación de fibras nociceptivas, encargadas de transmitir la información entre la rama oftálmica del trigémino y el núcleo espinal de este. A continuación, la información se envía al núcleo ventral posterior del tálamo contralateral, desde el cual la señal acabaría en la corteza somatosensorial, encargada de la percepción y localización del dolor (González de la Aleja *et al.*, 2006).

La activación del sistema trigémino-vascular induce la liberación de neuropéptidos como la sustancia P, de CGRP y de la neurocinina A, que promueve una respuesta inflamatoria estéril (ocurrida en ausencia de infección) en las meninges, además de una extravasación plasmática y una vasodilatación cerebral, procesos que estimulan los nociceptores, encargados de producir el dolor (Zarruk *et al.*, 2005). Para Deza (2010) el dolor desencadenado durante la migraña se puede relacionar tanto con la vasodilatación como con la inflamación aséptica local.

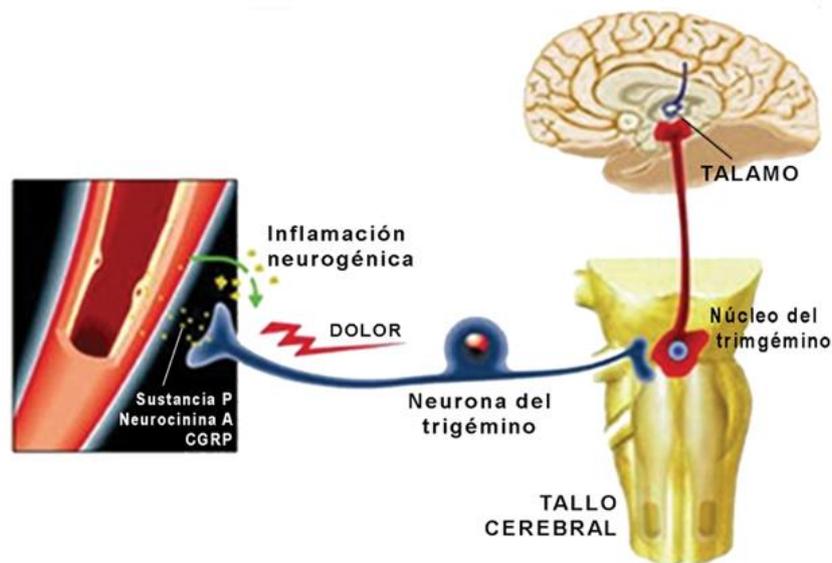


Figura 3. Desarrollo del dolor en la migraña según la teoría neurovascular: se inicia en un pequeño núcleo del mesencéfalo, viajando vía trigémino hasta las ramificaciones axonales periféricas, liberando sustancia que inducen la inflamación neurogénica (tomado de Sánchez, 2014).

Por otro lado, la fisiopatología del dolor migrañoso presenta dos mecanismos neuronales subyacentes (Volcy, 2013): la sensibilización periférica y la sensibilización central.

La sensibilización periférica implica que las neuronas sensitivas del nervio trigémino se vuelvan sensibles a estímulos duros, dando como resultado una hipersensibilidad ya que su umbral de respuesta disminuye y aumenta su magnitud. Este tipo de sensibilización explicaría

el aumento del dolor pulsátil, durante la migraña, debido a movimientos de la cabeza o a la simple acción de toser (Burstein *et al.*, 2015; Dodick, 2018).

En cambio, la sensibilización central se basa en la hipersensibilidad de las neuronas localizadas a nivel intracraneal, siendo responsables de la alodinia (percepción anormal del dolor), y además se relaciona con la cronificación de la migraña (Burstein *et al.*, 2015; Dodick, 2018).

El aura migrañosa y la depresión cortical propagada

La depresión o despolarización cortical propagada -DCP- es un fenómeno propio del aura migrañosa, que consiste en la despolarización de la membrana de las neuronas y las células gliales, extendiéndose por el resto de las áreas cerebrales con una velocidad de 3 y 5 mm/min; ésta va seguida de una inhibición de la actividad cortical con una duración de 30 minutos. La despolarización e inhibición de la actividad cortical tienen lugar durante el inicio y desarrollo del aura (Dodick, 2018; González de la Aleja *et al.*, 2006).

Este fenómeno electrofisiológico desencadena cambios en la actividad simpática, las concentraciones de iones extracelulares, así como en el flujo sanguíneo y el metabolismo. Se produce un aumento de la concentración de potasio en el espacio extracelular, mientras que disminuyen las concentraciones de calcio, cloro y sodio, que aumentarían en el interior de la neurona. Además, los cambios en la actividad de las membranas neuronales conllevan la liberación de la enzima MMP-9, cuya función es producir una abertura brusca de la barrera hematoencefálica, con la consecuente activación del mecanismo inflamatorio, el cual llega a producir daños en el tejido neuronal (Close *et al.*, 2019; Larrosa-Campo *et al.*, 2012).

La DCP puede llevarse a cabo tanto por una estimulación eléctrica como por una aplicación de glutamato, potasio o inhibidores de la bomba Na^+/K^+ , así como por lesiones tisulares producidas por una hemorragia o un traumatismo (Eikermann *et al.*, 2012; Sánchez, 2014).

Tanto el glutamato como los receptores del ácido N-metil-D-aspartico (NMDA) son fundamentales para mantener constante la despolarización (Close *et al.*, 2019).

Esta DCP es capaz de generar diversas sustancias químicas como el óxido nítrico (NO), el cual aumenta su concentración debido a la entrada de calcio a la neurona durante la DCP, activando la NO-sintasa dependiente de calcio. Esta generación del NO supone la inhibición de los receptores NMDA, de manera que la despolarización se volvería inestable (González de la Aleja *et al.*, 2006).

Papel del hipotálamo en la migraña

El hipotálamo, región del cerebro situada debajo del tálamo, es el encargado de mantener la homeostasis, controlando el sistema endocrino, la coordinación de la actividad de los sistemas simpáticos y parasimpáticos, la integración de la psique y el soma, además de un papel importante en el procesamiento nociceptivo (Alstadhaug, 2009; Singh, 2019).

Con respecto a la migraña, se postulan dos razones principales por las que el hipotálamo estaría implicado en ella. Por un lado, tenemos la importancia del dimorfismo sexual de la migraña, que implica la mayor frecuencia de padecer migraña en mujeres con respecto a los hombres, tanto es así que el riesgo de sufrir un ataque de migraña es mayor durante los días previos y posteriores a la menstruación, con respecto al resto de días, como consecuencia de la bajada de estrógenos (Alstadhaug, 2009)

El hipotálamo está implicado en la secreción de la hormona liberadora de gonadotropina (luteinizante y folículoestimulante), las cuales se encargan de producir en las mujeres el estrógeno. De forma que, existen estructuras hipotalámicas, como es el núcleo intersticial del hipotálamo anterior, que presenta un dimorfismo sexual (Alstadhaug, 2009; Singh, 2019).

Por otro lado, el hipotálamo también estaría implicado en la fase pródromo de la migraña, durante la cual se producen síntomas como la fatiga, cambios de humor, bostezos incontrolables, etc. Además, los mecanismos cronobiológicos desempeñarían cierta implicación en la patogénesis migrañosa, ya que ésta presenta una periodicidad diurna, y el cerebro migrañoso es susceptible a alteraciones homeostáticas (Dodick, 2018; van Oosterhout *et al.*, 2018).

4.2.Migraña y trastornos mitocondriales

La patogénesis de la migraña es capaz de implicar a diversas estructuras celulares y subcelulares, como las mitocondrias.

Las mitocondrias son pequeños orgánulos propios de las células eucariotas, que desarrollan un papel importante en diversas actividades celulares. Entre éstas se encuentran la generación de energía, la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), la regulación de la apoptosis y el control de la homeostasis del calcio (Prasai, 2017). Es por ello que este orgánulo resulta primordial para determinadas unidades morfo-funcionales como el encéfalo, el hígado, o los músculos, pues todos requieren de un gran aporte energético para su correcta marcha (Espinoza-López *et al.*, 2012; Yorns y Huntley, 2013).

Entre las funciones de este orgánulo, la generación de energía mediante el proceso de fosforilación oxidativa, a través de la cadena transportadora de electrones o cadena respiratoria (situada en la membrana mitocondrial interna), sería la conexión entre ellas y la migraña, de forma que un fallo en el metabolismo energético volvería a nuestro cerebro más sensible a sufrir una crisis de migraña (Castro-Gago *et al.*, 2008).

El objetivo de ésta es llevar a cabo la oxidación de NADH y FADH, moléculas producidas mediante la oxidación de ácidos grasos durante el ciclo de Krebs. La oxidación de estas moléculas origina el gradiente electroquímico necesario para la producción de ATP (Figura 4) (Castro-Gago *et al.*, 2008).

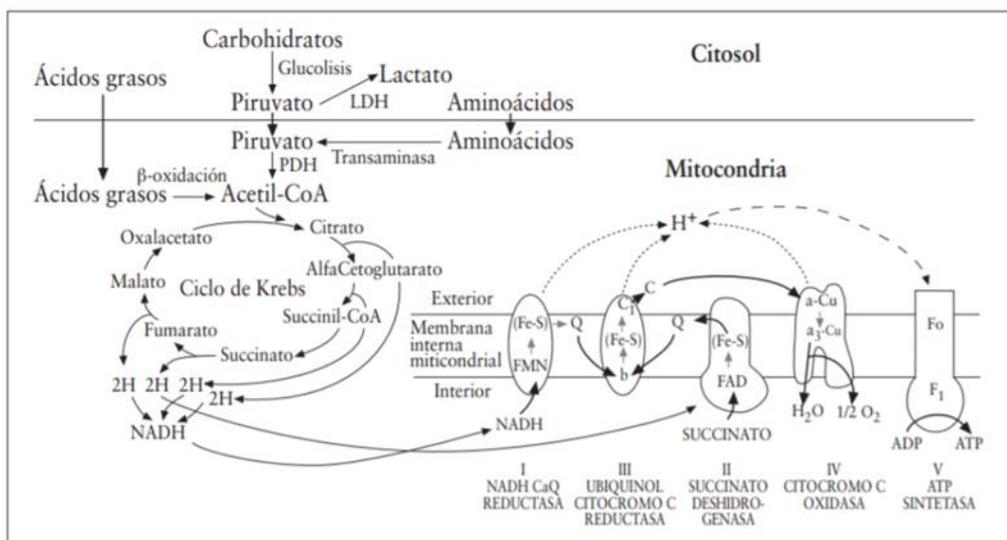


Figura 4. Cuadro esquemático de la cadena transportadora de electrones y el ciclo de Krebs. Se muestran los 4 complejos (cm) principales de la cadena respiratoria: NADH deshidrogenasa (cmI), succinato deshidrogenasa (cmII), ubiquinol citocromo c reductasa (cmIII), citocromo c oxidasa (cmIV) y la ATP sintetasa, un quinto cm, generador de ATP. La oxidación del NADH y FADH produce el gradiente electroquímico para el funcionamiento de la ATP sintetasa (Tomada de Castro-Gago *et al.*, 2008).

El grupo de Sparaco y colaboradores (2006) y posteriormente Stuart y Griffiths (2012) postulan que una disfunción mitocondrial podría estar implicada en el origen de la migraña, o al menos en alguno de los subtipos descritos anteriormente, de modo que se estudian las mitocondrias desde el punto de vista bioquímico, morfológico y genético. Siguiendo a estos autores se proponen evidencias desde estos enfoques.

Evidencias bioquímicas

Teniendo en cuenta, como ya se comentó, la importancia del correcto funcionamiento energético, vinculado con la cadena respiratoria mitocondrial y el sistema nervioso (Stuart y Griffiths, 2012), para poder establecer la relación entre un déficit en el metabolismo mitocondrial y la migraña habría que estudiar cada uno de los intermediarios de la fosforilación

oxidativa y el ciclo de Krebs. En el caso del ácido láctico o lactato, unos niveles altos de este metabolito, en el líquido cefalorraquídeo, estarían indicando un fallo en el metabolismo oxidativo, que implica un uso erróneo del piruvato en dicho ciclo (Stuart y Griffiths, 2012). Ambos metabolitos, lactato y piruvato, presentan niveles altos en pacientes diagnosticados de migraña (Okada *et al.*, 1998).

Además de los arriba indicados, en un estudio realizado por Sangiorgi *et al.* (1994), se detectaron niveles normales de monoamino oxidasa (MAO) y succinato deshidrogenasa, y ligeramente bajos de NADH citocromo c reductasa en pacientes migrañosos con respecto a los controles.

Entre los complejos que forman la cadena respiratoria, el citocromo c oxidasa (complejo IV) desempeñaría un papel en la vasodilatación. De manera que, este complejo es capaz de captar un potente vasodilatador implicado en el control del tono vascular realizado por las mitocondrias, como es el óxido nítrico (NO). De forma que el citocromo c oxidasa contribuiría a la dilatación de los vasos sanguíneos, apoyando las teorías anteriormente relacionadas de la migraña (Yorns y Huntley, 2013).

Considerando el papel del metabolismo energético, normalmente a las personas que sufren de migraña se les practican pruebas de resonancia magnética nuclear con el fin de demostrar como el encéfalo migrañoso presenta un bajo nivel de fosfatos de alta energía. Así, mediante técnicas de tomografía por emisión de positrones (PET) o resonancia magnética funcional (fMRI) se ha podido comprobar que la repetición de crisis migrañosas es capaz de modificar el metabolismo en regiones concretas del encéfalo tales como la corteza premotora y la somatosensorial secundaria (Figura 5) (Fila *et al.*, 2019).

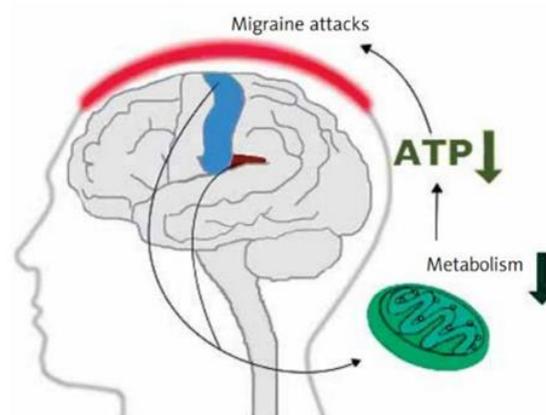


Figura 5. Dibujo esquemático en el que se señala la modificación metabólica de la corteza premotora (azul) y la somatosensorial secundaria (marrón). El metabolismo deficiente de las mitocondrias provoca una disminución en la generación de energía, por lo cual el cerebro es más sensible a sufrir un ataque de migraña (Tomada de Fila *et al.*, 2019).

Asimismo, para comprobar la alteración del metabolismo energético se realiza una evaluación de los niveles de fosfocreatina (PCr), fosfato inorgánico (Pi) y difosfato de adenosina (ADP). La relación PCr/Pi sirve para comprobar el correcto estado energético de la célula, de forma proporcional, una menor relación conllevaría una menor cantidad de energía disponible (Montagna *et al.*, 1988; Stuart y Griffiths, 2012).

En el caso de la migraña, la relación PCr/Pi es baja, de manera que hay una menor producción de adenosín trifosfato, es decir, el cerebro migrañoso presentaría una baja disponibilidad de energía libre. Esta situación es común en aquellas mitocondrias que presenten algún déficit en su funcionamiento (Yorns y Huntley, 2013).

Como se ha mencionado, las mitocondrias cumplen la función de producir ROS, de modo que una alteración de estos orgánulos implicaría una excesiva producción de ellas (Geyik *et al.*, 2016); traería consigo la generación de un estrés oxidativo en nuestro organismo, produciéndose una inflamación neurogénica a través de las señales que envían los canales TRPA1 (receptor de potencial transitorio anquirina tipo 1) a los receptores meníngeos del dolor (nociceptores) (Finsterer y Zarrouk-Mahjoub, 2018).

El estrés oxidativo causado por las ROS podría ser revertido mediante la enzima mitocondrial superóxido dismutasa, la cual convierte ROS en sustancias inocuas que no produzcan daños en el ADN. Sin embargo, y a favor de la relación mitocondria-migraña, los niveles de esta enzima en las personas que padecen migraña son bajos (Fila *et al.*, 2019; Shimomura *et al.*, 1994; Tuncel *et al.*, 2008;).

En base a estas evidencias bioquímicas, los astrocitos, encargados del mantenimiento y protección del resto de células del sistema nervioso, son los principales afectados por una fosforilación oxidativa disfuncional, la generación excesiva de ROS, y la escasez de energía libre. De forma que un déficit en las mitocondrias generaría un deterioro de la función de estas células gliales, aumentando así, la probabilidad de la aparición de la depresión cortical propagada (Lian y Stringer, 2004).

Evidencias morfológicas

Las células musculares estriadas esqueléticas y las neuronas son las más susceptibles a sufrir desestructuraciones mitocondriales debido a que no presentan una división activa (Stuart y Griffiths, 2012).

Entre las anomalías mitocondriales características en personas que sufren de migraña, se encuentran la presencia de fibras rojas irregulares o rasgadas (RRF), lo que se traduce en un

número anormal de mitocondrias que se acumulan subsarcolémicamente, de forma que se produce una dilatación y pérdida de las crestas mitocondriales (Montagna *et al.*, 1988; Yorns y Huntley, 2013). En ocasiones, las RRF pueden ir acompañadas de fibras COX (citocromo c oxidasa) negativas, de manera que se produce una afección de la síntesis intramitocondrial de proteínas, algo propio de las deleciones del ADN mitocondrial (mt) y mutaciones puntuales en genes codificantes de ARNt. La presencia de estas fibras ha sido detectada en casos de migraña con aura prolongada y de migraña hemipléjica familiar (Sparaco *et al.*, 2006).

Con el fin de aportar más pruebas que vinculen a las mitocondrias y la migraña, se han realizado extracciones de tejido muscular estriado esquelético, que mediante microscopía electrónica de transmisión (Montagna *et al.*, 1988; Yorns y Huntley, 2013), se ha podido observar la presencia de grupos de mitocondrias de gran tamaño con inclusiones paracristalinas.

Evidencias genéticas

En la descripción de este tipo de cefalea primaria, la migraña, se indica como una enfermedad que tiene un sesgo de género, debido a la mayor probabilidad de que se produzca en mujeres que en hombres, teniendo en cuenta esto, la base genética de las mitocondrias podría contribuir en la patogénesis de la migraña. El ADNmt se define como una molécula de doble cadena y circular, que proviene del óvulo (Castro-Gago *et al.*, 2008). El ADNmt ha sido útil para estudiar diferentes enfermedades genéticas humanas debido a la clara herencia que muestra a través de generaciones sucesivas.

La migraña hemipléjica familiar se produce debido a una mutación en el gen del canal de calcio dependiente de voltaje alfa 1 (CACNA1A). Esta mutación provocaría una variación anormal en la dirección del calcio en las células, ejerciendo un efecto despolarizador sobre las mismas. El aumento del calcio intracelular trae consigo el fenómeno ya descrito, la DCP, implicado en la generación del aura. El control de la homeostasis del calcio, por parte de las mitocondrias, es fundamental en el correcto funcionamiento neuronal, y un desajuste en las concentraciones de este ión implicaría un desequilibrio, aumentando así la susceptibilidad de generar la migraña (Stuart y Griffiths, 2012; Yorns y Huntley, 2013).

Por otro lado, la generación de ROS, como consecuencia de alteraciones mitocondriales, provoca daños en el material genético, siendo la guanina la base nitrogenada más susceptible a estos daños. Entre las mutaciones de esta base estaría la hidroxilación de la misma en la posición C8, generando 8-hidroxi-2'-deoxiguanosina. Esta mutación se encuentra en niveles

extremadamente altos en los pacientes con migrañas, sirviendo como un marcador del estrés oxidativo (Fila *et al.*, 2019; Geyik *et al.*, 2016).

Al mismo tiempo, una deficiencia en la respiración mitocondrial debida a una posible mutación de genes codificados por el ADN nuclear o el ADNmt puede causar un grupo de enfermedades conocidas como trastornos mitocondriales (MID) (Chinnery, 2000).

Entre las MID se encuentran: epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas (MERRF; mutación G8344A), la encefalopatía neurogastrointestinal mitocondrial (MNGIE; mutación C1416), la encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios similares a un derrame cerebral (MELAS; mutación A3243G), el síndrome de Kearns-Sayre (delección 4977pb), entre otras (Fila *et al.*, 2019; Stuart y Griffiths, 2012).

Este tipo de enfermedades presentan la migraña en su cuadro sintomatológico, y pueden afectar a la mayoría de los órganos del cuerpo humano, como el encéfalo, el corazón, los ojos y los músculos (Chinnery, 2000; Yorns y Huntley, 2013).

La mutación A3243G en el ARNt de leucina comporta una complicación a nivel del complejo I de la cadena de transporte, que significativamente es capaz de alterar el gradiente electroquímico, a través de la membrana mitocondrial interna, con la consiguiente disminución de la respiración y síntesis de ATP (Montes *et al.*, 2010), pudiendo estar implicada en la producción de migrañas.

Sin embargo, en la mayoría de las investigaciones de la genética de las mitocondrias no se llegan a resultados concluyentes, esto se puede deber a que las mutaciones localizadas se encuentren en cantidades insignificantes en las muestras de sangre, a una posible relación de la migraña con una mutación aún no identificada, o por la participación de las mutaciones a nivel del ADN nuclear en la generación de la migraña (Sparaco *et al.*, 2006).

Por otro lado, las mutaciones producidas en el gen nuclear POLG, encargado de la codificación de la subunidad catalítica de la ADN polimerasa gamma, daría paso a una replicación alterada del ADN mitocondrial y por ende causar enfermedades como oftalmoplejía externa progresiva, epilepsia, o neuropatía, en las cuales la migraña forma parte de su cuadro clínico (Woodbridge *et al.*, 2013; Yorns y Huntley, 2013).

4.3. Migraña y microbiota

Composición de la microbiota

El término microbiota hace referencia al conjunto de microorganismos que habitan en los organismos pluricelulares, como son los humanos. Entre estos microorganismos se encuentran bacterias, hongos, arqueas, virus y parásitos. La microbiota puede localizarse en diferentes partes del cuerpo humano como la piel, las mucosas, la vagina, el tracto respiratorio y el tracto digestivo. Sin embargo, cabe destacar la microbiota asociada al aparato digestivo, dónde la primera parte del intestino grueso (el ciego) alberga la mayor densidad de microorganismos (Del Campo-Moreno *et al.*, 2018).

La composición de la microbiota humana no es siempre la misma, tanto es así que durante el embarazo se presenta una microbiota de abundancia mínima, la cual se localiza en el líquido amniótico, en la sangre del cordón umbilical y en la placenta. Tras el nacimiento, el organismo presenta una microbiota intestinal dominada por *Bifidobacterium*, y a medida que se va desarrollando el individuo, la microbiota va cambiando hasta obtener poblaciones microbianas de *Bacteroidetes* y *Firmicutes*, la cual sería la microbiota estable durante la etapa adulta (Cresci y Bawden, 2015).

Sin embargo, existen una serie de factores que influyen en la composición de la microbiota, tanto a nivel genético como nutricional. Desde este punto nutricional, el consumo excesivo o limitante de ciertos alimentos implicaría la colonización de un tipo de microorganismos u otros (Icaza-Chávez, 2013), así como, un consumo abusivo de antibióticos sería capaz de alterar el estado de equilibrio de la microbiota.

En cuanto al tracto gastrointestinal, la colonización de microorganismos es bastante elevada, se pueden encontrar entre 500 y 1000 especies, donde la mayoría de las bacterias presentan una relación simbiótica con el ser humano. En mayor medida encontramos los filos *Firmicutes* y *Bacteroidetes*, y en cantidades más pequeñas se presentan *Proteobacterias*, *Verrucomicrobia*, *Fusobacterium* y *Actinnomyces* (Figura 6) (Del Campo-Moreno *et al.*, 2018; Wang y Wang, 2016).

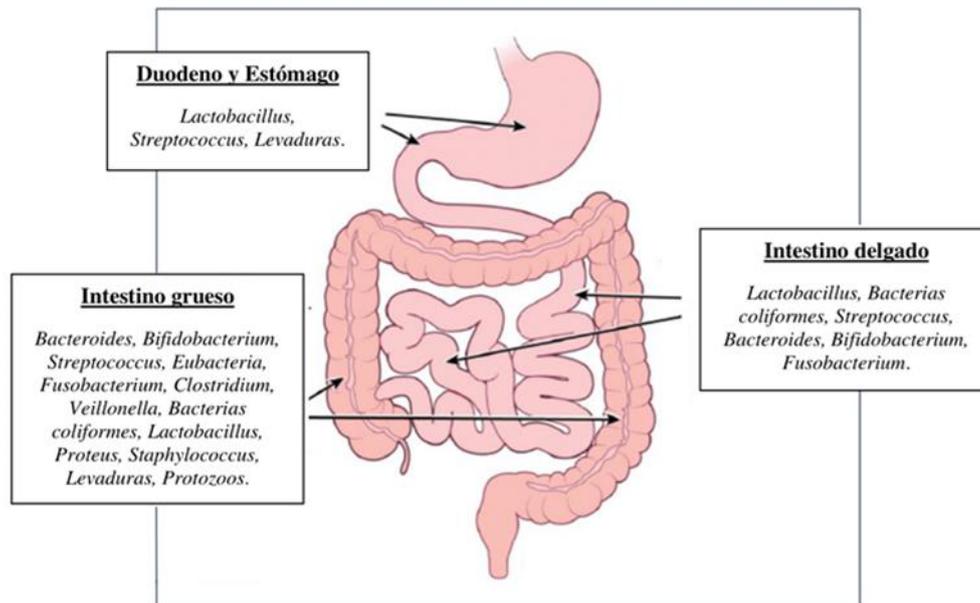


Figura 6. Dibujo esquemático del aparato digestivo en el que se señalan la microbiota más representativa en las diferentes porciones del mismo (Tomada de Cresci y Bawden, 2015).

La microbiota tiene una gran capacidad de adaptación frente a un agente o situación adversa, pudiendo recuperar su estado natural o de equilibrio, eubiosis, cuando se da por finalizada la alteración. Sin embargo, la microbiota de cada persona es única, por lo que el nivel de cambios, disbiosis, que puede experimentar debido a una situación adversa no solo viene definido por la naturaleza, la fuerza y duración de dicha alteración, sino también por la composición y la estabilidad de la propia microbiota (Del Campo-Moreno *et al.*, 2018).

Diversos procesos fisiológicos se correlacionan con la microbiota, como puede ser el metabolismo, la homeostasis energética, el estado del epitelio intestinal, la actividad inmunológica, así como el desarrollo neuroconductual. Por tanto, la disbiosis se puede asociar a diferentes enfermedades, entre las que se incluyen la enfermedad inflamatoria intestinal, la obesidad, el asma, el síndrome metabólico, enfermedades cardiovasculares, afecciones inmunomediadas y trastornos neurológicos (Barko *et al.*, 2018).

La importancia de la microbiota recae principalmente en el mantenimiento óptimo de la salud, de manera que aporta una barrera inmunológica frente a enfermedades, además de influir en el desarrollo del cerebro y la conexión entre el sistema nervioso central y el entérico mediante el “eje intestino-cerebro” (Naghbi, 2019; Strandwitz, 2018).

El “eje intestino-cerebro” y su implicación en la migraña

El encéfalo y el tracto gastrointestinal están conectados de forma bidireccional en lo que se denomina “eje intestino-cerebro”, en el cual convergen diversas vías inmunitarias, neuroendocrinas y metabólicas (Doulberis *et al.*, 2017). La conexión entre el SNC y la

microbiota intestinal se produce a través del nervio vago, el sistema parasimpático, el sistema endocrino y los metabolitos bacterianos (Del Campo-Moreno *et al.*, 2018).

Como se mencionó anteriormente, la disbiosis puede provocar cambios en la permeabilidad de la barrera intestinal, en el metabolismo y absorción de nutrientes, influyendo en la función inmunológica, lo que produce un efecto negativo sobre el sistema gastrointestinal y el SNC (Cámara-Lemarroy *et al.*, 2016). Estos cambios pueden conllevar una serie de consecuencias, como un defecto en el metabolismo del triptófano, principal precursor de la serotonina, la cual juega un papel importante en la fisiopatología de la migraña (Naghibi, 2019).

Con respecto a la relación que se establece entre la migraña y la microbiota, la barrera intestinal es el lazo de unión entre estos dos conceptos, ya que la disbiosis implicaría un aumento de respuestas inmunitarias proinflamatorias. Los trastornos intestinales se caracterizan por un aumento de la permeabilidad intestinal, la cual se relaciona de forma bidireccional con la inflamación, ya que el aumento de la permeabilidad es capaz de causar inflamación, y a su vez la inflamación es causante de un aumento de la permeabilidad intestinal (van Hemert *et al.*, 2014).

En estudios recientes realizados por Cámara-Lemarroy *et al.* (2016) se demostró como pacientes migrañosos tenían una mayor prevalencia de sufrir trastornos gastrointestinales, de modo que el “eje intestino-cerebro” va a influir en esta patología, bien sea a través de los mediadores inflamatorios, del perfil de la microbiota intestinal, de los neuropéptidos y la vía de la serotonina, las hormonas del estrés y las sustancias nutricionales (Arzani *et al.*, 2020). La inflamación conduce a la liberación de citoquinas proinflamatorias, y los niveles elevados de esta proteína van a provocar la estimulación y activación de los nervios del trigémino, como hemos citado, estructura altamente implicada en la migraña. Además, se produce la liberación de péptidos vasoactivos y otros mediadores bioquímicos, como el NO, que conlleva al inicio de la inflamación y a su vez a los ataques de migraña (Figura 7) (Naghibi *et al.*, 2019).

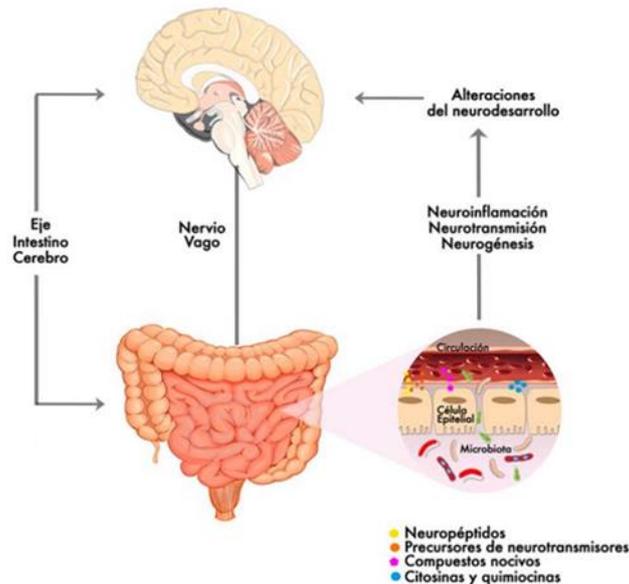


Figura 7. Dibujo esquemático del “eje intestino-cerebro”. La interacción entre ambos se produce a través del nervio vago. Mediante el aumento de la permeabilidad intestinal, se generan citoquinas proinflamatorias y se sintetizan compuestos tóxicos que en última instancia afectarían a la funcionalidad cerebral (tomado de Richarte *et al.*, 2018).

Por otro lado, la permeabilidad intestinal aumentada provoca una liberación de lipopolisacáridos (LPS) de la luz intestinal a la circulación, activando las respuestas inmunitarias proinflamatorias (van Hemert *et al.*, 2014). Estos LPS son componentes de la pared celular de las bacterias gram negativas, como *Helicobacter pylori*, y se encargan de sensibilizar los receptores del dolor en las neuronas sensoriales del trigémino (Naghibi *et al.*, 2019). Se establece entonces que, la reducción de la permeabilidad del intestino produce un alivio de la migraña en aquellos pacientes en los que esta característica intestinal desempeña un papel en la enfermedad (van Hemert *et al.*, 2014).

***Helicobacter pylori* y la migraña**

Helicobacter pylori es una bacteria gram negativa, implicada en la inflamación gástrica crónica y activa (Hosseinzadeh *et al.*, 2011). La hipótesis de una relación entre esta bacteria y la migraña viene dada por la observación, en diversos estudios, de la mejora de personas afectadas por ambas patologías tras la erradicación de *H. pylori* (Doulberis *et al.*, 2017). Esta bacteria es capaz de inducir la secreción de serotonina de las plaquetas, liberando el factor activador de plaquetas, de forma que *H. pylori* se implica en el desarrollo de los dolores de cabeza presentes en la migraña, debido al aumento de la secreción de serotonina (Hosseinzadeh *et al.*, 2011).

La infección por *H. pylori* está relacionada tanto con la migraña como con otros tipos de cefalea. En un estudio descrito por Cámara-Lemarroy *et al.* (2016), se evaluaron a 200 personas afectadas por cefalea primaria, y se encontró una prevalencia de infección por *H. pylori* del 40 %. Por otro lado, se analizaron a 225 pacientes que padecían de migrañas, y se observó que el

40 % estaba colonizado por *H. pylori*, y que la intensidad, la duración, y la frecuencia de los ataques de migraña disminuían de forma considerable en todos los pacientes que se sometían a la erradicación de esta bacteria infecciosa (Cámara-Lemarroy *et al.*, 2016)

La infección por *H. pylori* conlleva un estado inflamatorio duradero, se produce una mayor cantidad de mediadores inflamatorios y compuestos vasoactivos en la mucosa gástrica, hipersensibilizando a las estructuras cerebrales receptoras al dolor y que conducen a padecer un episodio de migraña (Arzani *et al.*, 2020).

Migraña y el síndrome del intestino irritable

El síndrome del intestino irritable (SII) es un trastorno funcional del intestino caracterizado por dolor abdominal, hinchazón, malestar y fuertes cambios en los hábitos intestinales (van Hemert *et al.*, 2014).

La relación entre migraña y SII se establece mediante ciertas similitudes que presentan ambas patologías, como son trastornos crónicos, recurrentes y de mayor prevalencia en mujeres. El SII produce una alteración de la composición de la flora intestinal, de forma que afecta el “eje intestino-cerebro” y consecuentemente el estado inflamatorio. La serotonina juega un papel entre la asociación de la migraña y el SII (Arzani *et al.*, 2020).

En cuanto a la prevalencia entre ambas patologías, diversos estudios señalan como el ser diagnosticado de migraña se da con una probabilidad mayor (60 %) en personas que padecen de SII en comparación con personas que no adolecen SII (van Hemert *et al.*, 2014).

4.4. Tratamiento

En la actualidad, no hay un tratamiento específico que garantice la cura de esta enfermedad debido a su etiología multifactorial, por lo que se dan una serie de medidas farmacológicas y no farmacológicas con el objetivo de mejorar la calidad de vida del paciente (AEMICE, 2021).

En cuánto a las medidas farmacológicas se presentan medicamentos para el dolor y de prevención; para el tratamiento del ataque agudo de migraña hay que tener en cuenta la severidad de dichos ataques, el momento en el que se alcanza el máximo dolor, y la presencia de síntomas asociados (Takeuchi, 2008).

Dentro de este tipo de tratamiento estaría el uso de los triptanes, siendo los fármacos más utilizados para evitar un aumento de la crisis de migraña, pero no sirven como tratamiento preventivo, y no son efectivos en otros tipos de cefaleas (Burstein *et al.*, 2015). La estructura

básica de estos fármacos es el Indol. El primero de este grupo en desarrollarse fue el sumatriptán, sintetizándose posteriormente otros como zolmitriptán, naratriptán, almotriptán, etc. El mecanismo de acción se basa en la activación de los receptores de serotonina (5-HT_{1B} y 5-HT_{1D}), de manera se produce una vasoconstricción de las arterias craneales y una menor liberación de CGRP, causante de la vasodilatación, de forma que se da un efecto antiinflamatorio. Su consumo puede presentar efectos secundarios como: náuseas, mareos, y espasmos coronarios, entre otros; éstos deben tenerse en cuenta en aquellas personas que padezcan de hipertensión, enfermedades del corazón y cerebrovasculares, así como en las mujeres embarazadas (Deza Bringas, 2010). Además, el uso excesivo de este tipo de medicamento puede llevar a una sobredosis causada por un aumento de la presión arterial, taquicardia y somnolencia (Nicolas y Nicolas, 2020).

Otro de los tratamientos para la fase aguda serían los opiáceos: opioide (narcótico) como la hidrocodona o la oxicodona, y los barbitúricos (sedantes) que contienen butalbital (www.choosingwisely.org), aunque éstos son administrados como último remedio debido a que un uso no controlado de los mismo puede generar efectos adversos y desarrollar una dependencia de los opiáceos que implicaría un mayor riesgo de que se produzca la cronificación de la migraña (AEMICE, 2021).

Por otro lado, cuando el dolor producido por la migraña es de intensidad leve se pueden emplear antiinflamatorios no esteroideos como el ibuprofeno o el naproxeno sódico, aunque pueden producir problemas en el estómago como la generación de úlceras (Lozano, 2001). Debido a estas consecuencias es aconsejable el uso de analgésicos no antiinflamatorios como el paracetamol (Takeuchi, 2008).

En cuanto al tratamiento preventivo, se utilizan fármacos con la finalidad de disminuir la frecuencia, intensidad y duración de las crisis de migraña, y reducir la cronificación de la misma (Ha y González, 2019).

Entre los preventivos se encuentran los betabloqueantes, como el propanolol y el metoprolol, que ejercen su acción sobre los vasos sanguíneos e intervienen en la generación del dolor, aunque su uso puede causar astenia, depresión e hipotensión arterial (Deza, 2010; Lozano, 2001).

También los antidepresivos, como la amitriptilina, que ejercen una regulación de la serotonina y noradrenalina, neurotransmisores implicados en la generación del dolor (Deza, 2010).

Y los medicamentos anticonvulsivos, como el ácido valproico, capaz de modular el fenómeno de aura, provocado por la depresión cortical como ya se ha relatado en este TFG. Este ácido valproico regula la nocicepción modulando la neurotransmisión mediada por el glutamato (Rahman y Nguyen, 2021).

Además de los citados, se puede administrar, de forma inyectada, como bloqueador anestésico de los nervios pericraneales, la toxina botulínica (onabotulinumtoxin A) (Burstein *et al.*, 2015). Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de las fibras sensitivas, disminuyendo la sensibilización central y periférica, previniendo la liberación de sustancias implicadas en la inflamación como el CGRP y la sustancia P (Cortés-Monroy y Soza, 2014). También y entre los últimos medicamentos aprobados por el Sistema Nacional de Salud (noviembre 2019), se encuentran dos anticuerpos monoclonales (Akm), erenumab (Akm humano, IgG2) restringido para pacientes con migraña episódica alta-crónica y fracaso de tratamientos previos, y galcanezumab (Akm humanizado, IgG4), para pacientes con migraña episódica alta (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2019). Ambas formas se unen al receptor del CGRP, localizado en el ganglio del trigémino. Estos Akms compiten de forma potente y específica por la unión del CGRP, inhiben su función en el receptor del CGRP y no tienen una actividad significativa contra otros receptores de la familia de las calcitoninas.

Teniendo en cuenta la relación entre la disfunción mitocondrial y la migraña, ya mencionado, entre los tratamientos estaría el uso de vitaminas del complejo B como es la riboflavina (B2) (Yorns y Huntley, 2013). Ésta se encuentra en forma de FMN (flavín mononucleótido) y FAD (flavín adenín dinucleótido) en los tejidos, estando involucradas ambas coenzimas en las reacciones de oxidación-reducción de la cadena de transporte de electrones (Shaik y Gan, 2015). Por otro lado, la coenzima Q o ubiquinona también funcionaría como tratamiento preventivo, de forma que promueve la transferencia de electrones y protege a las mitocondrias de la acción de radicales libres (Markley, 2012).

Además de la influencia por alteraciones mitocondriales, la disbiosis intestinal también juega un papel importante, por ello, se considera a los probióticos como parte del tratamiento en la mejora de la homeostasis de la microbiota intestinal (Kim *et al.*, 2019), y su uso serviría para prevenir la cronicidad de dicho dolor, regulando la microbiota (Gómez *et al.*, 2011).

La Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) definen los probióticos como "microorganismos

vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del huésped". Los probióticos más empleados son los lactobacilos (*Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus acidophilus*) y las bifidobacterias (*Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium infantis*), aunque sus efectos dependerán de la especie y cepa utilizadas (van Hemert *et al.*, 2014).

La administración de probióticos es capaz de modular los ataques de migraña, y podrían mejorar la velocidad de vaciado gástrico y paliar la estasis gástrica, debida a la producción de vómitos y náuseas (Arzani *et al.*, 2020). Además, los probióticos realizan un efecto beneficioso sobre la barrera intestinal, fortaleciéndola, teniendo, por tanto, una acción positiva al contribuir a una mayor permeabilidad intestinal (van Hemert *et al.*, 2014).

Estudios realizados por Barko *et al.* (2018) y Tang *et al.* (2020) confirman que la administración oral de probióticos logró frenar la prolongación del dolor producido durante la migraña inducida por medicamentos en animales de experimentación.

Entre las medidas no farmacológicas, estaría la regulación de factores, ya mencionados, como son exposición a la luz intensa, ruidos, olores, cambios de presión atmosférica, el estrés, el hambre o higiene del sueño (AEMICE, 2021).

5. Conclusiones

La migraña es una enfermedad altamente incapacitante, recidiva y que suele ser diagnosticada de forma errónea, lo que repercute en un empeoramiento.

En la investigación por establecer un origen específico, aún no existe un mecanismo concreto que sea capaz de explicar todo el trascurso de la enfermedad, sino que se implican diferentes estructuras neuro-vasculares en cada una de las distintas fases.

Diversos estudios sustentan la relación entre la migraña y las mitocondrias, puesto que estructuras altamente energéticas como el encéfalo requieren de una maquinaria de producción de energía, un fallo en este engranaje conlleva a desencadenar un trastorno como la patología señalada.

El “eje intestino-cerebro” pone de manifiesto la relación bidireccional que existe entre el sistema nervioso y la microbiota del intestino. La disbiosis microbiana provocaría la activación de estructuras implicadas en la migraña.

En la actualidad no hay ningún tratamiento que cure esta enfermedad, los existentes tienen como objetivo principal mejorar la calidad de vida de las personas que la sufren, por ello se hace necesario crear, al menos, un tratamiento a medida que atienda las necesidades individuales de cada enfermo.

Conclusions

Migraine is a highly disabling, recurrent and often misdiagnosed disease, which results in a worsening of the condition.

In the research to establish a specific origin, there is still no specific mechanism that is able to explain the entire course of the disease, but different neurovascular structures are involved in each of the different phases.

Several studies support the relationship between migraine and mitochondria, since highly energetic structures such as the brain require an energy production machinery, a failure in this gear leads to trigger a disorder such as the pathology indicated.

The gut-brain axis highlights the bidirectional relationship that exists between the nervous system and the gut microbiota. Microbial dysbiosis would cause the activation of structures involved in migraine

At present there is no treatment that cures this disease, the existing ones are mainly aimed at improving the quality of life of the people who suffer from it, so it is necessary to create, at least, a treatment tailored to meet the individual needs of each patient.

6. Bibliografía

- Alduncin, N y Kracer, B.** 2005. Cefalea. *Rev Fac Med UNAM.* 48(1):30-35.
- Alstadhaug, K.B.** 2009. Migraine and the hypothalamus. *Cephalalgia.* 29(8):809-817.
- Arzani, M., Jahromi, S.R., Ghorbani, Z., Vahabizad, F., Martelletti, P., et al.** 2020. Gut-brain axis and migraine headache: A comprehensive review. *J Headache Pain.* 21(1):1-12.
- Barko, P.C., McMichael, M.A., Swanson, K.S. y Williams, D.A.** 2018. The gastrointestinal microbiome: a review. *J Vet Intern Med.* 32:9-25.
- Benavides, D., Rodríguez, L.C., Restrepo, J. y Vargas, D.** 2015. Fisiopatología de la migraña: Teoría vascular, ¿Cierta o no? *Act Neurol Colomb.* 31(1):84-91.
- Burstein, R., Noseda, R. y Borsook, D.** 2015. Migraine: multiple processes, complex pathophysiology. *J Neurosci.* 35(17):6619-6629.
- Cámara-Lemarroy, C.R., Rodríguez-Gutiérrez, R., Monreal-Robles, R. y Marfil-Rivera, A.** 2016. Gastrointestinal disorders associated with migraine: A comprehensive review. *World J Gastroenterol.* 22(36):8149-8160.
- Castro-Gago, M., Gómez-Lado, C., Eiris-Puñal, J. y Novo-Rodríguez, M.I.** 2008. Aspectos actuales de los trastornos de la cadena respiratoria mitocondrial durante la infancia y adolescencia. *Rev Esp Pediatr.* 64(2):213-237.
- Chinnery, P.F.** 2000. Mitochondrial disorders overview. In M.P. Adam (Eds) *et al.*, GeneReviews. University of Washington, Seattle.
- Close, L.N, Eftekhari, S., Wang, M., Charles, A.C. y Russo, A.F.** 2019. Cortical spreading depression as a site of origin for migraine: Role of CGRP. *Cephalalgia.* 39(3):428-434.
- Cortés-Monroy, C. y Soza, S.** 2014. Usos prácticos de la toxina botulínica en adultos en medicina física y rehabilitación. *Rev med clin condes.* 25(2):225-236.
- Cresci, G.A. y Bawden, E.** 2015. Gut microbiome: what we do and don't know. *Nutr Clin Pract.* 30(6):734-746.
- Del Campo-Moreno, R., Alarcón-Cavero, T., D'Auria, G., Delgado-Palacio, S. y Ferrer-Martínez, M.** 2017. Microbiota en la salud humana: técnicas de caracterización y transferencia. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 36(4):241-245.
- Deza, L.** 2010. La migraña. *Acta Med Per.* 27(2):129-136.
- Dodick, D.W.** 2018. A phase-by-phase review of migraine pathophysiology. *Headache.* 58(1):4-16.
- Doulberis, M., Saleh, C. y Beyenburg, S.** 2017. Is there an association between migraine and gastrointestinal disorders? *J Clin Neurol.* 13(3):215-226.
- Eikermann-Haerter, K., Can, A. y Ayata, C.** 2012. Pharmacological targeting of spreading depression in migraine. *Expert Rev Neurother.* 12(3):297-306.
- Espinosa-López, D.A., Vargas-Cañas, E.S., Díaz-Alba, A., Morales-Briceño, H., Ramírez-Jiménez, C., et al.** 2012. Encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios *stroke like* (MELAS). *Arch Neurocienc.* 17(2):138-141.
- Fila, M., Pawlowska, E. y Blasiak, J.** 2019. Mitochondria in migraine pathophysiology-does epigenetics play a role? *Arch Med Sci.* 15(4):944-956.
- Finsterer, J. y Zarrouk-Mahjoub, S.** 2018. Headache in mitochondrial disorders. *Clin Neurol Neurosurg.* 166:44-49.
- Geyik, S., Altunisik, E., Münife, A. y Taysi, S.** 2016. Oxidative stress and DNA damage in patients with migraine. *J Headache Pain.* 17:1-6.
- Gómez, M. y Acero, F.** 2011. Composition and functions of intestinal bacterial flora. *Repert med cir.* 20(2):74-82.
- González de la Aleja, J., Porta-Etessam, J., Sepúlveda-Sánchez, J.M. y Rodríguez, M.** 2006. The pathophysiology of migraine. Reflections on the glutamatergic hypothesis. *Rev Neurol.* 43(8):481-488.
- Ha, H. y González, A.** 2019. Migraine headache prophylaxis. *Am Fam Physician.* 99(1):17-24.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS).** 2013. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta versión). *Cephalalgia.* 33(9):629-808.
- Hosseinzadeh, M., Khosravi, A., Saki, K. y Ranjbar, R.** 2011. Evaluation of *Helicobacter pylori* infection in patients with common migraine headache. *Arch Med Sci.* 7(5):844-849.
- Icaza-Chávez, M.E.** 2013. Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad. *Revista de Gastroenterología de México.* 78(4):240-248.

- Kim, S.K., Guevarra, R.B., Kim, Y.T., Kwon, J., Kim, H., et al.** 2019. Role of probiotics in human gut microbiome associated diseases. *J Microbiol Biotechnol.* 29(9):1335-1340.
- Larrosa-Campo, D., Ramón-Carbajo, C., Para-Prieto, M., Calleja-Puerta, S., Cernuda-Morollón., et al.** 2012. Migraine as a vascular risk factor. *Rev Neurol.* 55(6):349-358.
- Lian, X.Y. y Stringer, J.L.** 2004. Energy failure in astrocytes increases the vulnerability of neurons to spreading depression. *Eur J Neurosci.* 19(9):2446-2454.
- Lozano, J.A.** 2001. Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de las cefaleas. *Offarm.* 20(5):96-106.
- Markley, H.G.** 2012. CoEnzyme Q10 and riboflavin: the mitochondrial connection. *Headache.* 52(2):81-87.
- Montagna, P., Sacquegna, T., Martinelli, P., Cortelli, P., Bresolin, N., et al.** 1988. Mitochondrial abnormalities in migraine. Preliminary findings. *Headache.* 28(7):477-480.
- Montes, M.I., Millán, P.A., Parra, M.V., Isaza, R., Isaza, S.P., et al.** 2010. Evaluación de la mutación A3234G del ADN mitocondrial en pacientes con diferentes subtipos de migraña. *Act Neurol Colomb.* 26(1):11-21.
- Naghibi, M.M.** 2019. The microbiome, the gut-brain axis and migraine. *Gastrointestinal nursing.* 17(8):38-45.
- Naghibi, M.M., Day, R., Stone, S. y Harper, A.** 2019. Probiotics for the prophylaxis of migraine: a systematic review of randomized placebo controlled trials. *J Clin Med.* 8(9):1-11.
- Okada, H., Araga, S., Takeshima, T. y Nakashima, K.** 1998. Plasma lactic acid and pyruvic acid levels in migraine and tension-type headache. *Headache.* 38(1):39-42.
- Prasai, K.** 2017. Regulation of mitochondrial structure and function by protein import: A current review. *Pathophysiology* 24 (3):107-122.
- Richarte, V., Rosales, K., Corrales, M., Bellina, M., Fadeuilhe, C., et al.** 2018. El eje intestino-cerebro en el trastorno por déficit de atención/ hiperactividad: papel de la microbiota. *Rev Neurol.* 66(1):109-114.
- Saavedra, C.** 2018. De la migraña episódica a la migraña crónica: causas y soluciones. *Rev med Rebagliati.* 1(4):33-37.
- Sánchez, S.** 2014. Fisiopatología de la migraña. *Botica.* 27:1-4.
- Sangiorgi, S., Mochi, M., Riva, R., Cortelli, P., Monari, L., et al.** 1994. Abnormal platelet mitochondrial function in patients affected by migraine with and without aura. *Cephalalgia.* 14(1):21-23.
- Shaik, M.M. y Gan, S.H.** 2015. Vitamin supplementation as possible prophylactic treatment against migraine with aura and menstrual migraine. *Biomed Res Int.* 2015:1-10.
- Shimomura, T., Kowa, H., Nakano, T., Kitano, A., Marukawa, H., et al.** 1994. Platelet superoxide dismutase in migraine and tension-type headache. *Cephalalgia.* 14(3):215-218.
- Singh, J., Singh, J., Singh, K., Singh, K. y Singh, K.** 2019. Sexual dimorphism in migraine by fluctuating sex hormone-induced mineral imbalance: a review. *Acta Scientific Neurology.* 2(9):6-14.
- Sparaco, M., Feleppa, M., Lipton, R.B., Rapoport, A.M. y Bigal, M.E.** 2006. Mitochondrial dysfunction and migraine: evidence and hypotheses. *Cephalalgia.* 26(4):361-372.
- Strandwitz, P.** 2018. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Research.* 1693:128-133).
- Stuart, S. y Griffiths, L.R.** 2012. A possible role for mitochondrial dysfunction in migraine. *Mol Genet Genomics.* 287:837-844.
- Takeuchi, Y.** 2008. Actualización en migraña. *Act Neurol Colomb.* 24:44-52.
- Tang, Y., Liu, S., Shu, H., Yanagisawa, L. y Tao, F.** 2019. Gut microbiota dysbiosis enhances migraine-like pain via TNF α upregulation. *Mol Neurobiol.* 57(1):461-468.
- Tuncel, D., Tolun, F.I., Gokce, M., İmrek, S. y Ekerbiçer, H.** 2008. Oxidative stress in migraine with and without aura. *Biol Trace Elem Res.* 126:92-97.
- van Hemert, S., Breedveld, A.C., Rovers, J.M., Vermeiden, J.P., Wittman, B.J., et al.** 2014. Migraine associated with gastrointestinal disorders: review of the literature and clinical implications. *Front Neurol.* 5(241):1-7.
- van Oosterhout, W., van Someren, E., Schoonman, G.G., Louter, M.A., Lammers, G.J., et al.** 2018. Chronotypes and circadian timing in migraine. *Cephalalgia.* 38(4):617-625.
- Volcy, M.** 2013. Pathophysiology of migraine. *Act Neurol Colomb.* 29:44-52.
- Wang, H.X. y Wang, Y.P.** 2016. Gut microbiota-brain axis. *Chin Med J.* 129:2373-2387.
- Woodbridge, P., Liang, C., Davis, R.L., Vandebona, H. y Sue, C.M.** 2013. POLG mutations in Australian patients with mitochondrial disease. *Intern Med J.* 43(2):150-156.
- Yorns, W.R. y Huntley, H.** 2013. Mitochondrial dysfunction in migraine. *Semin Pediatr Neurol.* 20(3):188-193.
- Zarruk, J.G., Silva, S.Y., García, R.G., Morillo, C.A. y Silva, F.A.** 2005. Papel del sistema nervioso autónomo en la fisiopatología de la migraña. *Act Neurol Colomb.* 21:202-208.
- AEMICE - Asociación Española de Migraña y Cefalea.** Newsletter y webinar. Calle Bausá, 9, 28033 Madrid. Inscripción en la sociedad, marzo 2021.
- Academia Estadounidense de Neurología.** 2016 Consumers Reports. www.choosingwisely.org/patient-resources.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.** 2019. Informe de Posicionamiento Terapéutico de galcanezumab (Emgality) en la profilaxis de migraña. <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-galcanezumab-Emgality.pdf?x98091>

- Nicolas, S. y Nicolas, D.** 2020. Triptans. In StatPearls. StatPearls Publishing.
www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554507/
- Rahman, M. y Nguyen, H.** 2021. Valproic acid. In StatPearls. StatPearls Publishing.
www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559112/