



Participación de los biomarcadores inflamatorios y de estrés oxidativo del componente vascular en pacientes con migraña crónica

María Carla Buonanotte.

Tesis-Doctor en Medicina y Cirugía-Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Médicas,
2018

Aprobada: 12 de noviembre de 2018

Este documento está disponible para su consulta y descarga en RDU (Repositorio Digital de la Universidad Nacional de Córdoba). El mismo almacena, organiza, preserva, provee acceso libre y da visibilidad a nivel nacional e internacional a la producción científica, académica y cultural en formato digital, generada por los miembros de la Universidad Nacional de Córdoba. Para más información, visite el sitio <https://rdu.unc.edu.ar/>

Esta iniciativa está a cargo de la OCA (Oficina de Conocimiento Abierto), conjuntamente con la colaboración de la Prosecretaría de Informática de la Universidad Nacional de Córdoba y los Nodos OCA. Para más información, visite el sitio <http://oca.unc.edu.ar/>

Esta obra se encuentra protegida por una Licencia Creative Commons 4.0 Internacional



Participación de los biomarcadores inflamatorios y de estrés oxidativo del componente vascular en pacientes con migraña crónica por María Carla Buonanotte se distribuye bajo una [Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/).



Universidad
Nacional
de Córdoba



**PARTICIPACIÓN DE LOS BIOMARCADORES INFLAMATORIOS
DE ESTRÉS OXIDATIVO DEL COMPONENTE VASCULAR EN
PACIENTES CON MIGRAÑA CRÓNICA**

TESIS DE DOCTORADO EN MEDICINA Y CIRUGÍA

MEDICA CARLA BUONANOTTE

- Facultad de Ciencias Médicas -

- Universidad Nacional de Córdoba -

- Año 2018 -

COMISIÓN DE TESIS

Directora:

Prof. Dra. Mónica Moya

Comisión Asesora:

Prof. Dr. Raúl Breglia

Prof. Dr. Marcelo Yorio

(R. D. 313/11)

El presente trabajo fue realizado en la Cátedra de Física Biomédica, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba, con fondos de:

- ✓ Secretaria de Ciencia y Técnica (SECYT) de la Universidad Nacional de Córdoba.
- ✓ Ciencia y Técnica (CYCYT) de la Universidad Nacional de La Rioja.
- ✓ PID – Ministerio de Ciencia y Técnica de la Provincia de Córdoba.
- ✓ Fundación Florencio Fiorini

DEDICATORIA

A Julia Drago, hermana del alma y de la vida que siempre estuvo, está y estará en mi corazón.

A mi padre, maestro por excelencia que no deja de enseñarme ni de sorprenderme jamás.

A mi madre, mi maestra eterna de la vida por los siglos de los siglos..

A mis hermanas y sobrinos, motivaciones constantes y razones de vida.

A Margot, amor de mis vidas.

Agradecimientos

- *A mi directora de Tesis, Prof. Dra. Mónica Moya, por su apoyo, paciencia y comprensión tanto en el ámbito académico como personal.*
- *A los Dres. Marcelo Yorio y Raul Breglia por sus valiosos aportes.*
- *A María Baez por su apoyo e incentivo permanente y por enseñarme siempre algo más.*
- *A todo los compañeros del laboratorio que me ayudaron de distintas maneras para realizar este trabajo.*
- *A mis padres por brindarme todas las herramientas posibles y por su apoyo incondicional.*
- *A mis hermanas por acompañarme en la vida.*
- *A mi sobrino Valentín por iluminarme cada día.*

“LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS NO SE HACE SOLIDARIA
CON LAS OPINIONES DE ÉSTA TESIS”

Art. 30 del reglamento para la carrera de Doctorado en Medicina y Cirugía

CERTIFICO que el presente trabajo de Tesis de la médica Carla Buonanotte, fue realizado en el Servicio de Neurología del Hospital Nacional de Clínicas y en la Cátedra de Física Biomédica de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba.-----

Córdoba, agosto 2018

ÍNDICE

RESUMEN -----	-1-
ABSTRACT -----	-3-
INTRODUCCIÓN -----	-5-
OBJETIVOS -----	-33-
MATERIALES Y MÉTODOS -----	-34-
RESULTADOS -----	-39-
DISCUSIÓN -----	-52-
CONCLUSIÓN -----	-68-
BIBLIOGRAFÍA -----	-71-

RESUMEN

La migraña es una enfermedad prevalente del sistema nervioso central que se presenta con cefalea recurrente, acompañada por síntomas autonómicos y de aumento de la sensibilidad a estímulos como luz, sonidos o movimiento y es considerada un trastorno de origen neurovascular asociado a un estado cerebral de excitabilidad neuronal alterada, capaz de activar el sistema trigémino vascular en pacientes genéticamente susceptibles. El diagnóstico de esta entidad se basa en criterios clínicos definidos y se clasifica en crónica o episódica de acuerdo a la frecuencia de presentación, considerando la presencia de más o menos de 15 crisis de dolor de cabeza al mes respectivamente. La migraña crónica se ha redefinido en los últimos años como una enfermedad crónica con manifestaciones episódicas cuya prevalencia global en la población general es de 4-5% y provienen del 90% de las migrañas episódicas modificando la frecuencia de presentación y el patrón clínico de presentación del dolor, denominando a esta entidad nosológica “migraña transformada”. Si bien en la actualidad no está exactamente definido el mecanismo de transformación de un cuadro episódico a crónico, se han puesto en evidencia diversos factores de riesgos modificables y no modificables para desarrollar este cuadro. En pacientes con MC se han demostrado cambios fisiopatológicos que sugieren una alteración de la función endotelial con incremento de riesgo vascular. Investigaciones al respecto postulan que en pacientes con migraña estaría modificado el estatus redox no solo en el tejido neural sino también el vascular. La presencia de estrés oxidativo en pacientes con migraña, junto con el daño celular y modificaciones en la biodisponibilidad de óxido nítrico, se considera como el principal mecanismo implicado en disfunción endotelial de la vasculatura glial.

Dada la prevalencia de migraña, consideramos importante incorporar el estudio de marcadores inflamatorios y de estrés oxidativo, especialmente en pacientes migrañosos crónicos para establecer un diagnóstico con fines preventivos en relación a la propia migraña, evitando o retardando la aparición de las crisis, y en relación al riesgo aumentado de morbimortalidad que padece el paciente migrañoso por las mayores posibilidades de sufrir enfermedades de origen vascular, facilitando además el diagnóstico de esta enfermedad. Por esta razón, investigamos los niveles de fibrinógeno como indicador de inflamación y óxido nítrico y L-citrulina del estrés oxidativo, así como la actividad de

superóxido dismutasa antioxidante natural que reflejarían los mecanismos epiinflamatorios, de oxidación y defensa antioxidante en pacientes con migraña crónica, episódica y sujetos sana. Nuestro estudio demostró la presencia de niveles incrementados de fibrinógeno plasmático en pacientes con mayor frecuencia de crisis de manera significativa respecto a los niveles dosados en controles sanos y en comparación a los pacientes con migraña episódica. De igual manera resultó el comportamiento de NO, revelando una disminución en su biodisponibilidad predominante en pacientes con MC con respecto a ME y de ambos grupos en comparación a pacientes sanos indicando presencia de estrés oxidativo prevalente en migraña y la diferencia observada entre ambos grupos de pacientes migrañosos sugiere que la disfunción endotelial podría considerarse como marcador de progresión de migraña, es decir de migraña transformada de una forma episódica a crónica. La actividad enzimática de SOD determinada en nuestro trabajo fue mayor en los grupos de MC y ME respecto a pacientes sanos y aunque las diferencias entre migrañosos y no migrañosos no fueron significativas, sí lo fueron entre pacientes con dolor crónico y episódico, posiblemente para revertir el estrés oxidativo persistente desencadenado por mecanismos epiinflamatorios, estimulando el mecanismo de defensa antioxidante endógena que posee el organismo. En base a estos hallazgos, podemos concluir que los pacientes con migraña crónica presentan un estado de inflamación mayor que los pacientes con migraña episódica, similar comportamiento se observó en los sujetos sanos. Estos resultados orientan hacia la posibilidad de que en migraña crónica exista un estado de neuroinflamación persistente. Esto reflejaría un mayor grado de disfunción endotelial en pacientes con dolor crónico y podría incrementar el riesgo vascular. Por otro lado, permitiría ampliar el criterio diagnóstico de migraña, facilitando al médico las evidencias de la enfermedad, evitando el subdiagnóstico de la misma y sus correspondientes consecuencias no solo para el individuo que la padece, sino también para la sociedad donde vive.

ABSTRACT

Migraine is a prevalent disease of the central nervous system that presents with recurrent headache, accompanied by autonomic symptoms and increased sensitivity to stimuli such as light, sounds or movement and is considered a disorder of neurovascular origin associated with a brain state of altered neuronal excitability, capable of activating the trigeminal vascular system in genetically susceptible patients. The diagnosis of this entity is based on defined clinical criteria and is classified as chronic or episodic according to the frequency of presentation, considering the presence of more or less than 15 headache attacks per month, respectively. Chronic migraine has been redefined in recent years as a chronic disease with episodic manifestations whose overall prevalence in the general population is 4 or 5% and comes from 90% of episodic migraines modifying the frequency of presentation and the clinical presentation pattern of pain, calling this nosological entity "transformed migraine". Although at present the mechanism of transformation from episodic to chronic is not exactly defined, various modifiable and non-modifiable risk factors have been established to develop this disorder. In patients with chronic migraine, physiopathological changes have been demonstrated that suggest an alteration of endothelial function with increased vascular risk. Investigations in this regard postulate that in patients with migraine the redox status would be modified not only in the neural tissue but also the vascular. The presence of oxidative stress in patients with migraine, together with cell damage and changes in the bioavailability of nitric oxide, is considered as the main mechanism involved in endothelial dysfunction of the glial vasculature.

Given the prevalence of migraine, we consider it important to incorporate the study of inflammatory and oxidative stress markers, especially in chronic migraine patients to establish a diagnosis for preventive purposes in relation to the migraine itself, avoiding or delaying the onset of pain, and in relation to the increased risk of morbidity and mortality suffered by the migrainous patient due to the greater possibilities of suffering diseases of vascular origin, also facilitating the diagnosis of this disorder. For this reason, we investigated the levels of fibrinogen as an indicator of inflammation and nitric oxide and L-citrulline as oxidative stress markers, as well as the activity of natural antioxidant superoxide dismutase that would reflect the epiinflammatory, oxidation and antioxidant

defense mechanisms in patients with chronic migraine, episodic migraine and healthy subjects. Our study demonstrated the presence of increased levels of plasma fibrinogen in patients with a greater frequency of pain in a significant manner compared to dosed levels in healthy controls and in comparison to patients with episodic migraine. Likewise, the behavior of nitric oxide resulted revealing a decrease in its predominant bioavailability in patients with chronic migraine respect to episodic migraine patients and of both groups in comparison to healthy patients indicating presence of oxidative stress prevalent in migraine and the difference observed between both migraine patient groups suggest that endothelial dysfunction could be considered as a marker of migraine progression, that is to say of migraine transformed from an episodic to a chronic form. The enzymatic activity of superoxide dismutase determined in our study was higher in the groups of chronic migraine and episodic migraine with respect to healthy patients and although the differences between migraineurs and non-migraineurs were not significant, they were between patients with chronic and episodic pain, possibly to reverse the persistent oxidative stress triggered by epiinflammatory mechanisms, stimulating the mechanism of endogenous antioxidant defense that the organism possesses. Based on these findings, we can conclude that patients with chronic migraine present a state of inflammation greater than patients with episodic migraine, similar behavior was observed in healthy subjects. These results point to the possibility that in chronic migraine there is a state of persistent neuroinflammation. This would reflect a greater degree of endothelial dysfunction in patients with chronic pain and could increase vascular risk. On the other hand, it would broaden the diagnostic criteria of migraine, facilitating the doctor's evidence of the disease, avoiding the underdiagnosis of it and its corresponding consequences not only for the individual who suffers it, but also for the society where he lives.

Introducción

Historia de migraña

El dolor de cabeza, como síntoma de varias enfermedades es literalmente tan antiguo como la historia de la humanidad misma. Arnold Friedman, señaló que el dolor de cabeza ha marcado todos los aspectos de la vida humana, ya que "encontró su camino en el mito y la magia, la historia y el canto, el teatro y la teología" (1). Debido a que el factor más común que provoca las crisis de dolor de cabeza es el estrés, la migraña a menudo es considerada como un trastorno de los tiempos modernos, siendo uno de los primeros temas sobre el que se ha escrito hace unos 6000 años (2).

La ocurrencia frecuente de la misma puede ser fácilmente demostrada citando numerosas descripciones de personas comunes y famosas que han sufrido dolores de cabeza, tales como Julio Cesar, San Pablo, Thomas Jefferson y Charles Darwin, entre otros (3). La primera descripción de dolores de cabeza unilaterales acompañados de vómitos y malestar intenso se registró hace 3.500 años en una cortesana de la corte de Faraón, un caso que se encuentra en el papiro de Ebers, donde el trastorno se describe como "enfermedad de la mitad de la cabeza". En el antiguo Egipto, los dioses también padecían dolores de cabeza, tal como relata Horus: "Mi cabeza, mi cabeza" y Thoth: "El lado de mi lado". También se invocaron encantaciones de otras características de migraña, como la anorexia y las náuseas. En épocas de la antigua Grecia fue Hipócrates el que describió diferentes tipos de dolores de cabeza en sus aforismos y afirmó que se trataba de un verdadero desorden y no de una visita de los dioses (4;5).

Mientras que los griegos, según lo evidenciado por el Corpus hipocrático, sabían sobre dolores de cabeza, fue el período greco-romano el que más conocimiento aportó y la primera descripción exacta de la cefalea se ha atribuido a Aretaeus de Cappadocia (30-90 d.C). Él reportó tres tipos diferentes de dolor de cabeza: *Cefalalgia*, leve, infrecuente, de varios días de duración; una *cefalea de tensión* por contracción muscular, que dura más tiempo, de mayor severidad, difícil de tratar y probablemente debido a una causa estructural; y *heterocrania*, una cefalea paroxismal en un lado de la cabeza, a menudo acompañada de náuseas, vómitos, fotofobia, síntomas oculares, sudoración y cambios

perceptivos de fragancias, es decir lo que hoy se definiría como **migraña**. Sobre esta forma de dolor, *heterocrania*, relataba que si comenzaba al anochecer, terminaba al mediodía del día siguiente, y si comenzaba al mediodía, terminaba al anochecer y expresaba "Es raro que el ataque dure más tiempo".

Los ataques, por lo tanto, duran entre 6 y 24 horas, sobre la localización del dolor de cabeza, escribió que podía ser de un lado, frontal o vertical y cambiar durante el mismo día, y "Cuando el dolor se localiza, se llama *heterocrania*".

Celsus (25 aC a 50 dC) fue el primero en postular que migraña era un trastorno no fatal de por vida, que había factores desencadenantes y también enfatizó que el dolor de cabeza podría ser localizado o generalizado. (2).

En su *Historia Naturalis*, Cayo Plinio Secundo (23-79 dC.), también conocido como Plinio el Viejo, cita opciones curativas para dolores de cabeza tales como manzanilla y la más extrema, sugirió atar la soga de un verdugo alrededor de la cabeza, raspando el musgo de la cabeza de una estatua y colgando del cuello con una cuerda roja o colocando una guirnalda en la cabeza de la víctima (5). El médico romano Claudius Galen, conocido como Galen (129-199 A.D.), médico imperial de Marco Aurelio, también estudió los dolores de cabeza. Escribió: "¡Cuán constantemente vemos la cabeza agredida de dolor cuando la bilis amarilla está contenida en el estómago: así como el dolor cesa cuando la bilis ha sido vomitada!" (6). Galen fue también el primero en introducir el término hemicrania, una palabra griega compuesta: hemi- kranion, que significa medio cráneo, definiéndola como "un trastorno doloroso que afecta aproximadamente a la mitad de la cabeza, ya sea el lado derecho o izquierdo y que se extiende a lo largo de la sutura longitudinal .. ". Galen atribuyó la migraña al excesivo "frío" y consideró que la cualidad de dolor "palpitante" era causada por pulsación arterial, mientras que el dolor de nervios y tendones causaba la cefalea (7). Soranus de Ephesus (98-138 a.C.), médico griego formado en la Escuela de Medicina de Alejandría y que practicaba la medicina en Roma, también se ocupó de los dolores de cabeza y en registrar importantes notas sobre la migraña, especialmente sobre las manifestaciones visuales que acompañaban al dolor (8).

Durante la Edad Media y era bizantina, Alexander de Tralles (525-605 dC) médico griego que ejercía la medicina en Roma, discutió sobre cefalalgia, cefalea y hemicrania,

principalmente adhiriéndose a la filosofía galénica de la era antigua (9). Varios autores como Oribasius (320–400 A.D.), Aetius Amidenus (520–575 A.D.) y Paulus Aeginita (625–690 A.D.) describieron cefaleas en racimos, migrañas y dolores de cabeza traumáticos. Sin embargo, todos los doctores de la era bizantina antes mencionados, se refirieron extensamente a las obras de Galeno, Hipócrates y Aretaeus sin generar adelantos significativos en el conocimiento médico del dolor de cabeza (10).

La alemana Hildegard, abadesa de Bingen (1098- 1180 d.C.), también conocida como "Sybil del Rin", fue capaz de escribir y dibujar detalles de visiones místicas (11), "Vi una gran estrella más espléndida y bella y con ella una multitud excesiva de chispas que, con la estrella, siguió hacia el sur. ... y de repente todos fueron aniquilados, convirtiéndose en carbones negros ... La luz que veo no está localizada, pero es más brillante que el sol, ni puedo examinar su altura, longitud o amplitud, y lo denominé "la nube de la luz viviente ...", pero a veces veo dentro de esta luz otra luz ... todas estas cosas no las veo con los ojos externos ... sino dentro de mi espíritu, con los ojos abiertos. "Esas" visiones "se atribuyen ahora al efecto de una crisis migrañosa (9). Algunos tratamientos para los dolores de cabeza en la edad media incluyeron varias mezclas de hierbas y curas místicas, otros como el uso de cataplasmas como tratamiento de aplicación tópica, empapados de fármacos aplicados a la cabeza y soluciones de opio y vinagre. Debido a su capacidad de abrir los poros de la piel, los doctores utilizaban el vinagre en combinación con el opio para permitir la absorción rápida (12).

Durante los siglos 17 y 18 se escribieron múltiples textos con observaciones médicas. Un famoso médico inglés y cofundador de la Royal Society, Thomas Willis (1621-1675), introdujo el término «neurología» en 1672. Distinguió tres formas de cefalea habitual: continua, intermitente e intermitente con ataques vagos e inciertos. También describió en detalle los síntomas de migraña y se refirió a las múltiples causas de las crisis migrañosas, incluyendo la herencia, cambios de la estación, estados atmosféricos y la dieta. Su descripción con respecto a los síntomas premonitorios antes de un dolor de cabeza son sorprendentes (9).

Willis incorporó por primera vez la teoría vascular de cefalea sugiriendo que el dolor de cabeza tipo "migraña", estaba causado por la dilatación de los vasos sanguíneos en la cabeza, una teoría asombrosamente precisa que no fue científicamente confirmada hasta los

años 1940 por el Dr. Harold Wolff, quién mostró evidencia real de vasodilatación en el ataque de migraña y disminución de la pulsación arterial tras la utilización de ergotamina. Publicó su obra “Headaches and other head pain” que fue referencia obligada de todos los trabajos científicos sobre cefaleas y contribuyó a la primera clasificación sobre el dolor de cabeza en 1956, describiendo las estructuras anatómicas realmente eran las sensibles al dolor (13) (14).

Por otra parte, Thomas Willis mencionó la participación de los extremos periféricos de los nervios como parte de la fisiopatología migrañosa (13). El famoso médico y abuelo de Charles Darwin, Erasmus Darwin (1731-1802 d.C.), creía que los dolores de cabeza eran causados exclusivamente por vasodilatación, la creencia de Darwin coincidió con Willis que propuso la teoría del tratamiento por centrifugación. Willis creyó que hacer girar al paciente en una centrífuga podría forzar a la sangre a circular de la cabeza a los pies (15).

Edward Liveing (1832-1919 A.D.) publicó el primer tratado importante sobre dolores de cabeza tipo migraña: “On Megrin, Sick-headache, and Some Allied Disorders: *Contribución a la patología de las tormentas nerviosas*”. Su libro es considerado un hito en la investigación de dolores de cabeza y migraña. En el quinto capítulo de su libro, Liveing formula su teoría de las "tormentas del nervio" que, según su creencia, sería la causa de las crisis jaquecosas. Al diferenciarse de las teorías precedentes de Willis y Darwin, Liveing también relaciono a epilepsia con migrañas y creyó que ambas enfermedades eran causadas por descargas bioeléctricas del sistema nervioso central (16).

En el año 1925 en Suiza se indicó tartrato de ergotamina en el tratamiento de migraña aguda y Rothlin fue quien trató exitosamente 2 pacientes con la administración subcutánea en 1926. También en 1926 Maier utilizó preventivamente la ergotamina como preventivo de migrañas, el uso terapéutico del ergot fue documentado en 1582 cuando A. Lonicer lo usó como auxiliar para estimular el útero en un parto prolongado. La ergotamina se obtiene del hongo *Claviceps purpúrea*, que crece en granos, especialmente de centeno, donde forma un denso tejido endurecido con forma de prominencia semejante a un espolón, pues la palabra ergot deriva del francés antiguo y podría traducirse como «espolón de gallo» (17)

Fue en 1987 cuando el Dr. Moskowitz desarrolló un modelo animal que permitió estudiar lo que se conoce como «inflamación neurógena» (18). Este modelo experimental demostró

la activa participación del sistema trigémino vascular en cefaleas primarias, particularmente migrañas.

Migraña en el Siglo 21

La migraña es una enfermedad del sistema nervioso central, que se presenta con cefalea recurrente, en general pulsátil, acompañada por síntomas autonómicos y aumento de la sensibilidad a estímulos como luz, sonidos o movimientos (19). Es un trastorno de origen neurovascular asociado a un estado cerebral de excitabilidad neuronal alterada, capaz de activar el sistema trigeminovascular en pacientes genéticamente susceptibles (20). Si bien se han descrito varias formas o subtipos, las formas clínicas ampliamente estudiadas son migraña sin aura y migraña con aura. Las auras se definen como fenómenos neurológicos transitorios, caracterizadas por síntomas visuales como manchas de luz, líneas en zigzag o visión borrosa, síntomas sensoriales del tipo hormigueo y parestesias o trastornos del lenguaje y se expresan en un 20-30% de las personas con migraña (21). Se ha redefinido a migraña en los últimos años como una enfermedad crónica con manifestaciones episódicas (22).

Existe una gran variabilidad en cuanto a la presentación clínica de migraña, los ataques de dolor varían tanto en la intensidad como en los síntomas asociados. Fotofobia, fonofobia, náuseas, vómitos, osmofobia y sensibilidad al movimiento se producen en varias combinaciones. Los ataques de migraña son provocados por factores que varían de persona a persona y pueden incluir ciertos alimentos, factores ambientales como estrés, aromas, cambios climáticos o sonidos, abstinencia de alcohol o cafeína o fluctuaciones hormonales describiéndose inclusive un tipo de migraña asociada al ciclo menstrual. Es importante diferenciar la migraña episódica (ME), que por definición los dolores de cabeza se producen menos de 15 días al mes de la migraña crónica (MC), que se caracteriza por dolores de cabeza presentes 15 o más días al mes durante al menos 3 meses y los dolores de cabeza deben tener las características migrañosas en al menos 8 crisis al mes. Esta distinción es importante porque MC se asocia con una carga personal y social sustancialmente mayor, comorbilidades más frecuentes y puede estar asociada con anomalías cerebrales persistentes y quizás progresivas (23).

Epidemiología de migraña

La prevalencia en la población general es del 12% con predominio del sexo femenino, tal como indican los datos de prevalencia mundial que migraña es dos o tres veces más frecuente en mujeres que en hombres, presentándose en ambos sexos entre los 30 a 39 años (Figura 1) (24).

Además, la migraña es un trastorno fluctuante con periodos de remisión intercalados por recaídas, siendo los hombres los que tienen más probabilidades de presentar episodios de remisión de mayor duración que las mujeres (25). Los dolores recurrentes de cabeza generan un impacto global en quienes lo padecen, generando costos directos e indirectos; limitando incluso la actividad diaria debido a la severidad del dolor y a los signos o síntomas asociados a las crisis dolorosas (26).

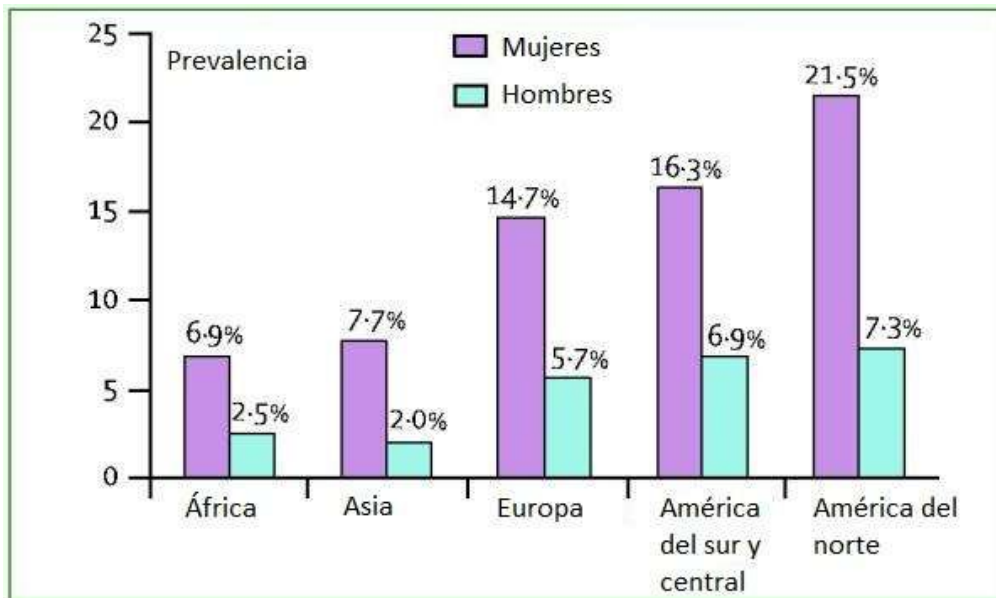


Figura 1. Prevalencia de migraña en hombres y mujeres (Global Burden of Disease Study, 2015).

Esta entidad nosológica se considera la tercera enfermedad de mayor prevalencia del mundo, la cuarta causa de años vividos con discapacidad en mujeres y la octava para los hombres (Figura 2) (25). Estudios epidemiológicos han demostrado que la migraña es una comorbilidad asociada a otras enfermedades tales como patologías vasculares, asma, alergias, epilepsia, síndrome de piernas inquietas y otros trastornos crónicos dolorosos y psiquiátricos (24).

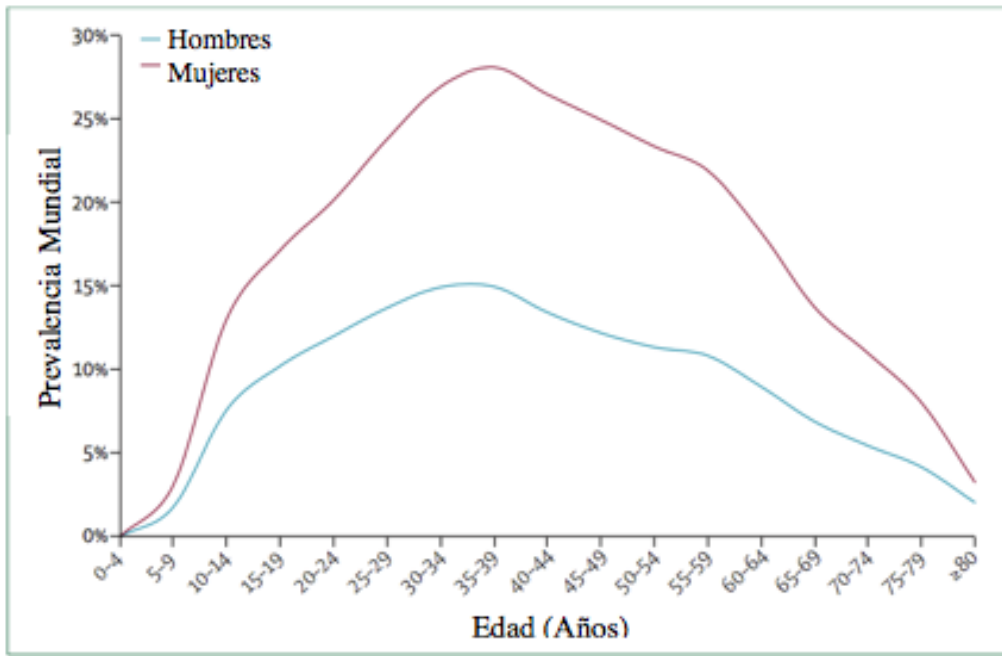


Figura 2. Prevalencia global de migraña estandarizada por edad y sexo. Prevalencia expresada como un porcentaje de la población. Datos del estudio Global Burden of Disease Study 2015 (GBD 2015). Las mujeres con migraña expresan mayor número de patologías asociadas descriptas anteriormente con respecto a los hombres (11 vs 5) (27). La alta prevalencia demostrada en mujeres con respecto a hombres durante los años reproductivos se debería a los efectos diferenciales funcionales de las hormonas sexuales femeninas y masculinas (Figura 3).

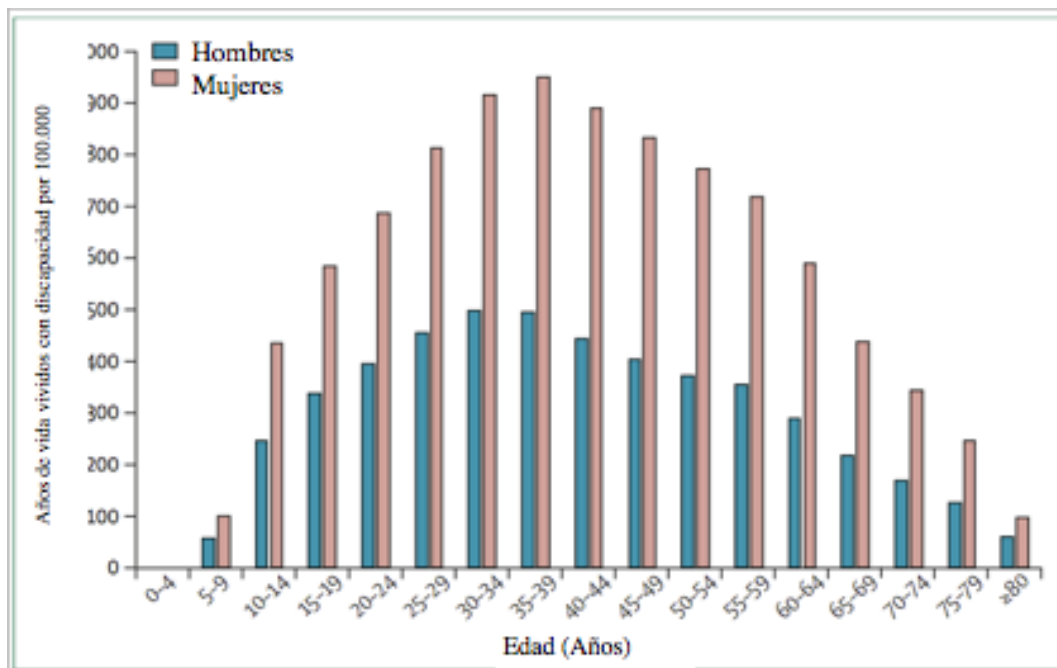


Figura 3. Datos globales de años de vida con discapacidad (AVD) de migraña en hombres y mujeres. Estudio Global Burden of Disease 2015 (GBD 2015).

También se ha demostrado mediante los estudios funcionales de Resonancia Magnética Nuclear funcional (RMNf) que indican que el cerebro muestra diferencias estructurales y funcionales entre hombres y mujeres con migraña durante los años reproductivos, en comparación con controles sanos. Existen teorías que sugieren que las posibles razones de los cambios observados incluyen diferencias en respuestas al estrés intermitente: ataques de migraña, efectos diferenciales de hormonas gonadales: testosterona versus estradiol o progesterona sobre la función hipocámpal y efectos diferenciales de los tratamientos basados en uso de triptanes sobre disponibilidad y respuesta de los neurotransmisores (26). Otra posible explicación sobre diferencias de prevalencia entre sexo masculino y femenino es que las mujeres tienen una mayor predisposición como consecuencia de factores genéticos subyacentes. Se ha sugerido que la migraña podría ser una condición autosómica dominante en mujeres y autosómica recesiva en hombres o transmitida por un factor heredado de la maternidad, portado por el ADN mitocondrial (29).

Diagnostico de Migraña

Fundamentalmente se basa en conceptos clínicos que constituyen los criterios diagnósticos tal como se muestran en la (Figura 4) como Cefalea recurrente con episodios de 4-72 horas de duración.

- A. Al menos 5 (cinco) crisis que cumplen los criterios B-C.
- B. Episodios de cefalea de entre 4 y 72 horas de duración (no tratados o tratados sin éxito).
- C. La cefalea presenta al menos 2 (dos) de las siguientes 4 (cuatro) características:
 - 1. Localización unilateral.
 - 2. Caracter pulsátil.
 - 3. Dolor de intensidad moderada o severa.
 - 4. Empeorada o desencadenada por actividad física habitual (por ej. Subir escaleras, andar, etc.).
- D. Al menos 1 (uno) de los siguientes durante la cefalea:
 - 1. Náuseas y/o vómitos.
 - 2. Fotofobia y sonofobia
- E. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la ICHD-III.

Figura 4. Criterios diagnóstico de migraña. III Edición de la Clasificación Internacional de Cefaleas - ICHD-3 (2018).

Las características típicas del dolor como localización unilateral, carácter pulsátil, intensidad moderada o severa, empeora con actividad física y asociación con náuseas o fotofobia y fonofobia (26), existiendo evidencias de hallazgos en estudios funcionales experimentales (RMNf), que podrían estar relacionados con la presencia de migraña (30). Sin embargo, este método complementario de neuroimágenes no constituye un estudio de rutina en pacientes migrañosos en la práctica clínica, pues migraña presenta criterios diagnóstico clínicos bien definidos, y la neuroimagen no aportaría ningún beneficio a su diagnóstico (31). Aún en la actualidad tampoco existen estudios neurofisiológicos o indicadores bioquímicos que pudiesen reflejar la presencia actual o próxima de la enfermedad, permitiendo así la implementación de medidas preventivas adecuadas. Si bien la definición de la enfermedad es relativamente clara, la presentación no siempre es homogénea ya que esta patología puede presentarse con una amplia variedad de subtipos, comorbilidades y con pronóstico, evolución y tratamientos variables con respuestas inconstantes en los diferentes pacientes (32). La respuesta a triptanes o ergotamina no es un criterio diagnóstico de migraña; los dolores de cabeza secundarios atribuibles a hemorragia subaracnoidea, meningitis o epilepsia, entre otros trastornos, pueden responder a este tipo de analgésicos también.

Un abordaje estructurado para el diagnóstico de migraña requiere identificar y excluir la cefalea secundaria (Figura 5). Si el paciente tiene una cefalea de origen primario, el médico identifica uno de los dos síndromes de cefalea en función de la frecuencia de los ataques (33). Los trastornos secundarios que originarían una cefalea se identifican en función de la presencia de “signos de alarma” o “banderas rojas”, tales como aparición repentina de dolor de cabeza: “cefalea súbita o en estallido”, edad de inicio posterior a los 50 años, presencia de fiebre y/o rigidez en el cuello. Si hay signos de alarma, se indica una evaluación diagnóstica específica para confirmar o excluir los diagnósticos secundarios sugeridos. Los signos de comodidad incluyen: una larga duración de los dolores de cabeza con características similares, antecedentes familiares de migraña y exacerbación del dolor durante el periodo menstrual. En ausencia de signos de alarma, los “signos de comodidad”

ayudan al clínico a valorar que el paciente está cursando un dolor de cabeza de origen primario.

Por otro lado, diferenciar entre migraña crónica y migraña episódica es sumamente relevante. La Clasificación Internacional de Cefaleas ofreció su primera definición operativa para MC en 2004, considerándola una complicación de la migraña. Los criterios originales requerían la presencia de migraña sin aura en 15 o más días, mensuales y durante los últimos 3 meses en ausencia de uso excesivo de medicación.

Estos criterios restrictivos fueron revisados 2 años más tarde por el Comité de Clasificación de Cefaleas (34), estableciendo como pauta presencia de dolor de cabeza por más de 15 días por mes durante más de 3 meses y migraña, en al menos 8 de estos días de dolor de cabeza mensuales y sin abuso de medicación analgésica. Los criterios diagnósticos de la Clasificación internacional de cefalea más recientes revisaron los criterios de diagnóstico para MC. Actualmente, los criterios requieren presencia de dolor de cabeza durante más de 15 días por mes y por más de 3 meses, con características de dolor tipo migraña en al menos 8 días por mes (26), tal como se muestra en la Figura 4.

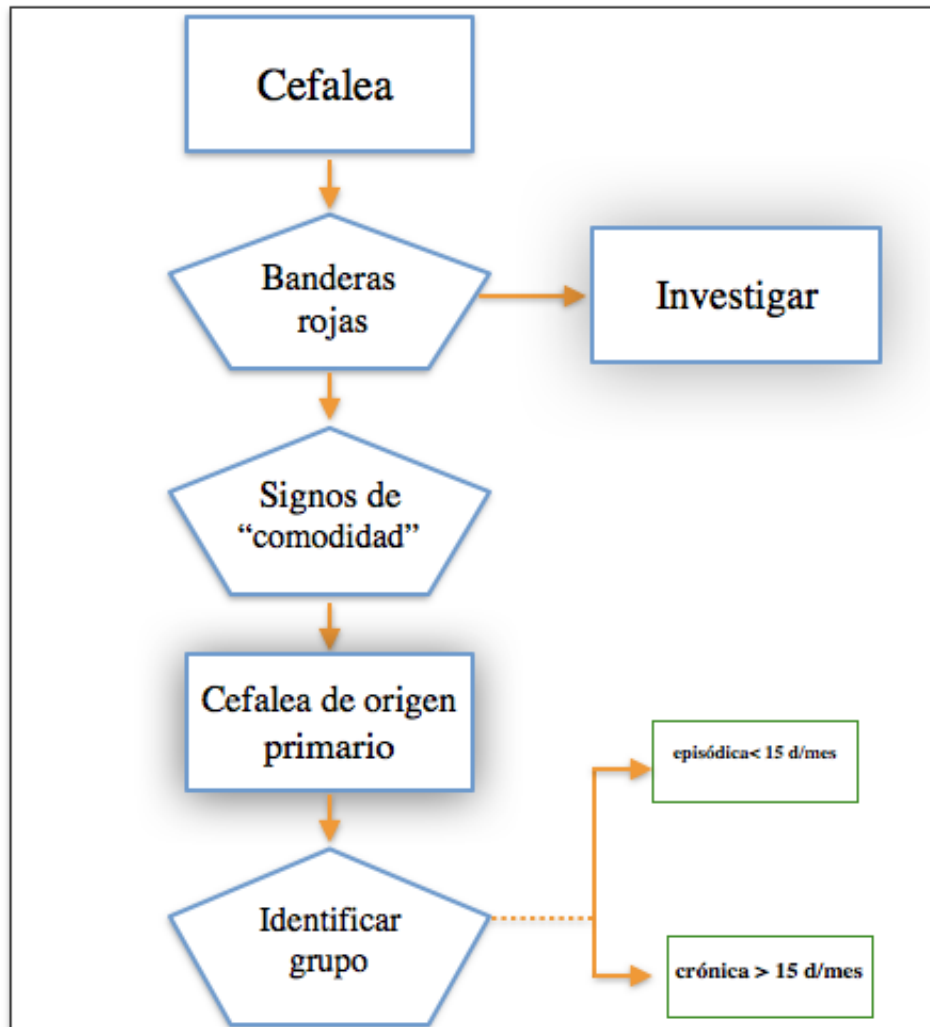


Figura 5. Algoritmo de abordaje diagnóstico de migraña.

Migraña y genética

La migraña tiene un fuerte componente genético, los estudios basados en familias mostraron que el riesgo familiar de migraña se incrementa, la contribución de factores genéticos en la migraña también fue evidente en los estudios de gemelos que mostraron una concordancia dos veces más alta en monocigóticos versus gemelos dicigóticos (35).

Aproximadamente el 70% de pacientes con migraña tienen un pariente de primer grado con antecedentes y el riesgo se incrementa 4 veces en familiares de personas que tienen migraña con aura (36). La migraña con o sin aura generalmente muestra un patrón de herencia multifactorial, pero la naturaleza específica por influencia genética no ha sido

completamente investigado. Ciertos síndromes poco frecuentes asociados con migraña como característica clínica generalmente muestran un patrón de herencia autosómico dominante (37). Sin embargo, recientes estudios de asociación en todo el genoma han sugerido 4 regiones en las que polimorfismos de un solo nucleótido influyen en el riesgo de desarrollar migraña (38). La migraña hemipléjica familiar (MHF) es una presentación poco usual de migraña con aura que es precedida o seguida por hemiplejía, que típicamente se resuelve en 30 minutos. La MHF puede estar asociada con ataxia cerebelosa, que también está relacionada con el locus 19p. La evidencia sugiere que el locus 19p para MHF también puede estar involucrado en pacientes con otras formas de migraña. Hasta la fecha, se han identificado tres genes que son causantes de MHF (39). Los genes de MHF (CACNA1A) (MHF), ATP1A2 (MHF) y SCN1A (MHF), todos codifican proteínas que afectan el transporte de iones en cerebro (40). Se proponen estos últimos 3 grupos de genes relacionados con los mecanismos generadores de migrañas. Un grupo de genes relacionado con regulación de canales, síntesis o liberación de neuropéptidos y vías serotoninérgicas o dopaminérgicas, otros con relación a regulación vascular y finalmente un tercer grupo relacionado con estrógenos, progesterona y sus receptores (41). En la actualidad, tiene particular importancia la relación de migraña con aura y el gen metileno tetrahidrofolato reductasa (MTHFR) como determinante de la predisposición a padecer migrañas. También, los factores precipitantes pueden ser exógenos, tales como alimentos, estímulos sensoriales, cambios atmosféricos y endógenos como desórdenes de sueño, ayuno, estrés y se asocian con la predisposición genética determinante de la enfermedad (43).

Migraña y comorbilidades

Otro aspecto importante en migraña son las comorbilidades, que pueden ser enfermedades neurológicas de diferentes fisiopatogénias y diversos niveles de afectación, tales como epilepsia, enfermedades de afectación vascular como accidente cerebrovascular y enfermedades mitocondriales como el síndrome de CADASIL (Arteriopatía Cerebral Autosómica Dominante con Infartos Subcorticales y Leucoencefalopatía) de origen genético; patologías cardiovasculares como infarto agudo de miocardio y enfermedad vascular periférica y desórdenes psiquiátricos de diversa índole tales como ansiedad y

depresión. Estos últimos han sido objeto de debate durante décadas, dado que factores emocionales podrían representar el desencadenante común de muchos dolores de cabeza, tanto como expresión psicológica o fisiológica de ansiedad que acompaña a la cefalea (43). Además, estos síntomas ansiogénos están fuertemente relacionados con el pronóstico, tratamiento y resultados clínicos de la enfermedad dolorosa (44). Hay evidencias en publicaciones científicas que han demostrado que los circuitos neuronales responsables de fenómenos cognitivo-afectivos están íntimamente interconectados con el sistema de circuitos responsables del dolor de cabeza. Múltiples regiones cerebrales procesan diferentes aspectos de mensajes dolorosos (45), reflejando estos eventos derivados de una compleja red que plantea la existencia de circuitos formados por diversas estructuras neurales superiores cuya función concertada genera una “neurofirma”, un patrón de actividad nerviosa característico de cada individuo, resultante de interacción del substrato genético-biológico neurológico, denominado *neuromatrix* o *red neural*, y los estímulos externos que la activan (46;47). Numerosas regiones asociadas con el procesamiento del dolor también están involucrados con otros fenómenos psicológicos: emociones, estrés y atención; esta última definida como un proceso cognitivo que permite centrarse y concentrarse selectivamente en un aspecto del entorno sin tener en cuenta el resto. Por lo tanto, la modulación del dolor por factores psicológicos podría ocurrir a través de estos circuitos compartidos, alterando la señal de dolor en el cerebro (48).

Los trastornos del estado de ánimo y de ansiedad son aproximadamente de dos a diez veces más frecuente en pacientes con migraña respecto a la población general y más del 25% de estos pacientes con migraña cumplen los criterios para trastornos del estado de ánimo y trastornos de ansiedad (49). La migraña también se ha relacionado con trastornos de personalidad y estrés postraumático como resultado de exposición a violencia familiar, historia de maltrato infantil, abuso sexual, negligencia en relaciones interpersonales (50). Además, el abuso y el mal uso de sustancias han demostrado ser más frecuentes entre los pacientes con migraña cuando concomitantemente se asocian con trastorno de estrés postraumático o depresión (51). Los pacientes migrañosos tienen entre 2 a 4 veces mayor posibilidad de padecer depresión, en relación a la población general. De la misma manera, los sentimientos de ansiedad y estrés, son los desencadenantes más comunes de dolores de cabeza y estos pacientes son más ansiosos que personas sin dolor (52).

Con respecto a enfermedades de causa neurológica, estudios epidemiológicos han revelado que migraña y epilepsia son trastornos comunes y comórbidos. *Migralepsia* fue un término utilizado por primera vez por William Lennox para describir un síndrome de migraña con aura, donde la crisis de migraña es inmediatamente seguida por una crisis epiléptica; lo cual da lugar a la sospecha de que el primer trastorno desencadena el segundo. Inversamente, también podría pensarse que la epilepsia del lóbulo occipital se puede asociar con dolor de cabeza intratable, con o sin fenómenos visuales centelleantes. (53; 54)

La clasificación internacional de trastornos de cefalea incluye el diagnóstico de migraña con aura la cual desencadena convulsiones que se describe como una convulsión que ocurre dentro de la primera hora desde el inicio de la migraña. Ambos son trastornos en donde los gradientes transmembrana eléctricos juegan un relevante papel en la fisiopatología y las manifestaciones clínicas. Por esta razón, diferentes mutaciones en el canal iónico y los genes del receptor neurotransmisor pueden producir síndromes solapantes de epilepsia y migraña. Esto es particularmente evidente en migraña hemipléjica familiar, los medicamentos que tratan ambos trastornos también ayudan a dilucidar sobre sus características y diferencias subyacentes. Los dolores de cabeza posteriores a una convulsión pueden tener mecanismos comunes con migraña, objetivados pues ambas entidades nosológicas responden al tratamiento con sumatriptán (55). Los trastornos de sueño son frecuentemente señalados como gatillos de crisis de dolor en alrededor del 50% de quienes padecen cefalea (56), así como estarían asociados a la transformación crónica de migraña (57), siendo la relación más precisa y frecuente en Migraña Crónica que en dolores de cabeza episódicos (58). La interrupción del sueño es probablemente un factor clave en la tendencia de transformar el dolor de cabeza en crónico, pero el mecanismo que lo induce es aún desconocido. Se plantean hipótesis acerca de que los trastornos del sueño modularían el procesamiento del dolor en el sistema trigémino vascular. Otra posible causa es una disfunción neural central en migrañosos que llevaría a un desequilibrio en la regulación del ciclo sueño-vigilia (59). El insomnio es el trastorno de sueño más frecuentemente observado en pacientes con migraña, caracterizado por dificultad para conciliar el sueño, permanecer dormido, despertares frecuentes o sueño no reparador y conduce a deterioro de destrezas funcionales y psicológicas (60).

El Síndrome de Apnea-Hipopnea Obstructiva del Sueño (SAHOS) y el Síndrome de Piernas Inquietas son patologías del sueño asociadas al dolor de cabeza. La cefalea crónica diaria y la cefalea matutina, son manifestaciones que sugieren similar comportamiento en estos desordenes del sueño (61).

Fisiopatología de la migraña

En las últimas dos décadas, el conocimiento sobre la biología de la migraña ha avanzado considerablemente, debido a una serie de estudios científicos básicos, clínicos y neuroimágenes que han demostrado cómo las modificaciones vasculares, que inicialmente se postulaban como sustrato fisiopatológico del dolor migrañoso, no son excluyentes para explicar la patología migrañosa (62). En la actualidad, además de la teoría vascular, se ha asociado a modificaciones neuronales que involucran el sistema nervioso central o periférico o ambos. Debido a estos avances, es evidente que los desencadenantes de migraña son multifactoriales, teniendo en cuenta la variedad de fases superpuestas que generan las crisis migrañosas.

Las últimas actualizaciones respecto a la fisiopatogenia postulan estudiarla como un trastorno complejo de la red cerebral con una fuerte base genética que involucra múltiples regiones corticales, subcorticales y del tallo cerebral para explicar el dolor y la gran variedad de síntomas que caracterizan el ataque migrañoso y no debe considerarse simplemente como la neurofisiología de estas vías del dolor. Por otra parte, se deben considerar a las redes neuronales complejas en relación con factores homeostáticos alterados debido a estrés, insomnio, hipoglucemias, determinados tipos de luces y ruidos, alimentos y alcohol específicos y cambios hormonales endógenos y exógenos, que interactúan entre sí para influir en el procesamiento del dolor produciendo la complejidad de síntomas neurológicos presentes en personas con migraña. Estos factores que alteran la homeostasis cerebral tienen una gran influencia a nivel del cerebro del paciente migrañoso y la forma en que procesa la información sensorial. A veces, estos factores estresantes pueden provocar un ataque de migraña y si se pudiese eliminarlos o prevenirlos podrían aliviar los síntomas migrañosos (63).

La crisis de migraña se puede dividir en fases en función de su relación temporal con el dolor de cabeza: la fase premonitoria, que precede al dolor de cabeza, la fase del aura en el caso de migraña con aura, que inmediatamente precede o acompaña al dolor de cabeza, la fase del dolor de cabeza y por último la fase postdrómica, momento de la resolución del dolor de cabeza (Figura 6) (64).

El sistema vascular trigeminal es un rico plexo de fibras nerviosas nociceptivas que se originan en el ganglio trigeminal (TG) que inervan los vasos piales, aracnoideos y dures, incluyendo el seno sagital superior y la arteria meníngea media, así como arterias cerebrales grandes (65; 66;67).

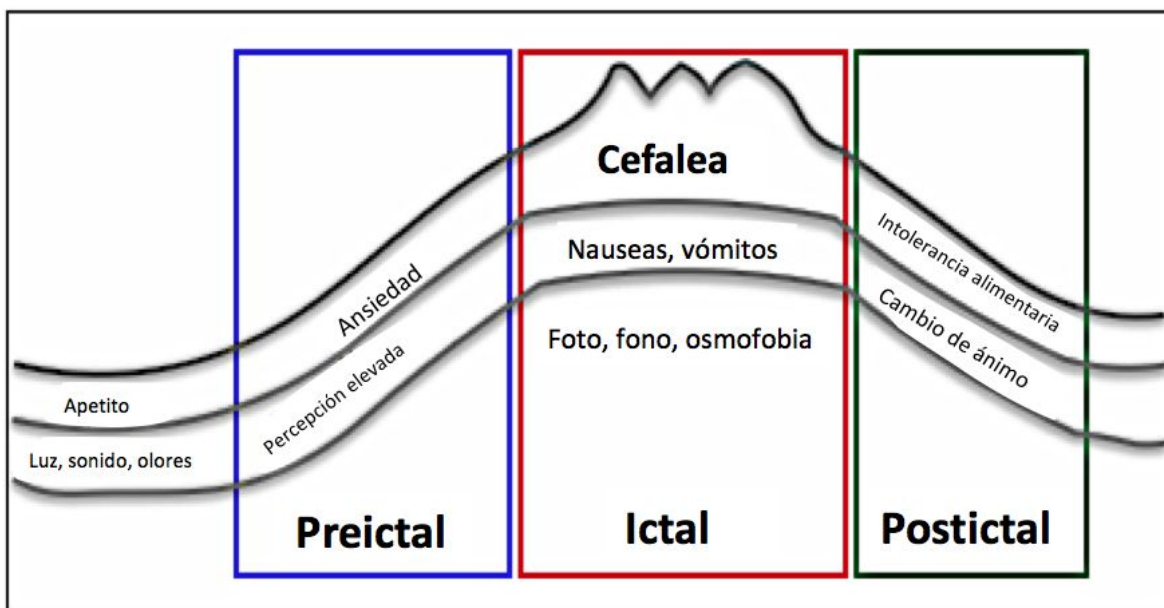


Figura 6. Fases de la migraña y síntomas asociados. Extraído de Brain.

Este complejo sistema como se muestra en la Figura 7 es uno de los sitios anatómicos clave en el sustrato fisiopatológico de migraña.

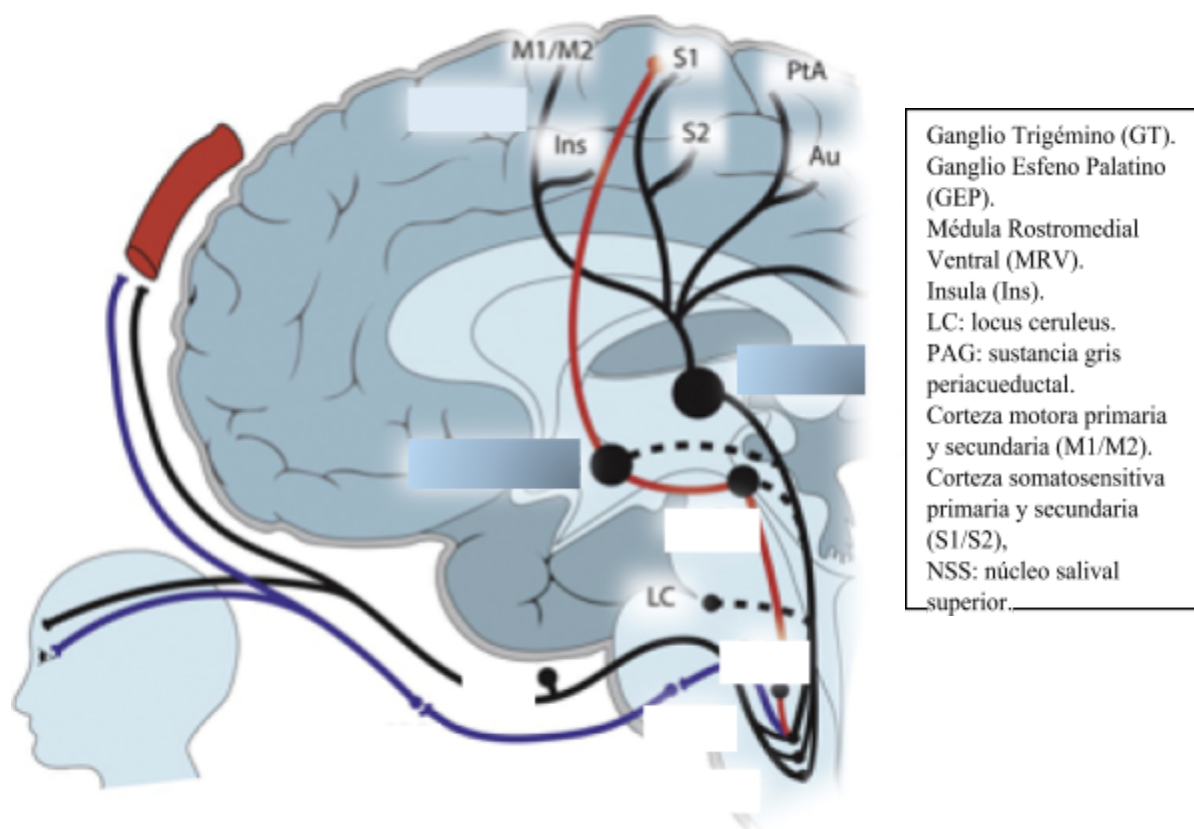


Figura 7. Extraído de *Pharmacology & Therapeutics* 172, 151–170; 2017.

Anatómicamente está formado por axones periféricos del ganglio trigeminal que llegan a meninges y arterias intracraneales y convergen centralmente en el complejo trigeminocervical liberando, entre otros transmisores, el péptido relacionado con el gen de calcitonina (CGRP) (68). A este péptido se lo postula, al igual que sustancia P, neuroquinina A y péptido activador de adenilato ciclasa pituitaria (PAACP) se liberan tras la estimulación del nervio trigémino que causa vasodilatación de vasos duros y piales (69;70;71;72).

Las proyecciones centrales de las fibras aferentes primarias nociceptivas duros A δ y C ingresan en la médula caudal del tronco encefálico, a través del tracto trigémino, terminando predominantemente en las láminas superficiales I y II, así como en las láminas más profundas V-VI del núcleo espinal del trigémino caudalis, y en la médula espinal cervical superior a nivel de C1 y C2 (73).

Estas neuronas dural-nociceptivas convergen en neuronas trigeminales que reciben aferencias nerviosas adicionales de piel y músculos faciales, incluido el nervio occipital mayor (74; 75). Estos datos sugieren que el núcleo trigeminal se extiende más allá de su límite caudalis al cuerno dorsal de región cervical superior en un recorrido continuo funcional que incluye la extensión cervical, conocida en conjunto como complejo trigeminocervical (CTC).

El CTC constituido por el núcleo caudal del trigémino junto con el asta dorsal de los segmentos C1-C2 de médula espinal, se activa conduciendo a la cascada de eventos que se expresan como dolor migrañoso debido a su conexión directa con centros clave del cerebro, como los núcleos diencefálico y del tronco del encéfalo (76;77). Algunos estudios de observación clínica (78) así como de RMNf, han sugerido un papel de las regiones del tallo cerebral, como la sustancia gris periaductal (SGP) y la protuberancia dorsolateral (PDL), en los ataques de migraña definiéndolo como el "generador de migraña" (79). Además, una serie de experimentos de laboratorio han propuesto que el tallo cerebral podría actuar como un generador de cambios en la actividad cortical durante la migraña (80;81). En la actualidad, la validez de esta teoría del generador del tallo cerebral es ampliamente debatida, aunque el papel de los núcleos relevantes del tronco encefálico, tales como núcleo dorsal del raje, núcleo del locus ceruleus, entre otros en la modulación de la transmisión trigeminovascular del dolor y las respuestas autonómicas en la migraña está bien establecido. Sumado a esto, existe fuerte evidencia que ha demostrado que fármacos antimigrañosos tales como triptanes, derivados del cornezuelo (ergotamina) y los nuevos antagonistas del receptor Péptido Relacionado con el Gen de la Calcitonina pueden modular específicamente la actividad en CTC, siendo la probable explicación del efecto abortivo de la crisis de dolor en migraña (82). La activación del sistema trigeminovascular (STV) tiene dos consecuencias fundamentales: por un lado, generación de inflamación neurogénica mediante la liberación en terminales trigeminales tipo C de neuropéptidos tales como la sustancia P, PRGC y la neurokinina, perpetuando la inflamación neurogénica y la vasodilatación de arterias leptomeníngicas, siendo estos fenómenos los últimos responsables del dolor migrañoso propiamente dicho. La inflamación neurógena, descrita por Moskowitz, consiste en una vasodilatación con activación del endotelio vascular con formación de microvellosidades y vacuolas, aumento en extravasación de proteínas

plasmáticas, incremento en agregación plaquetaria, desgranulación de mastocitos, liberación de serotonina y activación de respuesta inmunitaria local. Por otra parte, la transmisión de la información nociceptiva hacia el núcleo caudal del trigémino alcanza el tronco cerebral haciendo sinapsis en el núcleo de este par craneal, emergiendo fibras hacia el tálamo dirigiéndose a la corteza cerebral donde el estímulo nociceptivo se registra (83).

La evidencia anatómico-funcional muestra que el hipotálamo tiene conexiones directas e indirectas con el tálamo, neuronas trigeminovasculares, núcleos simpáticos y parasimpáticos del tronco del encéfalo, expresando su participación en la modulación nociceptiva y autonómica en pacientes con migraña (84). Estudios recientes demostraron que la participación hipotalámica, dependiendo del estado del ciclo de migraña: fase preictal, ictal o postictal, genera un acoplamiento funcional alterado con núcleos trigémino espinales y la región de protuberancia rostral dorsal. Específicamente, el hipotálamo es significativamente activo en las 24 horas previas al inicio del dolor migrañoso y registra mayor acoplamiento funcional con los núcleos del trigémino espinal, mientras que durante el estado ictal, el hipotálamo está acoplado funcionalmente con el sector dorsal de protuberancia rostral, un área que previamente describimos como “generador de migraña”. Sin embargo, desde la perspectiva biológica sería más importante estudiar si tales activaciones específicas de las distintas fases de migrañas tienen alguna consecuencia funcional y explorar posibles relaciones entre estas áreas. Por lo tanto, es muy interesante conocer la actividad hipotalámica que no solo participa en la fase preictal, donde se relaciona con un fuerte acoplamiento funcional a nivel de los núcleos del trigémino, fenómeno que no ha sido observado en otras fases de esta patología dolorosa. Estos datos recientes sugieren que el hipotálamo sería el principal generador de ataques de migraña debido a interacciones específicas con áreas definidas en el tallo cerebral superior e inferior y podría alterar los niveles de actividad de regiones clave en la fisiopatología de migraña.

Otra área anatómica involucrada es el tálamo, estación de relevo de estímulos intero y exteroceptivos, transmisora nociceptiva, donde las aferencias de duramadre y regiones cutáneas se transmiten a través de neuronas trigeminovasculares de segundo orden. Es un área central para procesar e integrar estímulos del dolor y su conexión con numerosas áreas corticales tales como las regiones somatosensorial, motora, visual, auditiva, olfativa y límbica, pudiendo estas interconexiones explicar en parte la complejidad de las

características de migraña (85). La transmisión tálamo-cortical se modula constantemente por diferentes vías implicadas en cognición, emoción y respuestas autonómicas. Nuevos estudios han demostrado alteraciones estructurales (86;87) y funcionales (88) talámicas en migrañosos durante la fase ictal e interictal, diagnosticadas incluso desde edad pediátrica y pueden influir en el inicio del ataque de migraña. Además, el tálamo ha demostrado ser un área fundamental para el desarrollo de hipersensibilidad sensorial a estímulos visuales y alodinia, definida como presencia de dolor ante un estímulo no doloroso (63). Recientemente, se describieron hallazgos que demostraron que la eficacia de la estimulación magnética transcraneal de un solo pulso en el tratamiento de la migraña con y sin aura podría estar relacionada no solo con su capacidad para bloquear la depresión cortical propagada (DCP) sino también a su modulación de la actividad tálamo-cortical (84).

También la corteza cerebral participa a través del mecanismo denominado depresión cortical propagada (DCP), proceso breve de excitación seguido por inhibición de varios minutos que ocurre en la corteza cerebral a una velocidad de 2-6 mm/min. Asociado a este proceso se han demostrado cambios bioeléctricos con variaciones en el flujo sanguíneo cortical, expresada por una fase inicial de hiperemia seguida de una fase de oligoemia. La DCP ha sido implicada en generación de migrañas con aura, evidencias recientes muestran que DCP es capaz de activar el complejo trigémino vascular. La DCP promueve la liberación extracelular de óxido nítrico, ácido araquidónico y potasio, sumado a degranulación mastocítica generando “inflamación neurógena estéril” (42).

Si bien el papel de la onda cortical de depresión diseminada identificada por Leao en la generación de aura está bien establecida (89), su actividad como desencadenante potencial de la migraña es menos conocida. Muchos cambios en estructura y función de áreas corticales clave se han reportado en los últimos años en pacientes con migraña con y sin aura. Específicamente, se han demostrado cambios corticales en el período ictal e interictal en regiones normalmente asociadas con el procesamiento del dolor, como la corteza insular, somatosensorial, prefrontal y cingulada (90;91). La corteza cerebral expresa un rol importante en la modulación de transmisión nociceptiva trigeminovascular, a través de redes corticofugales endógenas por medio de estructuras medulares y del cerebro medio. Actualmente existe fuerte evidencia que sugiere que los migrañosos sufren una alteración

en la excitabilidad cortical que afecta su susceptibilidad a los ataques de migraña aunque la forma en que esto contribuye a la migraña se desconoce en la fisiopatología actual.

Funcionalmente, se ha demostrado que DCP, el paradigma experimental propuesto como el mecanismo neural que genera auras en migraña (92; 93) causarían activación neuronal en el STV. Los CSD iniciados en la corteza visual primaria mejoran o inhiben las respuestas evocadas por estimulación dural, pero no afectan las respuestas nocivas cutáneas evocadas cutáneamente. Por lo tanto, la excitabilidad cortical alterada, que se cree que afecta la susceptibilidad de migrañosos, cambiaría claramente la forma en que se procesa la información somatosensorial intra y extracraneal, y finalmente se expresa en migraña. Se ha formulado la hipótesis de que cambios trigeminovasculares evocados por la CDS están mediados por la activación de los mecanismos nociceptivos duros periféricos (94).

El procesamiento nociceptivo trigeminal y la percepción final de la señal somatosensorial nociva en las neuronas talamocorticales, está claramente bajo el control de varios mecanismos descendentes en neuronas troncoencefálicas, hipotalámicas y corticales. Sin embargo, aún no está dilucidado si algunos o todos estos mecanismos son específicos o no del procesamiento del dolor en migraña. De cualquier manera, la activación en hipotálamo durante el episodio migrañoso no se ha evidenciado en pacientes con esta patología (95;96). De la misma manera, la activación del tronco encefálico en este tipo de pacientes no siempre incluye el PAG, esto podría reflejar la complejidad de la neurofisiología de migraña e incluso no se expresarían con las mismas características en todos los pacientes dada la variabilidad natural y teniendo en cuenta la prevalencia y la heterogeneidad de presentación de migraña en cada paciente, ya que el dolor está definido como una experiencia sensorial subjetiva (63).

La migraña esta históricamente caracterizada como una enfermedad episódica, sin embargo en la última década este concepto ha variado, actualmente se la redefine como un espectro de enfermedades que se presentan con manifestaciones clínicas episódicas y crónicas (97), donde la frecuencia de presentación de crisis dolorosas en los pacientes puede aumentar con el tiempo, progresando en algunos individuos a una Migraña Crónica , definida como la presencia de 15 o más dolores al mes, en un individuo con historia de migraña, de los cuales 8 días o más implican dolor de cabeza típico de migraña o dolor de cabeza que

responde a la medicación sintomática específica para migraña aguda del tipo Ergotamina o triptanes, por un periodo de al menos 3 meses (Figura 4) (26).

- A. Cefalea (“tipo” migraña o similar a cefalea tipo tensión) en 15 días / mes durante > 3 meses, que cumple con los criterios B y C.
- B. Ocurre en un paciente que ha tenido al menos cinco ataques que cumplen con los criterios B – D para Migraña sin aura y / o criterios B y C para Migraña con aura.
- C. En 8 días / mes durante > 3 meses, cumple con alguno de los siguientes:
 - 1. Criterios C y D para migraña sin aura
 - 2. Criterios B y C para Migraña con aura.
 - 3. El paciente cree que es una migraña al inicio y se alivia con un derivado de triptán o ergotamina.
- E. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la ICHD-III.

Figura 4. Criterios diagnóstico de migraña. III Edición de la Clasificación Internacional de Cefaleas - ICHD-3 (2018).

Cabe destacar que no todos los pacientes con migraña desarrollaran una forma crónica de la misma; se ha estimado que al menos un 3% de los individuos con esta patología cambiaran su condición a un cuadro crónico en el curso de un año. Esta transformación se produce típicamente de forma gradual, con aumento de frecuencia de las crisis a través del tiempo (98), aunque en algunos casos se han observado cambios abruptos en la presentación de las mismas. Este cuadro de migraña crónica tiene una prevalencia global en la población general de 4-5% (99) y provienen del 90% del tipo de migrañas episódicas, es decir menos de 15 crisis o días con dolor por mes, modificando la frecuencia de presentación y el patrón clínico de presentación del dolor, denominando a esta entidad nosológica “migraña transformada” (100).

Si bien en la actualidad no está exactamente definido el mecanismo de transformación a un cuadro crónico, se han puesto en evidencia diversos factores de riesgo modificables y no modificables para desarrollar este cuadro como serían el manejo inadecuado de los ataques, frecuencia de crisis, abuso de medicación analgésica, falta de uso de fármacos preventivos, trastornos del sueño como Síndrome de Apneas Hipopneas del Sueño, obesidad, depresión, ansiedad, padecer otros síndromes dolorosos crónicos y lesión cráneo-cervical previa

mientras que los factores no modificables que prevalecen son sexo femenino, bajo nivel socioeconómico y ser soltero/a. En este grupo de pacientes con predisposición hacia este síndrome doloroso crónico, hay cambios fisiopatológicos demostrados que se presentan en tres categorías principales: a) cambios en relación a factores de riesgo clínicos, tales como el manejo inadecuado de los ataques, frecuencia de las crisis y abuso de medicación que condicionan esta progresión (97). Entre los mencionados, la frecuencia de crisis es un factor de gran importancia, ya que la presencia de 4 o más dolores al mes constituye un riesgo de aumento exponencial del número de crisis y es considerada una etapa clave, un adecuado manejo del cuadro doloroso durante esta etapa podría evitar la progresión de la forma episódica a crónica (101), b) expresiones fisiológicas relacionadas con sensibilización de neuronas de segundo orden en el núcleo trigémino caudal reflejadas como disminución de umbral nociceptivo y sensibilización central y alodinia cutánea manifiesta, postulándose como indicador de progresión y transformación del dolor (102). Estudios recientes, indicarían que neuronas trigeminovasculares individuales se proyectan a los núcleos lateroposterior, lateral y lateral del tálamo dorsal y se demostró finalmente relaciones con corteza auditiva, ectorinal, insular, parietal, retrosplenial, somatosensorial y visual, que influyen en el afecto, memoria, control motor, percepción sensorial, pudiendo ser auditiva, olfativa o visual y orientación espacial (103). Varios estudios de Terapia por Emisión de Positrones (PET) han examinado la activación cerebral durante los ataques de migraña, algunos resultados han encontrado un aumento de flujo sanguíneo en el área de la cíngula, cortezas de asociación auditivos y/o visuales y en tronco encefálico. La administración parenteral de medicación tal como sumatriptán o inhibidores serotoninérgicos durante una crisis aguda de migraña alivió el dolor de cabeza y la sensibilidad a estímulos lumínicos y sonoros, permaneciendo sólo el tronco encefálico activado. También existen hallazgos compatibles entre activación de protuberancia y la lateralidad del dolor migrañoso, sugiriendo que la lateralización del dolor durante una migraña podría atribuirse a la disfunción de ese mismo lado de la protuberancia. Teniendo en cuenta el papel central de la vía trigeminal en la migraña crónica, la activación pontina no sería un hallazgo inesperado (104). Estos resultados sugerirían que la capacidad inhibitoria normal de la corteza se reduce en personas con migraña crónica (105), aunque no está comprobada tal activación protuberancial entre los ataques de dolor en aquellos

individuos con migraña episódica. Por último, c) el tercer factor es sobre un sustrato anatómico demostrado por cambios en la sustancia gris periaqueductal (SGP) con disminución volumétrica de áreas cerebrales relacionadas con dolor y presencia de lesiones hiperintensas en la sustancia blanca cerebral demostrados por hallazgos de neuroimágenes. Estas lesiones hiperintensas se refieren a manchas blancas brillantes que aparecen en las imágenes de resonancia magnética que indican cambios fisiológicos en la estructura del cerebro fundamentalmente en la sustancia blanca (106). Sin embargo, este último hallazgo no está presente en todos los pacientes con migraña, por lo que no es útil como criterio diagnóstico de esta enfermedad. El Estudio de las Anomalías Cerebrales en Migraña, CAMERA-1, expuso en una muestra poblacional de hombres y mujeres de entre 20 y 60 años, que las mujeres, no así los hombres, tenían un mayor riesgo de lesiones hiperintensas en la sustancia blanca cerebral en RMN y el riesgo de padecerlas también aumentó con el incremento de la frecuencia de los ataques (107), por otra parte, el significado de la presencia de estas lesiones permanece aún sin explicación. En el año 2012 se realizó el estudio CAMERA-2, con el objetivo de observar el cambio de esas lesiones años después de la RMN e cerebro inicial (108), demostrando los resultados de la investigación que las hiperintensidades de la sustancia blanca tienden a acumularse con el tiempo en pacientes con migraña. Sin embargo, no está claro si estos cambios fisiológicos son relevantes para el manejo actual de las migrañas.

Por otro lado, hay suficientes evidencias que sugieren que migrañas de alta frecuencia están asociadas con acumulación de hierro en la sustancia gris periacueductal, globo pálido, núcleo rojo y putámen (109), estructuras asociadas con el procesamiento del dolor central. Por otra parte, se ha relacionado migraña con disfunción neuropsicológica del lóbulo frontal, alteración del procesamiento del dolor cortical y malformaciones vasculares en el tronco encefálico (110). La acumulación de hierro durante un ataque puede catalizar lesiones de radicales libres, que serían cada vez más relevantes a medida del aumento de frecuencia de ataques de dolor, para identificar la homeostasis del hierro como indicador de función cerebral en SGP durante los episodios entre los individuos con migraña crónica y migraña episódica se utilizó la resonancia magnética de alta resolución. La teoría que ataques repetidos y reiterados de migraña pueden afectar la función de la SGP, produciendo concentraciones elevadas de hierro y esta estructura puede contribuir a episodios

migrañosos mediados por disregulación del sistema nociceptivo trigeminovascular (111). Hallazgos recientes han demostrado en los pacientes con cefalea crónica, incluyendo cefalea tensional y migraña una mayor tasa de alodinia, además, las lesiones silentes en la sustancia blanca son un hallazgo común en los estudios cerebrales de rutina y pueden ser evidencia de cambios relacionados con el sistema neurovascular-barrera hematoencefálica y su real naturaleza es controvertida, aunque se postula una estrecha relación con pequeñas isquemias de vasos subcorticales (112) evidenciándose estos cambios con mayor frecuencia en pacientes migrañosos, independientemente de edad y factores de riesgo cerebrovasculares conocidos (32). Zappaterra et al, diagnosticaron en pacientes con cefalea crónica mayores tasas de alodinia durante la crisis dolorosa e interictal, incluyendo migraña episódica con y sin aura y cefalea de tipo tensión episódica (113) junto con observaciones de umbrales de dolor más bajos en individuos con migraña crónica en contraposición a migraña episódica y procesamiento cortical atípico de cefalea episódica cutánea nociceptiva. Estos hallazgos avalan la hipótesis de la progresión fisiológica que implica la interrupción de los mecanismos de dolor central, estas evidencias podrían sugerir que migraña está asociada con anomalías estructurales progresivas en SGP y los núcleos profundos asociados y las estructuras afectadas pueden estar funcionalmente deterioradas en migraña y /o en la red nociceptiva trigeminal disregulada. Los estudios que asocian la acumulación de hierro en el cerebro y su relación con el desarrollo de la migraña crónica no están lo suficientemente explicados. Algunas publicaciones han sugerido que el retraso en diagnosticar y el aumento en la frecuencia de dolores de cabeza podría influir en el depósito global de hierro en el sistema nervioso central (112; 109) o comportarse como un epifenómeno de cambios a nivel de SGP. Del mismo modo, los hallazgos clínicos en las neuroimágenes serían una evidencia más de la relación entre este tipo de migraña “transformada” y la alteración en la función endotelial y riesgo vascular, teniendo en cuenta que la cantidad de lesiones vasculares en la sustancia blanca que aumentan y progresan con el tiempo generando una mayor frecuencia de ataques migrañosos.

Estudios experimentales de migraña inducida han demostrado que la activación trigeminal consiste en un aumento de actividad neuronal de estas células por modificación del status oxidativo dentro del microambiente ganglionar, el cual está formado por los núcleos de células neuronales, células satélites y vasos sanguíneos. El ganglio toma contacto con su

exterior a través de: las aferencias de las células neuronales, sensando así, por medio de estas aferencias, el medioambiente a través de las señales exteroceptivas que conducen y los vasos sanguíneos que lo irrigan, los cuales hacen llegar al mismo los cambios bioquímicos sanguíneos. En este contexto, las células satélites prestarían sobre todo sostén de las comunicaciones interneuronales del nervio al comportarse como facilitadoras y amplificadoras de señales por medio de neurotransmisores y otros mensajeros químicos. Se ha demostrado *in vitro* la importancia de ese papel en migraña siendo las células satelitales las responsables del mantenimiento en el tiempo de la activación trigeminal.

Cuando se produce un estímulo intenso y sostenido en animales de experimentación del nervio oftálmico o V1 con capsicina, se liberaría al intersticio celular, en el microambiente ganglionar, diferentes neuromoduladores. Dicho mecanismo estaría mediado por la activación de los receptores TRPV1, que funcionan como canales iónicos selectivos para el calcio en nociceptores polimodales provocando despolarización celular y liberación de péptidos y transmisores en terminales nerviosas (113). Entre esos neuromoduladores los de mayor importancia serían el CGRP y NO, CGRP aumenta los niveles de cAMP a nivel celular lo que aumenta su expresión de manera autócrina. La síntesis de NO estaría mediada en este caso por la enzima óxido nítrico sintasa neuronal (nNOS), enzima constitutiva, al igual que la óxido nítrico sintasa endotelial o eNOS presente en el endotelio vascular. Tanto CGRP y NO estimulan en las células satelitales la expresión de la enzima óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) de alta producción en procesos inflamatorios. Dado que la expresión de iNOS es más en prolongada que nNOS, la retroalimentación positiva que NO tiene sobre la síntesis y liberación de más CGRP en las células neuronales y que CGRP tienen expresión autócrina, la activación trigeminal una vez generada, se vería sostenida en el tiempo. De esta forma, la activación del ganglio trigémino con capsicina, despolariza los axones sensitivos, permitiendo vasodilatación y aumento de la permeabilidad de los vasos meníngeos con el consecuente desarrollo de la inflamación neurogénica en meninges (115). Estos hallazgos apoyan la hipótesis que en pacientes con migraña estaría modificado no solo el tejido neural sino también el vascular a nivel de membranas plasmáticas que alteran su estado redox generando modificaciones bioquímicas de elementos proinflamatorios como fibrinógeno, oxidativos como óxido nítrico (NO) y la producción equimolar de L-citrulina sintetizados a partir de L-arginina y antioxidantes

como superóxido dismutasa (SOD), repercutiendo sobre el metabolismo oxidativo mitocondrial, incluyendo disfunción mitocondrial plaquetaria y producción de marcadores periféricos de estrés oxidativo, demostrados por diferentes evidencias de criterios bioquímicos, espectroscopia de resonancia magnética fosfórica (^{31}P -MRS) y datos farmacológicos (116). Ciertos oxidantes, entre ellos peróxido de hidrogeno (H_2O_2), en cantidades controladas son fisiológicos y cumplen importantes funciones de señalización celular, sin embargo, si los oxidantes se producen en exceso o cuando las defensas antioxidantes que los regulan están comprometidas, se genera estrés oxidativo, este estado de desequilibrio entre oxidantes y antioxidantes inducen en las biomoléculas tales como ADN, lípidos de membrana, enzimas y proteínas estructurales daños por oxidación hasta un grado que excede la capacidad de reparación antioxidante. En la actualidad, se conoce que este proceso de estrés oxidativo está presente en numerosos mecanismos fisiopatogénicos de diversas patologías, y nuevas evidencias sobre la fisiopatología de migraña lo asocian directamente con ella (117). Esto se explicaría debido a que en migraña existirían una mayor vulnerabilidad al estrés oxidativo, en algunos migrañosos, en particular aquellos con hiperintensidad de sustancia blanca en la RMN y/o que tienen antecedentes familiares de migraña, muestran una actividad disminuida en suero de catalasa, glutatión peroxidasa y superóxido dismutasa, todas enzimas antioxidantes, dosadas entre las intercrisis de dolor migrañoso (117;118) reflejándose bioquímicamente en alteraciones para desintoxicar peróxido de hidrógeno. La superóxido dismutasa (SOD) es de una familia de metaloenzimas que cataliza la dismutación de aniones superóxido en oxígeno molecular y peróxido de hidrógeno esenciales para el mecanismo de defensa antioxidante celular (119).

Concomitantemente, se generarían condiciones suficientes, no solo para perpetuar durante horas las crisis de migraña sino para producir tanto a nivel local como sistémico la liberación de citoquinas proinflamatorias y oxidativas aumentado el status oxidativo general. Ello se debería sobre todo a que las células satelitales no solo liberan NO dependiente de iNOS sino también liberan citoquinas como el factor de necrosis tumoral alfa ($\text{TNF-}\alpha$) (120; 121) e interleuquinas 1, 6 y 10 (IL-1, IL-6 e IL-10 respectivamente). Se cree que el incremento de citoquinas y proteínas proinflamatorias, en meninges y tronco cerebral en migraña, debido a sensibilización trigeminal, estaría asociada a disfunción de

los vasos sanguíneos extracerebrales. Distintas líneas de investigación han comprobado modificaciones en la función arterial, sin embargo, los mecanismos que unen migraña con esos cambios vasculares no han sido aún lo suficientemente estudiados.

Recientemente se han determinado en pacientes migrañosos, presencia de marcadores de inflamación sistémica asociados a componentes de estrés oxidativo (122) que reflejarían el daño celular y modificaciones en la biodisponibilidad de óxido nítrico, principal mecanismo implicado en disfunción endotelial de la vasculatura glial. Esta disfunción o pérdida del balance homeostático a nivel de esa capa vascular reflejaría la vía final común entre factores de riesgo vascular clásicos, factores locales y predisposición genética, la alteración de reactividad vascular genera cambios estructurales y funcionales en los vasos arteriales expresando vasoconstricción y remodelación en pared arterial y también un incremento de la etapa protrombótica que anteceden al desarrollo de microangiopatía, macroangiopatía y finalmente a un estado proinflamatorio, prooxidativo y antioxidante, estos últimos determinados por posibles cambios en las concentraciones de fibrinógeno, NO, L-Citrulina y SOD asociado a los episodios migrañosos (123;124). Esta disfunción endotelial es un mecanismo clave, luego de activación endotelial mediada por TNF- α se asociaría a modificaciones de óxido nítrico (125) que en condiciones normales desempeña un papel importante en regulación del tono vascular, inhibición de agregación plaquetaria y supresión de la proliferación del músculo liso vascular (126). La activación de NADPH oxidasa en la pared vascular por cualquiera de los factores de riesgo vasculares (FRV), induce la formación excesiva de anión superóxido (O_2^-) (127; 128), una especie reactiva de oxígeno (ROS) que normalmente es neutralizado a peróxido de hidrógeno (H_2O_2). Sin embargo, en estados patológicos el O_2^- reacciona con el NO para formar peroxinitrito ($ONOO^-$), un inhibidor de la cadena respiratoria mitocondrial (129). El oportuno control del O_2 representa para la célula el punto neural en el equilibrio entre oxidantes y antioxidantes, por lo que las SOD juegan tal vez el papel central en este equilibrio. Un exceso de O_2 genera toxicidad, pero al mismo tiempo, el O_2 y las SOD son generadores de H_2O_2 , el cual tiene funciones muy importantes en la transducción de señales y la activación de genes, por lo que un buen funcionamiento de las SOD aseguran un correcto estado redox, que permite una adecuada actividad celular (130). El cerebro es particularmente vulnerable al daño oxidativo debido a su alta tasa metabólica, la naturaleza poliinsaturada y

fácilmente oxidables de las membranas celulares neuronales y la presencia de iones de hierro y cobre, que pueden catalizar la formación de radicales libres, por otra parte los recursos antioxidantes y la capacidad de reparación celular, que requieren energía, están limitados en el cerebro (131).

En pacientes con migraña y en modelos experimentales de cefalea, tanto en voluntarios sanos como en animales, se han registrado modificaciones en los niveles de NO, O₂- y ONOO-(132; 133). Otros estudios han mostrado un incremento de permeabilidad de membrana que induciría disfunción endotelial, producto de la alteración de la K⁺/Na⁺ATPasa, por aumento de actividad de transportadores Na⁺/K⁺ATPasa en las células endoteliales de capilares, provocando un aumento de concentraciones de Na⁺ en el líquido cefalorraquídeo, como consecuencia del estrés oxidativo. Comunicaciones recientes han documentado la implicancia de disfunción vascular central así como periférica en migraña, indicando que la patología podría ser una manifestación de alteraciones sistémicas, más que un fenómeno cerebral primario; los procesos inflamatorios de migraña asociado a adversidades comórbidas, exponen al paciente a daño vascular endotelial, pudiendo aumentar la susceptibilidad de migraña y su progresión (134).

Asimismo, existen evidencias respecto a pacientes migrañosos con aura, quienes presentan una respuesta excesiva a la hiperemia arterial, probablemente como efecto del aumento de sensibilidad al NO derivado del endotelio; fenómeno observado en la circulación sistémica lo cual podría reflejar eventos similares en la circulación cerebral (135). La implicancia de migraña como factor condicionante o predisponente para isquemia cerebral debería ser estudiada basada en la relación con disección arterial, cardioembolismo y disfunción endotelial (136), siendo esta última relevante para el proceso de complicaciones isquémicas agudas. El vínculo entre migraña y accidente cerebrovascular isquémico ha sido bien establecido en las últimas décadas, particularmente para personas que tienen migraña con aura. La creciente evidencia muestra que migraña también es un fuerte marcador de riesgo para eventos vasculares sin infarto, particularmente infarto de miocardio, y ahora la migraña se considera un marcador de riesgo en el puntaje de predicción QRISK3 para enfermedad cardiovascular (137; 138). El QRISK3 es un score validado muy utilizado para calcular el riesgo de desarrollar eventos cardíacos o accidentes cerebro vasculares dentro de los próximos 10 años. Además, un estudio de seguimiento realizado por Adelborg y col.

evaluaron la asociación entre migraña, el riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV), tromboembolismo venoso (TEV), fibrilación auricular (FA) e insuficiencia cardíaca (IC) en la población general danesa. Registraron más de 50000 pacientes con diagnóstico de migraña comparados con una muestra de más de 510 000 personas sin migraña. Después de 19 años de seguimiento, los pacientes con migraña demostraron ser más propensos a tener ECV, TEV, Fa e IC, excepto enfermedad arterial periférica y falla cardíaca (139).

Son conocidas las funciones del endotelio como barrera mecánica y biológica entre sangre y pared vascular, formando un órgano endocrino activo, produciendo sustancias importantes para mantener la homeostasis vascular y neural, cuando el endotelio es disfuncional se generaría fenómenos proinflamatorios y estrés oxidativo modificando la biodisponibilidad de vasodilatadores (NO), aumentando los factores vasoconstrictores y como consecuencia deterioro de la reactividad vascular incluyendo la microvasculatura. Los estudios que analizan inflamación y estrés oxidativo, sugieren que estos componentes estarían presentes en migraña (124). Entre los indicadores proinflamatorios asociados se ha estudiado en modelos experimentales a la glucoproteína fibrinógeno, regulada por acción de numerosos estímulos proinflamatorios los cuales producen su incremento al inducir su expresión a nivel hepático, además está asociado no solo a procesos inflamatorios, sino también oxidativos al generar, cuando aumenta en exceso su producción, cambios homeostático vasculares con alteración de las condiciones antiinflamatorias y anticoagulantes del endotelio, produciendo desequilibrios entre la actividad vasodilatadora y vasoconstrictora normal y con ello disfunción endotelial, que asociada a niveles elevados de superóxidos, se convertiría en un agente con el potencial de dañar la íntima vascular tanto directa como indirectamente (140; 141).

Aunque los cambios a nivel trigeminal y en meninges se han demostrado experimentalmente conjuntamente con el rol de citoquinas y reactantes de fase aguda periféricos como fibrinógeno, la conexión entre los cambios a nivel central en migraña y fenómenos vasculares extracerebrales se conocen de manera insuficiente (142), NO podría ser uno de los mediadores capaces de mediar la conexión entre esos cambios debido a que no solo estaría involucrado en el inicio y mantenimiento de la activación trigeminal sino que su síntesis en vasos meníngeos se vería aumentada en repuesta a los cambios oxidativos dependientes del microambiente de todas las estructuras anatómicas involucradas con

migraña mencionadas anteriormente (136). NO es una molécula sintetizado y liberada en la mayoría de los tejidos corporales debido a la amplia distribución de las enzimas NOS, estas utilizan como sustrato al aminoácido L-arginina, oxígeno molecular y nicotinamida adenin dinucleotido fosforilado reducido (NADPH). La reacción determina la oxidación, a óxido nítrico, del grupo guanidino de arginina, sintetizando en forma equimolar L-Citrulina como co-producto. Cuando existen alteraciones del estrés oxidativo por estímulos como sería el incremento del fibrinógeno, las moléculas de L-Citrulina podrían modificar su síntesis y seguir una vía fisiopatológica transformándose en peroxinitritos y/o radicales de OH (143). Las células que presentan las enzimas constitutivas nNOS y eNOS, neuronas y endotelio respectivamente, sintetizan NO en forma continua y regulada, como respuesta a agonistas que elevan el calcio iónico o intracelular. El calcio aumenta la unión de calmodulina con estas enzimas lo que produce una activación transitoria de las mismas. Los mecanismos serían los mismos tanto a nivel cerebral como extracerebral para el caso del NO dependiente de eNOS. Para la iNOS ocurre un paralelismo similar, en este caso entre los macrófagos del sistema inmune, los que producen NO en grandes concentraciones por estimulación de citoquinas de la misma manera que ocurre en células satelitales del GT. Así, NO y sus enzimas podrían reproducir a nivel sistémico lo que ocurre dentro del microambiente ganglionar y en el endotelio de los vasos meningeos. Siguiendo esta línea, una cuarta y última enzima de NO a nivel mitocondrial (mNOS), enzima constitutiva, que modula la respiración mitocondrial, podría también tener relevancia en los procesos de oxidación de los tejidos.

Como NO es rápidamente oxidado en los tejidos por oxígeno tisular a nitrito (NO_2^-) y nitrato (NO_3^-), no tendría la sobreproducción de NO en GT y meninges, generada durante la activación trigeminal, el potencial de dañar tejidos periféricos, sino que generaría una sobreoferta de mediadores inflamatorios y prooxidativos propia de los procesos involucrados en migraña los que inducirían un aumento del status oxidativo sistémico con generación de más NO, según las últimas observaciones.

NO posee una vida media muy corta, de 0,5 segundos, debido a esto, sus efectos oxidativos principales, cuando aumenta el status oxidativo, son causa de su rápida reacción con anión superóxido (O_2^-), una especie reactiva del oxígeno (ROS), formando peroxinitrito (ONOO^-), otra de las ROS involucradas. Excesos de O_2^- se producen debido a un aumento

de la actividad de la enzima NADPH oxidasa por efecto de mediadores proinflamatorios y sería este, por mecanismos conocidos, la conexión entre fenómenos epiinflamatorios y oxidativos. La velocidad de unión de NO con O_2^- para formar ONOO⁻ supera ampliamente la de SOD, enzima encargada de removerlo. De hecho, el rápido metabolismo de NO obliga la medición de sus metabolitos estables para determinar sus niveles en plasma (144).

La capacidad de NO de consumir rápidamente O_2^- generando un abanico de reacciones oxidativas hace de NO un blanco de estudio de relevancia en migraña. Pero no solo su rápido metabolismo y capacidad de unirse a O_2^- hacen de esta molécula un mediador clave de todos los procesos conocidos, tanto a nivel trigeminovascular como de los vasos sanguíneos en general, sino que habría una característica propia de NO, que sumada hasta lo ahora descrito, potencia aún más su importancia debido a que además tiene la capacidad de difundir libremente las membranas celulares.

Actualmente no existen indicadores biológicos establecidos para una aproximación diagnóstica de migraña desde la bioquímica clínica, sin embargo las evidencias de disfunción endotelial y estrés oxidativo, con cambios en el flujo sanguíneo cerebral (145) y la presencia de vasculopatías adquiridas y genéticas en la migraña podrían facilitar el diagnóstico a través de biomarcadores cerebrovasculares relacionados con este componente vascular y migraña (146). Dada la prevalencia de esta nosología, sería importante incorporar el estudio de marcadores inflamatorios y estrés oxidativo, especialmente en pacientes migrañosos crónicos para establecer un diagnóstico con fines preventivos en relación a la propia migraña, evitando o retardando la aparición de las crisis, y en relación al riesgo aumentado de morbilidad que padece el paciente migrañoso por las mayores posibilidades de sufrir enfermedades de origen vascular, como el infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular y fibrilación auricular, entre otras. Por otro lado, ampliar el criterio diagnóstico de migraña, facilitando al médico las evidencias de la enfermedad, evitando el subdiagnóstico de la misma y sus correspondientes consecuencias no solo para el individuo que la padece, sino también para la sociedad donde vive. Basado en estos antecedentes y por el rol de la inflamación en la generación de disfunción endotelial y la relación existente entre marcadores inflamatorios y prooxidativos existentes se estudiaron los niveles plasmáticos de fibrinógeno (biomarcador de inflamación), NO y L-Citrulina (marcadores de estrés oxidativo) y la respuesta antioxidante natural (superóxido

dismutasa (SOD), en pacientes con migrañas crónicas. Dado que es factible el análisis de biomarcadores en pacientes en la práctica clínica, se plantearon los siguientes objetivos.

Objetivos generales:

- Estudiar la correlación de biomarcadores inflamatorios asociados a estrés oxidativo como así también la respuesta antioxidante natural en pacientes con migraña crónica.

Objetivos específicos:

-Determinar la concentración de fibrinógeno plasmático (FP), marcadores plasmáticos de estrés oxidativo (NO y L-citrulina) y los niveles de superóxido dismutasa (SOD) en lisado de glóbulos rojos de pacientes con migraña crónica vs. migraña episódica.

- Analizar niveles de fibrinógeno plasmático (FP), marcadores de estrés oxidativo (NO y L-citrulina) y la actividad de superóxido dismutasa (SOD) en lisado de glóbulos rojos en pacientes con migrañas crónicas con y sin abuso de analgésicos.

Materiales y Métodos

El diseño del estudio fue observacional descriptivo de tipo transversal y se utilizaron como muestra los pacientes que concurrieron espontáneamente a la consulta del Servicio de Neurología Clínica del Hospital Nacional de Clínicas en el periodo de septiembre del 2013 a septiembre del 2016, que dieron la aprobación y firmaron el consentimiento informado (*Anexo 1*). La recolección de la información se realizó por medio de la entrevista clínica. Además, se conformó un grupo control al azar entre los enfermos con migraña crónica. Para su conformación se escogieron aquellos con los números 5 y 15 del listado de la planilla de atención (cuando este número coincida con un paciente con migraña crónica, se escogerá el siguiente) para generar un grupo control.

Los criterios de inclusión para el grupo de estudio con migraña crónica fueron:

- Pacientes de ambos sexos.
- Edades entre 21 y 50 años.
- Ausencia de enfermedad clínica o neurológica previa diagnosticada y/o en tratamiento.
- Que cumpla criterios diagnósticos de migraña crónica (n=50).
- Que cumpla o no criterios de abuso de medicación.

Los criterios diagnósticos de migraña crónica son (26):

A- 15 días por mes con cefalea por al menos 3 meses.

B- Haber tenido al menos 5 ataques con criterios de migraña sin aura.

C- 8 o más días por mes por al menos tres meses con cefaleas que cumplen con C1 y/o C2:

1-Ha tenido al menos 2 de (a)-(d)

- (a) Localización unilateral
 - (b) Cualidad pulsante
 - (c) Intensidad del dolor moderado o severo
 - (d) Agravado por rutina física y al menos uno de (a) o (b)
- (a) Náuseas y/o vómitos
 - (b) Fotofobia y sonorofobia.

2-Tratado y aliviado por ergóticos o triptanes.

D- No atribuido a cefalea secundaria o abuso de medicación

E-Antecedentes de migrañas.

Los criterios de migraña por abuso de medicación utilizados son:

A. Dolor de cabeza que ocurre 15 días al mes en un paciente con un trastorno de cefalea preexistente.

B. Uso excesivo regular durante > 3 meses de uno o más medicamentos que pueden tomarse para el tratamiento agudo y / o sintomático de la cefalea.

C. No mejor explicado por otro ICHD-3 diagnóstico.

Los criterios de inclusión para el grupo de estudio con migraña episódica fueron:

- Pacientes de ambos sexos.
- Edades entre 21 y 50 años.
- Ausencia de enfermedad clínica o neurológica previa diagnosticada y/o en tratamiento.
- Examen clínico neurológico normal.
- Que cumpla criterios de migraña sin aura.

Los Criterios diagnósticos de migraña sin aura fueron:

A- Al menos 5 crisis de dolor cumpliendo los criterios B-D.

B- Cefalea que dura entre 4-72 horas (no tratada o con tratamiento ineficaz).

C- Cefalea que presenta al menos 2 de las siguientes características:

1. Localización unilateral.
2. Cualidad pulsátil.
3. Intensidad moderada a severa.
4. Se agrava por o conduce a evitar la actividad física.

D- Durante el dolor presenta al menos uno de los siguientes síntomas:

1. Náuseas y/o vómitos.
2. Foto y fonofobia.

E- No atribuible a otra causa.

Criterios de exclusión

Ausencia de enfermedad clínica o neurológica previa diagnosticada y/o en tratamiento, embarazo, edad mayor de 70 años y cefalea secundaria.

Preparación del material experimental

Obtención del plasma

Para la determinación de las variables bioquímicas se extrajeron 2 ml de suero de la vena cubital. La sangre obtenida fue recogida en jeringas con una mezcla de anticoagulante, constituida por oxalato de amonio y de potasio en una proporción de 2:1 para fibrinógeno, óxido nítrico y L-citrulina; en el caso de SOD se utilizó EDTA como anticoagulante e inmediatamente fue centrifugada a 3000 r.p.m. durante 15 minutos para la obtención del plasma.

Procesamiento del material de experimentación

La determinación de los indicadores biológicos, se realizó en el Laboratorio de Biomarcadores Inflamatorios de la Cátedra de Física Biomédica de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Córdoba.

a) Determinación de fibrinógeno plasmático

La concentración de fibrinógeno (F) se determinó por espectrofotometría, según el método de Ratnoff y Menzie (147) expresándose los resultados en mg/dL.

b) Dosaje de óxido nítrico

Óxido nítrico (NO) se dosó por espectrofotometría mediante la Reacción de Griess expresándose los resultados en μM (148).

c) Concentración de L-Citrulina

L-Citrulina (L-C) se determinó por espectrofotometría expresándose los resultados en mM (149).

d) Actividad enzimática de superóxido dismutasa

La actividad enzimática de superóxido dismutasa (SOD) fue determinada por espectrofotometría en lisado de glóbulos rojos utilizando para ello un kit de Randox, los resultados se expresaron en U/ml (150).

Análisis estadístico

Los resultados de las concentraciones plasmáticas de las variables continuas se analizaron con un modelo lineal del análisis de la varianza (Test de Levene) y el de normalidad (Test de Shapiro-Wiks). Luego se realizó la comparación de todas las combinaciones posibles de pares de medias por ANOVA multivariado. Las variables atributos se analizaron por test de Chi Cuadrado. Se estableció un nivel de significación para todos los casos de $p < 0.05$.

Anexo 1

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EXTRACCIÓN DE SANGRE

INFORMACIÓN:

Dra. Buonanotte María Carla, ejecutora del proyecto titulado “Participación de los biomarcadores inflamatorios y de estrés oxidativo del componente vascular en pacientes con migraña crónica”, con el objeto de detectar marcadores que participan en el proceso de migraña, en procura del saber y de acercarnos precozmente al diagnóstico se:

- Recogerá sangre de usted, haciéndole conocer sobre los posibles riesgos de este acto como: hematomas, lipotimias, molestias en el sitio de extracción.
- Debido a que se trata de muestras biológicas (sangre), se resguardará la confidencialidad de los datos (ver “Ley de Protección de datos”).
- Intimidad de las personas participantes, quienes tendrán acceso a la información solamente los intervinientes en el proyecto (director de tesis, ejecutor de tesis, jefe de servicio de neurología).
- Las muestras se guardarán por el lapso de un año, luego se destruirán.

No esta Ud. Obligado/a a participar de este estudio, puede renunciar a él ahora o en cualquier momento sin tener que justificar su decisión y sin que dicha decisión tenga consecuencia alguna.

No recibirá usted remuneración alguna por la participación en este proyecto.

Estos estudios podrán beneficiar a numerosas personas, y se podrían tomar medidas preventivas en beneficio de los pacientes. Si Usted está de acuerdo, firme el consentimiento, luego de leerlo detenidamente y aclarar sus dudas con el médico que lo esta atendiendo.

CONSENTIMIENTO:

No teniendo dudas sobre la información precedente, autorizo que me sea tomada una muestra de sangre para el análisis de los diferentes marcadores inflamatorios y de estrés oxidativo (fibrinógeno, L- Citrulina, oxido nítrico, superóxido dismutasa), así como el análisis de glucemia, colesterol, triglicéridos y HDL, pertinentes a la investigación.

Los datos obtenidos del participante de este proyecto están protegidos por la “Ley de protección de datos”, N°25.326, la cual tiene por objeto la protección integral de los datos personales asentados en archivos, registros, bancos de datos, u otros medios técnicos de tratamiento de datos, sean estos públicos, o privados

destinados a dar informes, para garantizar el derecho al honor y a la intimidad de las personas, así como también el acceso a la información que sobre las mismas se registre.

Firma PTE.

Firma del Testigo

Lugar y Fecha

Dra. Carla Buonanotte

-Tel: 0351-156072398

-Hospital Nacional de Clínicas. Servicio de Neurología y Cátedra de Clínica Neurológica de la Universidad Nacional de Córdoba.

RESULTADOS

Cuando se analizaron los resultados obtenidos del estudio, se realizó sobre la muestra constituida por 116 personas, estando conformada por setenta sujetos ($n=70$) pertenecientes al grupo control y los pacientes con diagnóstico de migraña fueron cuarenta y seis ($n=46$). De este último grupo, 17 presentaron diagnóstico de migraña episódica (ME) y 29 de migraña crónica (MC) (Figura 1). La distribución de la muestra respecto al sexo se observó que el grupo control estuvo constituido por 50 mujeres (71,42 %) y 20 hombres (28,58%), mientras que el grupo de pacientes con migraña se constataron 17 hombres (7,82 %) y 30 mujeres (92,18 %), mostrando una diferencia significativa respecto al sexo entre los grupos control comparado a pacientes con migraña (Figura 2).

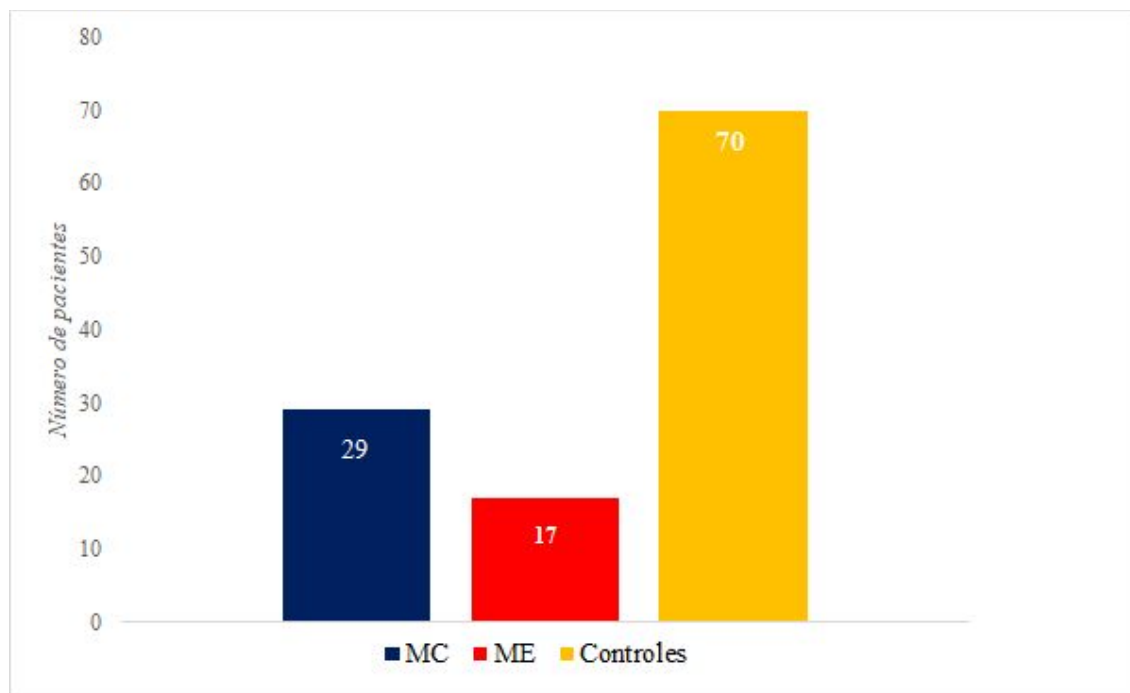


Figura 1. Distribución de la muestra: MC: migraña crónica ($n=29$), ME: migraña episódica ($n=17$) y control ($n=70$).

Cuando se analizaron las variables demográficas se observó que la edad del grupo control fue de 43.7 ± 1.3 años, en los pacientes con ME 35.1 ± 1.8 años y los que padecían MC 36.4 ± 1.3 años, no existiendo diferencia significativa entre estos últimos, coincidiendo con

el rango etario de mayor presentación de migraña según la literatura específica, donde se describe que la edad se encuentra entre los 30 a 39 años (Figura 3).

Sin embargo, se observó diferencia significativa respecto a la edad entre GC con respecto a los grupos con MC y ME ($P < 0,0001$).

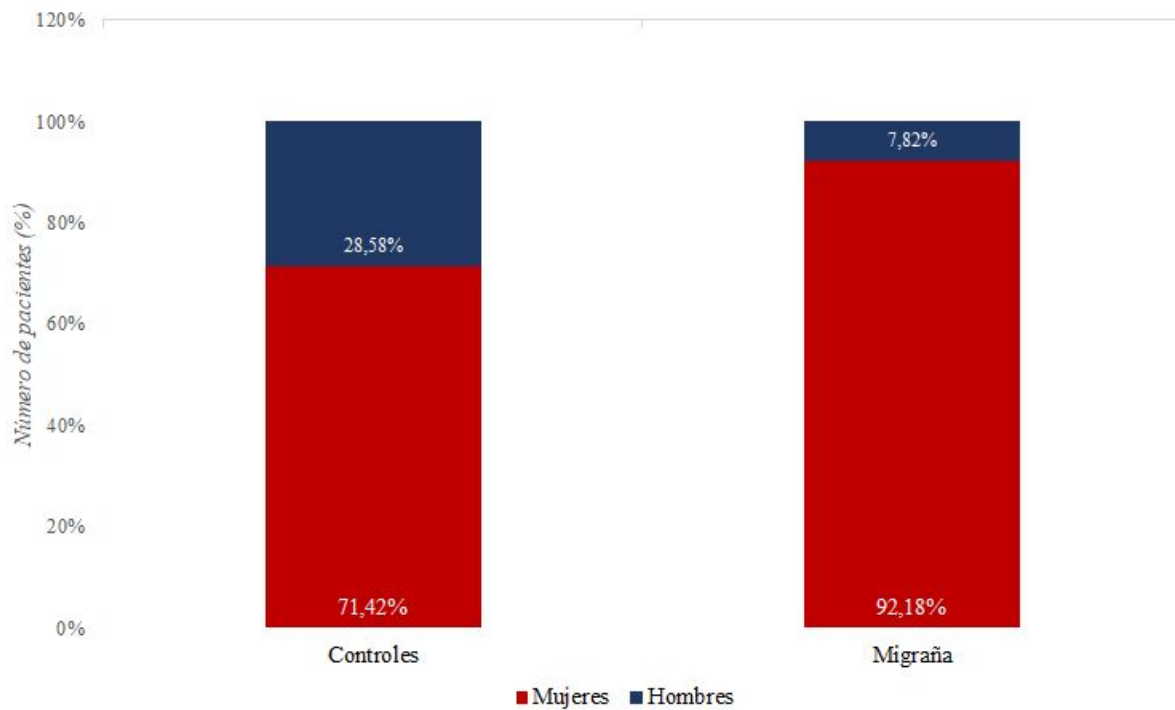


Figura 2. Distribución de la muestra total según sexo. Control mujeres vs migraña mujeres: $p < 0,001$. Control hombres vs migraña hombres: $p < 0,0001$

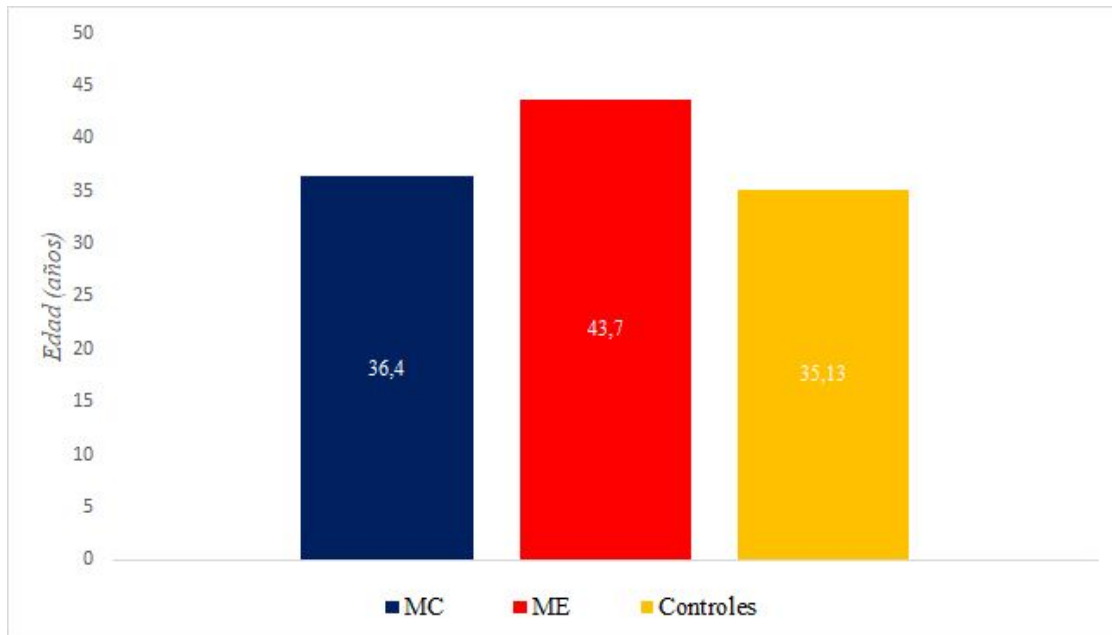


Figura 3. Distribución de edad en los diferentes grupos de estudio. (GC vs (ME); (GC vs (MC); (MC vs (ME): ES (P< 0,0001.)

Cuando se analizó el tipo de ocupación de pacientes con diagnóstico de ME, se observó que 35,3% eran profesionales universitarios, el 35,3% desempeñaban tareas de ama de casa, un 6% estaba desocupado al momento de la consulta y el 23,4% restante ejercían trabajos de oficio, eran estudiantes de diversas carreras y otros pacientes tenían actividades laborales de tipo comercial. Como se observa no había diferencia significativa entre profesionales y amas de casa, en tanto que al comparar con desocupados y actividades laborales varias se demostró una diferencia significativa ($p < 0.01$).

Con respecto al grupo de pacientes con MC se registró que 20,6% eran profesionales universitarios, 38% amas de casa, 3,4% estaban desocupados y el 38% restante trabajaba en tareas de carácter no profesional, tales como administrativas, labores varias y comerciales. Al comparar las ocupaciones entre los pacientes con ME y MC, se observó diferencia significativa entre los profesionales universitarios, no hubo diferencia significativa entre las amas de casa, como así tampoco entre los pacientes desocupados, sin embargo entre las actividades varias se encontró diferencia significativa entre los MC respecto a los ME ($p < 0.001$).

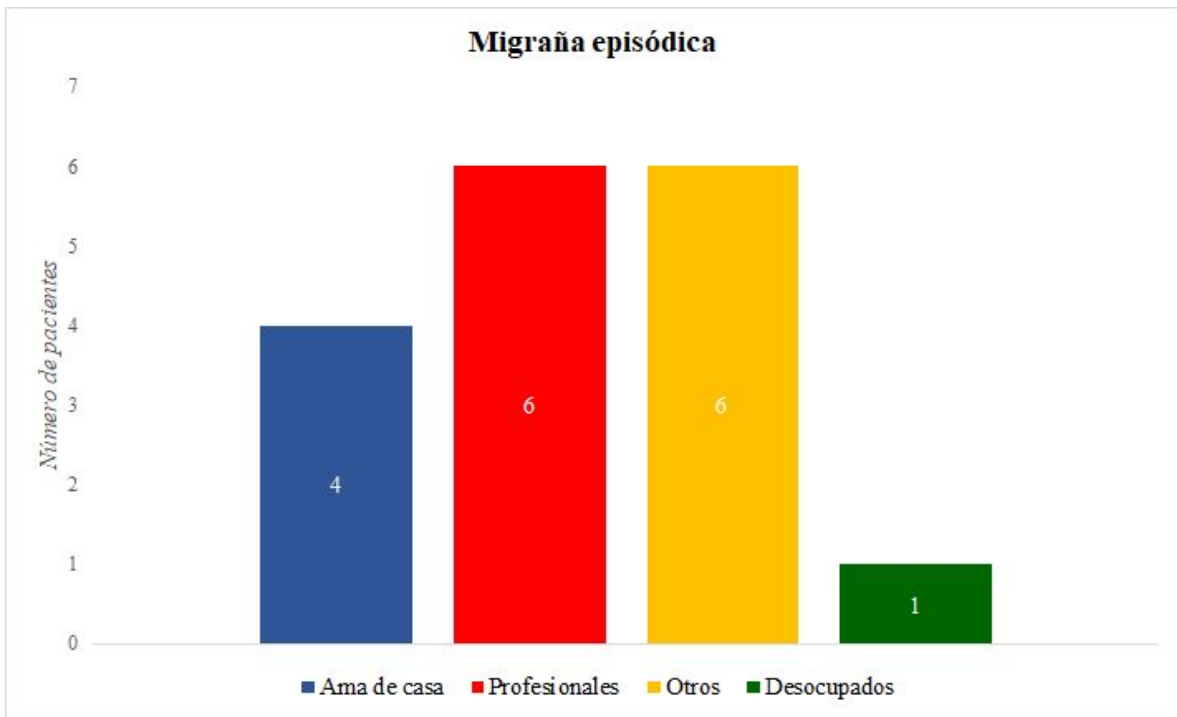


Figura 4. Distribución de ocupación laboral en pacientes con ME.
A vs. B, C y D: $p < 0,001$; C vs. D: NS

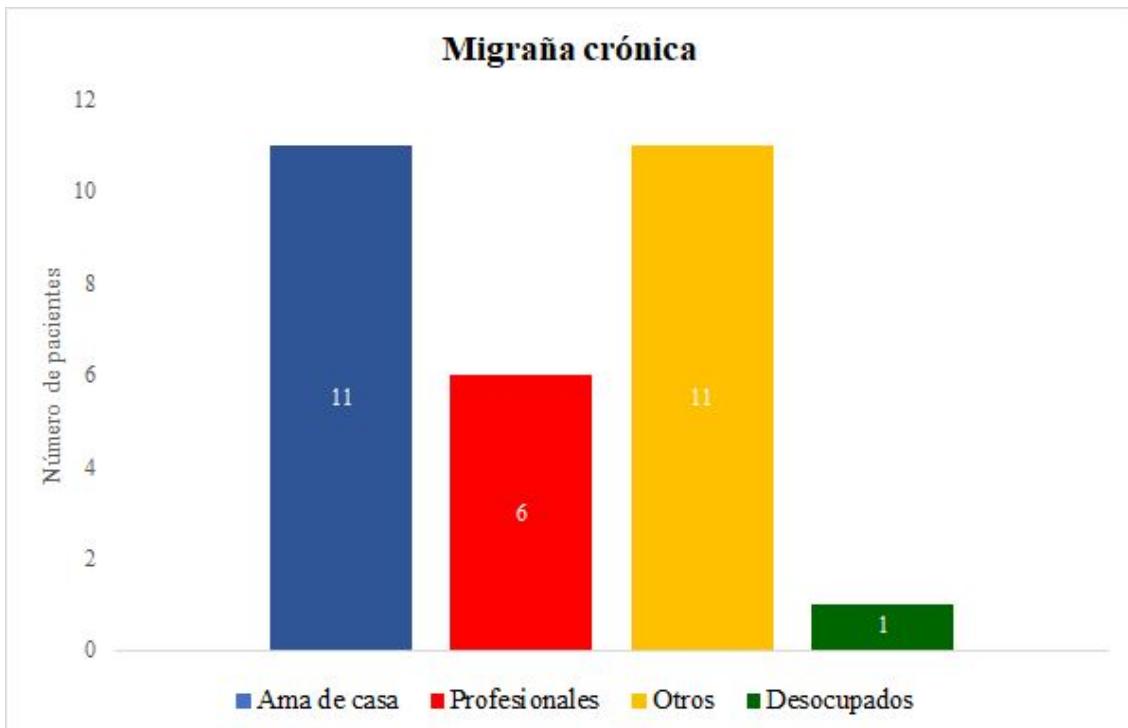


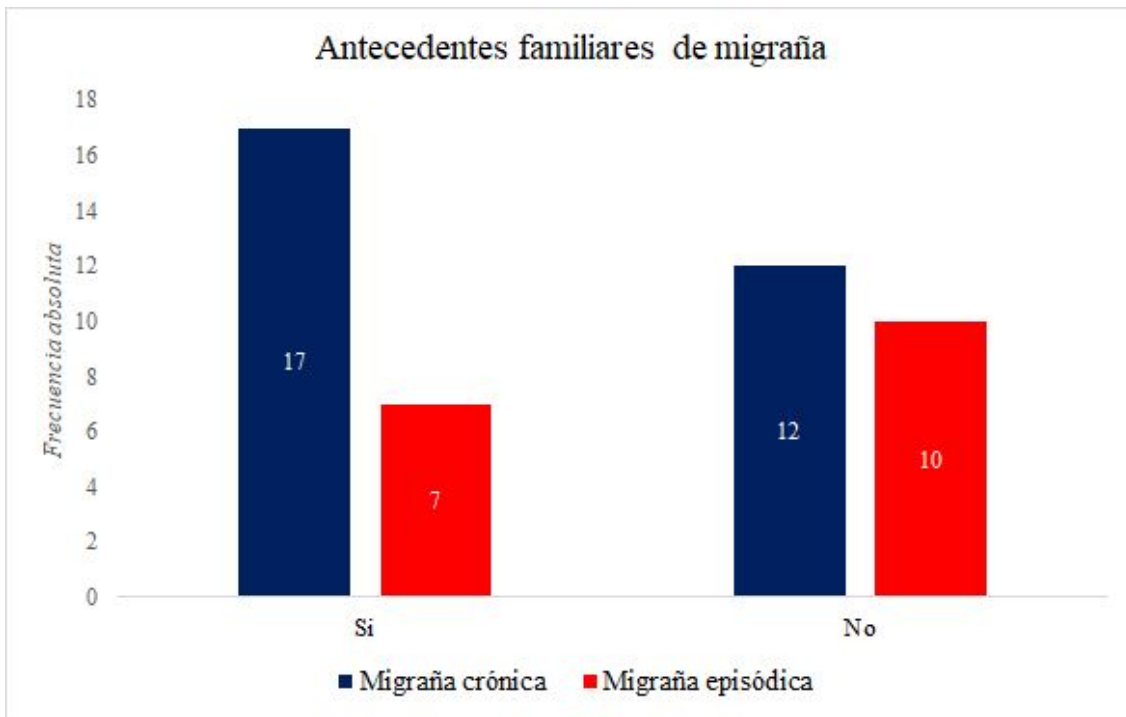
Figura 5. Distribución de tipo de ocupación laboral en pacientes con MC.
A vs. B, C y D: $p < 0,001$; B vs. D: NS

Cuando se analizaron los antecedentes de migraña en otros miembros colaterales de la familia, se registro presencia o ausencia de antecedentes familiares de primer o segundo grado en los pacientes incluidos con diagnostico tanto de migraña episódica como crónica.

Del 100% de pacientes con migraña *episódica* 58,82 no referían familiares de primer o segundo grado con cefalea tipo migraña mientras que 41,17 % restantes si acreditaban antecedentes familiares de migraña.

Dentro del 100% del grupo de pacientes con migraña crónica, el 41,37% no relataban tener familiares con migraña, mientras que el 58,62 del resto de pacientes tenían al menos un familiar de primer o segundo grado con cefalea tipo migraña (Figura 6). La diferencia estadística sobre los antecedentes familiares registrados cuando se comparo a los del grupo con MC respecto a pacientes con ME fue significativa ($p < 0,001$) respecto a los que si referían familiares de primer o segundo grado con cefaleas tipo migraña.

Cuando se registro el tipo de medicación habitual que utilizaban los pacientes con migraña episódica, se objetivo que 53% de los pacientes no consumía habitualmente fármacos, mientras que el 47% utilizaba fármacos diariamente por alguna enfermedad concomitante. Dentro de este último grupo, 17,6% consumía habitualmente medicacion tipo antipsicoticos, 11,7% fármacos antidepresivos, 11,7% medicación anticonvulsivante, entre estos últimos tres tipos de medicamentos no se observo diferencia significativa, pero si se constato diferencia significativa entre los medicamentos mencionados anteriormente respecto al 6% de pacientes que consumían medicación no psicofarmacológica del tipo antihipertensivos y protectores gástricos ($p < 0,001$).



**Figura 6. Distribución de la variable antecedentes familiares de migraña crónica y episódica
MC vs ME = NS**

Dentro del grupo de migraña *crónica* el 34,5% no consume fármacos habitualmente y el 65,5% restante consume diariamente alguna medicación, cuando se compara el consumo entre los migrañosos crónicos se observo que es significativo el consumo habitual (0,01). En este último grupo el 24,2% consume fármacos antidepresivos, 6,9% antipsicóticos, 6,9% anticonvulsivos y el 27,5% restante consume otro tipo de medicación no psicofarmacológica, objetivando una diferencia significativa entre las drogas neurológicas con respecto a los otros tipos de fármacos ($p < 0,01$), demostrando similar comportamiento respecto al consumo que el grupo de migraña episódica. El alto porcentaje de consumo de psicofármacos en el grupo de migraña *crónica* demostraría una relación directa con la presencia de comorbilidades psiquiátricas.

Según estos resultados, la migraña crónica parece estar más fuertemente asociada con los trastornos psíquicos que la migraña episódica por la mayor frecuencia de consumo de medicación de tipo psicofármacos. El análisis del consumo de medicación habitual registrada en pacientes con MC con respecto al grupo de ME no presentó diferencias estadísticamente significativas.

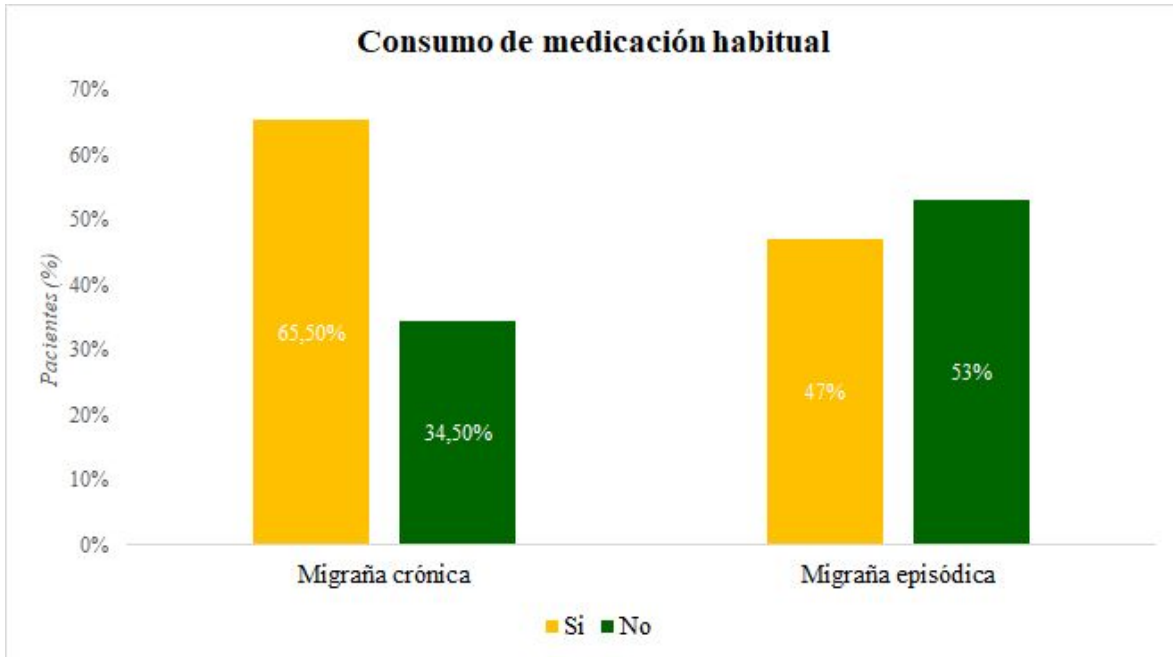


Figura 7. Tipo de medicación habitual que consumen los pacientes con MC y ME. MC vs ME:NS.

Por otra parte, teniendo en cuenta que los pacientes con migraña crónica tienen una alta frecuencia de crisis de dolor de cabeza por mes, es importante conocer la presencia o no de abuso de medicación analgésica. Esto se debe al posible rol del abuso de analgésicos como un factor predisponente en la génesis del dolor crónico. En nuestros resultados, el 69% de los pacientes con diagnóstico de migraña crónica cumplen con los criterios de abuso de medicación sintomática de manera significativa cuando se compara con el 31% de migrañosos crónicos que no cumplen con los mismos ($p < 0,001$) (Figura 8).

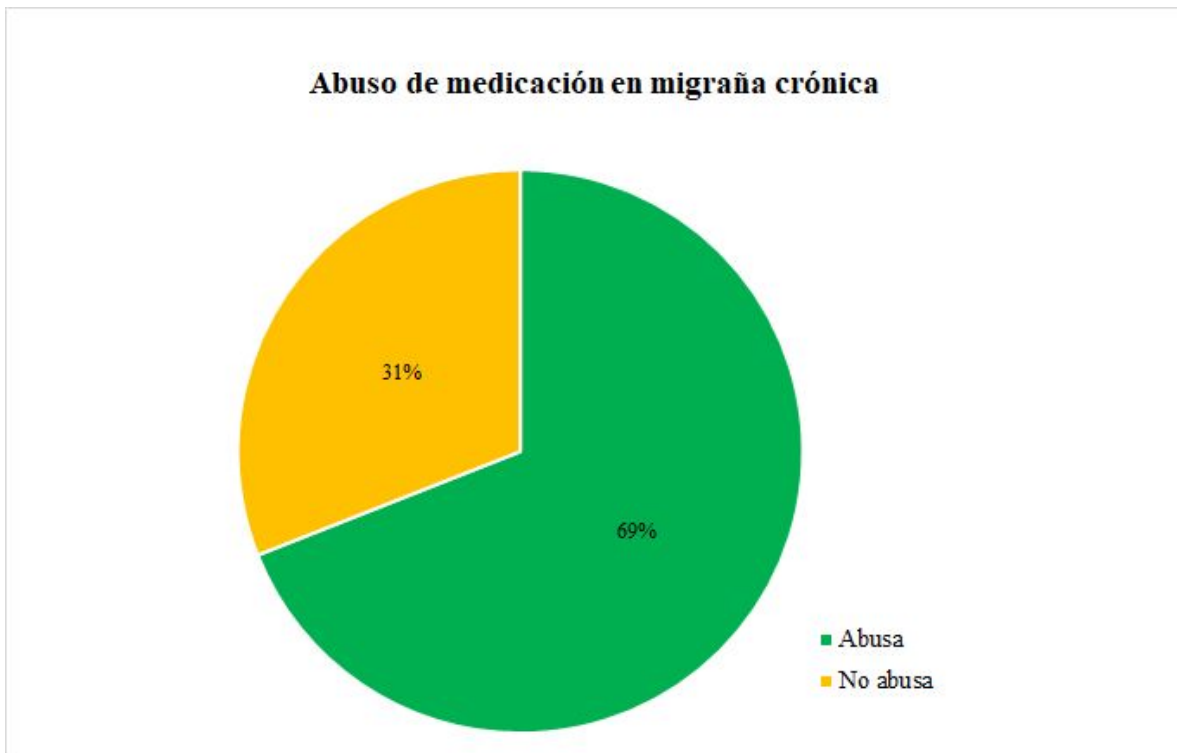


Figura 8. Distribución de pacientes con MC con criterios de abuso y sin abuso de medicación sintomática: $p < 0,001$

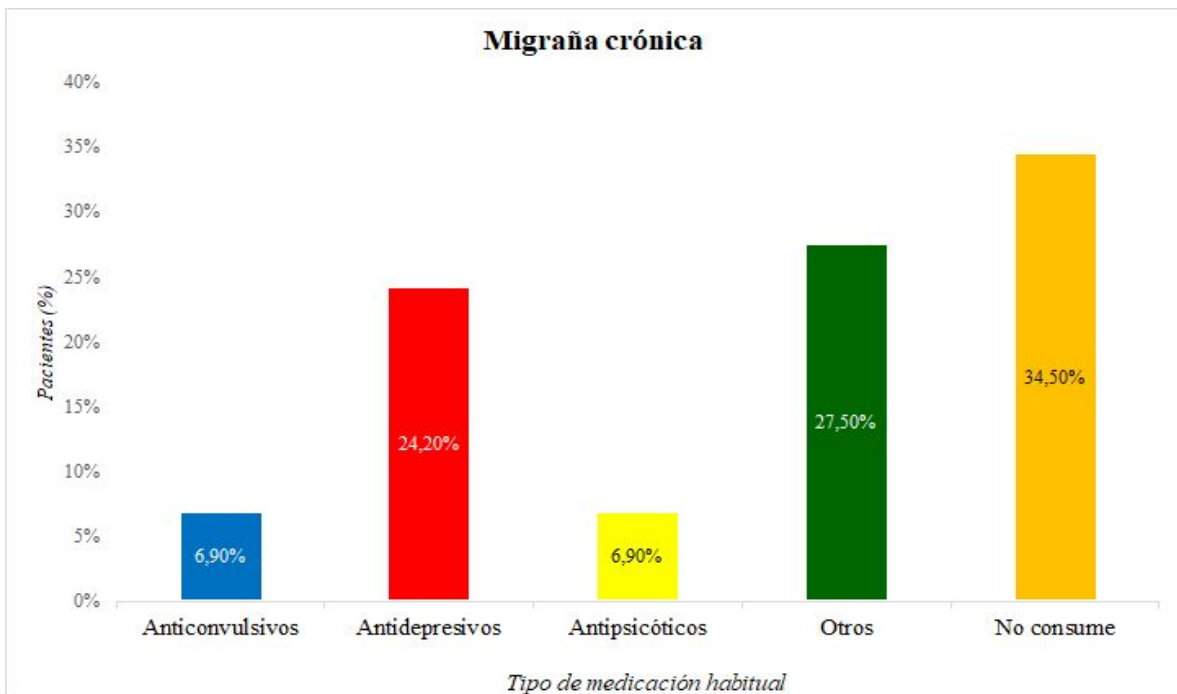


Figura 9. Distribución de pacientes con MC según consumo de medicación habitual. Anticonvulsivos y antidepresivos vs antipsicóticos: $p < 0,001$; Antidepresivos vs otros: NS

Se observa en la figura 9, que en el grupo migraña crónica, 34,5% de pacientes no consume fármacos habitualmente y 65,5% refiere consumo diario de medicación por indicación médica. Dentro del último grupo 24,2% consume fármacos antidepresivos, 6,9% antipsicóticos, 6,9% anticonvulsivos y 27,5% utiliza otro tipo de medicación no psicofarmacológica, de iguales características a las del grupo migraña episódica. El alto porcentaje de consumo de psicofármacos observados en migraña crónica se relacionaría directamente con presencia de comorbilidades de carácter psiquiátrico.

Según estos resultados, migraña crónica parece estar fuertemente asociada con trastornos psíquicos a diferencia de la forma episódica, como consecuencia del alto consumo de medicación tipo psicofarmacológica. Sin embargo, los datos registrados respecto a esta variable en pacientes con MC respecto a ME no reveló diferencias estadísticamente significativas. Se muestra en la figura 10 el tipo de medicación que consumen los pacientes con migraña episódica.

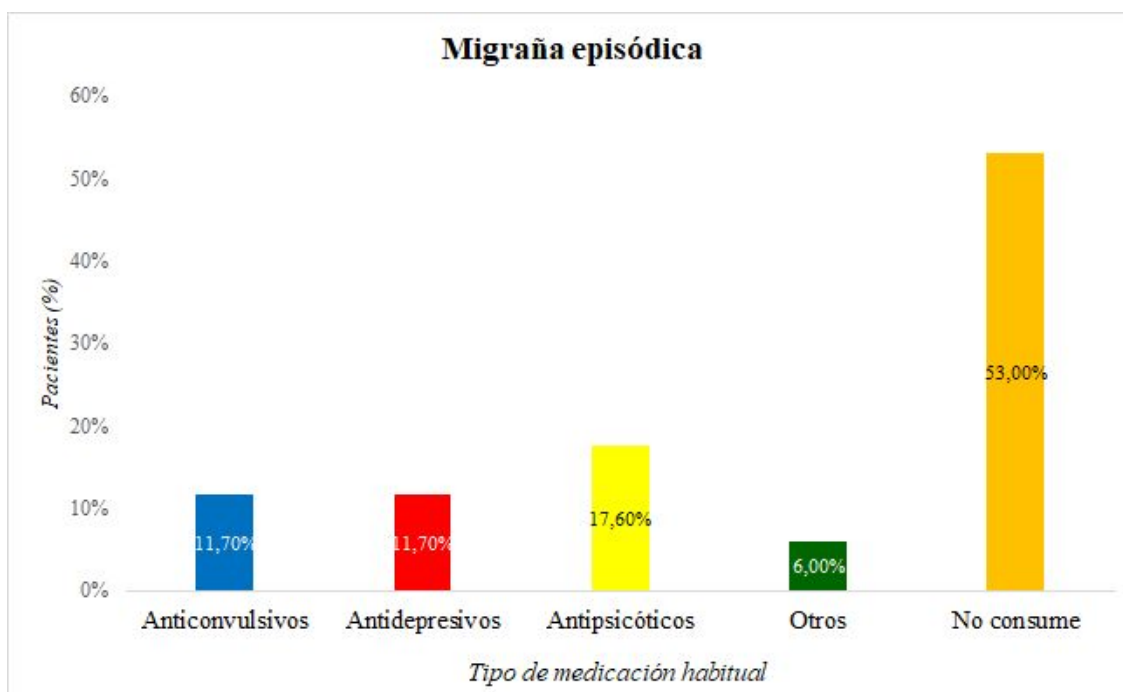


Figura 10. Distribución de pacientes con ME según consumo de medicación habitual.

Anticonvulsivos, antidepresivos, antipsicóticos vs otros fármacos: $p < 0,01$

Anticonvulsivos, antidepresivos, antipsicóticos vs no consume: $p < 0,001$

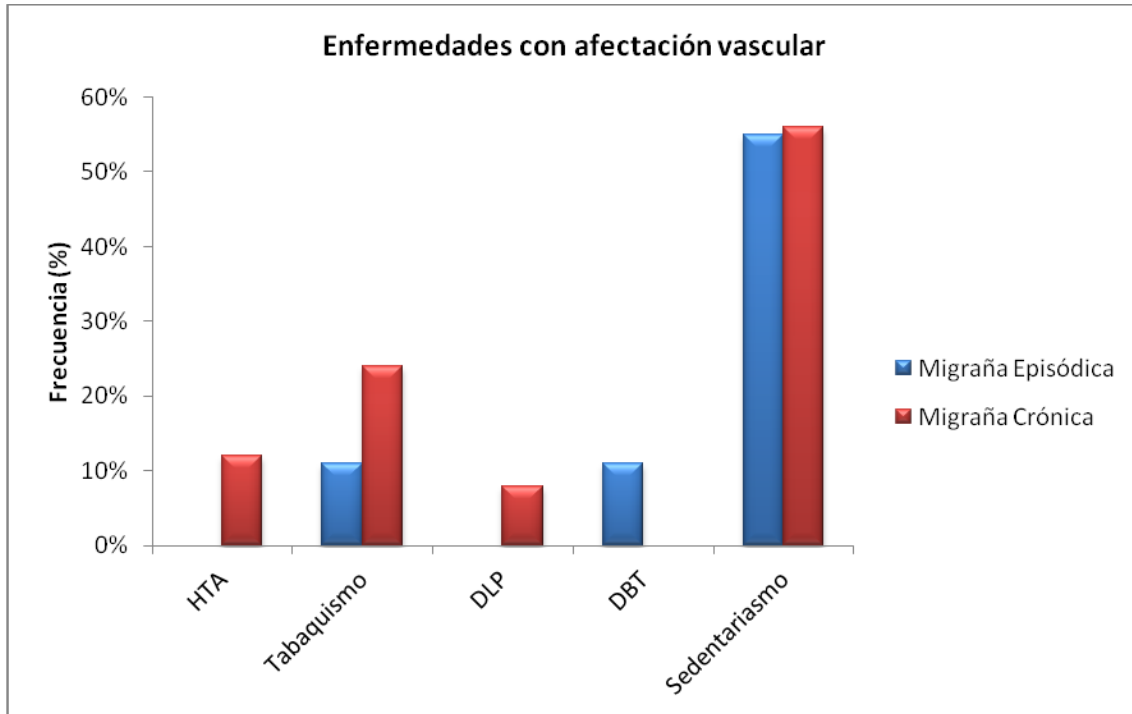


Figura 11. Distribución de comorbilidades en pacientes con MC y ME.

Cuando se analizaron las comorbilidades, expresadas en la figura 11, enfermedades analizadas como variables cualitativas, se observa en estos pacientes con migraña crónica, que también padecen de HTA, Tabaquismo, Dislipidemia y Sedentarismo pero en la muestra no hubo pacientes diabéticos. En tanto en los migrañosos episódicos se constato Tabaquismo en un porcentaje menor, Diabetes y no hubo diferencia significativa respecto al Sedentarismo en ambos grupos. Sin embargo, si se observo que pacientes con migraña crónica presentaban significativamente un mayor hábito de tabaquismo con respecto a los migrañosos episódicos en relación a este hábito toxico. Por otra parte, se observo también en los migrañosos crónicos una asociación significativa con dislipidemia, coincidiendo con otros autores que mostraron resultados similares a los nuestros respecto al perfil lipídico.

Análisis de concentraciones de fibrinógeno en grupo control (GC), grupo de pacientes con migraña crónica (MC) y grupo de pacientes con migraña episódica (ME)

Con respecto a la determinación bioquímica de las concentraciones de fibrinógeno que se muestran en la Figura 12 en todos los grupos estudiados, se obtuvieron valores en el grupo con migraña crónica ($274,09 \pm 17$ mg/dL) incrementados significativamente al comparar con el grupo control ($242,33 \pm 15$ mg/dL) ($p < 0,01$) y un aumento aún más significativo en los pacientes con migraña episódica ($303,44 \pm 11$ mg/dL) ($p < 0,001$). Cuando se analizaron los valores del grupo de migraña crónica con respecto al grupo de migraña episódica, se observaron diferencias significativas ($p < 0,001$) en los niveles de fibrinógeno plasmático entre ambos grupos.

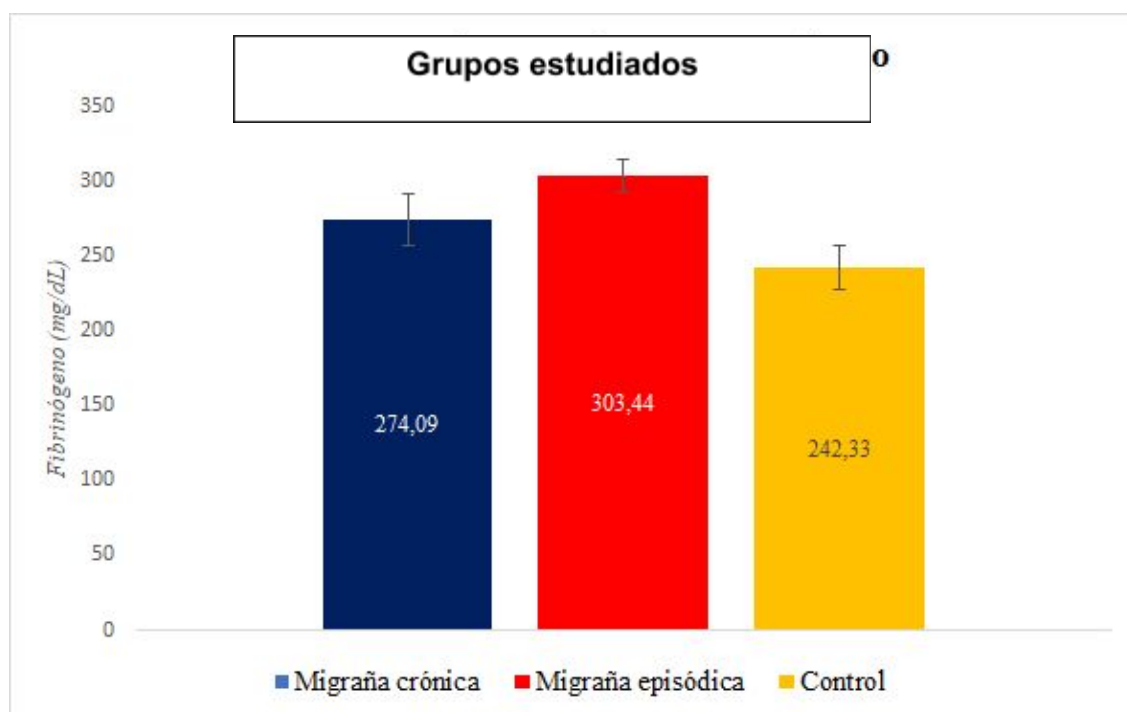


Figura 12. Concentración de fibrinógeno plasmático en grupo control (GC) pacientes con migraña crónica (MC) y migraña episódica (ME). ME±ES: (GC) vs. (MC): $p < 0,01$; (GC) vs. (ME): $p < 0,001$; (MC) vs. (ME): $p < 0,001$.

Por otro lado, también se observaron diferencias significativas ($p < 0,001$) con respecto a las determinaciones de fibrinógeno plasmático al comparar el grupo de migraña episódica con el grupo control.

Análisis de biodisponibilidad de óxido nítrico en grupo control (GC), grupo de pacientes con migraña crónica (MC) y grupo de pacientes con migraña episódica (ME)

Cuando se valoro la biodisponibilidad de oxido nítrico en los pacientes con migraña crónica ($17,08 \pm 1,33 \mu\text{M}$) comparado con el grupo control ($14,84 \pm 1,8 \mu\text{M}$) se observo una diferencia significativa entre la biodisponibilidad del mismo ($p < 0,01$). Similar comportamiento se manifestó entre los pacientes con migraña episódica ($17,34 \pm 1 \mu\text{M}$) respecto al control ($14,84 \pm 1,8 \mu\text{M}$) ($p < 0,01$).

Por otra parte, no hubo diferencia significativa entre los grupo de migraña crónica y migraña episódicas al compararlos entre sí, demostrando que el estado redox se modifica de la misma manera independientemente de que migraña sea crónica o episódica. En la figura 13, se expresa la biodisponibilidad de NO.

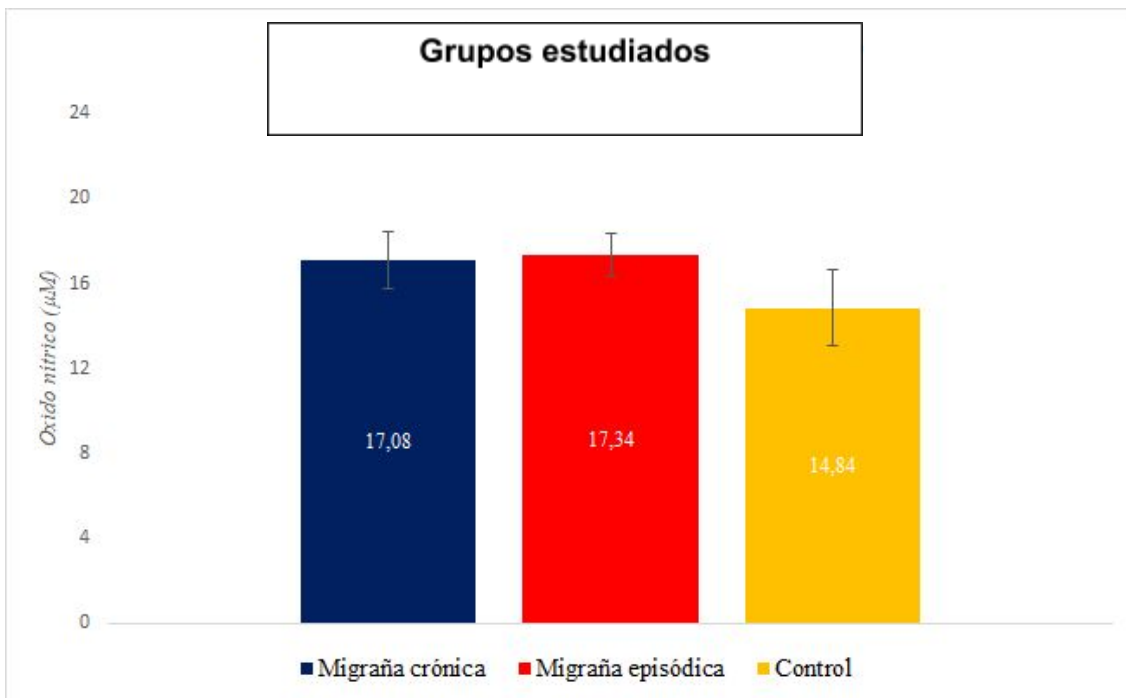


Figura 13. Biodisponibilidad de Oxido Nítrico en pacientes con migraña crónica, episódica y grupo control. ME \pm ES: GC vs. (MC): $p < 0,01$; (GC) vs. (ME): $p < 0,01$; (MC) vs. (ME): NS

Análisis de niveles de L-Citrulina en grupo control (GC), grupo de pacientes con migraña crónica (MC) y grupo de pacientes con migraña episódica.

Cuando se examinaron las concentraciones de L-Citrulina en plasma entre el grupo control ($4,73 \pm 0,3 \mu\text{M}$) con respecto al grupos de migraña crónica ($2,21 \pm 0,2 \mu\text{M}$) se observó una disminución significativa entre este último grupo y el control ($p < 0,001$). Similar comportamiento se observó entre el grupo control ($4,73 \pm 0,3 \mu\text{M}$) respecto al grupo con migraña episódica ($2,37 \pm 0,1 \mu\text{M}$) ($p < 0,01$). Sin embargo, no hubo diferencia significativa en los niveles de L-Citrulina entre los pacientes con migraña crónica y episódica, observándose que dicha molécula se comporta de manera similar al óxido nítrico, dado que se sintetiza de manera equimolar al mismo. Las concentraciones se observan en la figura 14.

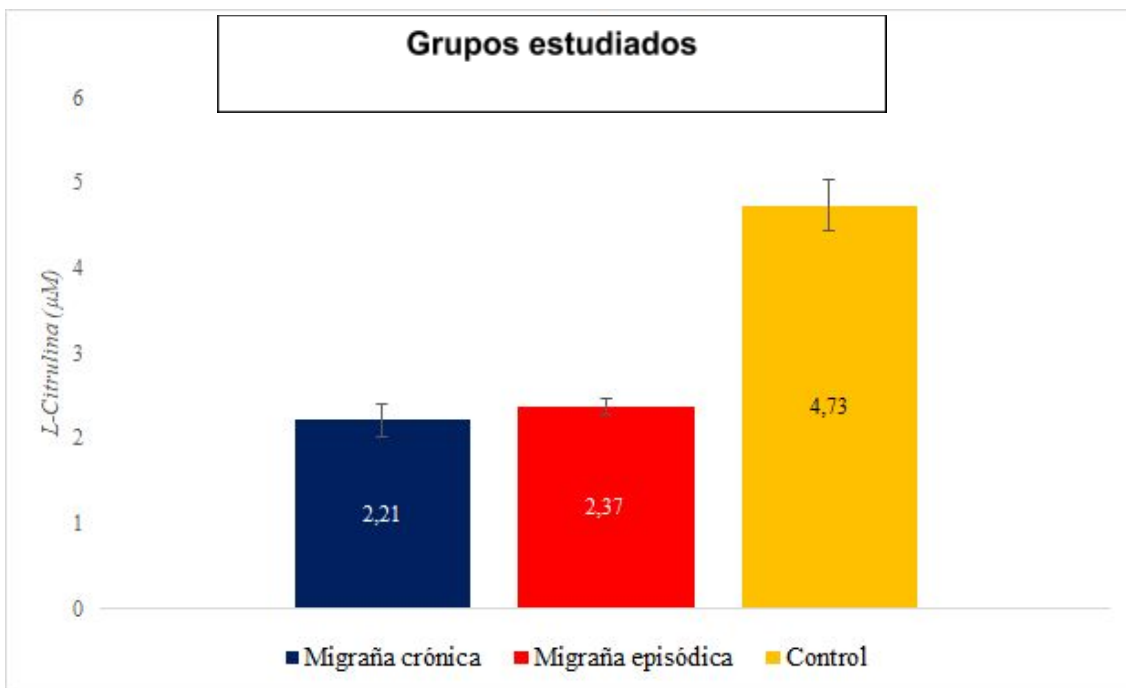


Figura 14. Variaciones plasmáticas de L-Citrulina en grupo control (GC), pacientes con migraña crónica (MC) y migraña episódica (ME). ME±ES: (GC) vs. (MC): $p < 0,01$; (GC) vs. (ME): $p < 0,01$; (MC) vs. (ME): NS.

Análisis de la actividad enzimática de superóxido dismutasa en grupo control (GC), grupo de pacientes con migraña crónica (MC) y grupo de pacientes con migraña episódica.

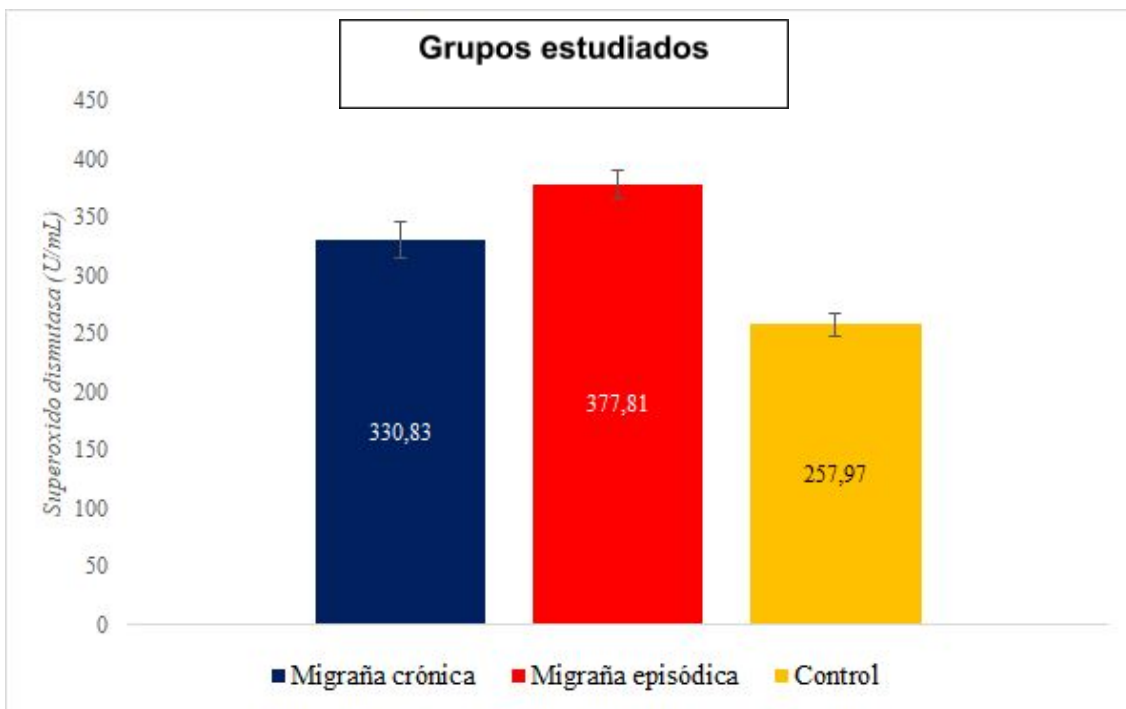


Figura 15. Actividad enzimática de Superóxido dismutasa (SOD) en grupo control (GC), en el grupo de MC y ME. ME±ES; GC vs. MC: $p<0.001$; GC vs. ME: $p<0,001$; MC vs. ME: $p<0,0001$.

En la Figura 15 se expresan los resultados de la actividad enzimática de Superóxido Dismutasa en los grupos estudiados.

La actividad enzimática de superoxido dismutasa en el grupo de migraña crónica ($330,83 \pm 16$ U/mL) se cuantifico incrementada significativamente respecto al grupo control ($257,97 \pm 10$ U/ mL), también la actividad aumento significativamente en los pacientes con migraña crónica ($377,81 \pm 12$ U/mL) ($p<0,001$). Además, se observo un aumento estadísticamente

significativo entre ambos grupos de pacientes con diagnóstico de migraña crónica ($330,83 \pm 16$ U/mL) y migraña episódica ($377,81 \pm 12$ U/mL) ($p < 0,0001$), mostrando un desequilibrio entre los oxidantes modificados NO y L-citrulina y un aumento de la actividad antioxidante natural para compensar esta variabilidad.

Discusión

La migraña es un trastorno neurovascular discapacitante cuya frecuencia en la población general es aproximadamente del 10-15%, con un franco predominio del sexo femenino (151). Los datos de prevalencia mundial publicados en el estudio Global Burden of Disease de 2015 muestran que migraña es dos o tres veces más prevalente en mujeres que en hombres y que los picos de prevalencia etaria en ambos sexos es entre 30 y 39 años de edad (24). Nuestros resultados respecto a dichas variables demográficas fueron similares a los descritos en otras investigaciones, es decir los pacientes de sexo femenino fueron mayoría respecto a los hombres, como así también la edad promedio coincidió con las edades mencionadas en diferentes trabajos publicados, tanto en pacientes con migraña crónica (MC) como migraña episódica (ME).

Se cree que la mayor prevalencia de migraña en mujeres sobre el género masculino durante los años reproductivos sería consecuencia de efectos diferenciales de hormonas sexuales masculinas y femeninas, debido a que pueden actuar como importantes moduladores del dolor de cabeza, tal como lo demuestran los efectos de eventos hormonales específicos en mujeres con migraña. Esto se evidencia si consideramos que la menstruación es conocida como factor de riesgo para padecer migraña, siendo incluso con mayor exacerbación durante los dos días premenstruales así como en los tres primeros días de sangrado (152). Otras circunstancias hormonales del sexo femenino como el embarazo también generan cambios observados sobre el comportamiento de los síntomas migrañosos, estos se asocian con una mejoría de frecuencia e intensidad del dolor así como la respuesta del dolor al tratamiento farmacológico, fenómeno observado particularmente en mujeres que tenían migraña asociada al periodo menstrual previo a la gestación (153). Además, durante el período fértil femenino, el uso de anticoncepción hormonal ha manifestado fuerte asociación con mayor prevalencia de migraña, especialmente con aura, mientras que en

migraña sin aura ha demostrado mayor posibilidad de expresarse durante el intervalo libre de hormonas contraceptivas (154). La suspensión de anticoncepción actuaría directamente como gatillo de crisis migrañosas o como causa de disminución del umbral de inicio del dolor al producir en el área cerebral mayor susceptibilidad a los factores desencadenantes del dolor de cabeza, aunque esta predisposición de desarrollar una crisis de migraña podría estar incrementada por la suspensión abrupta del estrógeno, en lugar de tener un rol como desencadenante directo del ataque doloroso (155).

Otra posible explicación sobre la diferencia en frecuencia de presentación de migraña respecto al sexo, serían factores genéticos subyacentes predisponentes en mujeres. Dado que está demostrado que migraña es un trastorno poligénico con fuerte modulación por agentes ambientales, una transmisión genética simplista es poco probable. Podemos agregar que las diferencias entre géneros sería un efecto genético sobre el umbral del dolor de cabeza, el cual ha demostrado ser más alto en hombres que en mujeres (156) y estas diferencias encontradas entre ambos sexos han sido observadas también en migraña crónica, siendo la prevalencia entre 2,5 y 6,5 veces mayor en mujeres respecto a hombres (157). Diferentes estudios demostraron que el riesgo de transformación de migraña episódica a crónica es mayor en mujeres que en hombres e incluso que las primeras son casi cinco veces más propensas a desarrollar migraña de alta frecuencia (158). Sin embargo, es controvertido si el sexo femenino constituye *per se* un factor de riesgo para la evolución de migraña episódica a crónica. Estudios posteriores sugirieron que la hipótesis de que el sexo femenino no padece mayor riesgo de desarrollar cefalea crónica diaria, sino que el sexo masculino diagnosticado inicialmente con migraña episódica evolucionaron a migraña crónica dentro del primer año con mayor frecuencia respecto a mujeres (159).

El antecedente familiar de migraña es considerado el factor de riesgo más potente y constante para padecerla, aumentando dos a tres veces la posibilidad de expresar migraña entre los familiares de personas con esta patología (160). Esto coincide con nuestros resultados, donde constatamos que presencia de antecedentes familiares de migraña en pacientes diagnosticados tanto crónicos como episódicos fue significativa estadísticamente, demostrando además mayor frecuencia de historia familiar de migraña en el primer grupo en relación al segundo, datos concordantes con estudios descriptivos que mostraron mayor prevalencia de antecedentes familiares en pacientes con migraña crónica (161).

Esta verificado por estudios previos que incluso una historia familiar positiva de migraña tiende a generar mayor severidad de dolor e inicio más temprano de esta enfermedad (162), lo cual podría ser un factor a considerar en la posibilidad de transformación de migraña episódica en crónica, causado por el mayor tiempo de exposición a esta patología dolorosa, así como al dolor intenso y necesidad de consumo de analgésicos proporcional a la severidad del dolor.

Nuestros resultados muestran que las diferencias demográficas entre pacientes con migraña crónica y episódica sobre nivel socioeconómico y educacional han tenido diferentes valores en los grupos estudiados. La migraña crónica se asocia con menor nivel social, económico y educacional respecto a migraña episódica (163), coincidiendo con los resultados obtenidos en nuestro trabajo. Los pacientes migrañosos crónicos demostraron en diversos estudios de investigación niveles de ingresos familiares más bajos, menor probabilidad de acreditar empleos a tiempo completo y menor cumplimiento laboral como consecuencia posiblemente de mayor frecuencia de crisis e intensidad de síntomas asociados a la misma (164), demostrando similitud con los resultados de nuestro trabajo, donde el grupo de pacientes con dolor crónico reveló mayor número de desocupados como así también de pacientes con trabajos de oficio respecto al grupo de ME, datos que reflejarían menor actividad laboral a tiempo completo. Por otra parte, la discapacidad ocupacional, definida como reducción de la productividad laboral, observada en MC en la literatura en relación a ME, podría deberse al impacto de la alta frecuencia de dolores que incapacitan a quienes lo padecen tanto en el ámbito laboral, como en las actividades sociales o familiares, situación que tiene un importante impacto emocional y social en quienes lo padecen. Un reciente estudio global observó que los pacientes con migraña crónica son 19% menos propensos a trabajar por un salario fijo e inutilizan 4,6 horas semanales de trabajo como consecuencia del dolor de cabeza, en comparación con 1,1 hora semanal perdida en pacientes con cefalea de carácter episódico (165), resultados compatibles con los obtenidos en nuestro trabajo. Respecto al nivel educacional, ambos grupos de pacientes migrañosos refirieron tener educación superior, aunque existió una diferencia discreta respecto al grupo de dolor crónico donde los niveles de educación universitaria es mayor, coincidiendo también con los datos en bibliografía pertinente. A partir de los resultados sociodemográficos, podemos señalar que la discapacidad laboral conduce a consecuencias negativas en este ámbito,

generando costos sustanciales tanto a nivel individual como social, incluyendo el estigma y aislamiento social. Además, si consideramos la alta tasa de comorbilidades médicas y psiquiátricas observadas en investigaciones previas en individuos con alta frecuencia de crisis de dolor de cabeza, deja en evidencia el efecto negativo respecto a la calidad de vida de estos pacientes. Las comorbilidades, definidas como la presencia significativa de dos o más trastornos, han demostrado elevada interrelación con migraña y deben ser consideradas por el médico tratante con el propósito de mejorar estrategias terapéuticas e incluso comprender la posible fisiopatología de la enfermedad dolorosa.

La migraña se observa asociada con enfermedades psiquiátricas y somáticas en un amplio espectro de patologías. Los estudios de Scher clasifica esta asociación en enfermedades psiquiátricas, neurológicas, vasculares, cardíacas y otras enfermedades (166). Múltiples estudios clínicos realizados hasta el momento describen migraña asociada a trastornos vasculares como accidente cerebrovascular (ACV), enfermedad arterial coronaria, hipertensión arterial esencial, lesiones subclínicas de sustancia blanca cerebral y asociación entre hipertensión arterial y foramen oval permeable (PFO) e (HTA) siendo esta conexión probablemente multifactorial. En nuestros resultados observamos HTA y dislipemia exclusivamente en pacientes con migraña crónica, curiosamente aterogénesis es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por la acumulación progresiva de colesterol con participación de células inflamatorias como linfocitos, macrófagos, neutrófilos y mastocitos (167); este componente inflamatorio participaría en la injuria endotelial reflejada por hiperfibrinogenemia. Los niveles circulantes de fibrinógeno están regulados en condiciones inflamatorias siendo un predictor bien establecido de evolución de enfermedades vasculares. El estudio North Manhattan encontró alta asociación entre HTA y migraña (168) sin embargo, dado que era un screening no diferenciaba aquellos pacientes con dolor crónico de episódico respecto a sujetos sanos, en tanto que en nuestra muestra se diagnostico mayor incidencia de HTA en migraña crónica. Por el contrario, la presión arterial baja se demostró en el estudio Hunt (169) y un análisis prospectivo adicional de los participantes de este estudio sugirió una relación inversa en asociación de presión arterial con migraña (170)

Estudios científicos demostraron mayor registro de HTA en pacientes con dolor crónico respecto a episódico, tal como demuestran nuestros resultados. De igual manera ocurre

respecto al diagnóstico de dislipemia en ambos grupos de pacientes, prevaleciendo en aquellos con patrón de dolor crónico al igual que los resultados de nuestro trabajo (171). En regiones anatómicas y fisiológicas compartidas, regiones del tallo cerebral que controlan el sistema cardiovascular también modulan el dolor; el hipotálamo y la ínsula tienen un papel cada vez más reconocido en la fisiopatología de migraña y en el control de vías autonómicas importantes para la regulación de la presión arterial (172). Hipertensión arterial y dislipemia han sido vinculadas con disfunción endotelial, fenómeno involucrado en la fisiopatología de migraña, esta alteración bioquímica del endotelio es un factor común para desarrollo de enfermedades cardiovasculares y síndrome metabólico y una prolongada o exagerada activación endotelial conduce al inicio de una cascada inflamatoria perpetuando y complicando la homeostasis del endotelio (173). La relación entre migraña e HTA podría motivarse además por factores ambientales, agentes biológicos compartidos o vulnerabilidad genética. Los factores ambientales y el estilo de vida que pueden estar asociados con migraña e HTA incluyen factores dietéticos como alimentos con alto contenido de sodio, estrés crónico y/o sedentarismo (174). Por otra parte, HTA es más frecuente en pacientes con obesidad abdominal (175) la cual ha sido ampliamente estudiada demostrando sólida asociación en relación a la prevalencia de migraña (176; 177). Esta relación podría explicarse por los efectos de la inflamación relacionada con obesidad. Los primeros estudios demostraron en personas con obesidad un mayor nivel de citoquinas inflamatorias y que la inflamación está involucrada en el desarrollo y progresión de migraña. Por otro lado, la obesidad es considerada un estado protrombótico asociando un riesgo incrementado de padecer migraña. Por último, la HTA contribuye a la incidencia de migraña y la obesidad es uno de los factores de riesgo más importantes para HTA, poniendo en evidencia la interrelación de mecanismos subyacentes (178).

Diabetes Mellitus (DM), igual que otras patologías vasculares, se ha vinculado con migraña. DM tiene alta prevalencia global y es considerada factor de riesgo para desarrollo de enfermedades crónicas, complicaciones vasculares, neuropatía diabética y retinopatía. Nuestro trabajo encontró esta patología exclusivamente en pacientes con Migraña episódica, contradiciendo las evidencias que respaldan DM como factor predictor de trastornos crónicos, aunque hasta la actualidad la literatura no es concluyente en cuanto a dicha asociación. Dado que migraña es una enfermedad compleja e involucra varios

factores en su génesis, numerosos estudios han identificado factores predisponentes como hipoglucemia o ayuno, ambos fenómenos encontrados en pacientes diabéticos. Una amplia cantidad de trabajos han apoyado esta asociación, postulando que los antecedentes familiares de migraña en familiares de primer grado, la historia de hipoglucemia y el tiempo de duración de la enfermedad, especialmente DM tipo 2, se relacionan significativamente con la presencia de migraña (138). Un estudio sugirió que el nivel de glucosa en sangre es clave en el mecanismo de activación de migraña en algunas personas; Blau et al. seleccionaron 36 pacientes con migraña y DM tipo 2, observando cinco pacientes con alivio total o parcial de dolor de cabeza con el inicio o control de su DM, 10 pacientes con disminución de frecuencia e intensidad del dolor y 21 pacientes sin cambios (179). Aunque algunos estudios encontraron que la frecuencia de migraña se reduce en pacientes con diabetes, otros trabajos revelaron mayor o igual incidencia de cefalea (180). Berge y col. observaron una considerable disminución de prevalencia de migraña en pacientes mayores de 50 años con DM tipo 2, generando un efecto preventivo sobre migraña. Sin embargo, la prevalencia de migraña en pacientes de 40 a 49 años fue idéntica a la del grupo no diabético y en pacientes menores de 40 años fue aún mayor, es decir la relación migraña-diabetes sería dependiente de la edad y tendría una relación inversa en personas mayores y directa en individuos jóvenes, lo cual podría explicarse por cambios en reactividad vascular y conducción nerviosa que desarrollan los pacientes con DM, ambos fenómenos implicados en la fisiopatología del dolor migrañoso. Existen evidencias que asocian DM tipo 2 con disfunción endotelial y progresión de enfermedades cardiovasculares indicando una reducida capacidad de síntesis de NO, aumento de las concentraciones de L- citrulina y presencia de estrés oxidativo (181).

Similares hipótesis se plantean sobre la fisiopatología de migraña, donde la baja biodisponibilidad del NO demostrada refleja disfunción del endotelio arterial. Sin embargo, la población incluida en nuestro trabajo es menor de 50 años, limitando posibles conclusiones al respecto. Aunque la mayoría de los trabajos se basan en DM tipo 2, la resistencia a la insulina considerada como mecanismo fisiopatogénico central de DM tipo 1 y 2 se ha demostrado en algunos pacientes migrañosos (182), permitiendo contemplar los resultados en pacientes diabéticos independientemente del subtipo.

El tabaquismo constituye otro factor participante en el desarrollo de migraña y nuestros resultados demuestran la presencia de consumo de tabaco en ambos grupos de pacientes migrañosos, con prevalencia del hábito tabáquico en MC respecto a ME. Un metaanálisis concluye que existen pocos estudios con datos sobre prevalencia de consumo de cigarrillos en pacientes migrañosos (183) y aunque el consumo de cigarrillos en pacientes con migraña observado en tales estudios es alto, las diferencias respecto a la población general es poco significativa. No obstante, el tabaquismo se consideró un factor desencadenante de migraña en 3.3% comparados con 1.7% de Cefalea Tipo Tensional (CTT) (184). Actualmente se desconocen los mecanismos subyacentes sobre una posible relación entre consumo de cigarrillos y migraña, postulando múltiples explicaciones tales como efecto potenciador del tabaquismo sobre la actividad de monoaminas cerebrales y disminución de producción de óxido nítrico (NO) (185;186) lo cual se traduce fisiológicamente en vasoconstricción cerebral y clínicamente en dolor. Los cambios en biodisponibilidad de NO son actualmente considerados parte de la fisiopatología del dolor de cabeza, lo cual se traduce en presencia de estrés oxidativo en estos pacientes. Además, tal disminución de NO observada en fumadores, podría actuar no solo como desencadenante de la crisis dolorosa sino también como un factor perpetuante del dolor debido a que el tabaquismo constituye un hábito crónico y podría facilitar la cronificación del dolor, concordando con las diferencias encontradas en nuestros resultados a favor del grupo con MC. Esto estaría respaldado por observaciones en estudios que revelan que pacientes migrañosos fuman mayor cantidad de cigarrillos al día, en relación a población sana, dejando en evidencia la persistencia en el tiempo de bajos niveles de NO. Es interesante agregar la comorbilidad demostrada entre migraña y depresión, siendo esta última un desorden donde la prevalencia incrementada del tabaquismo ha sido previamente demostrada.

Otra frecuente comorbilidad estudiada en nuestro trabajo fue el sedentarismo, considerado un importante factor de riesgo vascular. Está demostrado que practicar regularmente actividad física aeróbica, definida como aquella donde se utilizan grupos musculares grandes repetitivamente con incrementando la actividad cardíaca por períodos prolongados de tiempo, puede prevenir o reducir los síntomas de varias enfermedades crónicas y otras condiciones médicas como migraña, constituyendo una importante recomendación en el manejo de la misma, demostrando efectos beneficiosos tanto en frecuencia como intensidad

del dolor, duración de ataques y bienestar del paciente (187). Esto podría estar influenciado por el efecto del ejercicio regular sobre hormonas del estrés y el nivel de estrés de los pacientes, lo cual resulta en un aumento del umbral del dolor (188). El riesgo de migraña y ejercicio físico aeróbico tendrían una relación inversa, según una reciente revisión sistemática que reveló que las intervenciones sobre dolor de cabeza que incorporan ejercicio aeróbico pueden producir resultados moderadamente beneficiosos en migraña. Prácticamente todos los estudios informaron reducciones en la frecuencia y / o intensidad del dolor de cabeza y ninguno reveló empeoramiento de la migraña (189). Nuestros resultados observaron que la mayoría de los pacientes con migraña crónica y episódica no realizaban ejercicio físico, apoyando esta relación inversa entre una y otra. Entendiendo migraña como un trastorno neurovascular y neuroinflamatorio, se produciría superposición con la fisiología del ejercicio aeróbico a través de procesos cardiopulmonares, inflamatorios y neurovasculares de múltiples maneras. Estudios recientes sugieren que el ejercicio puede tener un papel importante en la modulación del procesamiento del dolor desde una perspectiva afectivo-motivacional a través de la activación de la señalización cannabinoide (CB) endógena (190), independientemente de la intensidad del ejercicio físico. Resulta que tanto los endocannabinoides (eCB) centrales como los periféricos aumentan su producción con la actividad física y están fuertemente asociados con la modulación del dolor, al activar los centros de recompensa del cerebro inhibiendo las terminales gabaérgicas del sistema dopaminérgico mesolímbico vía receptores CB tipo 1. Los eCB tienen también efecto analgésico utilizando la misma vía de la actividad de los mismos receptores CB1 ubicados en aferentes sensoriales (191). En estudios de investigación básica realizados sobre migraña y transmisión del dolor vía trigeminal, Akerman y colegas demostraron que la activación de los receptores cannabinoide tiene un papel claro en la modulación de las respuestas trigeminales a la estimulación dural activando una modulación descendente de la activación de la fibra C, responsable de la transmisión del dolor, pero también a través de la activación de receptores CB1 en neuronas nociceptivas trigémino vasculares dures.

Por otra parte, durante el ejercicio físico el gasto cardíaco aumenta y la sangre se distribuye ampliamente entre los músculos que más trabajan. Este aumento de tensión en la vasculatura muscular facilita la producción de óxido nítrico (NO) relajando el músculo liso vascular en la circulación sistémica y cerebral (192). Jungersten et al. demostraron que

tanto el ejercicio físico agudo como la actividad física regular aumentan la formación de NO (193) acompañado del aumento de especies reactivas de oxígeno (ERO) (194), desempeñando un papel en la inducción de mecanismos de defensa antiinflamatorios.

Se ha demostrado que el ejercicio físico regula positivamente la expresión del gen de la óxido nítrico sintasa endotelial (NOS_e) en el tejido vascular y que el ejercicio repetido también ayuda a mantener niveles sanguíneos de NO más altos entre las sesiones de actividad física, provocando efectos crónicos sobre la expresión génica muscular. El proceso adaptativo implica la regulación positiva de genes que codifican enzimas antioxidantes y proteínas de choque térmico (195). Estas respuestas adaptativas en vías sensibles a redox desencadenadas por entrenamiento físico regular ayudan a proteger el músculo esquelético contra la exposición posterior de aumentos inducidos por el ejercicio en la generación de ERO. Dado que estos median algunos efectos catabólicos del TNF α en el músculo esquelético, las reducciones en la generación de dichos radicales libres pueden atenuar la respuesta inflamatoria (196), constituyendo fenómenos contrapuestos implicados en la fisiopatología del dolor migrañoso donde el estrés oxidativo, reflejado por disminución de la biodisponibilidad de NO, es un fenómeno implicado en la génesis del dolor de cabeza, poniendo en evidencia la mejoría del dolor.

Los pacientes con migraña crónica, podrían beneficiarse aún más que los episódicos debido al efecto positivo en la reducción de inflamación crónica, asociado con estado inflamatorio incrementado demostrado en el primer grupo. No obstante, algunos estudios sugieren que el ejercicio podría precipitar ataques de migraña debido al exceso de producción de NO. Esto plantea una interesante controversia, dado que la exacerbación del dolor de cabeza por actividad física es una característica diagnóstica definitoria de migraña según la clasificación internacional (22). Los criterios de dicha clasificación incluyen la exacerbación de los episodios de cefalea por actividad física como característica cardinal del migrañoso y no como desencadenante de la cefalea. No obstante, un estudio de investigación clínica sobre desencadenantes del dolor de cabeza observó que pacientes migrañosos tienen al menos gatillo doloroso identificado y la actividad física apareció en 4,7 por ciento de los pacientes de dicho estudio y aunque es bajo en porcentajes, los factores desencadenantes de actividad física puede ser importantes debido a su origen ominoso en casos especiales (198).

A pesar de ello, es clara la evidencia sobre el impacto beneficioso del ejercicio físico regular en pacientes con migraña y otros trastornos crónicos como depresión y ansiedad, ambas entidades fuertemente asociadas con el trastorno migrañoso. Aunque los mecanismos precisos que subyacen la relación entre migraña y enfermedades psiquiátricas no están del todo claros, varias enfermedades del estado de ánimo y ansiedad se han identificado no solo como co-prevalentes en migraña, sino también en relación a diversas características específicas del dolor de cabeza. Investigaciones recientes que exploran factores genéticos compartidos potenciales y exposiciones ambientales proporcionan información sobre la fisiopatología de cada trastorno y la morbilidad asociada.

Los trastornos de ánimo y ansiedad son aproximadamente de dos a diez veces más prevalentes entre personas con migraña respecto a la población general y más del 25% de los migrañosos cumplen los criterios diagnósticos de ambas entidades (198). La migraña también se ha relacionado con trastornos de la personalidad y trastorno de estrés postraumático (TEPT), siendo este último resultado de violencia, historial de maltrato infantil, abuso y negligencia u otra causa presentes en el historial del paciente. El abuso emocional infantil es un factor de riesgo para la cronificación del dolor, mayor discapacidad asociada al dolor, alodinia y aparición más temprana de migrañas (199). Parece haber una asociación entre el número de eventos infantiles negativos y la frecuencia de crisis migrañas. Incluso la prevalencia de migraña sobre otro tipo de cefalea primaria, como cefalea tipo tensional, ha sido descrita en pacientes con antecedentes de abuso emocional, negligencia emocional y / o abuso sexual (200). Una posible explicación para esta asociación implica la disfunción del cortisol y la reactividad al estrés. Tal vez la experiencia pasada de abuso modifica el eje hipotálamo-hipofisario generando mayor reactividad al estrés y la migraña (201).

Por último, el abuso o uso indebido de sustancias son más comunes entre migrañosos cuando coexisten con TEPT o depresión (202). Nuestros resultados demostraron consumo de medicación en ambos grupos de migrañosos, siendo prevalente en pacientes con dolor crónico. No se registró el consumo de sustancias ilegales en este trabajo, aunque el consumo habitual de fármacos antidepresivos y antipsicóticos prescritos en pacientes con MC respecto a ME fue alto, planteando la presencia de trastornos psiquiátricos en el primer grupo.

En el pasado, la relación migraña con desórdenes mentales alentaba popularmente el rechazo de pacientes con migraña, especialmente mujeres, como "histéricos" o neuróticos, subestimando la importancia de los síntomas migrañosos y la validez de la angustia percibida por quien la sufre. En el presente, el estigma de la migraña persiste obstinadamente (203), indicando que el dolor de cabeza no es causada por una enfermedad psiquiátrica y una gran proporción de las personas con migraña no cumplen los criterios para cualquier trastorno psiquiátrico comórbido. Por otro lado, muchas personas con migraña si sufren un trastorno psiquiátrico concomitante y la experiencia de la migraña puede exacerbar sus síntomas. Las personas con trastornos afectivos pueden sentirse más deprimidas cuando los episodios de dolor de cabeza son más frecuentes o intensos, o cuando interfieren con los deberes laborales o las relaciones personales.

Las personas con migraña tienen de dos a cuatro veces más probabilidades de tener depresión que aquellas sin migraña (198) y la relación entre ambas es bidireccional, donde cada condición incrementa la prevalencia de la otra (204). La presencia de depresión comórbida se asocia con peor calidad de vida y mayores costos de salud entre las personas con cefalea tipo migrañosa (205). La hipersensibilidad sensorial demostrada en personas con migraña, incluyendo alodinia y osmofobia, se asocian con síntomas depresivos más severos (206) y tendencias suicidas (207).

En esta compleja interrelación estarían involucrados factores causales y recíprocos como predisposición genética y contexto ambiental. Estos datos se basan estudios realizados en gemelos femeninos estimando que los factores genéticos agregados representan el 52% de la proporción de varianza en depresión y 44% en migraña; agregando que los factores ambientales influyen 46% en depresión y 56% en migraña. Los autores de dicho estudio concluyen que el 20% de la varianza en depresión y migraña se debe a la genética compartida, mientras que solo el 4% del componente del entorno único es compartido (208). El concepto bidireccional o recíproco se ilustra a partir de datos que sugieren que personas con migraña y depresión podrían tener diferencias en los resultados obtenidos en diferentes trabajos, en comparación con aquellos sin depresión. Ashina y colaboradores investigaron el efecto de depresión en la transformación de migraña episódica a crónica (209). Los autores utilizaron datos del estudio Prevalencia y Prevención de la Migraña Estadounidense y encontraron que 2.2-2.4% de los sujetos con migraña episódica se

transformaron en migraña crónica en un año, dejando en evidencia a la patología depresiva como factor de riesgo de cronificación del dolor. Los resultados obtenidos en nuestro trabajo, son similares a la literatura encontrando mayor frecuencia de trastornos tipo depresivos en el grupo con patronazgos crónico, considerando además la baja frecuencia de ejercicio físico respecto al grupo de presentación episódica, postulando una relación directa entre MC, depresión y sedentarismo, este último también considerado como factor potencial sobre cronificación del dolor de cabeza.

Otros trastornos mentales como ansiedad se presentan dos a cinco veces más en pacientes con migraña que en la población general, hasta dos veces más frecuente en pacientes con migraña que en pacientes con depresión, y mucho más prevalente en grupos con MC respecto a ME. El trastorno ansioso y la depresión son comorbilidades frecuentemente diagnosticadas en un mismo paciente con migraña. Dentro de los desórdenes ansiosos el trastorno de ansiedad generalizada (TAG), trastorno obsesivo compulsivo (TOC), trastorno de pánico (TP) y fobias representan las enfermedades ansiogénicas más vinculados con migraña (210), proponiendo tales entidades como predictoras de transformación de dolor episódico a crónico. Las hipótesis actuales sobre mecanismos neurobiológicos subyacentes a la contribución de depresión y ansiedad sobre la progresión de migraña incluyen disfunción compartida del sistema serotoninérgico y uso excesivo de medicamentos derivados de la falta de conductas de afrontamiento adecuadas e ideologías inherentes que magnifican tanto el dolor como las características desagradables asociadas (211).

Está claro que la migraña es comórbida con múltiples condiciones mentales y en muchos casos estas afecciones pueden complicar el tratamiento del dolor, reflejando la importancia de su identificación, diagnóstico y manejo adecuado. Además, la co-ocurrencia de estas enfermedades podría aportar datos sobre fisiopatología, factores genéticos y ambientales compartidos, con el objetivo de aumentar posibilidades de éxito terapéutico no sólo en manejo del dolor y desórdenes emocionales, sino en la calidad de vida de quienes lo padecen.

El abuso de medicación analgésica es otro factor de carácter modificable implicado en la cronificación del dolor. La MC a menudo se asocia con uso excesivo de medicación analgésica, configurando así un doble diagnóstico de cefalea por abuso de medicación y MC, según la última versión de la Clasificación Internacional de cefaleas (22).

En efecto, nuestros resultados revelan que más de la mitad de los pacientes con MC cumplen criterios diagnósticos de abuso de medicación analgésica propuestos por la ICHD3, concordando con una relación directa de MC y consumo de analgésicos. El abuso de medicación analgésica se asocia a mayor intensidad de dolor y discapacidad, así como a peores resultados respecto al alivio del dolor dentro de las primeras 24 horas en pacientes con MC. Simultáneamente facilita el desarrollo de dolor de cabeza secundario conocido como cefalea por abuso de medicamentos (CAA) - al menos 15 días de cefalea mensuales en pacientes con cefalea primaria preexistente y que se desarrollan como consecuencia del uso excesivo regular de medicamentos para aliviar el dolor durante más de 3 meses. Es decir, el diagnóstico de CAA implica la medicación sobre utilizada como causa del dolor de cabeza, aunque la frecuencia exacta de toma del analgésico antes de desarrollar la CAA es variable y depende del tipo de medicamento utilizado. Los agentes causales incluyen analgésicos simples y combinados como analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), triptanes, ergotamina y opioides, aunque potencialmente cualquier analgésico puede actuar como desencadenante. Nuestros resultados observan un alto consumo de AINES y derivados del ergot, posiblemente relacionados con mayor acceso en términos económicos de estos en relación a los triptanes y a la sencilla adquisición sin prescripción médica obligatoria que requieren los opioides. La prevalencia de CAA es aproximadamente 1% de la población global, mientras que se estima que 32% de pacientes con MC asocian CAA. El sexo femenino (proporción M: F que varía de 2: 1 a 5: 1) y bajo nivel socioeconómico son características prevalentes para el desarrollo de esta patología (212). En relación a nuestros resultados, el sexo femenino predomina en pacientes con MC, empero no se registró diferencia etaria sobre consumo de este tipo de medicación y la frecuencia de abuso en tal grupo es mayor a la descrita por la bibliografía. No es clara aún la fisiopatogenia de este trastorno postulando la disminución de serotonina, hiperexcitabilidad cortical que puede conducir a una depresión cortical y sensibilización periférica y central desencadenada por el sistema trigeminal. Además, la disminución en los niveles de serotonina conduce una mayor liberación de PRGC desde el ganglio trigeminal, implicada en la sensibilización posterior de las neuronas nociceptivas trigeminales (213); mecanismos comunes observados en migraña crónica posiblemente influenciados por la exposición repetida al dolor. La prevalencia del excesivo consumo de

analgésicos en MC respecto a ME, hecho demostrado según nuestros resultados, podría deberse al mayor periodo de tiempo de evolución del dolor en el primer grupo, retrasando la consulta médica y la utilización previa de tratamientos sintomáticos.

Si bien la migraña se ha definido durante mucho tiempo como un trastorno de "origen vascular" debido al papel putativo de la vasculatura dural y meníngea extracerebral como órgano final del dolor, abundante evidencia acumulada a partir de datos de investigación básicos y clínicos ha cambiado el enfoque acerca de los vasos sanguíneos hacia una teoría más integrada involucrando componentes vasculares y neuronales, siendo cada vez más evidente que la activación de aferentes meníngeos, liberación de neuropéptidos e inflamación neurogénica desempeñan un papel fundamental en la generación del dolor migrañoso. Esta particular actividad en segregación de mediadores proinflamatorios y retroalimentación positiva entre células satelitales y neuronales en el ganglio trigémino (GT) denominada "activación trigeminal", sería consecuente a la liberación del PRGC, NO y prostaglandinas al espacio intersticial cuyos ligando en ambos grupos celulares, neuronas y células satelitales, hacen del GT una "unidad funcional" clave en la patogénesis de migraña, debido a su capacidad de activar vías nociceptivas centrales y a que GT aloja neuronas de primer orden pertenecientes a una compleja red que vincula tejidos periféricos con núcleos del tronco cerebral (NTC) y corteza cerebral (214). CRGP aumenta los niveles de cAMP a nivel celular lo que aumenta su expresión de manera autocrina. La síntesis de NO estaría mediada en este caso por la enzima óxido nítrico sintasa neuronal (nNOS), enzima constitutiva, al igual que la óxido nítrico sintasa endotelial o eNOS presente en el endotelio vascular. Tanto CGRP y NO estimulan en las células satelitales la expresión de la enzima óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) de alta producción en procesos inflamatorios. Dado que la expresión de iNOS es más en prolongada que nNOS, la retroalimentación positiva que NO tiene sobre la síntesis y liberación de más CGRP en las células neuronales y que CGRP tienen expresión autocrina, la activación trigeminal una vez generada, se vería sostenida en el tiempo. De esta forma, la activación del ganglio trigémino en migrañosos, despolariza los axones sensitivos, permitiendo vasodilatación y aumento de la permeabilidad de los vasos meníngeos con el consecuente desarrollo de la inflamación neurogénica en meninges (215). Por otro lado, los hallazgos recientes del papel de células satelitales en GT se corresponden, desde el punto de vista bioquímico, con los encontrados

en otros territorios neuronales, en especial el cerebral. Una lesión primaria o activación aferente sería capaz de producir inflamación a largo plazo por activación prolongada de la microglía. Se ha demostrado que la activación prolongada glial, fenómeno postulado en migraña de alta frecuencia, conduce a la producción excesiva de citoquinas inflamatorias, excitotoxicidad, estrés oxidativo, disfunción mitocondrial y neurodegeneración progresiva (216). La inflamación crónica es resultado de las principales consecuencias del estrés oxidativo y el desequilibrio de ERO asociado con el efecto nocivo de los factores de riesgo conocidos que conducen a la alteración de la pared arterial. La inflamación juega un papel clave en todas las etapas de la formación de lesiones vasculares mantenidas y exacerbadas por factores de riesgo y con el tiempo conduce a disfunción endotelial, alteración de propiedades homeostáticas y pérdida del papel clave en la protección contra la aterosclerosis. La consecuencia de la inflamación crónica es la disfunción endotelial que se establece y podemos definirla como un marcador integrado del daño a las paredes arteriales por factores de riesgo clásicos, dentro de los cuales podría incluirse la patología migrañosa de carácter crónico.

El reconocimiento de migraña como factor de riesgo vascular plantea cada vez más interrogantes sobre el rol de la vasculatura cerebral, específicamente del endotelio arterial. Investigaciones pertinentes en los últimos años han difundido la disfunción endotelial como fenómeno clave en migraña involucrando estructuralmente la pared vascular, control del tono vascular, hemostasia dependiente del endotelio y causas genéticas de síntesis del NO. Por otra parte, diversos estudios observaron migraña asociada a disminución del número de células endoteliales progenitoras, cuya función es mantener la integridad de la capa endotelial de los vasos sanguíneos en caso de daño tisular, consideradas un marcador de capacidad de reparación endotelial y su número es inversamente proporcional al riesgo de enfermedad cardiovascular e infarto cerebral. Sin embargo, no es posible concluir si la migraña produce disminución del número de células endoteliales o si dicha disminución en la habilidad para reparar el endotelio es responsable de la migraña o si ambas condiciones sólo coexisten de manera no causal. La relación entre migraña y accidente cerebrovascular isquémico está bien establecida. Un metaanálisis de 2009 observó mayor riesgo de accidente cerebrovascular isquémico en pacientes con migraña al igual que un reciente estudio en más de cincuenta mil pacientes migrañosos que reveló una carga ligeramente

mayor de factores de riesgo cardiovasculares y otras comorbilidades vasculares en pacientes con migraña (142). En contraste con dichos hallazgos, un metanálisis sugirió mayor riesgo de accidente cerebrovascular isquémico solo en pacientes con migraña con aura. Sin embargo, se considera la migraña sin aura como una expresión incompleta de dicha patología pero con fisiopatología común entre ambos subtipos. Por otro lado, un estudio reciente que examinó una cohorte de pacientes sometidos a cirugía bajo anestesia general, reveló que los pacientes con migraña tuvieron un riesgo de accidente cerebrovascular isquémico mayor dentro de los 30 días respecto a aquellos sin migraña, lo que sugiere que este trastorno doloroso debería incluirse en la evaluación del riesgo de accidente cerebrovascular isquémico perioperatorio (217). Confirmando hallazgos previos, las asociaciones entre migraña y eventos cardiovasculares son mayores en pacientes sin factores de riesgo cardiovascular (218). Los mecanismos por los cuales migraña podría aumentar el riesgo de enfermedad cardiovascular son probablemente multifactoriales, es decir que diferentes mecanismos estarían involucrados en el vínculo entre a migraña y los resultados cardiovasculares obtenidos en la bibliografía. La prevalencia de factores de riesgo cardiovascular es más alta en migrañosos que en personas sin migraña (219), hallazgo observado también en nuestro análisis. Adicionalmente, la prevalencia de foramen oval permeable también es mayor en migrañosos (220), favoreciendo embolia paradójica, lo que a su vez deriva en eventos isquémicos cerebrales o coronarios. Los pacientes con migraña a menudo usan medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, que se asocian con mayor riesgo de infarto de miocardio, tromboembolia venosa y fibrilación auricular o aleteo auricular en pacientes sin enfermedad cardiovascular (221;222;223). Se han sugerido mutaciones genéticas compartidas y factores inflamatorios, vasculares, endoteliales, eléctricos-despolarizantes y coagulables como mecanismos putativos para migrañas, accidente cerebrovascular y otras enfermedades vasculares (224;225). Resaltando la importancia de los hallazgos comentados, se desarrolló el algoritmo QRISK3 validado recientemente para predecir riesgo de enfermedad cardiovascular a 10 años en hombres y mujeres de 25 a 84 años (226), incluyendo por primera vez la migraña como herramienta de estratificación de riesgo cardiovascular, subrayando el creciente reconocimiento de dicha patología como factor de riesgo importante para enfermedades cardiovasculares arteriales a tener en cuenta en la práctica clínica, dejando abierta la posibilidad de traspolar tales

eventos a otras enfermedades vasculares resaltando los mecanismos subyacentes compartidos entre estas enfermedades.

La disfunción endotelial se puede evidenciar mediante la evaluación sobre marcadores séricos de inflamación que indican, indirectamente, si el endotelio está protegiendo adecuadamente los vasos contra la instalación de lesiones aterosclerosas o, al menos, si está en condiciones de proteger las lesiones existentes. Los resultados de la valoración bioquímica de indicadores inflamatorios y oxidativos obtenidos en nuestro estudio demostró la presencia de niveles incrementados de fibrinógeno plasmático en pacientes con mayor frecuencia de crisis (MC) de forma significativa respecto a los niveles hallados en controles sanos, así como en comparación a pacientes con migraña episódica. De igual manera resultó el comportamiento de NO, revelando una disminución en su biodisponibilidad predominante en pacientes con MC con respecto a ME y de ambos grupos en comparación a pacientes sanos indicando presencia de estrés oxidativo prevalente en migraña y la diferencia observada entre ambos grupos de pacientes migrañosos sugiere que la disfunción endotelial presente puede considerarse también como marcador de progresión de migraña, es decir de migraña transformada de una forma episódica a crónica.

La hiperfibrinogenemia es considerada factor de riesgo vascular que se presenta tempranamente en procesos inflamatorios, particularmente aquellos que afectan vasos sanguíneos al mediar la adhesión de monocitos/macrófagos y neutrófilos al endotelio. El papel del fibrinógeno como factor de riesgo emergente ha sido reconfirmado en estudios recientes (227;228;229). El nivel basal de expresión de fibrinógeno en hepatocitos está controlado por varios factores de transcripción y la respuesta inflamatoria aguda aumenta la expresión de fibrinógeno, dando como resultado aumento del nivel plasmático de dicho marcador. Esta expresión fibrinogénica inducible está controlada por varias interleuquinas, en particular por IL-6 e IL-1 β (230;231). Niveles elevados de fibrinógeno inducen hipercoagulabilidad, desencadenando lesión a nivel endotelial y agravando la hipoperfusión cerebral, dañando las paredes de vasos sanguíneos causando proliferación y migración del músculo liso. En múltiples estudios epidemiológicos (232), incrementos de niveles plasmáticos del fibrinógeno se asocio a enfermedad cardíaca, accidente cerebrovascular y riesgo de lesiones cerebrovasculares silenciosas. Todas estas patologías vasculares ya

descriptas en nuestro trabajo, como comorbilidades prevalentes en migrañosos. Por otra parte el incremento de fibrinógeno resulta de la síntesis y secreción hepática a demanda como respuesta a inducción proinflamatoria, debido a activación endotelial y mediado por concentraciones elevadas de TNF- alfa demostrado en trabajos previos (126). Dichos fenómenos desencadenan pérdida homeostática endotelial, lo que se pone en evidencia por disminución de la biodisponibilidad del NO en grupos estudiados que revelaron incremento del fibrinógeno, ambos fenómenos presentes en nuestros resultados, con franco predominio del grupo con dolor crónico. Esta hiperfibrinogenemia genera estrés oxidativo con probable pérdida de la capacidad de la células endoteliales para regular las funciones vitales, ya que la disminución del NO es considerado el fenómeno más temprano y la característica más importante de la disfunción endotelial de la neuroglia (233), actuando como nexo común entre factores de riesgo vascular clásicos, factores locales y predisposición genética. Probablemente múltiples procesos estarían asociados a estas condiciones proinflamatorias y de estrés oxidativo generadas por el estado de hiperfibrinogenemia, la enzima óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) puede generar O₂⁻ en lugar de NO ó O₂⁻ y NO al mismo tiempo (234). Sin embargo, el óxido nítrico no alcanza sus blancos biológicos al reaccionar con el O₂⁻ cuyas concentraciones se encuentran elevadas frente a una situación de estrés oxidativo. Los grupos de pacientes migrañosos con hiperfibrinogenemia presentaron también concentraciones incrementadas de L-citrulina, co-producto del NO producido en forma “equimolar” con respecto al NO, mostrando un comportamiento inverso con respecto a los valores dosados de NO bajo la misma situación experimental. Este incremento sugiere que la síntesis del óxido nítrico ingresa en una vía fisiopatológica aumentando el estrés oxidativo, pues el NO puede ser transformado en una entidad significativamente citotóxica y para compensar esta agresión la L-citrulina incrementa sus niveles plasmáticos intentando suplir la baja disponibilidad del NO que genera alteraciones funcionales a nivel de la pared vascular (235). Sin embargo, cabe destacar que la bibliografía científica sobre las variaciones plasmáticas de fibrinógeno en migraña resulta ampliamente variable, aunque una reciente revisión sistemática resaltó la escasa existencia de estudios sobre fibrinógeno en migraña (236). Otras investigaciones constataron aumento de fibrinógeno en plasma en migrañosos en comparación a los controles (237), mientras que otro pequeño estudio observó niveles plasmáticos ligeramente

más bajos en personas con migraña (238). Adicionalmente, el gran estudio de salud de la mujer que incluyó mujeres mayores de 45 años de edad, no encontró diferencias en los valores de fibrinógeno entre migraña y grupos de control (239). Sin embargo, los datos del estudio poblacional general CAMERA revelaron niveles elevados de fibrinógeno en migrañosos, los cuales estaban más estrechamente asociados al género femenino con alta frecuencia de crisis de dolor (240).

Según nuestros resultados, el incremento del fibrinógeno observado en pacientes migrañosos respecto a controles, indicaría en los primeros importante participación de mecanismos inflamatorios y la disminución encontrada de biodisponibilidad de NO en los grupos con MC, respecto a ME y grupo control reflejaría la existencia de estrés oxidativo, indicando que el componente oxidativo es mayor en quienes sufren dolor crónico, posiblemente por mayor exposición a crisis dolorosas en el tiempo.

En migrañosos crónicos, la activación persistente del sistema trigeminal y la consecuente liberación mantenida de sustancias proinflamatorias inducen el fenómeno previamente descrito de inflamación neurogénica, provocando sensibilización de fibras nerviosas sensitivas ante determinados estímulos que previamente resultaban inocuos, pero la cronicidad del dolor determina un aumento de mecanosensibilidad y la presencia de hiperalgesia. Los procesos que sensibilizan receptores periféricos e información nociceptiva se transmite a núcleos trigeminales y desde allí hacia el tálamo y corteza cerebral donde se percibe la sensación dolorosa. Además, la liberación de péptidos inflamatorios de forma repetida en el tiempo promueven inflamación neurogénica actuando sobre la pared del vaso produciendo vasodilatación de arterias meníngeas y activación de mastocitos localizados en espacios perivasculares liberando distintos mediadores vasoactivos y proinflamatorios sistémicos. Estudios científicos han demostrado una pobre respuesta vasodilatadora en pruebas de hiperemia reactiva en pacientes con migraña respecto a grupos sanos, considerando una reacción vasodilatadora más lenta en migrañosos (241).

Simultáneamente, para compensar este desbalance oxidativo con aumento de indicadores proinflamatorios y prooxidantes, se verificaron niveles de SOD en los grupos estudiados. Los valores plasmáticos de SOD obtenidos en nuestro trabajo fueron mayores en grupos con MC y ME respecto a pacientes sanos y aunque las diferencias entre migrañosos y no migrañosos no fueron significativas, sí lo fueron entre pacientes con dolor crónico y

episódico, posiblemente para revertir el estrés oxidativo persistente desencadenado por hiperfibrinogenemia reforzando la defensa antioxidante endógena que posee el organismo. Este incremento observado de SOD permitiría inferir que la disfunción endotelial de la pared vascular, inicialmente sería un estímulo para su síntesis y posteriormente descendería por saturación enzimática (242). Además, dicho aumento de la actividad SOD sería una respuesta adaptativa característica de los sistemas biológicos, tendiente a compensar el estrés oxidativo, lo que puede interpretarse como una situación de aumento del entorno redox y probablemente las señales inflamatorias desencadenadas por los biomarcadores proinflamatorios presentes en pacientes migrañosos activen al endotelio utilizando el radical superóxido para generar la reacción en cadena de radicales libres que inician la peroxidación lipídica, característica común del estrés oxidativo causando pérdida de la estructura y la función celular como se observa en los grupos estudiados, particularmente en aquellos con patrón de dolor crónico (243).

Superoxidodismutasa modificaría su actividad para controlar los niveles más altos de ROS por lo que la determinación de la actividad de esta enzima podría ser uno de los biomarcadores más relevantes del estado inflamatorio presente en pacientes con migraña y su medición serviría como herramienta predictiva para determinar el grado de estrés oxidativo subyacente en esta enfermedad (244).

Los resultados obtenidos en los pacientes estudiados permiten aseverar que la migraña espacialmente de alta frecuencia, es un estado de inflamación crónica de bajo grado, como consecuencia de la compleja interacción entre factores genéticos y ambientales con parámetros bioquímicos alterados, los cuales podrían estar simultáneamente reflejados por enfermedades comórbidas como resistencia a la insulina, dislipemia, obesidad e HTA que impacta sobre el balance homeostático endotelial, generando estrés oxidativo y activación de los antioxidantes endógenos como SOD. En base a estos hallazgos, podemos concluir que los pacientes con migraña crónica presentan un estado de inflamación mayor que los pacientes con migraña episódica y que los sujetos sanos. Estos resultados orientan hacia la posibilidad de que en la migraña crónica exista un estado de neuroinflamación persistente. Esto reflejaría un mayor grado de disfunción endotelial en pacientes con dolor crónico y podría incrementar el riesgo vascular.

Teniendo en cuenta que estos biomarcadores ayudarían a valorar la evolución y progreso de la enfermedad, estos pacientes tendrían un potencial desarrollo de complicaciones vasculares, generando necesidad de seguimiento y control clínico para evitar dichos eventos. Por otra parte las diferencias observadas en los perfiles entre los dos grupos sugieren que la migraña crónica y episódica difieren no solo en el grado de dolor de cabeza frecuencia, pero en estas otras áreas importantes. Estas diferencias podría reflejar diferencias en los factores de riesgo biológico y proporcionar pistas valiosas para explorar más a fondo las diferencias entre ME y MC. Estas diferencias también pueden reflejar factores asociados con progresión de ME a MC, que puede proporcionar importantes marcadores clínicos y áreas objetivo terapéuticas. Estos hallazgos resaltar la importancia de que los médicos mantengan el diagnóstico la vigilancia y proporcionar un tratamiento adecuado o referencias cuando necesario.

CONCLUSIONES

- El incremento del fibrinógeno plasmático, la biodisponibilidad disminuida del NO y el aumento de concentración de L-citrulina y SOD son fenómenos observados en pacientes con migraña crónica, reflejando disfunción endotelial en este grupo de pacientes.
- La disminución de la biodisponibilidad del NO en pacientes con migraña en comparación con pacientes sanos, sugiere disfunción endotelial en la población migrañosa, observándose un comportamiento similar en migrañosos crónicos respecto a episódicos.
- La población migrañosa demostró incremento en los niveles de fibrinógeno plasmático, predominando en pacientes con patrón de dolor crónico, lo cual podría favorecer la injuria endotelial y el riesgo de trastornos vasculares como ACV e IAM, reforzando la necesidad de un correcto y rápido diagnóstico enfocado en la prevención.
- La disfunción endotelial es un fenómeno directamente relacionado con la presencia de enfermedades cardiovasculares e infarto cerebral, aumentando el riesgo vascular en pacientes con migraña crónica.
- En base a estos hallazgos podemos concluir que los pacientes con MC presentan un estado de inflamación mayor que los pacientes con migraña episódica y que los sujetos sanos, orientando hacia la posibilidad de que en migraña crónica exista un estado de neuroinflamación persistente y por ende un incremento del estrés oxidativo.
- La incorporación de biomarcadores inflamatorios y de estrés oxidativo en pacientes con migraña crónica podría facilitar el diagnóstico temprano y evitar el subdiagnóstico, identificar y evitar las comorbilidades psiquiátricas del paciente con dolor, mejorando su calidad de vida familiar, social y laboral, y ofrecer estrategias de prevención temprana en el desarrollo de enfermedades de riesgo vascular.
- La frecuencia de migraña en la población general es de aproximadamente 10-15%, afectando pacientes entre 30 y 40 años con evidente prevalencia del sexo femenino.

- Los antecedentes familiares de migraña son más frecuentes en pacientes migrañosos que en la población sana, al igual que en pacientes con migraña crónica en comparación con migraña episódica.
- Los datos demográficos en pacientes con migraña crónica demuestran ingresos familiares más bajos, menor probabilidad de acreditar empleos a tiempo completo y menor cumplimiento laboral respecto a pacientes con migraña episódica, probablemente por el mayor impacto sufrido en relación al mayor número de crisis dolorosas y severidad de síntomas asociados al dolor.
- Los pacientes con migraña crónica presentan dislipemia, HTA, obesidad y sedentarismo con mayor frecuencia que aquellos con dolor episódico, posiblemente como consecuencia de factores ambientales, agentes biológicos compartidos y/o vulnerabilidad genética.
- El estilo de vida sedentario y la obesidad se asocian con un incremento persistente de procesos epiinflamatorios, facilitando el inicio de la patología migrañosa y su progresión de un cuadro episódico a crónico.
- El tabaquismo es un hábito frecuente en pacientes con migraña crónica en comparación con migrañosos episódicos y la disminución de la biodisponibilidad del óxido nítrico observada en ambos trastornos crónicos reflejaría el fenómeno de disfunción endotelial y estrés oxidativo.
- Los pacientes con migraña crónica y episódica realizan poca actividad física aeróbica, existiendo una relación inversa entre migraña y ejercicio aeróbico, facilitando el aumento de peso y la presencia de comorbilidades como DM, HTA, dislipemia, depresión y ansiedad.
- El consumo de psicofármacos es un hábito frecuente en pacientes con migraña crónica con respecto a pacientes con migraña episódica, reflejando un mayor número de trastornos psiquiátricos asociados al trastorno crónico, reforzando la importancia del diagnóstico y manejo de dichas manifestaciones emocionales en migrañosos para el éxito terapéutico.
- El abuso de medicación analgésica es un factor fuertemente asociado con la presencia de migraña crónica, reforzando las hipótesis que postulan dicho hábito como facilitador en la transformación del dolor.

BIBLIOGRAFÍA

1. Friedman AP, Bull N Y. The headache in history, literature, and legend. *Acad Med.* 48:661–681; 1972.
2. Rose FC. The history of migraine from Mesopotamian to Medieval times. *Cephalalgia.* Vol. 15, 15_suppl: pp. 1-3; 1995.
3. Jones JM. Great pains: famous people with headaches. *Cephalalgia* 19:627–630; 1999.
4. Magiorkinis E, Diamantis A, Mitsikostas DD, Androutsos G. Headaches in antiquity and during the early scientific era. *J Neurol.* 256:1215–1220; 2009.
5. Black W, Whitefish MT. *Folk medicine: a chapter in the history of culture.* Kessinger Publishing. LLC; 2007.
6. Galen C. *Opera omnia.* In: Ku "hn CG (ed) *Opera omnia*, vol VIII. C. Cnobloch, Leipzig, p 189; 1821-1833.
7. Isler H, Rose FC. Historical background. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA (eds) *The headaches.* Lippincott, Philadelphia, pp 1–7; 2000.
8. Drabkin IE. University of Chicago Press, Chicago, pp 472–473; 1950.
9. Diamond S, Franklin MA. The ancients view of headache and pain. *Headache through the ages.* Professional Communications Inc. Caddo, p 26; 2005.
10. Amideni A. *Libri medicinales I–VIII.* Aedibus Academia Litterarum, Berolini; 1950.
11. Unlein G. *Meditations with Hildegard of Bingen.* Santa Fe, New Mexico: Bear & Company; 1982.
12. Louise A, Lance J. *History of headache*; http://www.headacheaustralia.org.au/what_is_headache/historyof_headache); 2003.
13. Isler H. Thomas Willis' two chapters on headache of 1672: a first attempt to apply the “new science” to this topic. *Headache.* 26:95–98; 1986.
14. Gutierrez Marquez JM. *Cefaleas.* En: Saravia B, Zavala H, Sica R, editores. Cap 1. Buenos Aires: Glaxo ed. Bs As. p. 1–16; 1999.
15. Green M, Green L, Rothrock J. Headache for history buffs. In: *Managing your headaches.* Springer, New York, pp 1–11; 2005.

16. Liveing E. On megrim, sick-headache and some allied disorders: A Contribution to the Pathology of Nerve-storms; 1873.
17. Baron EP, Tepper SJ. Revising de role of ergots in the treatment of migraine and headaches. *Headache*, 50:1353-1361; 2010.
18. Moskowitz MA. Basic mechanism in vascular headache. *Neurol Clin*. 8: 801-815; 1990.
19. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 38(1):1–211; 2018.
20. Ramos-Romero ML, Sobrino-Mejía FE. Calcitonin gene-related peptide: a key player neuropeptide in migraine. *Rev Neurol*. 63 (10): 460-468; 2016.
21. Mac Gregor AE, Rosenberg JD, Kurth T. Sex- related differences in epidemiological and clinic- based headache studies. *Headache*. 51(6):843-59; 2011.
22. Sprenger T, Borsook D. Migraine changes the brain: neuroimaging makes its mark. *Curr Opin Neurol*. 25 : 252-262; 2012.
23. Lipton RB, Silberstein SD. Episodic and Chronic Migraine Headache: Breaking Down Barriers to Optimal Treatment and Prevention. *Headache*. (55) S2:103-12; 2015.
24. Institute for Health Metrics and Evaluation. *Global Burden of Disease Stud*. Seattle, WA: Institute for Health Metrics and Evaluation; 2015.
25. Vetvik KG, MacGregor EA. Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine. *Lancet Neurol*, 16: 76-87; 2017.
26. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 38(1): 1-211. 2018.
27. Le H, Tfelt-Hansen P, Russell MB, Skyttthe A, Kyvik KO, Olesen J. Co-morbidity of migraine with somatic disease in a large population-based study. *Cephalalgia* 31: 43–64; 2011.
28. Maleki N, Linnman C, Brawn J, Burstein R, Becerra L, Borsook D. Her versus his migraine: multiple sex differences in brain function and structure. *Brain* 135: 2546–59; 2012.
29. Gormley P, Anttila V, Winsvold BS, et al. Meta-analysis of 375 000 individuals identifies 38 susceptibility loci for migraine. *Nat Genet* 48: 856–66; 2016.

30. Goadsby PJ, Sprenger T. Current practice and future directions in the prevention and acute management of migraine. *Lancet Neurol* 9(3):285-98; 2010.
31. Bestue-Cardiel M, Gracia-Naya M, Santolaria-Martinez L. Motivos de solicitud de neuroimagen en las cefaleas primarias. *Rev Neurol* 33:127-130; 2011.
32. Bigal ME, Lipton RB. The epidemiology, burden, and comorbidities of migraine. *Neurol Clin* 27(2):321-34; 2009.
33. Lipton RB, Bigal ME. Migraine and Other Headache Disorders. *J Headache Pain* (5): 263-272; 2006.
34. The International Classification of Headache Disorders, 2nd edition. *Cephalalgia* 24 (Suppl 1):1-160; 2004.
35. Eising E, Boukje de Vries, Ferrari MD, Terwindt GM, van den Maagdenberg AM. Pearls and pitfalls in genetic studies of migraine. *Cephalalgia* 33(8) 614-625; 2013.
36. Kors EE, Haan J, Ferrari MD. Genetics of primary headaches. *Curr Opin Neurol* 12(3) : 249-54; 1999.
37. Barbas NR, Schuyler EA. Heredity, genes, and headache. *Semin Neurol* 26(5):507-14; 2006.
38. Ligthart L, de Vries B, Smith AV, Ikram MA, Amin N, Hottenga JJ, et al. Meta-analysis of genome-wide association for migraine in six population-based European cohorts. *Eur J Hum Genet* 19(8):901-7; 2011.
39. Jasvinder C. Migraine Headache. *Medscape*; 2018.
40. Van den Maagdenberg AM, Haan J, Terwindt GM. Migraine: Gene mutations and functional consequences. *Curr Opin Neurol* 20: 299–305; 2007.
41. Stuart S, Cox H, Lea RA, Griffiths LR. The role of the MTHFR gene in migraine. *Headache*. 52:515–20; 2012.
42. Buonanotte CF, Buonanotte MC. Migraña. *Rev Neurol Arg* 5:94-100; 2013.
43. Verri AP, Proietti Cecchini A, Galli C, Granella F, Sandrini G, Nappi G. Psychiatric comorbidity in chronic daily headache. *Cephalalgia* 18(Suppl 21):45-9; 1998.
44. Jette N, Patten S, Williams J, Becker W, Wiebe S. Comorbidity of migraine and psychiatric disorders a national population-based study. *Headache* 48:501–516; 2008.

45. Merskey H, Bogduk N. Classification of Chronic Pain: Description of Chronic Pain Syndromes and Definition of Pain Terms. IASP Task Force on Taxonomy 2nd ed. Seattle: IASP Press, p.1; 1994.
46. Price D. Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Science* 288(5472): 1769-1772; 2000.
47. Cárdenas Fernández R. The neuromatrix and its importance in pain neurobiology. *Invest Clin* 56(2):109-10; 2015.
48. Nicholson RA, Houle TT, Rhudy JL, Peter J, Norton PJ. Views and Perspectives: Psychological Risk Factors in Headache. *Headache* 47:413-426; 2007.
49. Montagna P. Migraine genetics. *Expert Rev Neurother* 8(9):1321-1330; 2008.
50. Radat F, Swendsen J. Psychiatric comorbidity in migraine: a review. *Cephalalgia* 25:165-178; 2015.
51. Lipton RB. Tracing transformation: chronic migraine classification, progression, and epidemiology. *Neurology* 72(5 suppl): S3-S7; 2009.
52. White K, Farrell A. Anxiety and psychosocial stress as predictors of headache and abdominal pain in urban early adolescents. *J Pediatric Psychol* (31):582-596; 2006.
53. Perucca P, Terzaghi M, Manni R. Status epilepticus migrainosus: Clinical, electrophysiologic, and imaging characteristics. *Neurology* 75:373-374; 2010.
54. Striano P, Belcastro V, Parisi P, Michele Terzaghi M, Manni R. Status epilepticus migrainosus: Clinical, electrophysiologic, and imaging characteristics. *Neurology*. 76:761; 2011.
55. Nye BL, Thadani VM. Migraine and Epilepsy: Review of the Literature. *Headache: JHead and Face Pain* 55: 359-380; 2015.
56. Kelman L. The triggers or precipitants of the acute migraine attack. *Cephalalgia* 27: 394-402; 2007.
57. Wilkinson M. Migraine treatment: The British perspective. *Headache* 34: S13-S16; 1994.
58. Kelman L, Rains JC. Headache and sleep: examination of sleep patterns and complaints in a large clinical sample of migraineurs. *Headache* 45(7): 904-910; 2005.

59. Philip RH. Headache and sleep: Shared pathophysiological mechanisms. *Cephalalgia* (34): 725–744; 2014.
60. American Academy of Sleep Medicine. ICSD-2 – International Classification of Sleep Disorders, 2nd edition: Diagnostic and coding manual. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2006.
61. Nesbitt AD, Leschziner GD, Peatfield RC. Headache, drugs and sleep. *Cephalalgia*. 34(10) 756–766; 2014.
62. Amin FM, Asghar MS, Hougaard A, Hansen AE, Larsen VA, de Koning PJ, Larsson HB, Olesen J, Ashina M. Magnetic resonance angiography of intracranial and extracranial arteries in patients with spontaneous migraine without aura: a cross-sectional study. *Lancet Neurol*. 12:454-461; 2013.
63. Akerman S, Romero-Reyes M, Philip R. Holland. Current and novel insights into the neurophysiology of migraine and its implications for therapeutics. *Pharmacol & Therapeut* 172: 151–170; 2017.
64. Charles A. The evolution of a migraine attack—a review of recent evidence. *Headache* 53: 413-19; 2003.
65. Wilder P, McNaughton F. Dural headache and innervation of the dura mater. *Arch NeurPsych* 44(1):43-75; 1940.
66. Bronson SR, Wolff HG. Experimental studies on headache-pain-sensitive structures of the head and their significance in headache. *Arch Surg* 41(4):813-856; 1940.
67. McNaughton, FL, Feindel, WH. Innervation of intracranial structures : a reappraisal. Oxford : Blackwell Scientific Publications 279-293; 1977.
68. Messlinger K, Fischer MJ, Lennerz JK. Neuropeptide effects in the trigeminal system: pathophysiology and clinical relevance in migraine. *Keio J Med* 60:82–89; 2011.
69. Uddman R, Edvinsson L, Ekman R, Kingman T, McCulloch J. Innervation of the feline cerebral vasculature by nerve fibers containing calcitonin gene-related peptide: trigeminal origin and co-existence with substance P. *Neurosci Lett* 20,62(1):131-6; 1985.

70. Edvinsson L, Brodin E, Jansen I, Uddman R. Neurokinin A in cerebral vessels: characterization, localization and effects in vitro. *Regul Pept* 20(3):181-97; 1988.
71. Uddman R, Edvinsson L, Hara H, Rose FC. *New Advances in Headache Research*. 121-125; 1989.
72. Uddman R, Goadsby PJ, Jansen I, Edvinsson L. PACAP, a VIP-like peptide: immunohistochemical localization and effect upon cat pial arteries and cerebral blood flow. *J Cereb Blood Flow Metab* 13(2):291-7; 1993.
73. Liu Y, Broman J, Edvinsson L. Central projections of sensory innervation of the rat superior sagittal sinus. *Neuroscience* 129(2):431-7; 2004.
74. Bartsch T, Goadsby PJ. Stimulation of the greater occipital nerve induces increased central excitability of dural afferent input. *Brain*. 125:1496-509; 2002.
75. Goadsby PJ. The trigeminocervical complex and migraine: current concepts and synthesis. *Curr Pain Headache Rep*. 7(5):371-6; 2003.
76. Akerman S, Holland PR, Goadsby PJ. Diencephalic and brainstem mechanisms in migraine. *Nat Rev Neurosci* 12:570-584; 2011.
77. Peroutka SJ. Neurogenic inflammation and migraine: implications for therapeutics. *Mol Interv* 5:306-313; 2005.
78. Raskin NH, Hosobuchi Y, Lamb S. Headache may arise from perturbation of brain. *Headache*. 27:416-420; 1987.
79. Stankewitz A, Aderjan D, Eippert F, May A. Trigeminal nociceptive transmission in migraineurs predicts migraine attacks. *J Neurosci* 31:1937-1943; 2011.
80. Karsan N, Prabhakar P, Goadsby PJ. Characterizing the premonitory stage of migraine in children: a clinic-based study of 100 patients in a specialist headache service. *J Headache Pain*. 17: 94; 2016.
81. Laurell K, Artto V, Bendtsen L, et al. Premonitory symptoms in migraine: a cross-sectional study in 2714 persons. *Cephalalgia* 36: 951-59; 2016.
82. Giovanni DA, Antonello DA, Maurizio DC, Alberta L. Pathogenesis of Migraine: Role of Neuromodulators. *Headache*. 8748; 2012.
83. Andrés del Barrio MT, Sánchez Palomo MJ, Serrano González C, Yusta Izquierdo A. Migraña. *Medicine*. 9(70):4480-4487; 2007.

84. Puledda F, Messina R, Peter J, Goadsby PJ. An update on migraine: current understanding and future directions. *J Neurol*. 264:2031-2039; 2017.
85. Nosedá R, Jakubowski M, Kainz V, Borsook D, Burstein R. Cortical projections of functionally identified thalamic trigeminovascular neurons: implications for migraine headache and its associated symptoms. *J Neurosci* 31:14204-14217; 2011.
86. Messina R, Rocca MA, Colombo B, Pagani E, Falini A, Comi G, Filippi M. White matter microstructure abnormalities in pediatric migraine patients. *Cephalalgia* 35:1278–1286; 2015.
87. Coppola G, Tinelli E, Lepre C, Iacovelli E, Di Lorenzo C, Di Lorenzo G, Serrao M, Pauri F, Fiermonte G, Bianco F, Pierelli F. Dynamic changes in thalamic microstructure of migraine without aura patients: a diffusion tensor magnetic resonance imaging study. *Eur J Neurol* 21:287; 2014.
88. Porcaro C, Di Lorenzo G, Seri S, Pierelli F, Tecchio F, Coppola G. Impaired brainstem and thalamic high-frequency oscillatory EEG activity in migraine between attacks. *Cephalalgia*. 10, 915-926; 2016.
89. Bhaskar S, Saeidi K, Borhani P, Amiri H. Recent progress in migraine pathophysiology: role of cortical spreading depression and magnetic resonance imaging. *Eur J Neurosci*. 38:3540-3551; 2013.
90. Sprenger T, Borsook D. Migraine changes the brain: neuroimaging makes its mark. *Curr Opin Neurol*. 25:252-262; 2012.
91. Schwedt TJ, Dodick DW. Migraine: what imaging reveals. *Curr Neurol Neurosci Rep* 16:64; 2016.
92. Charles AC, Baca SM. Cortical spreading depression and migraine. *Nat Rev Neurol* 9(11):637-44; 2013.
93. Ayata C, Lauritzen M. Spreading Depression, Spreading Depolarizations, and the Cerebral Vasculature. *Physiol Rev* 95(3):953-93; 2015.
94. Zhang X, Levy D, Nosedá R, Kainz V, Jakubowski M, Burstein R. Activation of meningeal nociceptors by cortical spreading depression: Implications for migraine with aura. *The Journal of Neuroscience*. 30, 8807-8814; 2010.
95. Benavides D, Rodríguez LC, Restrepo J, Vargas D. Pathophysiology of migraine: vascular theory, true or not?. *Acta Neurol Colomb* 31(1):84-91; 2015.

96. Speciali JG, Pereira Fleming NR, Fortini I. Cefaleias primárias: dores disfuncionais. *Rev. Dor* (17) supl.1; 2016.
97. Sheena K. Aurora, MD; Mitchell F. Brin, MD. Update on Physiology, Imaging, and the Mechanism of Action of Two Available Pharmacologic Therapies. *Headache*. 57:109-125; 2017.
98. Goadsby P, Ahmed F, Tyagi A, Weatherall M. The changing face of chronic migraine: who to treat, how to treat?. *Satellites*. 15: 1–4; 2010.
99. Katsarava Z, Manack A, Yoon MS, Obermann M, Becker H, Dommes P, Turkel C, Lipton RB, Diener HC. Chronic migraine: Classification and comparisons. *Cephalalgia*. 31(5) 520–529; 2010.
100. Natoli JL, Manack A, Dean B, Butler Q, Turkel CC, Stovner L, Lipton RB. Global prevalence of chronic migraine: a systematic review. *Cephalalgia* 30(5):599-609; 2010.
101. Lipton RB, Penzien DB, Turner DP, Smitherman TA, Houle TT. Methodological issues in studying rates and predictors of migraine progression and remission. *Headache* 53:930-934; 2013.
102. Bigal ME, Lipton RB. Concepts and mechanisms of migraine chronification. *Headache*. 48:7-15; 2008.
103. Nosedá R, Burstein R. Migraine pathophysiology: Anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading depression, sensitization, and modulation of pain. *Pain*. 154(Suppl.1):S44-53; 2013.
104. Afridi SK, Matharu MS, Lee L, et al. A PET study exploring the laterality of brainstem activation in migraine using glyceryl trinitrate. *Brain* 128:932-939; 2005.
105. Aurora SK, Barrodale PM, Tipton RL, Khodavirdi A. Brainstem dysfunction in chronic migraine as evidenced by neurophysiological and positron emission tomography studies. *Headache* 47:996-1003; 2007.
106. Toghae M, Rahimian E, Abdollahi M, Shoar S, Naderan M. The Prevalence of Magnetic Resonance Imaging Hyperintensity in Migraine Patients and Its Association with Migraine Headache Characteristics and Cardiovascular Risk Factors. *Oman Med J* 30(3):203-7; 2015.

107. Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PA, Bakkers JT, Terwindt GM, Ferrari MD, Launer LJ. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA* 291: 427-434; 2004.
108. Palm-Meinders IH, Koppen H, Terwindt GM, et al. Structural brain changes in migraine. *JAMA* 308:1889-1897; 2012.
109. Tepper SJ, Lowe MJ, Beall E, Phillips MD, Liu K, Stillman MJ, Horvat M, Stephen E, Jones SE. Iron deposition in pain regulatory nuclei in episodic migraine and chronic daily headache by MRI. *Headache* 52:236-243; 2012.
110. Obermann M, Gizewski ER, Limmroth V, Diener HC, Katsarava Z. Symptomatic migraine and pontine vascular malformation: Evidence for a key role of the brainstem in the pathophysiology of chronic migraine. *Cephalalgia* 26:763-766; 2006.
111. Welch KM, Nagesh V, Aurora SK, Gelman N. Periaqueductal gray matter dysfunction in migraine: Cause or the burden of illness?. *Headache* 41:629-637; 2001.
112. Kruit MC, Launer LJ, Overbosch J, van Buchem MA, Ferrari MD. Iron accumulation in deep brain nuclei in migraine: a population-based magnetic resonance imaging study. *Cephalalgia* 29(3):351-9; 2009.
113. Fan PC, Kuo PH, Hu JW, Chang SH, Hsieh ST, Chiou LC. Different trigemino-vascular responsiveness between adolescent and adult rats in a migraine model. *Cephalalgia* 32(13):979-90; 2012.
114. Koivisto A, Chapman H, Jalava N, Korjamo T, Saarnilehto M, Lindstedt K, Pertovaara A. TRPA1: a transducer and amplifier of pain and inflammation. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 114(1):50-5. doi: 10.1111/bcpt.12138; 2014.
115. Zappaterra M, Guerzoni S, Cainazzo MM, Ferrari A, Pini LA. Basal cutaneous pain threshold in headache patients. *J Headache Pain*. 12(3):303-10; 2011.
116. Sparaco M, Feleppa M, Lipton RB, Rapoport AM, Bigal ME. Mitochondrial dysfunction and migraine: Evidence and hypotheses. *Cephalalgia*. 26:361-372; 2006.
117. Borkum JM. Migraine Triggers and Oxidative Stress: A Narrative Review and Synthesis. *Headache*. 56:12-35; 2016.

118. Shukla R, Barthwal MK, Srivastava N. Neutrophil-free radical generation and enzymatic antioxidants in migraine patients. *Cephalalgia* 24(1):37-43; 2004
119. Aytac B, Coşkun Ö, Alioğlu B. Decreased antioxidant status in migraine patients with brain white matter hyperintensities. *Neurol Sci.* (35): 1925-1929; 2014.
120. Yu XH, Cai GJ, Liu AJ, Chu ZX, Su DF. A novel animal model for motion sickness and its first application in rodents. *Physiol Behav* 92:702–707; 2007.
121. Moya M, Campana V, Gavotto A, Spitale L, Simes J, Palma J. Simvastatin: pharmacological response in experimental hyperfibrinogenaemias. *Acta Cardiol* 60(2): 159-64; 2005.
122. Báez MC, Táran MD, Campana V, Simes JC, Pons P, Atilio-Palma J, Moya M. Marcadores de estrés oxidativo en aterogénesis inducida por hiperfibrinogenemia. *Arch Cardiol Méx* 79(2):85-90; 2009.
123. Neri M, Frustaci A, Milic M, Valdiglesias V, Fini M, Bonassi S. A meta-analysis of biomarkers related to oxidative stress and nitric oxide pathway in migraine. *Cephalalgia.* 35(10) 931–937; 2015.
124. Larrosa-Campo D, Ramón-Carbajo C, Álvarez-Escudero R, Cernuda-Morollón E, García-Cabo C, Pascual J. Patología arterial en la migraña: disfunción endotelial y cambios estructurales en la vasculatura cerebral y sistémica. *Rev Neurol.* 61 (7): 313-322; 2015.
125. Simonsen U, Rodriguez-Rodriguez R, Dalsgaard T, Buus NH, Stankevicius E. Novel approaches to improving endothelium-dependent nitric oxide-mediated vasodilatation. *Pharmacol Rep* 61(1):105-15; 2009.
126. Higashi Y, Noma K, Yoshizumi M. and Kihara Y. Endothelial Function and Oxidative Stress in Cardiovascular Diseases. *Circ J* 73(3):411-8; 2009.
127. San José G, Bidegain J, Robador PA, Díez J, Fortuño A, Zalba G. The angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism is associated with phagocytic NADPH oxidase-dependent superoxide generation: potential implication in hypertension. *Clin Sci Lond* 16(3):233-40; 2009.
128. Forstermann U, Munzel T. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace. *Circulation.* 4;113(13):1708-14; 2006.

- 129.Loder E. What is the evolutionary advantage of migraine?. *Cephalalgia* 22(8):624-32; 2002.
- 130.Gómez Quiroz LE, Cuevas Bahena DB. Superoxido Dismutasa. Superóxido dismutasa in the book: Radicales Libres y estrés oxidativo. Aplicaciones Médicas; 2008.
- 131.Abdel-Salam OM, Salem NA, Hussein JS. Effect of Aspartame on Oxidative Stress and Monoamine Neurotransmitter Levels in Lipopolysaccharide-Treated Mice. *Neurotoxicity Res* 21(3):245-55; 2012.
- 132.Yilmaz G, Sürer H, Inan LE, Coskun O, Yücel D. Increased nitrosative and oxidative stress in platelets of migraine patients. *Tohoku J Exp Med* 1(1):23-30; 2007.
- 133.Toda N, Ayajiki K, Okamura T. Cerebral blood flow regulation by nitric oxide in neurological disorders. *Can J Physiol Pharmacol.* 87(8):581-94; 2009.
- 134.Samaan Z, Macgregor EA, Andrew D, McGuffin P, Farmer A. Diagnosing migraine in research and clinical settings: the validation of the Structured Migraine Interview. *BMC Neurol* 14(10):7; 2010.
- 135.Vernieri F, Moro L, Altamura C, Palazzo P, Incalzi RA, Rossini PM, Pedone C. Interictal cerebral and systemic endothelial dysfunction in patients with migraine: a case-control study. *BMC Neurol* 10(1):18; 2010.
- 136.Larrosa Campo D, Ramón-Carbajo C, Para-Prieto M, Calleja-Puerta S, Cernuda-Morollón E, Pascual J. La Migraña como factor de riesgo vascular. *Rev Neurol* 55 (6): 349-358; 2012.
137. Hippisley-Cox J, Coupland C, Brindle P. Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: prospective cohort study. *BMJ.* 357:2099; 2017
138. Kurth T, Rohmann JL, Shapiro RE. Migraine and risk of cardiovascular disease. *BMJ.* 31;360:k275; 2018.
139. Adelborg K, Szépligeti SK, Holland-Bill L. Migraine and risk of cardiovascular diseases: Danish population based matched cohort study *BMJ.* 360:k96; 2018.

140. Baez MC, Tarán M, Llorens C, Balceda A, Scribano MP, Pons P, Moya M. Mitochondrial morphofunctional alterations in smooth muscle cells of aorta in rats. *ISRN Cardiol.* doi:739526; 2014.
141. Scribano M de L, Baez M del C, Florencia B, Tarán MD, Franco S, Balceda AG, Moya M. Effects of Atorvastatin on Oxidative Stress Biomarkers and Mitochondrial Morphofunctionality in Hyperfibrinogenemia-Induced Atherogenesis. *Adv Med* doi: 2014:947258; 2014.
142. Boćkowski L, Sobaniec W, Zelazowska-Rutkowska B. Proinflammatory plasma cytokines in children with migraine. *Pediatr Neurol* 41(1):17-21; 2009.
143. Jansen RB, Svendsen OL. The effect of oral loading doses of cholecalciferol on the serum concentration of 25-OH-vitamin-D. *Int J Vitam Nutr Res* 84(1-2):45-54. doi: 10.1024/0300-9831/a000192; 2014.
144. Kumar S, Singh RK, Bhardwaj TR. Therapeutic role of nitric oxide as emerging molecule. *Biomed Pharmacother* 85:182-201; 2017
145. González-Quintanilla V, Toriello M, Palacio E, González-Gay MA, et al. Systemic and cerebral endothelial dysfunction in chronic migraine. A case-control study with an active comparator. *Cephalalgia* 552 – 60; 2016.
146. Stam A, Haan J, van den Maagdenberg AMJM, Ferrari MD, Terwindt GM. Migraine and genetic and acquired vasculopathies. *Cephalalgia*. 29(9):1006-17; 2009.
147. Ratnoff OD, Menzie C. A new method for the determination of fibrinogen in small samples of plasma. *J Lab Clin Med* 37(2):316-20; 1951.
148. Moncada S, Palmer RM and Higgs EA. The discovery of nitric oxide as the endogenous nitrovasodilator. *Hypertension* 12(4):365-72; 1998.
149. Boyde TR, Rahmatullah M. Optimization of conditions for the colorimetric determination citrulline, using diacetyl monoxime. *Anal Biochem*. 107(2):424- 31; 1980.
150. Woolliams JA, Wiener G, Anderson P, McMurray C. Variation in the activities of glutathione peroxidase and superoxide dismutase and in the concentration of copper in the blood in various breed crosses of sheep. *Res Vet Sci*. 34(3):253-6; 1983.

151. Smitherman TA, Burch R, Sheikh H, Loder E. The prevalence, impact, and treatment of migraine and severe headaches in the United States: a review of statistics from national surveillance studies. *Headache* 53(3):427-36; 2013.
152. MacGregor EA, Hackshaw A. Prevalence of migraine on each day of the natural menstrual cycle. *Neurology*. 63: 351–53; 2004.
153. MacGregor EA. Headache in pregnancy. *Continuum (Minneapolis)* 20: 128–47; 2014.
154. MacGregor EA. Contraception and headache. *Headache*. 53: 247–76; 2013.
155. Pavlović JM, Allshouse AA, Santoro NF, et al. Sex hormones in women with and without migraine: evidence of migraine-specific hormone profiles. *Neurology* 87: 49-56; 2016.
156. Low NC, Cui L, Merikangas KR. Sex differences in the transmission of migraine. *Cephalalgia*. 27: 935-42; 2007.
157. Natoli JL, Manack A, Dean B, Butler Q, Turkel CC, Stovner L, et al. Global prevalence of chronic migraine: a systematic review. *Cephalalgia*. 30: 599-609; 2010.
158. Bigal ME, Serrano D, Buse D, Scher A, Stewart WF, Lipton RB. Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study. *Headache*. 48: 1157–68; 2008.
159. Munakata J, Hazard E, Serrano D, et al. Economic burden of Transformed migraine: results from the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study. *Headache* 49(4):498-508; 2009.
160. Ducros A. Genetics of migraine. *Rev Neurol*. 169:360-371; 2013.
161. Lateef TM, Cui L, Nakamura E, Dozier J, Merikangas K. Accuracy of family history reports of migraine in a community-based family study of migraine. *Headache* 55:407-412; 2015.
162. Dzoljic E, Vlajinac H, Sipetic S, Marinkovic J, Grbatinic I, Kostic V. A survey of female students with migraine: What is the influence of family history and lifestyle? *Int J Neurosci*. 124:82-87; 2014.
163. Pozo-Rosich P. Migraña crónica: epidemiología e impacto. *Rev Neurol*. 54 (Supl 2): S3-S11; 2012.
164. Buse DC, Manack A, Serrano D, Turkel C, Lipton RB. Defining the Differences Between Episodic Migraine and Chronic Migraine. *Curr Pain Headache Rep*. 16(1): 86-92; 2012.

165. Employment and work impact of chronic migraine and episodic migraine. Stewart WF, Wood GC, Manack A, Varon SF, Buse DC, Lipton RB. *J Occup Environ Med.* 52(1):8-14; 2010.
166. Comorbidity of migraine. Scher AI, Bigal ME, Lipton RB. *Curr Opin Neurol.* 18(3):305-10; 2005.
167. Jamkhande PG, Chandak PG, Dhawale SC, Barde SR, Tidke PS, Sakhare RS. Therapeutic approaches to drug targets in atherosclerosis. *Saudi Pharm J* 22(3): 179-90; 2014.
168. Gardener H, Monteith T, Rundek T, Wright CB, Elkind MS, Sacco RL: Hypertension and Migraine in the Northern Manhattan Study. *Ethn Dis.* 26: 323-330; 2016.
169. Winsvold BS, Hagen K, Aamodt AH, Stovner LJ, Holmen J, Zwart JA: Headache, migraine and cardiovascular risk factors: the HUNT study. *Eur J Neurol.* 18: 504–511; 2011.
170. Fagernæs CF, Heuch I, Zwart JA, Winsvold BS, Linde M, Hagen K. Blood pressure as a risk factor for headache and migraine: a prospective population-based study. *Eur J Neurol.* 22: 156-162.e10-e11; 2014.
171. Buse DC, Manack A, Serrano D, Turkel C, Lipton RB. Sociodemographic and comorbidity profiles of chronic migraine and episodic migraine sufferers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry;* 81:428e432; 2010.
172. Borsook D, Veggeberg R, Erpelding N, Borra R, Linnman C, Burstein R, Becerra L. The Insula: A "Hub of Activity" in Migraine. *Neuroscientist.* 22(6):632-652; 2016.
173. Stumpf C, Fan Q, Hintermann C, Raaz D, Kurfürst I, Losert S, Pflederer W, Achenbach S, Daniel WG, Garlichs CD. Anti-inflammatory effects of danshen on human vascular endothelial cells in culture. *Am J Chin Med* 41(5): 1065-77; 2013.
174. Voss JD, Scher AI. Headache linked with incidence of metabolic syndrome: comment on migraine, headache and development of metabolic syndrome: an 11-year follow-up in the HUNT study. *Pain.* 154(8):1163-4; 2013.
175. Abraham TM, Massaro JM, Hoffmann U, Yanovski JA, Fox CS. Metabolic characterization of adults with binge eating in the general population: The

- Framingham heart study. *Obesity* (Silver Spring). doi: 10.1002/oby.20867; 2014 [Epub ahead of print].
176. Yu S, Liu R, Yang X, Zhao G, Qiao X, Feng J, et al. Body mass index and migraine: a survey of the Chinese adult population. *J Headache Pain*. 13: 531-6; 2012.
177. Rossoni de Oliveira V, Camboim Rockett F, Castro K, Silveira Perla A, Chaves ML, Schweigert Perry ID. Body mass index, abdominal obesity, body fat and migraine features in women. *Nutr Hosp*. 28: 1115-20; 2013.
178. Miri A, Nasiri M, Zonoori S, Yarahmad F, Dabbagh-Moghadam A, Askari G, Sadeghi O, Asadi M. The association between obesity and migraine in a population of Iranian adults: a case-control study. *Diabetes Metab Syndr*. 12. pii: S1871-4021(18)30093-6; 2018.
179. Split W, Szydłowska M. Headaches in non insulin-dependent diabetes mellitus. *Funct Neurol*. 12(6):327–332; 1997.
180. Davey G, Sedgwick P, Maier W, Visick G, Strachan DP, Anderson HR. Association between migraine and asthma: matched case-control study. *Br J Gen Pract*. 52:723–727; 2002.
181. Tripolt NJ, Meinitzer A, Eder M, Wascher TC, Pieber TR, et al. Multifactorial risk factor intervention in patients with Type 2 diabetes improves arginine bioavailability ratios. *Diabet Med* 29(10): e365–368; 2012.
182. Casucci G, Villani V, Cologno D, D'Onofrio F. Migraine and metabolism. *Neurol Sci*. 33 Suppl 1:S81-5; 2012.
183. Campo Arias A, Rueda Sanchez M, Diaz Martinez LA. Consumo de cigarrillos en pacientes con migraña: una revisión sistemática. *Neurol Neurocir Psiquiat*. 39(1): p. 1-6; 2006.
184. Spierings ELH, Ranke AH, Honkoop PC. Precipitating and aggravating factors of migraine versus tension-type headache. *Headache*. 41:554–558; 2001.
185. Lassen LH, Ashina M, Christiansen I, Olesen J. Nitric oxide synthase inhibition in migraine. *Lancet* 349:401-402; 1997.
186. Fergusson DM, Goodwin RD, Horwood LJ. Major depression and cigarette smoking: results of a 21-year longitudinal study. *Psychol Med*. 33:1357–1367; 2003.

- 187.Varkey E, Hagen K, Zwart JA, Linde M. Physical activity and headache: results from the Nord-Trøndelag Health Study (HUNT). *Cephalalgia*. 28, 1292–1297; 2008.
- 188.Darabaneanu S et al. Aerobic Exercise as a Therapy Option. *Int J Sports Med*. 32: 455 – 460; 2011.
- 189.Baillie LE, Gabriele JM, Penzien DB. A systematic review of behavioral headache interventions with an aerobic exercise component. *Headache*. 54(1):40-53; 2014.
- 190.Raichlen DA, Foster AD, Gerdeman GL, Seillier A, Giuffrida A. Wired to run: exercise-induced endocannabinoid signaling in humans and cursorial mammals with implications for the 'runner's high'. *J Exp Biol*. 15; 215(Pt 8):1331-6; 2012.
- 191.Ahn AH. Why does increased exercise decrease migraine?. *Curr Pain Headache Rep*. 17(12): 379; 2013.
- 192.Osün Narin S, Pinar L, Erbas D, Ozturk V, Idiman F. The effects of exercise and exercise-related changes in blood nitric oxide level on migraine headache. *Clinical Rehabilitation*. 17: 624–630; 2003.
- 193.Jungersten L, Ambring A, Wall B, Wennmalm A. Both physical fitness and acute exercise regulate nitric oxide formation in healthy humans. *J Appl Physiol*. 82: 760–64; 1997.
- 194.Scheele C, Nielsen S, Pedersen BK. ROS and myokines promote muscle adaptation to exercise. *Trends Endocrinol Metab*. 20(3):95-9; 2009.
- 195.Brooks SV, Vasilaki A, Larkin LM, McArdle A, Jackson MJ. Repeated bouts of aerobic exercise lead to reductions in skeletal muscle free radical generation and nuclear factor kappaB activation. *J Physiol*. 15; 586(16):3979-90; 2008.
- 196.Beavers KM, Brinkley TE, Nicklas BJ. Effect of exercise training on chronic inflammation. *Clin Chim Acta*. 3; 411(0): 785–793; 2010.
- 197.Mollaoğlu M. Trigger factors in migraine patients. *J Health Psychol*. 18(7):984-94; 2013.
- 198.Hamelsky SW, Lipton RB. Psychiatric comorbidity of migraine. *Headache*. 46:1327–1333; 2006.
- 199.Tietjen GE, Brandes JL, Peterlin BL, Eloff A, Dafer RM, Stein MR, Drexler E, Martin VT, Hutchinson S, Aurora SK, Recober A, Herial NA, Utley C, White L, Khuder SA. Childhood maltreatment and migraine (part I). Prevalence and adult revictimization: a multicenter headache clinic survey. *Headache* 50:20–31; 2010.

200. Tietjen GE, Buse DC, Fanning KM, et al. Recalled maltreatment, migraine, and tension-type headache: results of the AMPP study. *Neurology*. 84:132–40; 2015.
201. Schreier HM, Enlow MB, Ritz T, et al. Childhood abuse is associated with increased hair cortisol levels among urban pregnant women. *J Epidemiol Community Health*. 69:1169–74; 2015.
202. Peterlin BL, Rosso AL, Sheftell FD, Libon DJ, Mossey JM, Merikangas KR. Post-traumatic stress disorder, drug abuse and migraine: new findings from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *Cephalalgia*. 31:235–244; 2011.
203. Young WB, Park JE, Tian IX, Kempner J. The stigma of migraine. *PLoS One*. 8:e54074; 2013.
204. Breslau N, Schultz LR, Stewart WF, et al. Headache and major depression: is the association specific to migraine? *Neurology*. 54:308 – 313; 2000.
205. Pesa J, Lage MJ. The medical costs of migraine and comorbid anxiety and depression. *Headache*. 44:562 – 570; 2004.
206. Mendonca MD, Caetano A, Viana-Baptista M. Association of depressive symptoms with allodynia in patients with migraine: A cross-sectional study. *Cephalalgia*. 36(11):1077-1081; 2015.
207. Park SP, Seo JG, Lee WK. Osmophobia and allodynia are critical factors for suicidality in patients with migraine. *J Headache Pain*. 16:529; 2015.
208. Schur EA, Noonan C, Buchwald D, Goldberg J, Afari N. A twin study of depression and migraine: Evidence for a shared genetic vulnerability. *Headache*. 49:1493-1502; 2009.
209. Ashina S, Serrano D, Lipton RB, et al. Depression and risk of transformation of episodic to chronic migraine. *J Headache Pain*. 13:615-624; 2012.
210. Baskin SM, Lipchik GL, Smitherman TA. Mood and anxiety disorders in chronic headache. *Headache*. 46(Suppl 3):S76–87; 2006.
211. Blumenfeld A, Varon S, Wilcox TK, et al. Disability, HRQoL and resource use among chronic and episodic migraineurs: results from the international burden of migraine study (IBMS). *Cephalalgia*. 31:301–15; 2011.
212. Scher AI, Rizzoli PB, Loder EW. Medication overuse headache: An entrenched idea in need of scrutiny. *Neurology*. 19;89(12):1296-1304; 2017.
213. Westergaard ML, Munksgaard SB, Bendtsen L, Jensen RH. Medication-overuse headache: a perspective review. *Ther Adv Drug Saf*. 7(4):147-58; 2016.
214. Goto T, Oh SB, Takeda M, Shinoda M, Sato T, Gunjikake KK, Iwata K. Recent advances in basic research on the trigeminal ganglion. *J Physiol Sci*. 66(5):381- 6, 2016.

215. Koivisto A, Chapman H, Jalava N, Korjamo T, Saarnilehto M, Lindstedt K, Pertovaara A. TRPA1: a transducer and amplifier of pain and inflammation. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 114(1):50-5; 2014.
216. Hui CW, Zhang HY, Herrup K. Non-Neuronal Cells Are Required to Mediate the Effects of Neuroinflammation: Results from a Neuron-Enriched Culture System. *PLoS One.* 1(1): e0147134; 2016
217. Timm FP, Houle TT, Grabitz SD, Lihn AL, Stokholm JB, Eikermann-Haerter K, Nozari A, Kurth T, Eikermann M. Migraine and risk of perioperative ischemic stroke and hospital readmission: hospital based registry study. *BMJ.* 10; 356:i6635; 2017.
218. Kurth T, Schürks M, Logroscino G, Gaziano JM, Buring JE. Migraine, vascular risk, and cardiovascular events in women: prospective cohort study. *BMJ.* 7; 337:a636; 2008.
219. Bigal ME, Kurth T, Hu H, Santanello N, Lipton RB. Migraine and cardiovascular disease: possible mechanisms of interaction. *Neurology.* 26; 72(21):1864-71; 2009.
220. Schwerzmann M, Nedeltchev K, Lagger F, Mattle HP, Windecker S, Meier B, Seiler C. Prevalence and size of directly detected patent foramen ovale in migraine with aura. *Neurology.* 8; 65(9):1415-8; 2005.
221. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger PM, Egger M, Jüni P. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ.* 11; 342:c7086; 2011.
222. Ungprasert P, Srivali N, Wijarnpreecha K, Charoenpong P, Knight EL. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 54(4):736-42; 2015.
223. Schmidt M, Christiansen CF, Mehnert F, Rothman KJ, Sørensen HT. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and risk of atrial fibrillation or flutter: population based case-control study. *BMJ.* 4; 343():d3450; 2011
224. Harriott AM, Barrett KM. Dissecting the association between migraine and stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 15(3):5; 2015.
225. Eikermann-Haerter K, Lee JH, Yuzawa I, Liu CH, Zhou Z, Shin HK, Zheng Y, Qin T, Kurth T, Waeber C, Ferrari MD, van den Maagdenberg AM, Moskowitz MA, Ayata C. Migraine mutations increase stroke vulnerability by facilitating ischemic depolarizations. *Circulation.* 17; 125(2):335-45; 2012.

226. Hippisley-Cox J, Coupland C, Brindle P. Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: prospective cohort study. *BMJ*. 23; 357:j 2099; 2017.
227. Jiménez-Rosales A, Amaya-Chávez A, Domínguez García MV, Camarillo-Romero E, Huitrón Bravo GG, Cruz AM. Association of inflammatory and oxidative stress biomarkers in subjects with cardiovascular risk. *Am J Ther* 20(4):422-31; 2013.
228. Martín-Ventura JL, Sánchez-Galána E, Ares-Carrasco S et al. Nuevos mediadores implicados en la génesis de la aterosclerosis. *Clin Invest Arterioscl*. 21(1):25-33; 2009.
229. Roos CJ, Quax PH, Jukema JW. Cardiovascular metabolic syndrome: mediators involved in the pathophysiology from obesity to coronary heart disease. *Biomark Med* 6(1): 35-52; 2012.
230. Miranda R., Castro P, Greig D et al. Superóxido dismutasa ligada al endotelio es un sensible marcador de estrés oxidativo y disfunción endotelial en la insuficiencia cardiaca. *Rev. Chil. Cardiol*. 25 (3): 267-273; 2006.
231. Sena CM, Pereira AM, Seiça R. Endothelial dysfunction - a major mediator of diabetic vascular disease. *Biochim Biophys Acta* 1832(12): 2216-31; 2013.
232. Liman T, Bachelier-Walenta K, Neeb L, et al. Circulating endothelial microparticles in female migraineurs with aura. *Cephalalgia*. Epub ahead of print 8; 2014.
233. Pashkow FJ. Oxidative stress and inflammation in Heart Disease: Do antioxidants have a role in treatment and/or Prevention. *Int J Inflamm*. 2011:514623; 2011.
234. Tsutsui M, Shimokawa H, Otsuji Y, Yanagihara N. Pathophysiological relevance of NO signaling in the cardiovascular system: novel insight from mice lacking all NO synthases. *Pharmacol Ther* 128(3):499-508; 2010.
235. Shimokawa H, Tsutsui M. Nitric oxide synthases in the pathogenesis of cardiovascular disease: lessons from genetically modified mice. *Pflugers Arch* 459(6):959-67; 2010.
236. Tietjen GE and Khubchandani J. Vascular biomarkers in migraine. *Cephalalgia*. 35: 95–117; 2015.
237. Yucel Y, Tanriverdi H, Arkanoglu A, et al. Increased fibrinogen, D-dimer and galectin-3 levels in patients with migraine. *Neurol Sci*. 35: 545–549; 2014.

238. Bianchi A, Pitari G, Amenta V, et al. Endothelial, haemostatic and haemorheological modifications in migraineurs. *Artery*. 22: 93–100; 1996.
239. Kannel WB. Influence of fibrinogen on cardiovascular disease. *Drugs*. 54(Suppl 3): 32– 40; 1997.
240. Tietjen GE, Khubchandani J, Herial N, et al. Migraine and vascular disease biomarkers. A population-based study. *Cephalalgia*. 31(1 Suppl): 11–12; 2011.
241. Partida-Medina LR, et al. La función del endotelio en la migraña. *Rev Mex Neuroci*. 11(3): 212-217; 2010.
242. El Assar M, Ruiz de Adana JC, Angulo J, Pindado Martínez ML, Hernández MA, Rodríguez-Mañas L. Preserved endothelial function in human obesity in the absence of insulin resistance. *J Transl Med* 11: 263; doi: 10.1186/1479-5876-11-263; 2013.
243. Rojas E, Rodríguez-Molina D, Bolli P, Israili ZH, Faría J, Fidilio E, Bermúdez V, Velasco M. The role of adiponectin in endothelial dysfunction and hypertension *Curr Hypertens Rep* 16(8): 463; 2014.
244. Vávrová L, Kodytková J, Zeman M, Dušejovská M, Macášek J, Staňková B, Tvrzická E, Zák A. Altered activities of antioxidant enzymes in patients with metabolic syndrome. *Obes Facts* 6(1): 39-47; 2013.

PUBLICACIONES DERIVADAS DE LA TESIS

- Inflamación Vascular, Estrés Oxidativo y Modificaciones Trigeminales en Migraña Experimental. Balceda A, Baez M, Buonanotte C, Buonanotte M, Llorens de los Ríos M, Ferrari L, Fonseca I y Moya M. 47º Congreso Argentino de Neurología, Mar del Plata, octubre/2010.
- Efectos de la Vitamina E sobre los Niveles de Superóxido Dismutasa en Migraña Experimental. Balceda A, Baez M, Blencio S, Buonanotte C, Scribano-Parada M, Tarán M, Saadi T, Corrales H y Moya M. 14º JIC, FCM, UNC, Córdoba, año 2013.
- Efectos Farmacológicos de Vitamina E en Migraña Experimental con Capsaicina. Balceda a, Baez M, Buonanotte F, Buonanotte C, Tarán M, Scribano-Parada M, Blencio s, Saadi N y Moya M. Medicina Buenos Aires Vol. 73 Supl. III – 2013.
- Efectos de la vitamina E sobre los niveles de óxido nítrico en migraña experimental. Autores: Balceda Ariel, Baez María, Blencio Sergio, Buonanotte Federico, Buonanotte Carla, Scribano-Parada María, Tarán Mariana, Saadi Nabil, Corrales Henry y Moya Mónica. Resumen publicado en: Neurología Argentina, suplemento 2013.
- Disminución de la Biodisponibilidad Plasmática de Óxido Nítrico en Migraña Experimental. Balceda A, Baez M, Buonanotte F, Buonanotte C, Tarán M, Scribano-Parada M, Blencio S, Saadi N y Moya M. 51º Congreso Argentino de Neurología, Mendoza, año 2014.
- Actualización en el tratamiento de la migraña. Buonanotte, CF; Buonanotte, MC. La Prensa Médica Argentina. Edición especial sobre dolor, Vol. 100. Año 2013.

- Daño Mitocondrial de Ganglio Trigémimo en Ratas Tratadas con Capsaicina en Modelos Experimentales de Migraña. Balceda A, Baez MC, Scribano M, Buonanotte F, Buonanotte C, Blencio S, Tarán M, Moya M. Neurología Argentina supl. pág. 13. Año, 2015.
- Cambios Mitocondriales de Ganglio Trigémimo en Ratas Inducidos con Capsaicina en Migraña Experimental. Balceda A, Baez M, Scribano-Parada M, Buonanotte F, Buonanotte C, Blencio S, Tarán M y Moya M. Medicina Buenos Aires, Vol. 75 Supl. II, año 2015.
- Inflammatory and oxidative stress markers as indicator of atherogenesis in rats: antioxidants as preventive pharmacological methods. Autores: Baez, María del Carmen, Taran Mariana, Balceda Ariel, Scribano Parada Maria, Buonanotte Carla, Blencio Sergio, Fonseca Ismael, Moya Monica. Journal of Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology, año 2015.
- Migraña aguda en embarazo: oportunidades terapéuticas. Autores: Carlos Federico Buonanotte, Maria Carla Buonanotte. Neurol Arg.8(4):267–272, año 2016.
- Atherogenesis in Rats: Antioxidants as Preventive Pharmacological Methods. Maria del Carmen Baez, Mariana Tarán, María de La Paz Scribano, Ariel Balceda, Carla Buonanotte, Sergio Blencio, Ismael Fonseca and Monica Moya. Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry; 16, 1-7, año 2017.



Universidad
Nacional
de Córdoba

