Patología arterial en la migraña: disfunción endotelial y cambios estructurales en la vasculatura cerebral y sistémica

Davinia Larrosa-Campo, César Ramón-Carbajo, Rocío Álvarez-Escudero, Eva Cernuda-Morollón, Carmen García-Cabo, Julio Pascual

Introducción. La fisiopatología subyacente a la asociación entre migraña y otras enfermedades vasculares sistémicas no aterotrombóticas no se conoce con certeza. La disfunción endotelial se ha propuesto como nexo común. A su vez, la disfunción endotelial se considera como precursora de cambios estructurales en las paredes arteriales.

Objetivo. Revisar el conocimiento actual acerca de las alteraciones funcionales (disfunción endotelial) y estructurales (rigidez arterial y cambios ateroescleróticos) del lecho arterial asociadas a la migraña.

Desarrollo. Estudios de marcadores biológicos de disfunción endotelial en sangre periférica, vasorreactividad sistémica y cerebral, cálculo de índices de rigidez arterial y visualización directa de cambios macroscópicos en la pared arterial han mostrado diferencias entre pacientes con y sin migraña, así como entre los distintos subtipos de migraña.

Conclusiones. La disfunción endotelial, como precursora de cambios estructurales a nivel arterial, se postula como sustrato de la patología vascular asociada a la migraña. La alteración de marcadores biológicos es sugestiva de disfunción endotelial en los pacientes con migraña; sin embargo, la correlación con estudios de vasorreactividad no permite establecer conclusiones definitivas. Los datos disponibles no permiten concluir que la migraña se asocie con alteraciones macroscópicas fuera del lecho arterial cerebral.

Palabras clave. Ateroesclerosis. Biomarcadores. Disfunción endotelial. Migraña. Rigidez arterial. Vasorreactividad.

Área de Neurociencias; Servicio de Neurología; Hospital Universitario Central de Asturias (D. Larrosa-Campo, C. Ramón-Carbajo, R. Álvarez-Escudero, E. Cernuda-Morollón, C. García-Cabo, J. Pascual). Instituto de Neurociencias del Principado de Asturias, Ineuropa (D. Larrosa-Campo, C. Ramón-Carbajo, R. Álvarez-Escudero, E. Cernuda-Morollón, J. Pascual). Facultad de Medicina; Universidad de Oviedo (J. Pascual). Oviedo, Asturias, España.

Correspondencia:
Dra. Davinia Larrosa Campo. Área de Neurociencias. Servicio de Neurología. Hospital Universitario Central de Asturias. Avda. Roma, s/n. E-33011 Oviedo (Asturias).

E-mail:
davinialc@gmail.com

Financiación:
Proyecto PI14/00020 del ISCIII. Plan Nacional I+D+I, Fondos Feder, Ministerio de Economía.

Aceptado tras revisión externa:
10.06.15.

Cómo citar este artículo:
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 2015; 61: 313-22.

© 2015 Revista de Neurología

Introducción

La asociación entre migraña y otras enfermedades vasculares con un sustrato no aterotrombótico, como la angina vasoespástica, el síndrome de Raynaud, la preeclampsia y la *livedo reticularis,* ha dado lugar a la especulación sobre la participación del endotelio en la fisiopatología de la migraña y de las lesiones vasculares asociadas a ella [1-3].

El endotelio vascular es un órgano con funciones endocrinas, paracrinas y autocrinas que produce una amplia variedad de sustancias que intervienen en el mantenimiento del tono vascular y la homeostasis [4,5]. En condiciones normales, el endotelio sano ejerce numerosas funciones. Por un lado, promueve la vasodilatación e inhibe tanto la agregación plaquetaria como la adhesión de leucocitos a la superficie vascular y la proliferación de células musculares lisas. Además, ejerce un efecto antioxidante, antiinflamatorio, anticoagulante y profibrinolítico. Garantiza así un equilibrio entre vasodilatación-vasoconstricción, proliferación-apoptosis y actividad protrombótica-antitrombótica. El efecto antitrombótico está mediado por la liberación de sustancias que impiden la agregación plaquetaria, como el óxido nítrico (NO) y las prostaciclinas, sustancias con efecto anticoagulante, como las proteínas C y S, y sustancias con propiedades fibrinolíticas, como el factor tisular activador del plasminógeno [1,4-6].

El incremento del estrés oxidativo, junto con el daño celular y menor biodisponibilidad del NO que ello conlleva, se considera como el principal mecanismo implicado en la disfunción endotelial. Esta disfunción se conoce como 'el último de los factores de riesgo', y actúa como nexo común entre factores de riesgo vascular clásicos, factores locales y predisposición genética. Se caracteriza por un estado de activación de las células endoteliales y alteración de la reactividad vascular que da lugar a cambios estructurales en los vasos (vasoconstricción y remodelación de la pared arterial) y a un estado protrombótico que anteceden al desarrollo de microangiopatía, macroangiopatía y, finalmente, a la aparición de cambios ateroescleróticos [4,5,7].

Mediante una revisión bibliográfica se analizan los cambios arteriales asociados a migraña, tanto a nivel funcional como estructural, en la vasculatura cerebral y sistémica.

Disfunción endotelial

La disfunción endotelial puede determinarse mediante el estudio de biomarcadores de activación de la función endotelial, la aproximación a la tasa de regeneración celular endotelial y el cálculo de la reactividad vascular.

Activación de la función endotelial en la migraña

Determinaciones indirectas: biomarcadores

Diversos estudios sugieren un estado de activación endotelial en los pacientes con migraña [1,3,4,7-11]. Comparados con controles sin migraña, tanto en los períodos intercríticos como durante los ataques de migraña, en los pacientes migrañosos se han encontrado patrones sugestivos de:

- *Estado de estrés oxidativo:* determinado por una baja relación entre los niveles de nitratos/nitritos (NO_2^-/NO_3^-) y la elevación de los niveles de homocisteína, de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico y de dimetilarginina asimétrica.
- *Estado protrombótico:* caracterizado por un aumento de la coagulación (determinado por un incremento de la actividad del factor de von Willebrand y de los niveles del fragmento protrombina F1+2 y fibrinógeno) y por una disminución de la fibrinólisis (caracterizada por un aumento de los niveles del factor tisular activador del plasminógeno).
- *Estado proinflamatorio:* constatado por un aumento de los niveles de proteína C reactiva y citocinas (interleucina 6, factor de necrosis tumoral α).
- *Estado proliferativo:* caracterizado por un aumento del factor de crecimiento transformante β1.

Para algunos de estos marcadores, como la actividad del factor de von Willebrand, los niveles de proteína C reactiva y la relación NO_2^-/NO_3^-, se ha establecido una asociación más fuerte con el subgrupo de pacientes con migraña con aura (MA). La proteína C reactiva también se ha relacionado de manera directa con la frecuencia de la cefalea [9].

Determinaciones directas: micropartículas endoteliales

Las micropartículas son vesículas de un tamaño inferior a una micra. Su composición proteica y fosfolipídica permite identificar su origen, entre el que se encuentran las células endoteliales, y el estímulo que desencadena su liberación [12].

Las micropartículas endoteliales son liberadas por el endotelio al torrente sanguíneo en respuesta a la activación por distintos estímulos, como las citocinas inflamatorias. A su vez, las micropartículas endoteliales dan lugar a la liberación de otras sustancias por el endotelio que atraen leucocitos y promueven inflamación y trombosis. Las micropartículas endoteliales también inhiben la producción de NO, favoreciendo la vasoconstricción y la rigidez arterial. Los niveles de micropartículas endoteliales se correlacionan con el grado y extensión de disfunción endotelial y se consideran, además, marcadores de daño vascular [1,12,13].

Liman et al compararon los niveles de micropartículas endoteliales en mujeres con MA y controles, y objetivaron un aumento significativo de los niveles de micropartículas en el grupo de pacientes migrañosas y que este nivel se correlacionaba con el grado de rigidez arterial. El análisis por subtipos de micropartículas mostró además un aumento de los niveles de micropartículas derivadas de monocitos y plaquetas entre las pacientes con MA, lo que sugiere un estado proinflamatorio y procoagulante asociado a la MA [13].

Disminución de la regeneración celular endotelial en la migraña

Las células precursoras de endotelio, una vez liberadas desde la médula ósea, forman una reserva de células circulantes en el torrente sanguíneo encargadas del mantenimiento del endotelio mediante la sustitución de aquellas células envejecidas o dañadas. Su determinación sirve como medida de la capacidad de reparación del endotelio y, por lo tanto, como marcador de disfunción endotelial. Su disminución implica un consumo excesivo en un intento de reparar un endotelio disfuncionante y dañado [3,8,7,14].

Dos estudios publicados al respecto coinciden en la disminución de los niveles de células precursoras de endotelio en la sangre periférica de pacientes migrañosos respecto a controles sanos. Lee at al [14] describen una significativa disminución, alteración de la capacidad migratoria y envejecimiento de las células precursoras de endotelio en pacientes con MA respecto a pacientes migrañosos sin aura (MO), mientras que Rodríguez-Osorio et al [15] describen una disminución de células precursoras de endotelio proporcional al tiempo de evolución de la migraña. Sin embargo, Oterino et al no encontraron diferencias en el número absoluto de células precursoras de endotelio entre pacientes con migraña episódica, migraña crónica y controles, pero sí constataron un aumento del número de células precursoras de endotelio activadas o tardías en el grupo de pacientes migrañosos (independientemen-

te de la cronicidad o no de la cefalea), que interpretan como un marcador de daño endotelial [16].

Daño endotelial inmunomediado

Gabrielli et al, en un pequeño estudio de casos y controles, compararon la prevalencia de anticuerpos dirigidos contra células endoteliales en pacientes no migrañosos y migrañosos, como grupo y subdivididos en función de la presencia de aura. En sus resultados describen un porcentaje significativamente mayor de pacientes con anticuerpos dirigidos contra células endoteliales tipo IgG entre los migrañosos, independientemente de la frecuencia, intensidad y duración de los ataques de migraña, y sin diferencias en función del aura. A la luz de sus resultados, los autores postulan que el daño endotelial asociado a la migraña podría ser, en parte, secundario a la acción de dichos anticuerpos [17].

Reactividad vascular en la migraña

El tono muscular de la pared arterial depende del equilibrio entre sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras. Los mediadores fundamentales en el mantenimiento del tono muscular de las células musculares lisas de la pared arterial son el NO, con efecto vasodilatador, y la endotelina-1 (ET1), con efecto vasoconstrictor, ambos liberados por el endotelio. Otras sustancias, como la angiotensina II y el factor hiperpolarizante derivado de endotelio, tienen efecto vasoconstrictor y vasodilatador, respectivamente. La disfunción endotelial se caracteriza por una alteración de la vasodilatación dependiente del endotelio. Se produce así una reducción en la biodisponibilidad de NO (secundaria a una disminución de la síntesis de NO endotelial mediada por bradicinina), junto con un incremento de factores vasoconstrictores derivados del endotelio, como la ET1, y una pérdida de la capacidad de inactivación de otras sustancias vasoactivas, como la serotonina y la bradicinina [3,4,8].

Producido por la familia de las NO-sintetasas a partir de L-arginina, el NO activa la guanilato-ciclasa y genera GMPc, que induce la relajación del músculo liso vascular. Se trata de una molécula ampliamente distribuida en el organismo que desempeña un papel fundamental no sólo como regulador del tono vascular, sino también como antiagregante y antiaterógeno. Interviene, además, en la modulación del dolor a través de sus efectos en los sistemas simpático y colinérgico [9,18,19].

La ET1 es un péptido vasoactivo producido por el endotelio, y en menor medida por las células musculares lisas de la pared vascular, que produce vasoconstricción en respuesta a distintos estímulos, como la angiotensina II, la insulina, la hipoxia y las elevaciones de presión arterial. Se le atribuyen otras funciones, como la estimulación de la producción de fibroblastos y la hipertrofia del músculo liso vascular, y participa en la remodelación vascular [5,7,8]. Se han descrito niveles elevados de ET1 en la MA, en la migraña transformada y, sobre todo, en la MO. Los niveles de ET1 se correlacionaron con la duración de la enfermedad y otros factores, como el grosor íntima-media y la dilatación mediada por flujo [5].

Vasorreactividad sistémica

Dilatación mediada por flujo en la arteria braquial (DMF)

La determinación de la DMF es una técnica no invasiva descrita inicialmente por Celermajer et al en 1992 [20], y posteriormente estandarizada y protocolizada en 2002. El primer paso consiste en una medida del diámetro de la arteria braquial por técnicas ecográficas, generalmente 2-10 cm por encima de la fosa antecubital. Tras una isquemia mantenida con un esfigmomanómetro inflado 50 mmHg por encima de la tensión arterial sistólica durante cinco minutos, se procede a su rápida retirada y a la medida del diámetro arterial en los primeros 60-120 s. La DMF se calcula como: (diámetro máximo tras hiperemia / diámetro basal) × 100 [21].

La DMF en la arteria braquial en respuesta a la hiperemia mide la capacidad de liberación de NO por el endotelio del antebrazo y es un marcador de vasorreactividad endotelial. Los vasos sanguíneos tienen la capacidad de responder a distintos estímulos físicos y químicos regulando el tono vascular. En respuesta a un aumento de flujo y presión –tensión tangencial (*shear stress*)–, se libera NO por el endotelio que actúa sobre las células musculares lisas produciendo la dilatación del vaso [19].

En relación con la migraña, los resultados de los estudios son contradictorios. Por un lado, Vanmolkot et al, en un estudio realizado con pacientes con diagnóstico reciente (1-5 años) de migraña episódica, objetivaron un menor diámetro y una menor vasodilatación en términos absolutos de la arteria braquial respecto al grupo control [2]. Yetkin et al, tras comparar a pacientes migrañosos y no migrañosos, llegaron a la misma conclusión, la disminución de la vasodilatación arterial en respuesta al aumento de flujo. Sin embargo, constataron un aumento de la respuesta vasodilatadora tras la administración de nitratos respecto a los controles. Concluyeron los autores que sus hallazgos refrendan la

disfunción endotelial y apoyan la participación del NO en la fisiopatología de la migraña [19].

En una posición intermedia, Hamed et al constataron una disminución de la DMF únicamente en pacientes con migraña transformada que se correlacionó con los niveles de ET1 [5].

Por otro lado, De Hoon et al no encontraron diferencias en términos de DMF entre pacientes migrañosos y no migrañosos [22]. Silva et al y Rajan et al compararon la DMF en la arteria braquial de pacientes sin cefalea y pacientes migrañosos (MO y MA) en un período libre de dolor sin encontrar diferencias entre los distintos grupos [18,23]. En línea con el estudio previo, Perko et al –tras la exclusión de pacientes con factores de riesgo cardiovascular clásicos y de pacientes con aumento del grosor íntima-media (GIM) con objeto de minimizar sesgos– no hallaron diferencias en la vasorreactividad medida por la DMF en la arteria braquial entre los pacientes pertenecientes al grupo control y pacientes migrañosos (MO y MA) en el período intercrítico y concluyeron que la función endotelial de las arterias periféricas está preservada en la migraña [24]. Tampoco Rodríguez-Osorio et al encontraron diferencias en la dilatación arterial entre controles y migrañosos o entre el período intercrítico y el episodio de cefalea, todo ello independientemente del tiempo de evolución de la cefalea o su frecuencia [15].

En otro extremo, Vernieri et al constataron un aumento de la DMF en el período intercrítico únicamente en el grupo de pacientes con MA episódica, bien comparando con los pacientes sanos o con el grupo de pacientes con MO episódica [25].

Tonometría de la arteria periférica

Consiste en la realización de una pletismografía en los dedos de las manos para comparar la amplitud de la onda de pulso antes y después de la isquemia producida por la oclusión de la arteria braquial. Los cambios en la amplitud de pulso registrados en la tonometría de la arteria periférica dependen de la síntesis de NO por el endotelio [8,26].

Son pocos, realizados en distintas poblaciones y con resultados contradictorios, los estudios realizados en pacientes migrañosos con esta técnica, por lo que no es posible establecer conclusiones definitivas.

Liman et al no hallaron diferencias en la respuesta a la isquemia entre mujeres con MA y mujeres no migrañosas [26]. A diferencia de los estudios previos, Jiménez et al, en un estudio comparativo entre pacientes con migraña crónica y controles sanos, establecieron una menor respuesta a la hiperemia en el grupo de pacientes migrañosos, independiente del sexo, edad o días con dolor de los pacientes [27].

Pletismografía por oclusión venosa

Se trata de una técnica semiinvasiva en la que se determinan los cambios de flujo en el antebrazo antes y después de la infusión de sustancias vasoactivas (nitroprusiato sódico, sustancia P y N^G-monometil-L-arginina) a través de un catéter colocado en la arteria braquial. Esta técnica permite diferenciar y cuantificar la vasodilatación dependiente e independiente del endotelio y establecer la respuesta a distintas dosis comparando cambios de flujo [8,6,28].

Vanmolkot et al describieron un aumento de flujo dependiente de la dosis en respuesta a la administración de nitroprusiato sódico y sustancia P, así como una disminución de flujo dependiente de la dosis en respuesta a la administración de L-arginina. Estos cambios ocurrían tanto en el grupo de pacientes migrañosos (migraña episódica, de al menos un año de evolución y en período intercrítico) como en el grupo control, sin encontrar diferencias entre ambos independientemente de la presencia de aura. Los autores concluyeron, por tanto, que no hay datos que apoyen la presencia de disfunción endotelial en los pacientes migrañosos determinada por la producción endógena de NO mediada por endotelio, tanto basal como inducida [28].

Vasorreactividad cerebral (VRC)

La disminución de la VRC se asocia de manera independiente con un aumento del riesgo de enfermedad cerebrovascular, tanto de nuevos eventos isquémicos como de la presencia de signos de enfermedad vascular ya establecidos en el estudio de resonancia magnética craneal (presencia y grado de extensión de lesiones de sustancia blanca, y presencia y número de infartos lacunares). La descripción de estos hallazgos, incluso en poblaciones relativamente jóvenes (≤ 60 años), asintomáticas y con escasa afectación de la sustancia blanca, indica una participación precoz de la VRC en la fisiopatología de las lesiones de sustancia blanca [29,30].

La VRC refleja el aumento de diámetro de las arteriolas cerebrales en respuesta a distintos estímulos, como el CO_2 [29]. El estudio de la VRC puede realizarse mediante el empleo de distintas técnicas, y el Doppler transcraneal (DTC) es una de las más empleadas. Una de las principales limitaciones del DTC es que ofrece una medida indirecta del flujo sanguíneo cerebral mediante la determinación de la velocidad del flujo sanguíneo en las principales arterias cerebrales [31]. El DTC permite el cálculo de distintos parámetros, como el incremento relativo (o porcentual) de la velocidad de flujo [(Vm final – Vm basal) × 100/Vm basal], el índice de apnea (BHI) [Vm al final de la apnea – Vm basal/Vm basal × tiem-

po de apnea (s)] o el índice de reactividad [(Vm final – Vm basal/Vm basal) × 100 / (PCO_2 final – PCO_2 basal)].

En el caso de presencia de estenosis de alto grado en las arterias proximales, la disminución de la VRC es un reflejo de la vasodilatación crónica de los vasos de resistencia como consecuencia de la hipoperfusión mantenida durante largo tiempo [30]. En ausencia de estenosis de las arterias principales, la disminución de la VRC traduciría un aumento de la rigidez de la pared de las arteriolas, secundario a cambios estructurales de tipo ateroesclerótico o a una limitación de la vasodilatación relacionada con disfunción endotelial. La VRC producida en respuesta al aumento del CO_2 sanguíneo o a la administración de L-arginina es una medida de la función endotelial [32,33].

Como en los estudios realizados en pacientes migrañosos se excluyen aquellos con factores de riesgo o patología vascular, la alteración de la VRC sería atribuible a la presencia de disfunción endotelial.

Comparación de la VRC en el territorio anterior y posterior

El estudio de la VRC en pacientes sanos, determinado por el índice de autorregulación y reactividad al CO_2, no muestra diferencias entre arteria cerebral media (ACM) y arteria basilar (AB) en estudios realizados con DTC [34,35]. En contraposición con estos resultados, otros trabajos han constatado diferencias en la VRC del territorio anterior y posterior en pacientes con migraña.

Perko et al compararon la VRC de la ACM y la arteria cerebral posterior (ACP) tras la administración de L-arginina endovenosa entre un grupo de pacientes migrañosos y un grupo control sin cefalea. Los resultados no mostraron diferencias en el territorio anterior, mientras que el aumento porcentual de la velocidad de flujo en el territorio de la ACP fue menor en el grupo de migrañosos (independientemente de la presencia o no de aura), lo que indica una menor VRC a dicho nivel [31]. Silvestrini et al compararon la VRC en la ACM y en la AB, expresada como BHI tras un período de apnea voluntaria de 30 s, de un grupo de pacientes migrañosas con y sin aura con un grupo de pacientes controles. Estos autores no encontraron diferencias en el BHI de la ACM entre ninguno de los grupos, mientras que el BHI en la AB era significativamente menor en el grupo de la MA comparado con el obtenido en la ACM y el obtenido en la AB en el grupo control y de la MO [36]. Finalmente, Rajan et al compararon la respuesta (BHI) a la hipercapnia inducida por apnea voluntaria de 30 s –en ambas ACM, ambas ACP y AB– de pacientes con migraña episódica (con y sin aura) en el período intercrítico y controles sin cefalea. El análisis de los resultados mostró una reducción del BHI en las arterias del territorio posterior y signos de disfunción endotelial en dicho territorio arterial del 62-78% de los pacientes con migraña, sin diferencias en función de la presencia o no de aura [23].

Comparación de la VRC en función del período de estudio

La comparación de la VRC en período intercrítico o durante un ataque de migraña parece indicar una reducción de la VRC durante los ataques de dolor, y se encuentran resultados contradictorios en el período intercrítico.

Silvestrini et al compararon la VRC, utilizando la apnea voluntaria como estímulo y el BHI para el cálculo, de pacientes con migraña episódica sin aura frente a controles no migrañosos en el período intercrítico y durante la fase de dolor. Estos autores encontraron una reducción de la VRC en todas las arterias exploradas (ambas arterias cerebrales anteriores, ACM y ACP) únicamente durante el ataque de migraña, independientemente de lado afectado por el dolor, sin objetivar diferencias durante el período intercrítico [37].

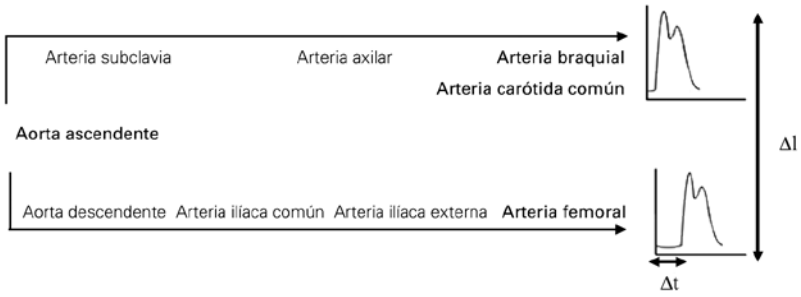
Harer y von Kummer compararon el índice de reactividad tras la inhalación de CO_2 de pacientes migrañosos, durante y fuera de un ataque de migraña, con un grupo de pacientes sin cefalea. Durante el período intercrítico, los autores observaron un aumento del índice de reactividad en la ACM, sobre todo en el lado afectado por el dolor. Sin embargo, los autores describieron una disminución de la reactividad en la ACM durante el ataque de migraña que atribuyeron a una dilatación arteriolar provocada por la liberación de sustancias vasodilatadoras o por los cambios intrínsecos a la depresión propagada cortical [38].

VRC en la migraña episódica en el período intercrítico

En línea con los datos del apartado anterior, los estudios realizados en el período intercrítico muestran una amplia variedad de resultados, lo que dificulta extraer resultados concluyentes.

Chan et al compararon la VRC de pacientes con migraña en el período intercrítico con sujetos sin cefalea utilizando un registro continuo de la velocidad de flujo en la ACM durante períodos alternos de apnea voluntaria y respiración normal. Las variaciones de velocidades de flujo entre ambos grupos, fundamentalmente en el período intermedio de

Figura 1. Cálculo de la velocidad de la onda del pulso.



la fase de apnea e inicio de la respiración normal, sugirieron a estos autores una alteración de la VRC con una menor adaptabilidad a los cambios en el grupo de pacientes migrañosos [39]. Totaro et al compararon la VRC en el período intercrítico de pacientes migrañosos (MA y MO) frente a no migrañosos en respuesta a la hipercapnia inducida por inhalación de gas enriquecido con CO_2 e hipocapnia inducida por hiperventilación. Mientras que no encontraron diferencias en el índice de reactividad en respuesta a la hipocapnia, estos autores constataron menor reactividad a la hipercapnia en la MO frente a los controles. Tampoco objetivaron diferencias en función de la edad, sexo, frecuencia de ataques, duración de los episodios o tiempo desde el último episodio. Dada la mayor (aunque no significativa) velocidad de flujo basal en el grupo de MO, los autores atribuyeron estos resultados a una mayor vasodilatación basal de las arteriolas en estos pacientes con menor capacidad/margen de dilatación en lugar de a un aumento del tono arterial [40].

Valikovics et al emplearon el test de la acetazolamida para comparar la VRC en ACM de pacientes con y sin migraña. Pese al aumento de las velocidades en el subgrupo de pacientes con migraña, el aumento relativo de velocidades no mostró diferencias significativas entre ambos grupos [41]. Silvestrini et al, en un estudio comparativo de la VRC en ACM inducida por apnea voluntaria de 30 segundos y tareas cognitivas/motoras en pacientes con migraña (MA y MO) en un período libre de dolor y controles sin cefalea, no encontraron diferencias, independientemente de la presencia de aura o de la lateralización de la cefalea [42].

Mediante el empleo del DTC y de la espectroscopia de infrarrojos, Vernieri et al demostraron un aumento de la VRC, en respuesta a la inhalación de CO_2, en la ACM de pacientes con MA en período intercrítico (sobre todo en aquellos con cefalea unilateral), comparados con controles sin cefalea [43]. Kastrup et al, en un estudio comparativo entre migrañosos en el período intercrítico y no migrañosos, detectaron un aumento de la VRC inducida por inhalación de CO_2 entre los pacientes migrañosos que se distribuyó de manera inconstante entre las diferentes arterias del polígono de Willis (arteria cerebral anterior izquierda, ACM y ACP derechas), sin aparente relación con la lateralización del dolor [44]. Thomas et al observaron un aumento de la VRC con la exposición a CO_2 en un grupo de migrañosos jóvenes (< 45 años) en período intercrítico comparado con la respuesta en un grupo control [45]. A la misma conclusión llegaron Dora et al en un estudio en el que se utilizó el BHI (tras apnea voluntaria de 30 s) como parámetro de medida de la VRC en la ACM en un grupo de MO en período intercrítico al compararlo con un grupo control sin cefalea [46].

VRC en migraña crónica

El único estudio realizado en pacientes con migraña crónica (sin aura, sin dolor y sin fármacos profilácticos pertenecientes al grupo de los betabloqueantes y antagonistas del calcio), llevado a cabo por Akgün et al, mostró una reducción de la VRC en respuesta a la apnea voluntaria medida por BHI tanto en la ACM como en la ACP [47].

Rigidez arterial

La rigidez arterial es un reflejo de la composición de la pared arterial y del tono del músculo liso vascular, que, a su vez, depende de sustancias liberadas por el endotelio, como el NO y la ET1 [8]. Mientras que los datos relativos a la función endotelial son contradictorios, los relativos a la función arterial (aunque más escasos) son consistentes con un aumento de la rigidez arterial en los pacientes con migraña.

Velocidad de la onda de pulso (VOP)

La determinación de la VOP, mediante el uso de mecanotransductores o tonómetros, es la manera reproducible, más simple y no invasiva para el estudio de la rigidez y distensibilidad arterial. La VOP es un predictor independiente de morbimortalidad cardiovascular. Se define como la velocidad con la que la presión sanguínea se transmite desde la aorta hacia el árbol vascular, y se calcula como el cociente entre la distancia recorrida por una onda de pulso y el tiempo invertido en dicho recorrido (Fig. 1). Asu-

miendo el principio de que la presión de flujo se transmite más rápido cuanto menos distensibles sean las arterias, se deduce que, a mayor rigidez arterial, mayor será la VOP [6,8,48,49].

Ikeda et al compararon la VOP brazo-tobillo entre pacientes migrañosos (MA y MO) en el período intercrítico y controles sin factores de riesgo vascular y constataron un aumento de la VOP brazo-tobillo en el grupo de pacientes migrañosos, independientemente de la presencia de aura, la frecuencia de los ataques o la duración de la enfermedad [48]. Idénticos resultados obtuvieron Schillaci et al al determinar la VOP carotideofemoral en una muestra con similares criterios de selección [49]

A diferencia de los autores anteriores, Stam et al estudiaron la VOP carotideofemoral en pacientes sin migraña y pacientes migrañosos (primero como grupo y después en función de la presencia de aura) sin encontrar diferencias entre el grupo control y el grupo de pacientes migrañosos [50]. Utilizando el mismo método, Vanmolkot et al tampoco encontraron diferencias entre pacientes con y sin migraña [2].

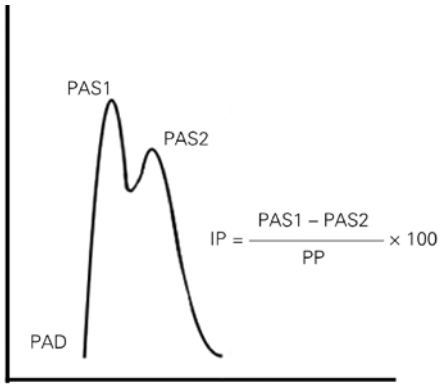
Índice de potenciación (IP)

El IP se calcula mediante el uso de un tonómetro y se define como la diferencia entre el segundo y el primero de los picos sistólicos de la onda del pulso arterial expresado como porcentaje respecto a la presión del pulso central (Fig. 2). Este IP es una medida de la presión del pulso de la onda refleja y es una medida de la rigidez arterial. Valores más altos se corresponden con una mayor rigidez y constituyen un predictor de morbimortalidad para enfermedades cardiovasculares [2,6,8,26,49,51].

Los resultados obtenidos en los diferentes estudios reflejan un aumento de este índice entre la población migrañosa, sobre todo en el grupo de pacientes con MA e independientemente de la frecuencia de los ataques.

En un estudio comparativo del IP de pacientes con y sin migraña, Vanmolkot et al y Nagai et al describieron un aumento del IP entre los pacientes migrañosos [2,51]. Similares conclusiones alcanzaron Jiménez et al en un estudio comparativo de pacientes con migraña crónica y controles sanos, y Schillaci et al en un estudio comparativo entre pacientes con migraña episódica y controles sin cefalea. Sin embargo, estos últimos autores señalan además que este aumento del IP es significativamente mayor en pacientes con MA que con MO, y con MO respecto a los controles [49]. Finalmente, Liman at al compararon el IP de un grupo de mujeres con MA y un grupo de mujeres no migrañosas, y encontraron un IP significativamente más alto en el grupo de mujeres migrañosas [26].

Figura 2. Cálculo del índice de potenciación (IP). PAD: presión arterial diastólica; PAS1: presión arterial sistólica inicial; PAS2: presión arterial sistólica de la onda de reflexión; PP: presión del pulso (PAS – PAD).



Propiedades arteriales mecánicas

Se determinan mediante la comparación del diámetro mínimo (diástole) y máximo (sístole) de las arterias respecto a la presión del pulso. Generalmente se estudian en arterias elásticas, como la arteria aorta o carótida, y en arterias musculares, como la arteria braquial o femoral, mediante el empleo de técnicas ecográficas. Las principales medidas son:

- *Distensibilidad arterial.* Medida directa de la elasticidad arterial: $DC = (\Delta A/A) / \Delta P$.
- *Complianza.* Medida indirecta de la elasticidad arterial a través de la determinación de la capacidad de almacenamiento arterial: $CC = \Delta A/\Delta P$.

De Hoon et al describieron una reducción de la complianza en la arteria braquial de los pacientes migrañosos, sin diferencias en términos de distensibilidad a dicho nivel ni en el resto de las arterias exploradas (arteria común y arteria femoral común) [52]. Vanmolkot et al, en un estudio realizado en pacientes menores de 35 años con migraña episódica de reciente comienzo (< 6 años), describieron un menor diámetro de las arterias periféricas musculares (arteria braquial y arteria femoral común) y una reducción de la complianza con preservación de la distensibilidad de dichas arterias en el grupo de pacientes migrañosos al compararlos con pacientes sin migraña [2]. Estos autores atribuyen sus hallazgos a

un aumento del tono simpático correlacionado directamente con un aumento del tono muscular, que, a su vez, favorecería el espasmo arterial no atribuible al efecto de fármacos ni otros factores, a excepción de la propia migraña independientemente de la presencia de aura [2,52].

Cambios ateroescleróticos

Índice tobillo-brazo (ITB)

El ITB es la relación entre la presión arterial sistólica obtenida en las extremidades inferiores y la obtenida en la arteria braquial. El ITB se utiliza como un indicador de patología arterial ateroesclerótica (ITB < 0,9) en las extremidades inferiores y un marcador de ateroesclerosis sistémica.

Ikeda et al compararon el ITB entre pacientes migrañosos en el período intercrítico y controles sin factores de riesgo vascular, sin encontrar diferencias significativas, independientemente de la presencia de aura, la frecuencia de los ataques o la duración de la enfermedad [48]. Similares resultados obtuvieron en su estudio Stam et al, al no encontrar diferencias en el ITB de pacientes migrañosos y pacientes sanos, incluso tras analizar por separado pacientes migrañosos con y sin aura [50].

A diferencia de los autores anteriores, Jurno et al, en una comparativa entre pacientes migrañosos y no migrañosos, encontraron un ITB significativamente menor en el grupo de pacientes migrañosos [53].

Grosor íntima-media

El aumento del GIM se considera como un marcador precoz o subclínico de arterioesclerosis. La determinación del GIM en la migraña ha generado resultados contradictorios, aunque la mayoría de los estudios parecen indicar que la migraña, en cualquiera de sus modalidades, no es un factor clave en las variaciones del GIM.

Tzourio et al y Schwaiger et al describieron un GIM menor entre los pacientes migrañosos cuando se compararon con pacientes no migrañosos del mismo segmento de edad [54,55].

La presencia de migraña no es determinante en el GIM, según el estudio de Vonmolkot et al, en el que no encontraron diferencias en el GIM de pacientes migrañosos y no migrañosos [2]. Tampoco el sexo o la presencia de aura influyen en este parámetro. Liman et al no encontraron diferencias en el GIM de un grupo de pacientes sanas y un grupo de pacientes con migraña con aura [26]. Similares resultados obtuvieron Perko et al tras comparar a un grupo de pacientes migrañosos, pacientes con MA y pacientes con MO durante un período intercrítico con un grupo control [24]. Finalmente, Stam et al no encontraron diferencias en el GIM al comparar una población control con un grupo de pacientes migrañosos, incluso tras subclasificar a los pacientes en función de la presencia de aura [50]. La frecuencia de los ataques no parece tener efecto sobre el GIM, según se desprende de los resultados del estudio de Jiménez et al, en el que no existían diferencias entre el GIM de pacientes con migraña crónica y pacientes sanos [27].

Por contra, Hamed et al describieron un aumento significativo del GIM en el grupo de pacientes con migraña transformada frente a los pacientes con migraña no transformada, y de éstos (MA, MO) frente a los pacientes no migrañosos [5].

Ateromatosis

Existen pocos datos que establezcan una comparación directa de la presencia, características y progresión de placas de ateroma. Estos estudios utilizan los ultrasonidos como herramienta y el eje carotídeo (arteria carótida común-arteria carótida interna) y la arteria femoral como zonas de estudio.

Schwaiger et al no encontraron diferencias en términos de prevalencia, gravedad, progresión o aparición más prematura de ateromatosis en un estudio comparativo entre pacientes no migrañosos, con MA y con MO [55].

Conclusiones

Aunque la asociación de migraña con otras enfermedades vasculares, no aterotrombóticas y con afectación de lechos arteriales diversos, sugiere la existencia de un denominador común entre ellas, en la actualidad no es posible establecer con certeza cuál es dicho nexo. La disfunción endotelial, como precursora de cambios estructurales a nivel arterial, se sitúa en el punto de mira.

Sin embargo, pese a que la alteración de marcadores biológicos es altamente sugestiva de la presencia de disfunción endotelial en los pacientes con migraña, la correlación con los estudios de vasorreactividad cerebral y sistémica no permite establecer conclusiones definitivas debido a lo contradictorio de los resultados obtenidos.

Aunque tampoco se pueden extraer conclusiones definitivas en relación con los cambios arteriales estructurales, los datos disponibles en la actuali-

dad no parecen indicar que la migraña se asocie con alteraciones macroscópicas fuera del lecho cerebral.

Algunos autores justifican estos resultados dispares por la falta de homogeneidad en las poblaciones estudiadas, las diferencias en la metodología y la variabilidad interoperador e interlaboratorio de los diferentes trabajos. Para otros autores sería la consecuencia de un estado de 'vasoconstricción permanente' derivada de la propia disfunción endotelial, que podría iniciarse en las arterias cerebrales para posteriormente generalizarse en el resto del organismo. De este modo, los estudios en las arterias cerebrales tendrían una mayor sensibilidad diagnóstica. Sin embargo, la falta de métodos validados para el estudio directo del endotelio cerebral impide la confirmación de esta hipótesis. En ausencia de conclusiones definitivas respecto al efecto de la migraña sobre el lecho arterial, son necesarios más estudios.

Bibliografía

1. Tietjen GE, Khubchandani J. Vascular biomarkers in migraine. Cephalalgia 2015; 35: 95-117.
2. Vanmolkot FH, Van Bortel LM, De Hoon JN. Altered arterial function in migraine of recent onset. Neurology 2007; 68: 1563-70.
3. Tietjen GE. Migraine as a systemic vasculopathy. Cephalalgia 2009; 29: 989-96.
4. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003; 23: 168-75.
5. Hamed SA, Hamed EA, Ezz Eldin AM, Mahmoud NM. Vascular risk factors, endothelial function, and carotid thickness in patients with migraine: relationship to atherosclerosis. J Stroke Cerebrovasc Dis 2010; 19: 92-103.
6. Sacco S, Ripa P, Grassi D, Pistoia F, Ornello R, Carolei A, et al. Peripheral vascular dysfunction in migraine: a review. J Headache Pain 2013; 14: 80.
7. Tietjen GE. The role of the endothelium in migraine. Cephalalgia 2011; 3: 645-7.
8. Butt JH, Franzmann U, Kruuse C. Endothelial function in migraine with aura –a systematic review. Headache 2015; 55: 35-54.
9. Tietjen GE, Herial NA, White L, Utley C, Kosmyna JM, Khuder SA. Migraine and biomarkers of endothelial activation in young women. Stroke 2009; 40: 2977-82.
10. Uzar E, Evliyaoglu O, Toprak G, Acar A, Yucel Y, Calisir T, et al. Increased asymmetric dimethylarginine and nitric oxide levels in patients with migraine. J Headache Pain 2011; 12: 239-43.
11. Neri M, Frustaci A, Milic M, Valdiglesias V, Fini M, Bonassi S, et al. A meta-analysis of biomarkers related to oxidative stress and nitric oxide pathway in migraine. Cephalalgia 2015; Jan 8. [Epub ahead of print].
12. Tietjen GE. Circulating microparticles in migraine with aura: cause or consequence, a link to stroke. Cephalalgia 2015; 35: 85-7.
13. Liman TG, Bachelier-Walenta K, Neeb L, Rosinski J, Reuter U, Böhm M, et al. Circulating endothelial microparticles in female migraineurs with aura. Cephalalgia 2015; 35: 88-94.
14. Lee ST, Chu K, Jung KH, Kim DH, Kim EH, Choe VN, et al. Decreased number and function of endothelial progenitor cells in patients with migraine. Neurology 2008; 70: 1510-7.
15. Rodríguez-Osorio X, Sobrino T, Brea D, Martínez F, Castillo J, Leira R. Endothelial progenitor cells: a new key for endothelial dysfunction in migraine. Neurology 2012; 79: 474-9.
16. Oterino A, Toriello M, Palacio E, Quintanilla VG, Ruiz-Lavilla N, Montes S, et al. Analysis of endothelial precursor cells in chronic migraine: a case-control study. Cephalalgia 2013; 33: 236-44.
17. Gabrielli M, Santarelli L, Addolorato G, Foschi G, Di Gampli C, Gasbarrini A, et al. High prevalence of antiendothelial cell antibodies in migraine. Headache 2002; 42: 385-6.
18. Silva FA, Rueda-Clausen CF, Silva SY, Zarruk JG, Guzmán JC, Morillo CA, et al. Endothelial function in patients with migraine during the interictal period. Headache 2007; 47: 45-51.
19. Yetkin E, Ozisik H, Ozcan C, Aksoy Y, Turhan H. Increased dilator response to nitrate and decreased flow-mediated dilatation in migraineurs. Headache 2007; 47: 104-10.
20. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet 1992; 340: 1111-5.
21. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilatation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. J Am Coll Cardiol 2002; 39: 257-65.
22. De Hoon JN, Smits P, Troost J, Struijker-Boudier HA, Van Bortel LM. Forearm vascular response to nitric oxide and calcitonin gene-related peptide: comparison between migraine patients and control subjects. Cephalalgia 2006; 26: 56-63.
23. Rajan R, Khurana D, Lal V. Interictal cerebral and systemic endothelial dysfunction in patients with migraine: a case-control study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2014; Dec 30. [Epub ahead of print].
24. Perko D, Pretnar-Oblak J, Sabovic M, Zvan B, Zaletel M. Endothelium-dependent vasodilatation in migraine patients. Cephalalgia 2011; 31: 654-60.
25. Vernieri F, Moro L, Altamura C, Palazzo P, Incalzi RA, et al. Patients with migraine with aura have increased flow mediated dilation. BMC Neurol 2010; 10: 18.
26. Liman TG, Neeb L, Rosinski J, Wellwood I, Reuter U, Doehner W, et al. Peripheral endothelial function and arterial stiffness in women with migraine with aura: a case-control study. Cephalalgia 2012; 32: 459-66.
27. Jiménez-Caballero PE, Muñoz-Escudero F. Peripheral endothelial function and arterial stiffness in patients with chronic migraine: a case-control study. J Headache Pain 2013; 14: 8.
28. Vanmolkot FH, De Hoon JN. Endothelial function in migraine: a cross-sectional study. BMC Neurol 2010; 10: 119.
29. Molina C, Sabín JA, Montaner J, Rovira A, Abilleira S, Codina A. Impaired cerebrovascular reactivity as a risk marker for first-ever lacunar infarction: a case-control study. Stroke 1999; 30: 2296-301.
30. Kozera GM, Dubaniewicz M, Zdrojewski T, Madej-Dmochowska A, Mielczarek M, Wojczal J, et al. Cerebral vasomotor reactivity and extent of white matter lesions in middle-aged men with arterial hypertension: a pilot study. Am J Hypertens 2010; 23: 1198-203.
31. Perko D, Pretnar-Oblak J, Sabovic M, Zvan B, Zaletel M. Cerebrovascular reactivity to l-arginine in the anterior and posterior cerebral circulation in migraine patients. Acta Neurol Scand 2011; 124: 269-74.
32. Lavi S, Gaitini D, Milloul V, Jacob G. Impaired cerebral CO_2 vasoreactivity: association with endothelial dysfunction. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2006; 29: 1856-61.
33. Pretnar-Oblak J. Cerebral endothelial function determined by cerebrovascular reactivity to L-arginine. Biomed Res Int 2014; 2014: 601515.
34. Park CW, Sturzenegger M, Douville CM, Aaslid R, Newell DW. Autoregulatory response and CO_2 reactivity of the basilar artery. Stroke 2003; 34: 34-9.
35. Barrett KM, Ackerman RH, Gahn G, Romero JM, Candia M. Basilar and middle cerebral artery reserve: a comparative study using transcranial Doppler and breath-holding techniques. Stroke 2001; 32: 2793-6.
36. Silvestrini M, Baruffaldi R, Bartolini M, Vernieri F, Lanciotti C,

Matteis M, et al. Basilar and middle cerebral artery reactivity in patients with migraine. Headache 2004; 44: 29-34.
37. Silvestrini M, Cupini LM, Troisi E, Matteis M, Bernardi G. Estimation of cerebrovascular reactivity in migraine without aura. Stroke 1995; 26: 81-3.
38. Harer C, von Kummer R. Cerebrovascular CO_2 reactivity in migraine: assessment by transcranial Doppler ultrasound. J Neurol 1991; 238: 23-6.
39. Chan ST, Tam Y, Lai CY, Wu HY, Lam YK, Wong PN, et al. Transcranial Doppler study of cerebrovascular reactivity: are migraineurs more sensitive to breath-hold challenge? Brain Res 2009; 1291: 53-9.
40. Totaro R, Marini C, De Matteis G, Di Napoli M, Carolei A. Cerebrovascular reactivity in migraine during headache-free intervals. Cephalalgia 1997; 17: 191-4.
41. Valikovics A, Oláh L, Fülesdi B, Káposzta Z, Ficzere A, Bereczki D, et al. Cerebrovascular reactivity measured by transcranial Doppler in migraine. Headache 1996; 36: 323-8.
42. Silvestrini M, Matteis M, Troisi E, Cupini LM, Bernardi G. Cerebrovascular reactivity in migraine with and without aura. Headache 1996; 36: 37-40.
43. Vernieri F, Tibuzzi F, Pasqualetti P, Altamura C, Palazzo P, Rossini PM, et al. Increased cerebral vasomotor reactivity in migraine with aura: an autoregulation disorder? A transcranial Doppler and near-infrared spectroscopy study. Cephalalgia 2008; 28: 689-95.
44. Kastrup A, Thomas C, Hartmann C, Schabet M. Cerebral blood flow and CO2 reactivity in interictal migraineurs: a transcranial Doppler study. Headache 1998; 38: 608-13.
45. Thomas TD, Harpold GJ, Troost BT. Cerebrovascular reactivity in migraineurs as measured by transcranial Doppler. Cephalalgia 1990; 10: 95-9.
46. Dora B, Balkan S. Exaggerated interictal cerebrovascular reactivity but normal blood flow velocities in migraine without aura. Cephalalgia 2002; 22: 288-90.
47. Akgün H, Tasdemir S, Ulas UH, Alay S, Cetiz A, Yücel M, et al. Reduced breath holding index in patients with chronic migraine. Acta Neurol Belg 2014; Oct 12. [Epub ahead of print].
48. Ikeda K, Hirayama T, Iwamoto K, Takazawa T, Kawase Y, Yoshii Y, et al. Pulse wave velocity study in middle-aged migraineurs at low cardiovascular disease risk. Headache 2011; 5: 1239-44.
49. Schillaci G, Sarchielli P, Corbelli I, Pucci G, Settimi L, Mannarino MR, et al. Aortic stiffness and pulse wave reflection in young subjects with migraine: a case-control study. Neurology 2010; 75: 960-6.
50. Stam AH, Weller CM, Janssens AC, Aulchenko YS, Oostra BA, Frants RR, et al. Migraine is not associated with enhanced atherosclerosis. Cephalalgia 2013; 33: 228-35.
51. Nagai T, Tabara Y, Igase M, Nakura J, Miki T, Kohara K. Migraine is associated with enhanced arterial stiffness. Hypertens Res 2007; 30: 577-83.
52. De Hoon JN, Willigers JM, Troost J, Struijker-Boudier HA, van Bortel LM. Cranial and peripheral interictal vascular changes in migraine patients. Cephalalgia 2003; 23: 96-104.
53. Jurno ME, Chevtchouk L, Nunes AA, De Rezende DF, Jevoux Cdc, De Souza JA, et al. Ankle-brachial index, a screening for peripheral obstructive arterial disease, and migraine –a controlled study. Headache 2010; 50: 626-30.
44. Tzourio C, Gagnière B, El Amrani M, Alpérovitch A, Bousser MG. Relationship between migraine, blood pressure and carotid thickness. A population-based study in the elderly. Cephalalgia 2003; 23: 914-20.
55. Schwaiger J, Kiechl S, Stockner H, Knoflach M, Werner P, Rungger G, et al. Burden of atherosclerosis and risk of venous thromboembolism in patients with migraine. Neurology 2008; 71: 937-43.

Arterial pathology in migraine: endothelial dysfunction and structural changes in the brain and systemic vasculature

Introduction. The pathophysiology underlying the association between migraine and other non-atherosclerotic vascular diseases is largely unknown. Endothelial dysfunction has been proposed as a common link. Besides, endothelial dysfunction is considered as a predictor of structural changes in the arterial walls.

Aim. To review the current knowledge about the functional (endothelial dysfunction) and structural (arterial stiffness and atherosclerotic diseases) arterial properties associated with migraine.

Development. Studies of biological markers of endothelial dysfunction in peripheral blood, systemic and cerebral vasoreactivity, arterial stiffness indexes and direct visualization of macroscopic changes in the arterial wall have shown differences between patients with and without migraine, as well as between the different migraine subtypes.

Conclusions. Endothelial dysfunction, as a predictor of structural changes in arteries, has been proposed as an early marker for vascular pathology associated with migraine. In migraine patients there is an increase of biomarkers of endothelial dysfunction, but the correlation with vasoreactivity studies does not allow definite conclusions. Available data do not allow to conclude that migraine is associated with macroscopic alterations outside the cerebral arterial bed.

Key words. Arterial stiffness. Atherosclerosis. Biomarkers. Endothelial dysfunction. Migraine. Vasoreactivity.