

Universidad de Valladolid

Facultad de ciencias

Grado en Óptica y Optometría

TRABAJO FIN DE GRADO

Mecanismos neurofisiológicos implicados en las alteraciones
visuales de la migraña



Presentado por: Virginia Fernández

Tutelado por: Pilar Ciudad Velasco

Valladolid, 24 de Marzo de 2023

Índice

1. Sumario.....	página 2
2. Introducción.....	página 3
2.1. Epidemiología.....	página 3
2.2. Fases de la migraña.....	página 4
3. Material y métodos.....	página 6
4. Objetivos.....	página 6
5. Resultados.....	página 7
5.1. Síntomas visuales asociados a la migraña.....	página 7
5.1.1. Aura.....	página 7
5.1.2. Fotofobia.....	página 8
5.1.3. Palinopsia.....	página 9
5.1.4. Nieve visual.....	página 10
5.2. El sistema visual y la migraña.....	página 10
5.2.1. Zonas implicadas.....	página 11
5.2.2. Efectos sobre el sistema visual a largo plazo....	página 11
5.3. Mecanismos neurofisiológicos	página 11
5.3.1. Aura.....	página 11
5.3.1.1. Qué es el CSD.....	página 12
5.3.1.2. La CSD y el aura.....	página 12
5.3.1.3. La variabilidad del aura.....	página 13
5.3.2. Fotofobia.....	página 14
5.3.2.1. Vía primera.....	página 14
5.3.2.2. Vía segunda.....	página 15
5.3.3. Nieve visual.....	página 16
5.3.3.1. El tálamo y la nieve visual.....	página 17
5.3.3.2. La vía visual.....	página 17
5.3.3.2. La CSD y la nieve visual.....	página 17
5.3.3.2 Vías alternativas.....	página 17
6. Conclusiones.....	página 18
7. Bibliografía	página 19
8. Anexo.....	página 20

1. Sumario

La migraña es una enfermedad neurobiológica de prevalencia considerable, que afecta diversas estructuras neurológicas. Durante sus fases, los cambios que suscitan la migraña se manifiestan en efectos significativos sobre nuestros sentidos, el más relevante para nosotros, la visión. Los síntomas visuales más prevalentes y mejor investigados de la migraña son el aura, hasta tal punto que la existencia o no del aura es una de las formas oficiales de clasificar esta, la fotofobia, que distingue la migraña de otros trastornos asociados a cefalea, y la nieve visual. Otros síntomas visuales relacionados a la migraña incluyen halos, la macropsia, la micropsia, la nictalopía, la palinopsia los fosfenos y las moscas volantes.

Desde hace años se ha conocido que la migraña tiene un efecto profundo sobre la visión, pero nuestro conocimiento sobre el mecanismo mediante el cual se dan sus síntomas visuales permanece incompleto, aunque se conoce que, entre otros, la depresión de extensión cortical está íntimamente asociada al aura y otros síntomas visuales. El objetivo del presente trabajo es realizar una actualización y revisión bibliográfica en la literatura científica actual a cerca de la neurobiología de los síntomas visuales de la migraña. Para tal fin se realiza una revisión bibliográfica de los síntomas visuales de la migraña y sus mecanismos neurofisiológicos subyacentes.

Aún quedan muchas cuestiones pendientes por estudiar e investigar en relación con los mecanismos neurofisiológicos implicados en estos procesos tan relevantes para el campo de la óptica.

Palabras clave: *Migraña; sintomatología visual; aura migrañosa; fotofobia; nieve visual*

1. Abstract

Migraine is a highly prevalent neurobiological disease that affects various neurological structures. During its phases, the changes that migraine causes are manifested in significant effects on our senses most relevant for us, sight. The most prevalent and best-known visual symptoms are migraine aura, to such an extent that the presence of aura is one of the official ways of classifying migraines, photophobia, which differentiates migraine from other headache-inducing pathologies, and visual snow syndrome. Other visual symptoms include Scheener's phenomenon, halos, macropsia, micropsia, nyctalopia and floaters.

For years it has been known that migraine has a profound effect on vision, but our knowledge about the mechanism by which these symptoms occur remains incomplete, although it is known that depression of cortical extension is closely associated with aura, among other visual symptoms. The aim of this paper is to update and review the current scientific literature on the neurobiology of visual symptoms of migraine. To this end, a bibliographical investigation of its visual symptoms and its underlying mechanisms is carried out.

As of yet, there are many pending issues to study and investigate with regard to the neurophysiological mechanisms involved in these processes so relevant to the field of optics.

Keywords: *Migraine; visual symptomatology; migraine aura; photophobia; visual snow*

2. Introducción

La migraña es un trastorno de dolor de cabeza primario incapacitante común. Numerosos estudios epidemiológicos han documentado su alta prevalencia y su impacto socioeconómico y personal. En el 'Global Burden of Disease Study 2010' (GBD2010), se clasificó como el tercer trastorno más prevalente en el mundo.¹ En GBD2015, se clasificó como la tercera causa más importante de discapacidad en todo el mundo tanto en hombres como en mujeres menores de 50 años.¹

La migraña en sí misma es un trastorno crónico del sistema nervioso central, caracterizada por episodios recurrentes de cefalea asociada a fotofobia, vómitos, náuseas, sonofobia y con menor frecuencia molestias menores.

2.1. Epidemiología

Desafortunadamente, la prevalencia de la migraña continúa en aumento. Incluyendo tanto la migraña episódica como la crónica, tiene una prevalencia anual del 15-18 % en todo el mundo, y tiene una enorme carga financiera para las economías mundiales, con un coste para Estados Unidos de \$19,6 millones, y para la Unión Europea de 27.000 millones de euros anuales.² También es más frecuente entre las edades de 25 y 55 años, lo que explica su enorme impacto en el lugar de trabajo.⁴ Es probable que el verdadero costo socioeconómico de la migraña sea actualmente significativamente más alto dado un estudio reciente que destaca casi £6 mil millones en uso de servicios y pérdida de empleo solo en el Reino Unido.²

Aproximadamente dos tercios de las consultas al médico de familia son por migraña.. Su prevalencia es más alta en las Américas, seguida de Europa, siendo más baja en África y Asia. Estudios poblacionales han demostrado que existe un factor genético, existiendo un riesgo x1,5-4 veces mayor para los familiares de primer grado de sufrirla que para el resto de la población. En el famoso estudio realizado por Wolff, 'Headache and other head pain', realizado con 33.000 pares de gemelos en 6 países, la heredabilidad de la migraña llegó a alcanzar del 40 al 50 %.^{3,4,6}

La prevalencia de la migraña en niños varía según el estudio y el rango de edad de los sujetos incluidos, siendo de entre el 2,7% y el 10,0% en niños más pequeños (menores de 7 años). En la edad adulta, la migraña es más frecuente en mujeres que en hombres, con una prevalencia de por vida de 12 a 17 % y de 4 a 6 % respectivamente. La prevalencia de la migraña en ancianos es de alrededor del 3,5 % y las mujeres se ven afectadas ~ 2 veces más que los hombres.⁷

2.2. Fases de la migraña

La migraña se ha separado tradicionalmente en cuatro fases: la premonitoria, el aura, la cefalea y la prodrómica. Estos pueden ocurrir en un orden secuencial lineal, pero en la mayoría de los casos las fases de la migraña se superponen de manera significativa,⁹ lo cual hace la simplicidad del modelo típico de las fases de la migraña algo engañoso.

2.2.1. Fase premonitoria

La mayoría de los migrañosos experimentan una serie de síntomas premonitorios mucho antes de que se inicie la típica migraña, e incluyen entre

otros la fotofobia. Estos síntomas pueden perdurar hasta bien entrado el aura, la cefalea e incluso las fases postmigraña.^{15, 14}

Por definición, estos síntomas ocurren antes del inicio del dolor de cabeza y son diferentes del aura de la migraña, la cual también se da previa al comienzo del dolor. En un estudio prospectivo mediante diario electrónico, Griffin NJ et al. evaluaron si los pacientes con migraña podían identificar síntomas distintos de la cefalea que pudieran predecir los ataques de migraña. El 72% afirmó poder hacerlo. Los síntomas premonitorios visuales asociados con una mayor previsibilidad de los ataques de migraña fueron la visión borrosa y las dificultades de la función cortical superior (como leer, escribir, hablar, pensar).¹¹ Otros síntomas durante la fase premonitoria de la migraña, como cambios en el apetito, alteración del ritmo de sueño-vigilia, cambios de humor o cambios en la tolerancia a los líquidos, nos llevan a asociar esta fase con una disfunción transitoria del hipotálamo.¹¹

2.2.2. Fase del aura

Las migrañas pueden verse acompañadas o no de aura. Estas primeras se conocen también como migrañas clásicas, y son las más relevantes para nuestro enfoque. El síntoma más común de estas migrañas es, como su propio nombre implica el aura visual, seguido por alteraciones sensoriales y menos frecuentemente alteraciones motoras o del habla.^{10, 12} En general, se estima que alrededor del 30 % de los pacientes con migraña tienen auras, lo que supone que las auras con migraña son prevalentes en alrededor del 3,5-8 % de la población.¹⁷

Los síntomas de migraña con aura generalmente se observan en alrededor del 15 al 20% de los pacientes.¹¹ La 3ª edición de la Clasificación internacional de las cefaleas (The International Classification of Headache Disorders, third edition o ICHD-3) define el aura migrañosa como uno o más déficits neurológicos transitorios, completamente reversibles, de los cuales al menos uno debe tener una localización unilateral, que se desarrollan durante 5 minutos o más y tienen una duración de entre 5 y 60 minutos.⁴ Esta fase puede superponerse o no a la cefalea, pero suele darse antes de que esta comience.

2.2.3. Fase de la cefalea

La fase de cefalea está marcada por un dolor unilateral, pulsátil, de intensidad moderada a extrema.¹⁶ Los dolores de cabeza por migraña episódicos pueden durar de 2 a 72 horas, aunque suelen durar menos de 4. Algunos pacientes jóvenes reportan dolores de cabeza aún más cortos que duran de 10 a 20 minutos.

En el transcurso de un ataque de migraña y al aumentar la intensidad de la cefalea aparecen una variedad de síntomas sensoriales asociados a esta, entre otros fotofobia y/o fonofobia.⁹ Se cree que la aparición de estos síntomas durante el ataque está asociado a hipersensibilización de las neuronas trigémino-vasculares periféricas y centrales⁹ debidas a actividad neurológica de fases previas.¹⁶

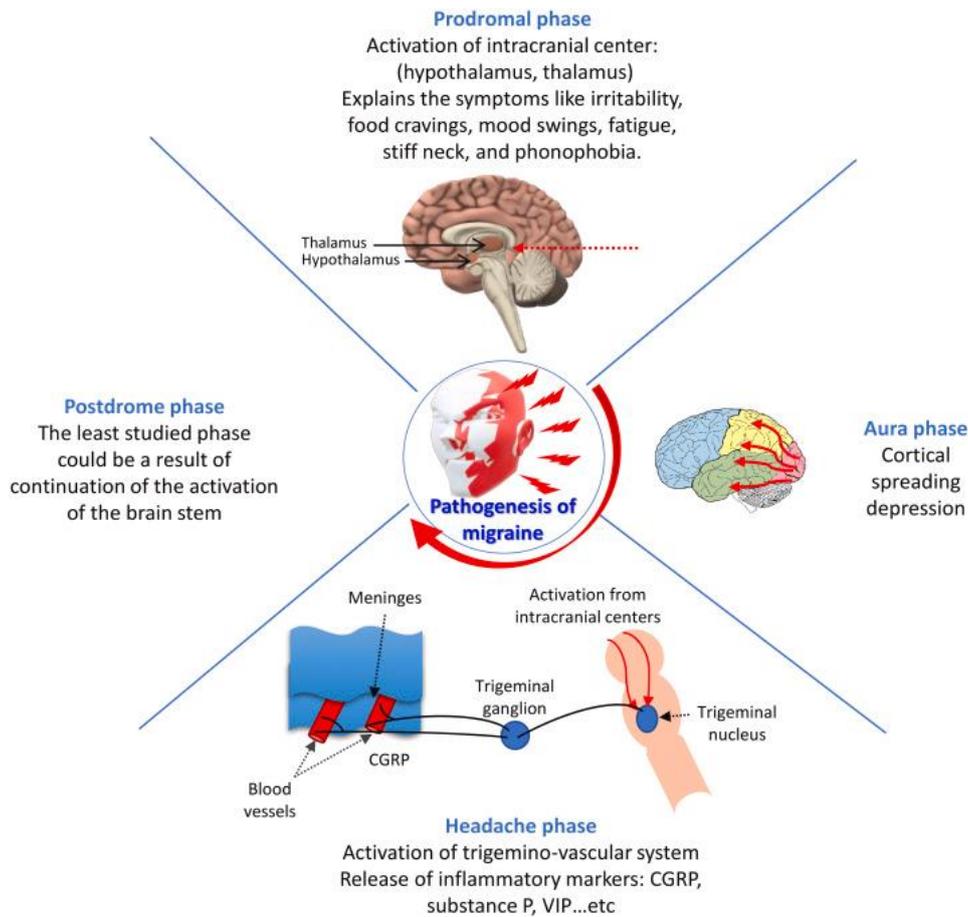
2.2.4. Fase postdrómica

Las manifestaciones clínicas que típicamente se desarrollan durante el ataque de migraña pueden llegar a persistir durante más de 2 a 3 días tras su

terminación. La fase postdrómica que se caracteriza principalmente por síntomas de fatiga, dificultades de concentración y comprensión y rigidez de nuca.¹¹

De forma general, cuanto mayor sea la intensidad del dolor, más intensos y prolongados serán estos síntomas. Esta fase es conocida coloquialmente entre los pacientes como la “resaca migrañosa”.⁷ Así, una posible explicación de la fase posdrómica podría ser la activación persistente del tronco encefálico durante y tras el procesamiento de los estímulos dolorosos.¹⁶

La fase postdrómica de la migraña es la fase menos estudiada y menos comprendida de la migraña, no llegando ni siquiera a estar definida en el glosario de términos de ICHD-3 beta.^{15,9}



Img. 1- Modelo propuesto de la patogénesis de la migraña¹⁶

4. Objetivos

El objetivo de esta revisión bibliográfica es recopilar y elaborar una revisión a cerca de las manifestaciones visuales de la migraña; la fotofobia y el aura migrañosa, entre otros, y exponer los mecanismos neurofisiológicos subyacentes a estos de manera comprensiva.

Consecuentemente, este estudio tiene los siguientes objetivos específicos;

- Examinar las manifestaciones visuales asociadas a la migraña, las características de estas, cómo percibe estas el paciente y su etiología.
- Determinar y comparar exhaustivamente la literatura existente que trata con los efectos neurológicos de la migraña, en concreto con aquellos asociados a la sintomatología visual de esta.

3. Material y métodos

En pos del objetivo de este trabajo se han realizado búsquedas en bases de datos como PUBMED (NCBI) o SCIELO, principalmente la primera, utilizando las siguientes palabras clave: “migraine visual symptoms and/or migraine pathophysiology” A través de estas bases de datos se han conseguido numerosos artículos y revisiones de las que se ha podido obtener información relevante sobre el tema.

Criterios de selección: Se han seleccionado las revisiones de los últimos 10 años publicadas en revistas de alto reconocimiento, los cuales estuviesen disponibles. Esto incluyó libros y documentos, ensayos clínicos, metaanálisis, ensayos controlados aleatorizados y ensayos. También se han revisado algunos artículos cuyas aportaciones originales son relevantes para el tema en estudio. Además, se han visitado distintas páginas web relacionadas con el tema, como la Clasificación Internacional de las Cefaleas (International Headache Society, ICHD).

Incluso adhiriéndose a los criterios de exclusión, se han tenido que acotar los artículos a citar, habiéndose acordado el limitar la bibliografía a unos veinte artículos. Inicialmente se trató de emplear las palabras clave ‘photophobia and/or migraine and/or palinopsia and/or visual snow’, pero los resultados obtenidos resultaron demasiado genéricos para adherirse al tema seleccionado. Tras aplicar estos estándares, se obtuvieron 573, resultados. Tras eliminar los no relevantes a la sintomatología visual, estos resultados se redujeron a 35, los cuales fueron ponderados hasta finalmente reducirlos a 20.

En algunos casos se ha consultado además la bibliografía de los propios artículos, para afianzar la comprensión de los propios artículos. En concreto han resultado valiosos los estudios citados, debido a la gran incertidumbre que aún existe a cerca de los mecanismos neurológicos subyacentes de la migraña y su sintomatología visual.

5. Resultados

5.1. Síntomas visuales asociados a la migraña

En un estudio de 2018 por Ahmed M. et al, de los 1079 individuos con migraña entrevistados, 387 (36%) reportaron síntomas visuales durante los ataques de migraña.¹⁸

Los síntomas visuales comunes incluyen zigzags, pequeños puntos brillantes, mirar a través de un vidrio semitransparente, olas de calor sobre el asfalto en un día soleado, goteo de agua en una ventana, colores que se desvanecen y una fusión de colores.

Síntoma	Manifestación clínica	Descripción común
Fenómenos simples		
Halo	Anillo de luz brillante	“Las luces están rodeadas por un anillo de luz”
Macropsia, micropsia	Percepción alterada del tamaño de los objetos	“Las cosas parecen más grandes o más pequeñas de lo que son”
Nictalopía	Ceguera nocturna, en forma leve alteración de la visión nocturna	“Después de caminar 30 minutos por la noche, tengo que ser guiado”
Palinopsia	Ilusiones ópticas	<ul style="list-style-type: none">• Imágenes residuales. “La imagen en la pantalla va conmigo”• Tracks: “Una pelota en movimiento tiene como una cola”
Fosfenos	Destellos de luz (“ver estrellas”)	“Veo destellos de luz que aparecen y desaparecen”
Fotofobia	Sensibilidad a la luz	“No puedo salir de casa sin gafas de sol”

Tabla 1- Síntomas visuales sencillos asociados a la migraña ¹⁷

Otros experimentan alucinaciones más complejas como como cosas que aparecen más cerca o más lejos, más pequeñas o más grandes. Algunos especulan que algunos aspectos de Alicia en el país de las maravillas se inspiraron en las migrañas de Lewis Carroll.’ ²⁰

5.1.1. Aura

El aura visual es un ejemplo clásico de un fenómeno visual complejo principalmente visual, recurrente y autolimitado.¹⁷ Puede ser unilateral (70%) o bilateral (30%) y puede consistir en fenómenos visuales positivos o negativos.¹² Comúnmente comienza en el área centrolateral del campo visual, con indicios de borrosidad o puntos brillantes y puede evolucionar a un pequeño escotoma

en forma de media luna.^{10,12} Este síntoma puede progresar durante un período de 5 min a 1 h hasta llegar a implicar un hemisferio o un cuadrante del campo visual.^{10,12} Durante esta expansión, el margen de la 'mancha' puede aparecer como de líneas en zigzag o formas geométricas conocidas. A estos se les denomina espectros de fortificación o teicopsia.¹²



Img. 2- Representación del aura visual. Adaptado de: Migraña (jaqueca): qué es, síntomas y tratamiento. Dr. Pedro Pinheiro

El aura puede presentarse acompañada o no de dolor de cabeza, y durante ellas los pacientes pueden experimentar síntomas sensoriales, problemas del habla y, a veces, síntomas motores.¹⁰ En niños las alteraciones visuales son el tipo más común de aura, y consisten en visión borrosa, espectros de fortificación (líneas en zigzag), escotomas (defectos de campo), centelleos, puntos negros, patrones caleidoscópicos de varios colores, micropsia o macropsia (distorsiones de tamaño), y metamorfopsia (distorsión visual en la que las líneas rectas parecen curvas).⁹

Además de tener síntomas visuales, en torno a un tercio de los pacientes migrañosos experimentan déficits neurológicos transitorios, el aura de la migraña, en el contexto de sus ataques de migraña.^{15, 9} Si hay más de un síntoma presente, en su mayoría ocurren en sucesión, con los síntomas visuales generalmente ocurriendo primero. Las auras complejas, (por ejemplo, auras visuales y somatosensoriales sucesivas) pueden durar más, pero cada modalidad individual del aura debería durar menos de una hora.¹⁷ En niños, las alteraciones visuales son el tipo más común de aura y consisten en visión borrosa, espectros de fortificación (líneas en zigzag), escotomas (defectos de campo), centelleos, puntos negros, patrones caleidoscópicos de varios colores, micropsia o macropsia (distorsiones de tamaño), y metamorfopsia (distorsión visual en la que las líneas rectas parecen curvas).⁹

5.1.2. Fotofobia

Uno de los principales síntomas que discriminan entre la migraña y otros trastornos de la cefalea es la fotofobia que acompaña a la cefalea, que a menudo ocurre simultáneamente a la fonofobia. Los pacientes a menudo informan que la

migraña empeora con la presencia de la luz y que tienen que acostarse en la oscuridad.¹



La fotofobia se considera clásicamente como un síntoma contiguo a la cefalea. Sin embargo, estudios que se centran en la fase premonitoria, definida con mayor frecuencia como las 48 horas antes de que comience el ataque de migraña, encontraron que hasta el 49% de los pacientes ya experimentaban fotofobia antes de que se desarrollara la cefalea

Img. 3- Representación visual de la fotofobia. Adaptado de: La fotofobia ¿Qué es?. Visión Martínez grupo óptico.

Además, los pacientes informan de fotofobia en días que no preceden ni siguen a un ataque de migraña. Curiosamente, los pacientes con migraña con aura informaron más molestias que los pacientes con migraña sin aura, lo que sugiere que la hiperexcitabilidad visual podría desempeñar un papel más destacado en los primeros.

5.1.3. Palinopsia

Palinopsia se usa para describir la perseverancia de las imágenes visuales. Esto se puede experimentar como ver una imagen residual de un objeto (después de mirar un objeto y apartar la mirada) o como una serie de imágenes



cuando objeto se está moviendo. La palinopsia es una persistencia anormal de la memoria visual.⁶ Especialmente el primero puede ser un fenómeno fisiológico normal cuando el estímulo es brillante o con alto contraste, como ocurre al mirar al sol directamente, y da como resultado principalmente una imagen residual negativa.

Img. 4- Representación visual de la palinopsia. Adaptado de: La fotofobia ¿Qué es?. Visión Martínez grupo óptico.

Una imagen residual positiva con colores similares a los de la imagen original suele considerarse como no fisiológica, aunque no hay un límite estricto en términos de su frecuencia, duración u otras características que diferencie si la palinopsia es fisiológica o no. Existe evidencia de que los pacientes con migraña son más propensos a la palinopsia, aunque el número de estudios es limitado y los métodos difieren, lo que complica las estimaciones sobre la prevalencia de este síntoma. En la palinopsia, como en la fotofobia, se considera un origen en el núcleo geniculado lateral del tálamo posterior o corteza visual, aunque esto no está demostrado. Incluso en teorías que plantean orígenes distintos, se considera que estos están implicados, aunque en cualquiera de los dos casos los mecanismos neurofisiológicos subyacentes permanecen un

misterio. ¹ Al igual que la fotofobia, procesamiento sensorial alterado que conduce a la palinopsia ocurre principalmente en los días anteriores a un ataque de migraña. Esto forma una de las bases de la teoría anterior .

5.1.4. Nieve visual

La nieve visual, o visual snow syndrome, se caracteriza por la presencia continua de innumerables puntos en el campo visual. Los pacientes a menudo lo describen como "estática de TV de un televisor analógico desafinado", en la que los puntos parpadean y desaparecen de forma continua en todo el campo visual. ⁵ Aunque la gravedad de la nieve puede variar durante el día, los síntomas nunca desaparecen por completo. Sin embargo durante la nieve visual, otras características visuales clásicas de la migraña, como los escotomas centelleantes y los espectros de fortificación, están ausentes. ¹⁵

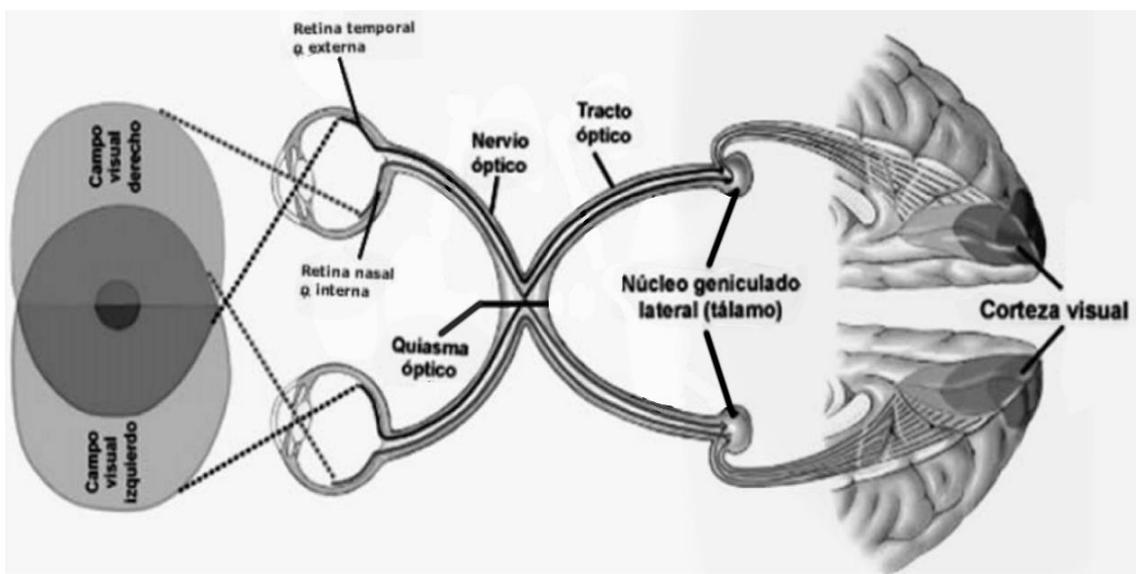


Este síndrome puede haber llegado a afectar al 2,2% de la población. ⁵ Informes anteriores a menudo se referían a la nieve como una forma de aura persistente, posiblemente porque muchos pacientes que la sufren tienen antecedentes de migraña con aura. ¹⁵ La migraña es la comorbilidad más frecuente, ⁵ con ciertos estudios habiendo hallado que hasta el 72% de pacientes con nieve visual sufren de migraña. ¹⁷

Img. 5-Representación de la nieve visual (dcha.). Adaptado de: Se estima que el 3% de la población padece nieve visual: así es vivir viendo el mundo con interferencias. Albert Sanchis.

Clásicamente, los pacientes ven puntos brillantes sobre un fondo oscuro y puntos oscuros sobre un fondo de color claro, aunque se han descrito puntos multicolores, transparentes o brillantes. Esto va acompañado de otros fenómenos visuales y también de síntomas no visuales como tinnitus, letargo y dificultad para concentrarse. ⁵

5.2. Sistema visual en la migraña



Img. 6- Vía visual u óptica. Adaptado de: Vía visual. Blog de biología

5.2.1. Zonas implicadas

La migraña se asocia también a la percepción anormal de la luz, el color y las imágenes visuales, lo cual se atribuye principalmente a un procesamiento alterado de información por las cortezas visuales primaria y secundaria²

La corteza visual primaria, cuya afectación está asociada a escotomas negativos, podría ser el origen de los fenómenos visuales negativos,¹² si bien cabe mencionar que estos fenómenos visuales (oscurecimiento, sensación de niebla, visión borrosa) están más típicamente asociados a isquemia que a migrañas.

Los fenómenos visuales positivos son mucho más comunes durante la migraña; la manifestación típica del aura visual es un fenómeno visual positivo. Estos comúnmente consisten en alucinaciones visuales que pueden llegar a cubrir el campo visual binocular completamente.¹² Los fenómenos visuales positivos de la migraña parecen estar relacionados con la afectación no solo del área visual primaria, sino también de las zonas heteromodales de asociación adyacentes a los surcos temporales superiores y a la incisura preoccipital de Meynert.¹²

Un estudio reciente de imagen por resonancia magnética funcional (fMRI, ver anexo)¹² informó de una conectividad funcional anormal de la red visual con la corteza visual en pacientes migrañosos en estado de reposo, en concreto con la circunvolución lingual. Por supuesto, se descartó la presencia de anomalías estructurales o microestructurales que pudiesen explicarlo.

En el mismo estudio, los datos de fMRI obtenidos estuvieron en línea con hallazgos recientes por electroencefalograma (ver anexo). Estos corroboraron que en estado de reposo, la conectividad funcional en la circunvolución lingual en estado de reposo es mayor en pacientes con migraña con aura que en pacientes con migraña sin aura y pacientes control.¹² Estos datos respaldan que la circunvolución lingual tiene un papel crucial en la fotofobia y en la integración multisensorial del dolor, si bien su papel permanece un misterio.

Zona involucrada	Sintomatología asociada	Posibles síntomas asociados
Fenómenos simples		
-Corteza visual primaria	Escotoma negativo	-Migraña retiniana -Aura visual
-Corteza visual primaria -Área heteromodal adyacente a los surcos temporales superiores -Incisura preoccipital de Meyner.	Fenómenos visuales positivos	-Nieve visual -Palinopsia -Macropsia/micropsia -Aura
- Circunvolución lingual	Agravación fotópica de la cefalea	-Fotofobia -Cefalea -Nieve visual

5.2.2. Efectos sobre el sistema visual a largo plazo

La afectación de la retina y de estructuras del nervio óptico como consecuencia de la afección vascular en la migraña con aura ha sido investigado por Tomografía de Coherencia Óptica de Dominio Espectral en diversos estudios,¹² aunque resultados obtenidos divergen. La reducción del grosor de la capa de fibras nerviosas peripapilares de la retina (CFNR) en los cuadrantes temporal o superior del nervio óptico que indicaron algunos autores no fue confirmada por otros. Al comparar pacientes migrañosos con aura con otros con dolor de cabeza crónico, tampoco se identificaron diferencias en la CFNR o en la capa de células ganglionares.

Ciertas pruebas parecen indicar que los potenciales visuales evocados (PEV) tampoco difieren entre sujetos migrañosos y sanos, lo cual puede indicar que no existe un daño anatómico permanente a lo largo de la vía visual relacionada con la migraña. Sin embargo, los potenciales visuales evocados pueden no ser el indicador neurofisiológico más fiable. Así, es probable que no existan efectos a largo plazo cuantificables por la migraña, no en la vía visual.

5.3. Mecanismos neurofisiológicos

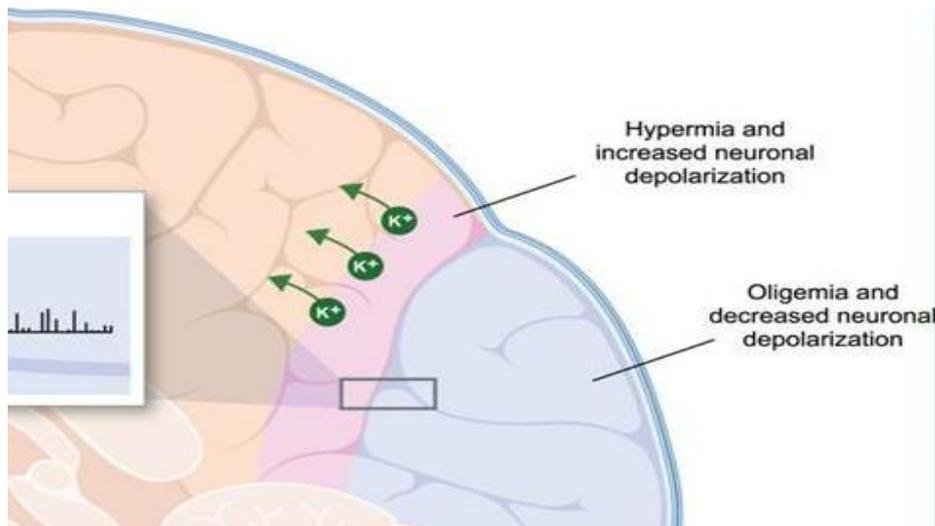
5.3.1. Aura

Se ha explicado previamente que el hipotálamo está involucrado en la fase previa a la aparición de la migraña. Se cree que la conexión entre el hipotálamo y las estructuras corticales y subcorticales indica que la afectación de este puede aumentar la susceptibilidad al desarrollo de la depresión de propagación cortical (cortical spreading depression, CSD). Si bien no se sabe su etiología exacta, existe amplia evidencia que apunta a que este es el mecanismo subyacente a la migraña.

Qué es la CSD

La CSD fue descrita originalmente por Leao en 1944. Mediante sus experimentos en conejos, este llegó a definirla como una supresión generalizada de la actividad electroencefálica espontánea provocada por estimulación eléctrica. Más tarde demostró también que una onda despolarizante inicial precedía a la depresión prolongada.² En términos más sencillos, la CSD es una ola de despolarización neuronal cortical. Esta se propaga a través de áreas de contiguas sin respetar los límites específicos de la corteza funcional (la corteza cerebral es dividida en seis áreas distintas por los surcos principales).^{11, 12}

La ola de despolarización del CSD se vincula a actividad neuronal reducida o 'deprimida' y cambios en el flujo sanguíneo. Cambios metabólicos o electrocorticales durante la CSD se acompañan de cambios en la perfusión sanguínea. Estos cambios afectan el flujo sanguíneo cortical; causan hiperemia (aumento del flujo sanguíneo) seguida de hipovolemia (reducción del flujo sanguíneo) sostenida. Se cree que estos cambios son una consecuencia de la existencia de la interacción del sistema neurovascular, en el que la perfusión aumenta para satisfacer la demanda de despolarización y disminuye después de la hiperpolarización o quiescencia.²



Img. 7- Representación visual de la CSD. Adaptado de: *A Phase-by-Phase Review of Migraine Pathophysiology*. David W. Dodick, MD

Según la teoría más prevalente a cerca del CSD, la ola de despolarización provoca entonces la liberación de mediadores excitatorios y proinflamatorios. Estos son capaces de activar las neuronas nociceptivas perivasculares y meníngeas, provocando así la activación trigeminovascular y la desgranulación de los mastocitos duros. Finalmente, esto culmina en una inflamación neurogénica estéril que puede prolongar el dolor de cabeza.¹² En resumen, la teoría postula que el CSD activa el nervio trigémino a través de diferentes mediadores químicos, aunque si la CSD está causalmente relacionada al inicio del dolor de cabeza o no aún es tema de debate.²

La CSD y el aura

Mientras que en humanos no se ha demostrado la correlación entre las características neurofisiológicas de una CSD mediante datos electrofisiológicos que fuesen obtenidos durante un aura de migraña,⁹ estudios de resonancia magnética que intentaron capturar o simular el aura en pacientes con migraña sí que llegaron a indicar cierto papel de la CSD como mecanismo para el aura de la migraña.

Los estudios preclínicos y clínicos sugieren que la velocidad a la que se propaga la CSD a través de la corteza occipital está en línea con la velocidad de la propagación visual observada por los pacientes. Los pacientes pueden informar de un patrón clásico en los síntomas del aura: el aura comienza con síntomas visuales de expansión gradual seguida por síntomas sensoriales, afasia y, a veces, problemas motores. Se cree que en estos últimos casos el CSD se expande desde la corteza occipital a la corteza motora. Sin embargo, un estudio de diario prospectivo (un método de investigación que se utiliza para recopilar datos sobre la sintomatología de los pacientes) mostró que en el 34% de los pacientes los síntomas del aura comienzan simultáneamente, lo que sugiere que la CSD también puede comenzar en un área del cerebro asintomática. Así, puede propagarse hasta alcanzar las zonas de la corteza asociadas a distintos síntomas al mismo tiempo.

Sigue siendo enigmático cómo se desencadena la CSD en pacientes durante el aura de la migraña. En animales, la CSD es un proceso dependiente del receptor NMDA y puede inducirse mediante estimulación cortical.¹¹

La variabilidad del aura

No todos los episodios típicos de aura de migraña son seguidos o asociados con dolor de cabeza por migraña. Según cierto estudio de 1996, el 42% de los pacientes presentan aura, el 38% de los pacientes puede darse el aura acompañado o no de cefalea, mientras que en el 4% de los sujetos puede darse el aura exclusivamente sin cefalea.¹²

El hecho de que no todos los pacientes con aura desarrollen cefalea sugiere que ambos son fenómenos separados. Por lo tanto, algunos fármacos (p. ej., lamotrigina) que son eficaces en la prevención de la migraña con aura carecen de gran ventaja en los ataques de migraña sin aura.¹² Aun así, existe una posible explicación fisiopatológica de que el aura pueda acompañarse o no de cefalea. La depresión generalizada cortical (CSD) podría afectar ocasionalmente áreas corticales no nociceptivas, lo cual haría que los pacientes solo refiriesen síntomas visuales y no dolor de cabeza.

En un tercio de los casos en los que se presenta aura, esta se ve acompañada de síntomas sensoriales (aura somatosensorial). Una cuarta parte de los pacientes afectados por aura tienen problemas del habla o del lenguaje (aura disfásica/afásica) y $\pm 6\%$ experimentan déficits motores (aura motora/hemipléjica).¹⁷ Estos síntomas tan heterogéneos del aura visual pueden estar indicando las diferentes áreas de la corteza visual que están siendo afectadas por la depresión generalizada cortical en esa ocasión.

A veces, los pacientes informan de sintomatología visual independientes del aura durante ellas, como metamorfopsia (distorsiones de las partes del cuerpo observadas) o división visual (la mitad de la cara observada se desplaza hacia arriba o hacia abajo).¹⁰ Esto sugiere que procesos más complejos de percepción visual, procesos no necesariamente relacionados directamente con el aura de la migraña, que involucran la orientación y el tamaño también pueden verse alterados durante la fase del aura de los ataques de migraña.

5.3.2. Fotofobia

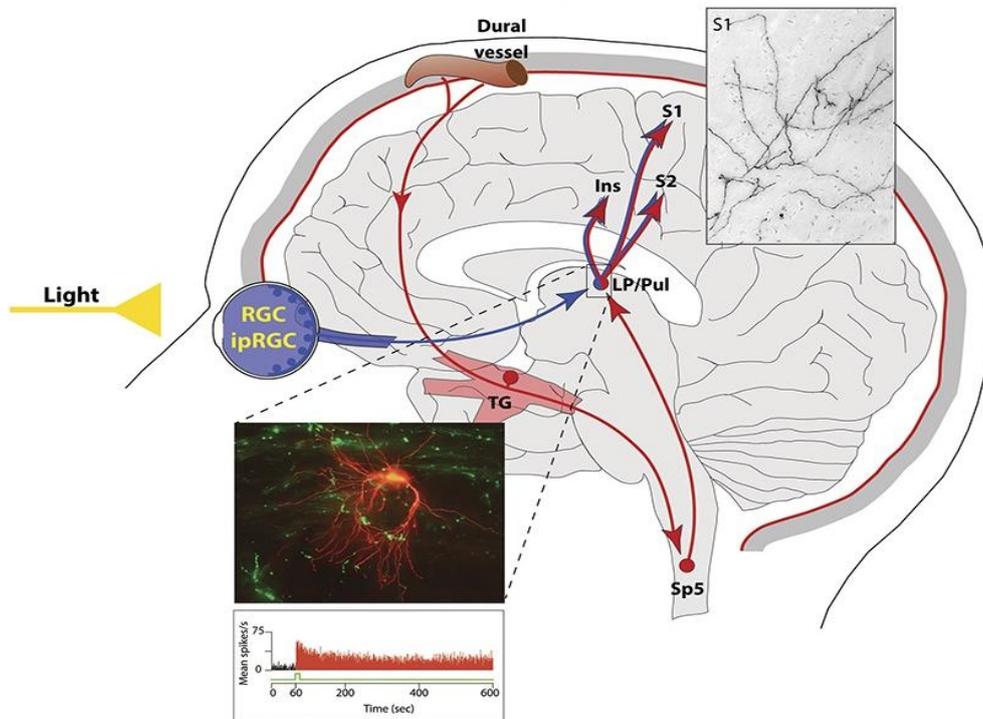
Aunque la mayoría de los pacientes con migraña informan que la luz exagera su dolor de cabeza, un número significativo de pacientes informan que durante la migraña la exposición a la luz les resulta simplemente desagradable. Hay evidencia reciente por estudios longitudinales que implican que la sensibilidad visual aumenta en los días previos a un ataque de migraña.¹

Es razonable suponer que la intensificación del dolor de cabeza por la luz implica interacción entre las vías cerebrales que procesan la visión y las responsables del dolor en la migraña. Se han planteado dos vías principales pueden participar en la fotofobia.

Vía primera

La fotofobia en la migraña puede comenzar en las los conos de la retina, ejerciendo un efecto de hipersensibilidad a la excitación en las neuronas talámicas sensibles a la luz.²⁰ El primer sitio en el que puede ocurrir tal interacción se identificó en 2010. Nosedá et al demostraron en animales que la

luz aumenta la actividad de las neuronas trigémino-vasculares talámicas de forma similar a la que luz activa las células ganglionares retinales (CGR).²⁰ Esto demuestra una conexión entre las células ganglionares fotosensibles y las células talámicas y por ende sus células nociceptivas, que como ya se ha explicado están implicadas en la fase de la cefalea.



Img. 8- Mecanismo propuesto para el agravio de la cefalea por luz. En rojo la vía trigeminovascular, en azul la vía visual hasta el tálamo.¹⁹

Existe un subconjunto de neuronas talámicas ubicadas principalmente en el área más posterior del tálamo, denominadas el núcleo geniculado lateral o CGL, que procesa de la información visual de la retina (img.6). Estas reciben información de las células ganglionares retinales (RGC) situadas a lo largo del nervio óptico. Los axones de estas neuronas talámicas, cuya actividad es potenciada por la luz, se proyectan hacia la corteza somatosensorial primaria (S1) y secundaria (S2) y a la ínsula (Ins). Estas estructuras constituyen la denominada matriz del dolor.¹⁹ La existencia de una vía que lleva señales luminosas a áreas corticales asociadas a la cefalea nos proporciona un posible mecanismo de exacerbación de la migraña por la luz.

Vía segunda

Un estudio de 2017 por Nosedá et al trató de definir más detalladamente la sintomatología de pacientes con fofobia. Los resultados de ese estudio demostraron que la luz desencadena cambios en las funciones autonómicas mediadas por el hipotálamo.

En dicho estudio, se expuso a los pacientes a diversos colores en ausencia y presencia de migraña. Las sensaciones o impresiones causadas por dichos colores se dividieron en cuatro tipos de respuesta. En primer lugar, las respuestas autonómicas mediadas por el hipotálamo incluyeron síntomas como

mareos, náuseas o lagrimeo. En segundo lugar, las respuestas no autonómicas mediadas por el hipotálamo, incluyeron hambre, sed y/o fatiga. En tercer lugar se describieron las respuestas afectivas negativas; los pacientes describieron emociones negativas como ira, tristeza, miedo o pánico ante la exposición a la luz. Por último se clasificaron respuestas afectivas positivas; los pacientes usaron descriptores como feliz, calmante o relajante.¹⁹ Estos hallazgos indican un grado de influencia de la luz considerable durante la migraña. También expanden la definición de fotofobia más allá de la definición comúnmente aceptada de "(intensidad de) dolor de cabeza empeorado por la luz". Además explica en cierta medida por qué los pacientes con migraña evitan la luz incluso cuando no parece empeorar su dolor de cabeza.

Si suponemos así que la fotofobia puede provocar tres tipos diferentes de respuestas, esto conlleva que tenga que haber tres caminos distintos a seguir. Las investigaciones neuroanatómicas preclínicas que siguieron al estudio descrito anteriormente mostraron que los axones de las células ganglionares de la retina convergen en tres tipos distintos de neuronas.

- En neuronas hipotalámicas. Estas contienen dopamina, histamina, orexina, hormona concentradora de melanina, oxitocina y vasopresina, hormonas implicadas en la regulación de las emociones. Esto puede explicar tanto las respuestas afectivas que provoca la luz como las respuestas no automáticas mediadas por el hipotálamo.

- En neuronas parasimpáticas preganglionares. En concreto, neuronas del núcleo salival superior del tronco del encéfalo. Esta conexión puede explicar la influencia de la luz sobre las respuestas no automáticas mediadas por el hipotálamo.

- En neuronas preganglionares simpáticas del núcleo lateral intermedio, localizadas en la médula espinal torácica.¹⁹ Esto podría indicar la vía por la que la luz influencia o provoca las respuestas automáticas mediadas por el hipotálamo.

Esta teoría no explicaría el papel que el color podría jugar en la sintomatología de la fotofobia.

Incidentalmente, el estudio por Nosedá et al de 2017 demostró la influencia de los colores sobre la fotofobia. Los resultados obtenidos indicaron que la influencia de la luz fue mayor en pacientes migrañosos que en el grupo de control. Por ejemplo, sintomatología como hambre, sed y/o fatiga se dio más frecuentemente al exponer a los pacientes a luz amarilla.

Este estudio aporta un dato clave que pone en duda la validez de esta vía; la vía segunda tal y como se ha descrito sería independiente del procesamiento del color por parte de la corteza visual.¹⁹ Por lo tanto, esta vía no explica la influencia del color descrita en el estudio. Esto no demuestra necesariamente que la vía segunda no juegue un papel en la fotofobia de la migraña, pero sí que indica que no será la única que participe.

5.3.2. Nieve visual

La fisiopatología de la nieve visual no se conoce aún con seguridad, y la información actual a cerca de sus posible tratamiento se limita a informes de casos y opiniones de expertos.¹⁵ Aun así existen indicios de varias vías

posiblemente involucradas en este proceso, ya sea por la sintomatología que presenta la nieve visual o por hallazgos de ciertos estudios

El tálamo y la nieve visual

Su presentación clínica indica una hipersensibilidad a los estímulos visuales internos y externos. Los fenómenos entópticos (fosfenos, miodesopsias), por ejemplo, son fenómenos aceptados como 'normales' hasta cierto punto. Durante la nieve visual, estos fenómenos entópticos se intensifican hasta tal punto que se manifiestan como 'nieve' o estática de televisión.⁵ El tálamo forma parte de los mecanismos de retroalimentación (bucles) implicados en el filtrado y supresión de información sensorial.⁵ Esta información incluye los fenómenos entópticos. Esto implica que el tálamo tiene un cierto grado de intervención en este proceso.

La vía visual

Hallazgos de imagen y electrofisiológicos indican hiperexcitabilidad de las áreas visuales primarias y secundarias del cerebro durante la nieve visual, posiblemente debido a un deterioro de los mecanismos de retroalimentación inhibitorios.⁵ Algunos estudios de informaron de hiperconectividad generalizada de estas zonas de la vía visual que se extienden más allá del sistema visual. También indicaron que parecían haber alteraciones en las vías precorticales visuales en casos de nieve visual,⁵ aunque los resultados obtenidos no son conclusivos. En la mayoría de los casos, los hallazgos neuro-oftalmológicos y radiológicos de pacientes con nieve visual son normales.⁵

La CSD y la nieve visual

Se plantea la hipótesis de que la hiperexcitabilidad cortical también juega un papel en la nieve visual; Schankin y sus colegas realizaron un estudio de tomografía por emisión de positrones (ver anexo)^{12, 15} en pacientes con nieve visual. Schankin encontró hiperactivación metabólica en la circunvolución lingual. La resonancia magnética ponderada por difusión (ver anexo) no pudo detectar ninguna anomalía que pudiese explicarla hiperactivación hallada, lo cual implica que esta parte de la corteza visual está implicada en cierto grado con la nieve visual.^{12,15}

La hiperactivación encontrada corresponde a un aumento significativo de las concentraciones de lactato detectado mediante espectroscopía de resonancia magnética in vivo en esta misma área cortical.¹² Esto indica reservas metabólicas reducidas en dicha zona de la corteza visual, lo cual a su vez implica cierto nivel de actividad. Además, evidencia lograda mediante potenciales evocados visuales también demuestran de que la excitabilidad cortical aumenta en pacientes con nieve visual y sin migraña comórbida, aunque esto aún ha de demostrarse en estudios más inclusivos.⁶

Vías alternativas

En teoría, las alteraciones visuales también podrían causarlas una patología retiniana bilateral; sin embargo, esto parece poco probable ya que los exámenes oftalmológicos y los electrorretinogramas suelen ser normales en pacientes con nieve visual. Por supuesto, a la luz de la frecuente aparición de síntomas no visuales como el tinnitus simultáneos a la nieve visual,¹⁷ áreas no visuales también parecen estar implicadas

5. Conclusiones

La migraña se caracteriza por la cefalea, pero existen otros signos y síntomas, indicios visuales y oftalmológicos relevantes, que las personas con migraña pueden presentar. En esta revisión hemos brindado una breve descripción clínica de estos síntomas y lo que se sabe sobre su fisiopatología.

Los oftalmólogos tienen un papel fundamental en el diagnóstico diferencial de la migraña y en establecer la afectación del sistema visual asociada a ésta, y muchas veces el óptico será el primero en afrontar los síntomas visuales de esta enfermedad tan prevalente.

Está claro que los síntomas visuales tienen una gran variabilidad, ya sea por la fase en la que aparecen o en la sintomatología que los caracteriza. Algunos síntomas visuales, como el aura migrañosa, se asocian a otros síntomas no visuales. Algunos síntomas visuales se asocian entre sí. Algunos de los mecanismos neurofisiológicos de la migraña, como la depresión cortical propagada se relacionan a más de un síntoma visual. Aún no se reconoce un único mecanismo neurofisiológico subyacente a todos estos síntomas visuales, y la existencia de este es dudosa. En este trabajo se han detallado tres de estos síntomas, aquellos cuyos mecanismos subyacentes han sido más estudiados. Aun así, es probable que otros síntomas visuales de la migraña, como los halos o la metamorfopsia, consten de mecanismos subyacentes distintos.

Por el momento no existen opciones terapéuticas específicas centradas en los síntomas visuales, incluso si hay ciertos fármacos que se sabe que los afecta. Estos nuevos conocimientos podrían ser la clave para poder tratar esta sintomatología. Estos últimos años han surgido nuevos conocimientos sobre la retina y su conexión a otras estructuras involucradas en el mecanismo neurofisiológico de la migraña. Esto ha dado pie a nuevas avenidas farmacológicas de regular la sintomatología visual. Aunque nuevos hallazgos dan lugar a nuevas preguntas, también traen consigo nuevas avenidas para responderlas.

6. Bibliografía

1. Stovner, L.J., Hagen, K., Linde, M. et al. The global prevalence of headache: an update, with analysis of the influences of methodological factors on prevalence estimates. *J Headache Pain*. 2022; 23-34.
2. Goadsby, P. J., Holland, P. R., Martins-Oliveira, M., Hoffmann, J., Schankin, C., & Akerman, S. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiological reviews*. 2017; 97: 553–622.
3. Kumar, A., Samanta, D., Emmady, P. D., & Arora, R. Hemiplegic Migraine. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513302/> (Consultado el 6 de abril de 2023)
4. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2018;38;1–211
5. Klein, A., & Schankin, C. J. Visual snow syndrome, the spectrum of perceptual disorders, and migraine as a common risk factor: A narrative review. *Headache*. 2021;61:1306–1313.
6. Kowalska, M., Prendecki, M., Kozubski, W., Lianeri, M., & Dorszewska, J. (2016). Molecular factors in migraine. *Oncotarget*. 2016;7: 50708–50718.
7. Aguilar-Shea, A. L., Membrilla Md, J. A., & Diaz-de-Teran, J. (2022). Migraine review for general practice. *Atencion primaria*. 2022;54:102-208.
8. MASTRIA, G., Mancini, V., Viganò, A., & Di Piero, V. (2016). Alice in Wonderland Syndrome: A Clinical and Pathophysiological Review. *BioMed research international*, 2016, 8243145
9. Youssef, P. E., & Mack, K. J. Episodic and chronic migraine in children. *Developmental medicine and child neurology*. 2020;62:34–41.
10. Peters G. L. (2019). Migraine overview and summary of current and emerging treatment options. *The American journal of managed care*. 2019;25:S23–S34
11. Andreou, A. P., & Edvinsson, L. Mechanisms of migraine as a chronic evolutive condition. *The journal of headache and pain*. 2019;20:117-117
12. Marzoli, S. B., & Criscuoli, A. The role of visual system in migraine. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 2017;38:99–102
13. Rattanawong, W., Rapoport, A., & Srikiatkachorn, A. Neurobiology of migraine progression. *Neurobiology of pain (Cambridge, Mass.)*, 12, 100094
14. Gazerani P. Migraine and Diet. *Nutrients*. 2022;12:16-58
15. Van Dongen RM and Haan J. Symptoms related to the visual system in migraine . *F1000Research*. 2019;8(F1000 Faculty Rev):12-19
16. Khan, J., Asoom, L. I. A., Sunni, A. A., Rafique, N., Latif, R., Saif, S. A., Almandil, N. B., Almohazey, D., AbdulAzeez, S., & Borgio, J. F. Genetics, pathophysiology, diagnosis, treatment, management, and prevention of migraine. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapy*. 2021;139:111557.
17. Eren, O. E., Wilhelm, H., Schankin, C. J., & Straube, A. Visual Phenomena Associated With Migraine and Their Differential Diagnosis. *Deutsches Arzteblatt international*, 2021;118:647–653.
18. Ahmed, M., Boyd, C., Vavilikolanu, R., & Rafique, B. Visual symptoms and childhood migraine: Qualitative analysis of duration, location, spread, mobility, colour and pattern. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2018;38:2017–2025
19. Burstein, R., Nosedá, R., & Fulton, A. B. Neurobiology of Photophobia. *Journal of neuro-ophthalmology : the official journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society*. 2019;39(1):94–102.
20. Istrate, B. M., Vîlcu, C., & Răgan, C. Retinal migraine. *Romanian journal of ophthalmology*, 2020;64:96–99.

7. Anexo

Glosario:

- Imagen por resonancia magnética funcional (fMRI). Es una técnica que permite observar la actividad cerebral al medir los niveles de sangre que fluyen por este, gracias a las propiedades diamagnéticas de la hemoglobina oxigenada en los vasos sanguíneos. Genera imágenes mediante fuertes campos magnéticos.
- Electroencefalograma (EEG). Técnica funcional sirve para medir la actividad eléctrica de las neuronas del sistema nervioso central, detectando así los niveles de actividad cerebral.
- Tomografía por emisión de positrones (PET). Técnica invasiva que permite ver el metabolismo 'en vivo' mediante el seguimiento de una partícula radioactiva inyectada por vía intravenosa.
- Resonancia magnética ponderada por difusión o perfusión. Técnica basada en la detección en tiempo real del movimiento de moléculas de agua, habitualmente usada para detectar ciertas condiciones como isquemias o tumores.