

Sin ningún género de dudas puede afirmarse que los últimos 15 años han sido de especial importancia para el conocimiento de las cefaleas en general y de la migraña en particular. Los avances en el conocimiento de la fisiopatología de esta última entidad han permitido desarrollar nuevas opciones de tratamiento farmacológico. Es previsible que los descubrimientos en el campo de la genética contribuyan, en un futuro no muy lejano, a mejorar los tratamientos hoy día disponibles. En este artículo se revisan brevemente algunos de estos avances a la vez que se resumen las principales estrategias a la hora de abordar el diagnóstico o el tratamiento de un paciente migrañoso.

Palabras clave:
Migraña. Fisiopatología. Tratamiento sintomático. Triptanes. Tratamiento preventivo.

Neurología 2006;2(1):26-34

Up-date on headaches

Beyond doubt, we can affirm that the last 15 years have played a special role in the knowledge of headaches in general and migraine in particular. The advances in the knowledge of the pathophysiology of this disease have made it possible to develop new drug treatment options. It is predictable that the advances in the field of genetics will help to improve the treatment options currently available in the near future. In this paper we briefly summarize some of these advances and comment on the most common strategies for a correct approach to the diagnosis or treatment of a migraine patient.

Key words:
Migraine. Physiopathology. Symptomatic treatment. Triptans. Preventive treatment.

Correspondencia:
Valentín Mateos Marcos
Servicio de Neurología
Hospital Universitario Central de Asturias
Oviedo
Correo electrónico: vmateosm@telefonica.net

INTRODUCCIÓN

Las cefaleas, qué duda cabe, representan uno de los retos a los que el neurólogo clínico debe enfrentarse en su quehacer diario, por cuanto no en vano uno de cada cuatro o cinco pacientes que acude a su consulta lo hace por este motivo. Es por ello que considero una decisión muy acertada que el tema «cefaleas» fuese incluido en esta primera edición del Curso de Actualización para el Neurólogo General auspiciado desde la Junta Directiva de la Sociedad Española de Neurología (SEN) y magistralmente dirigido y tutelado por el doctor Javier Arpa.

A la hora de decidir «de qué hablar» en un curso de estas características tuve en cuenta el mensaje que en el boletín de la SEN nos había expresado el doctor Arpa: «Los profesores encargados de exponer durante el curso tienen la obligación de ir al grano y ceñirse a los temas fundamentales y de actualidad». En este sentido se comentan a continuación algunos datos relacionados con los últimos avances en el campo de la genética, de la fisiopatología o de la neuroimagen funcional para posteriormente abordar aquellos aspectos de mayor interés práctico para el neurólogo clínico como son el enfoque diagnóstico del paciente que consulta por cefaleas y su abordaje terapéutico.

AVANCES EN GENÉTICA

No es infrecuente que nuestros pacientes migrañosos nos pregunten: «Doctor, ¿mi migraña es hereditaria?», y que nosotros les respondamos que lo que en realidad existe es una «predisposición genética» que hace que la migraña sea más frecuente en unas familias que en otras. En realidad esa predisposición es la responsable de que los pacientes que la tienen tengan también una situación de «hiperexcitabilidad cerebral»¹ sobre la cual incidirán una serie de mecanismos externos (desencadenantes) para que las crisis tengan lugar.

¿Cuáles han sido los avances más recientes en el campo de la genética de las cefaleas? Al igual que en otros apartados de este mismo artículo, nos ceñiremos a la cefalea pri-

maria por excelencia, la migraña, al tratarse de la entidad en la que más se ha investigado y en la que más estudios, incluidos los genéticos, se han llevado a cabo.

En primer lugar cabe resaltar que el modo de transmisión de la migraña no se ajusta a ningún modo de herencia mendeliana, sino que tanto la migraña sin aura como la migraña con aura tienen una herencia multifactorial, no mendeliana, con fuerte influencia medioambiental².

Sin embargo, en algunas formas muy concretas (e infrecuentes) de migraña, como la migraña hemipléjica familiar, sí se ha podido establecer el modo de herencia en una parte sustancial de los casos. En este sentido fue un auténtico hito en este campo el descubrimiento del primer gen (conocido como CACNA1A y localizado en el cromosoma 19) involucrado en la génesis de esta rara enfermedad³. No pasarían muchos años hasta la identificación de un segundo gen (conocido como ATP1A2)⁴, localizado en este caso en el cromosoma 1, y, más recientemente, el tercero (SCN1A)⁵, situado en el cromosoma 2. Puesto que se conocen más familias con migraña hemipléjica que no están ligadas a ninguno de estos genes, cabe augurar que el listado se amplíe en los próximos años. Dado que la función de estos genes estriba, en gran medida, en el control de canales de la membrana neuronal, no es de extrañar que para muchos la migraña sea, en sí misma, una canalopatía.

En España el grupo del doctor Oterino, en Santander, ha trabajado muy exhaustivamente en la relación de la migraña y el cromosoma X. Ellos han identificado un posible gen que se situaría en Xq13, en 14 cM, en torno a GJB1². En opinión de estos investigadores el futuro de la genética pasa por identificar «marcadores» clínicos que permitan agrupar a los pacientes en series lo más homogéneas posible en las que, es bien sabido, más probabilidades existen de encontrar algún resultado positivo.

NUEVOS CONOCIMIENTOS EN FISIOPATOLOGÍA

Qué duda cabe de que las mejoras en el abordaje terapéutico de una enfermedad van parejas al grado de conocimiento que sobre sus mecanismos fisiopatológicos tengamos. En este sentido hoy día disponemos de buenas hipótesis para explicar la fisiopatología de la migraña⁶. Abandonada ya la clásica teoría vascular de Wolff, actualmente se acepta de modo universal la «hipótesis neurovascular», en la que se postula que los cambios vasculares son secundarios a la activación neural primaria. Si nos circunscribimos al aura, hoy día se considera que es un fenómeno primariamente cortical. Por su parte, la cefalea propiamente dicha se genera en el ámbito de los vasos de la duramadre, en los que se producen fenómenos de vasodilatación, inflamación y extravasación de neuropéptidos que condicionan la puesta en marcha de un estímulo nociceptivo que posteriormente es transmitido, vía centros del dolor del tronco y sustancia gris periacueductal, a estructuras cere-

brales superiores. El protagonista indiscutible de todo este proceso es el sistema trigeminovascular, clave en la modulación del dolor cefálico, ya que éste se transmite por las neuronas perivasculares trigeminales cuyos eferentes acaban en el ganglio trigeminal. Estas terminaciones presinápticas contienen neuropéptidos como la sustancia P, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) y la neuroquinina A. De todos ellos quizá sea el CGRP el que mayores esperanzas ha dado de que pueda convertirse en una nueva diana terapéutica para la migraña. Los prometedores resultados hasta ahora conocidos han de ser confirmados en ensayos clínicos antes de que pueda considerarse como una alternativa válida a los triptanes.

En los últimos años también ha cobrado mucho protagonismo todo lo referente a la sensibilización periférica y central en la migraña. La sensibilización periférica de las neuronas trigeminales es la responsable del dolor pulsátil típico de la crisis migrañosa, así como de que éste se acreciente con los movimientos cefálicos o las maniobras de Valsalva. En esta fase de sensibilización periférica el sustrato fisiopatológico subyacente más importante es la inflamación neurogénica. El paso posterior del proceso viene representado por la «sensibilización central», en la que las neuronas del núcleo caudado del trigémino reciben aferencias de la duramadre y la piel, y que es la responsable de un fenómeno de creciente interés en los últimos años, como el de la «alodinia cutánea»⁷, que no es más que la sensación displacentera provocada por un estímulo no doloroso sobre la piel de la zona en la que el paciente aqueja el dolor migrañoso. La presencia o no de alodinia se ha configurado (lo veremos más adelante al hablar del tratamiento precoz) como uno de los datos clínicos más valiosos a la hora de considerar cuándo y con qué hemos de tratar una crisis de migraña. Es por ello obligado indagar su presencia siempre que atendamos a un paciente migrañoso (de hecho en algunos centros han diseñado métodos específicos para su detección instrumental en consulta).

AVANCES EN TÉCNICAS DE NEUROIMAGEN FUNCIONAL

El objetivo de las técnicas de neuroimagen funcional es el de mapear los cambios en el flujo sanguíneo cerebral y la activación neuronal durante diferentes procesos cerebrales. Esto es fundamental a la hora de estudiar fenómenos, como las cefaleas, donde el parámetro temporal tiene un papel primordial⁸. En este sentido, la resonancia magnética (RM) funcional y la tomografía por emisión de positrones (PET) cerebral se han configurado como las técnicas de elección.

La RM funcional tiene como ventajas su alta resolución temporoespacial y la facilidad para visualizar adecuadamente la anatomía subyacente. Los estudios de perfusión durante el aura de la migraña han confirmado la presencia de hipoperfusión limitada al área cerebral responsable de los síntomas del paciente⁹. Mediante esta técnica se ha po-

dido estudiar el patrón temporal a lo largo de una crisis de aura y se ha comprobado que el descenso de la perfusión es mayor al inicio del aura y va recuperándose posteriormente. La RM de perfusión ha permitido también descartar que la isquemia sea la responsable de los síntomas neurológicos deficitarios experimentados por los pacientes en las fases de aura. Las técnicas de difusión (*diffusion-weighted imaging*, DWI) durante el aura visual también han descartado la presencia de fenómenos isquémicos subyacentes a la misma. Por último, la técnica BOLD (*blood oxygen level-dependent*) ha propiciado la demostración fehaciente de que el fenómeno fisiopatológico subyacente al aura es el de la depresión cortical propagada¹⁰, fenómeno neurovascular en el que característicamente se produce una despolarización cortical que migra desde los polos cerebrales posteriores a regiones más anteriores a una velocidad constante de 3 mm/min.

En cuanto a la PET, esta técnica también se ha utilizado en el estudio del paciente con cefaleas y ha permitido constatar diferentes áreas de activación según se trate de una migraña (activación de estructuras del tronco cerebral)^{11,12}, una cefalea en racimos (hipotálamo posterior ipsilateral)¹³ o una hemicránea continua (hipotálamo posterior y tronco)¹⁴. Aún no está aclarado si estas áreas pueden ser consideradas como los «generadores» de cada uno de estos tipos de cefalea o si se trata, sin más, de meras áreas de activación o modulación. Lo que sí han propiciado estos estudios es el desarrollo, aún en fases muy preliminares, de nuevas vías de abordaje terapéutico como la implantación de electrodos profundos en los pacientes con cefalea en racimos crónica y refractaria en, precisamente, el hipotálamo posterior ipsilateral al dolor¹⁵. Es muy probable que se lleven a cabo intentos en el mismo sentido con otras cefaleas primarias refractarias al tratamiento farmacológico (SUNCT, hemicránea continua).

NUEVA CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

La publicación en 1988 de la primera edición de la Clasificación Internacional de las Cefaleas supuso un hito en este campo de la neurología. Por una parte, los neurólogos disponíamos de una clasificación de la que guiarnos a la hora de considerar el diagnóstico más apropiado para un paciente concreto. Por otra, los estudios de investigación clínica (en una década muy prolífica en este sentido) pudieron llevarse a cabo bajo unos criterios de selección homogéneos, circunstancia clave para poder incluir a pacientes con el mismo problema y para que los resultados de estos estudios pudieran, con las precauciones y limitaciones conocidas, ser trasladados a nuestra práctica clínica.

Recientemente se ha publicado la segunda edición¹⁶ que pretende seguir siendo obra de consulta obligada para los clínicos a la vez que manual de obligada utilización para los investigadores en cefaleas. Quizá la novedad que más comentarios (y críticas) ha generado es la inclusión del término «migraña crónica» que se atribuye a aquellos pacientes

con cefalea migrañosa de más de 15 días al mes, presente durante más de 3 meses, y en los que no existe una situación de abuso de analgésicos concomitante (en cuyo caso deben ser clasificados bajo este otro concepto, dentro de las cefaleas secundarias, hasta que la situación de abuso no haya sido subsanada). Aunque para muchos clínicos el concepto de «migraña transformada» representaba mejor la realidad clínica del paciente migrañoso en el que se asistía, por una parte, a una cronificación de su problema, y por otra, al abuso de medicación sintomática, en el futuro hemos de adaptarnos a las directrices de la International Headache Society (IHS) y clasificar a estos pacientes dentro de los epígrafes reconocidos, es decir, migraña crónica o cefalea por abuso de analgésicos, según sea el caso.

En esta nueva edición han tenido también entrada algunas otras modalidades de cefalea, tanto en el campo de las primarias (cefalea hipócnica, hemicránea continua) como en el de las secundarias (cefalea cardíaca), mientras que otras entidades, como la cefalea numular, se han quedado «a las puertas».

Otra novedad importante de esta segunda edición al tratar el tema de las cefaleas secundarias es que se establece la necesidad de que exista una relación de causalidad evidente entre la causa que se invoca y la cefalea que se le atribuye. Así, se ha incluido el término cefalea «atribuida a» en lugar de «asociada a» que figuraba en la primera edición.

APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA AL PACIENTE CON CEFALEA

Como ya quedó reflejado en la introducción, las cefaleas representan el principal motivo de consulta neurológica. El primer paso, a la hora de enfocar el diagnóstico del paciente que nos consulta «porque le duele la cabeza», pasa por establecer si estamos ante una entidad caracterizada por su recurrencia, en ausencia de ninguna otra patología (cefaleas primarias), o bien si nos encontramos ante una cefalea que es expresión de otro proceso patológico subyacente (cefaleas secundarias). En las primeras el diagnóstico se sustentará en la descripción clínica realizada por el propio paciente y matizada o ampliada por nosotros para comprobar que se ajusta a los «criterios diagnósticos» oficialmente reconocidos de la entidad de que se trate. Por el contrario, en las cefaleas secundarias el diagnóstico se establecerá en función de que exista una patología concreta a la que podamos atribuir la cefalea (como ya se ha comentado, la IHS, en su actual clasificación de las cefaleas secundarias, establece el término «atribuida a» en lugar del «asociada a» que figuraba en la primera) y que exista una clara relación temporal entre ambas (fig. 1)¹⁷.

A la hora de emitir el diagnóstico final es conveniente recordar que la clasificación de la IHS identifica cefaleas y no pacientes. Es decir, un mismo paciente puede tener más de una cefalea (o tener diferentes cefaleas en diferentes

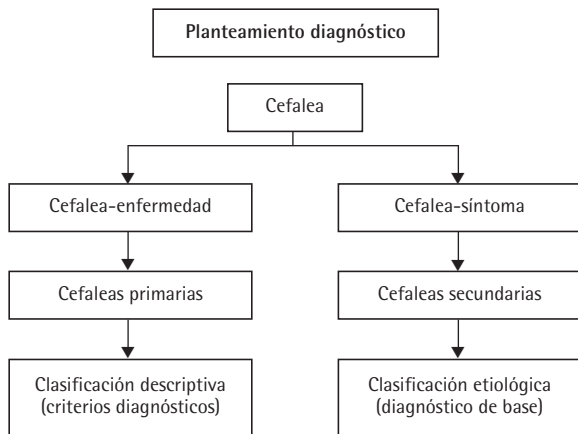


Figura 1 | *Planteamiento diagnóstico ante el paciente que consulta por cefalea aislada o como síntoma predominante.*

momentos de su vida) y, por tanto, a la hora de establecer un diagnóstico hemos de asumir tantos como tipos de cefalea hayamos detectado.

Es sobradamente conocido que el diagnóstico de las cefaleas se sustenta, fundamentalmente, en una correcta anamnesis. Una historia clínica bien hecha permite al neurólogo establecer el diagnóstico de la mayor parte de las cefaleas con un amplio margen de seguridad. Para ello es obligado «escuchar» el relato espontáneo del paciente con respecto a «su dolor de cabeza». Este relato deberá después ser matizado o ampliado mediante una anamnesis dirigida que nos permita definir los aspectos concretos que necesitamos para emitir un diagnóstico. Los antecedentes personales y familiares, la edad de inicio de las cefaleas, el carácter o cualidad del dolor, su localización, la intensidad, el perfil temporal (agudo-explosivo, recurrente, crónico progresivo), los factores precipitantes o agravantes, la coexistencia de otros síntomas precediendo o acompañando al dolor y la discapacidad producida serán datos clave a la hora de completar la anamnesis. Igualmente nos será de gran ayuda conocer las experiencias terapéuticas previas del paciente, tanto en lo que se refiere a tratamientos sintomáticos como preventivos, indagando siempre si existen pautas de consumo elevado de mediación analgésica y, en su caso, con qué fármacos.

Dado que la gran mayoría de las consultas estarán motivadas por las cefaleas primarias más prevalentes, intentar sustituir una buena historia clínica por estudios diagnósticos no nos conducirá a ninguna parte, en tanto éstos serán normales en la inmensa mayoría de las ocasiones. En definitiva, a diferencia de otras patologías en las que los estudios complementarios permiten confirmar o descartar un diagnóstico de presunción, en las cefaleas lo fundamental es la descripción que el paciente nos haga de «su» dolor de cabeza y que nosotros seamos lo suficientemente hábiles como para enriquecer esa descripción espontánea con algunas

preguntas dirigidas que nos permitan reconocer el tipo de cefalea subyacente. Ello no quita, ni mucho menos, que tras finalizar la anamnesis procedamos a realizar una adecuada exploración neurológica. Si de la anamnesis hemos deducido que nos encontramos ante una cefalea primaria, nuestro objetivo será constatar la normalidad de esa exploración, requisito básico para mantener esa impresión clínica inicial. Por el contrario, si en la anamnesis nos surge la duda de que podamos encontrarnos ante una cefalea secundaria, la exploración debe dirigirse a documentar aquellas anomalías que nos permitan ratificarnos en esa presunción, ampliando los aspectos exploratorios más acordes con la entidad clínica sospechada.

NUEVAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

El abordaje terapéutico del paciente con cefaleas va a depender, una vez más, de que nos encontremos ante una cefalea primaria o una cefalea secundaria. En este último supuesto nos limitaremos al tratamiento puramente sintomático de la cefalea, en tanto lo más importante será realizar un tratamiento lo más específico y precoz posible de la patología subyacente. Por el contrario, casi todas las cefaleas primarias tienen un abordaje terapéutico específico, tanto en su vertiente preventiva como en la sintomática, que es preciso conocer a la hora de prescribir los fármacos a un paciente dado.

En un breve capítulo como éste no pueden abordarse todas las cefaleas primarias y sus diferentes opciones terapéuticas. Centraré el tema en la cefalea primaria por excelencia, la migraña, en primer lugar, por ser uno de los principales motivos de consulta en neurología y, en segundo lugar, porque se trata de la entidad en la que más novedades se han producido, no sólo en lo que a la incorporación de nuevos fármacos se refiere, sino también porque en los últimos tiempos se han diseñado nuevas estrategias terapéuticas encaminadas a conseguir resultados aún más satisfactorios que los actuales.

Tratamiento preventivo

Esta modalidad de tratamiento sigue siendo «la gran olvidada» y, sin embargo, puede darnos grandes alegrías por cuanto son muchos los pacientes que pueden beneficiarse de su instauración.

Las principales indicaciones para la instauración de un tratamiento preventivo son: alta frecuencia de crisis; fracaso, contraindicación o intolerancia a los tratamientos sintomáticos; crisis que interfieren significativamente con las actividades cotidianas del paciente; subtipos específicos de migraña, como la hemipléjica o la basilar, y preferencia del paciente.

Los principales grupos farmacológicos utilizados para esta finalidad son los betabloqueantes, calcioantagonistas, antiserotoninérgicos, antidepressivos tricíclicos y los neuro-

de migraña propiamente dicha. Hoy día asumimos que el sistema trigeminovascular (en el que están involucrados los vasos craneales, la inervación trigeminal de éstos y las conexiones entre el sistema trigeminal y las vías parasimpáticas) desempeña un papel primordial en la crisis de migraña. Queda por dilucidar dónde y por qué se pone en marcha la crisis y cómo se activa este sistema trigeminovascular.

En la práctica clínica la elección de un fármaco debe estar acorde con el tipo de migraña (con/sin aura, basilar, hemipléjica), la intensidad de las crisis, la rapidez en la instauración de ésta y su duración, la coexistencia o no de síntomas acompañantes (vómitos), la edad del paciente y la presencia de patologías u otras circunstancias concomitantes que puedan condicionar nuestras posibilidades de actuación (cardiopatía, úlcus, asma, gestación, alergias). Indagar las experiencias terapéuticas previas, tanto positivas como negativas, así como las dosis utilizadas es también un dato de especial importancia. Informar al paciente sobre conceptos básicos de la enfermedad que padece, explicarle de forma razonada y asequible cuáles son nuestros objetivos, de qué opciones terapéuticas disponemos, qué podemos esperar de cada una de ellas, cómo y cuándo debe tomar el fármaco prescrito y qué debe hacer en el caso de que la respuesta obtenida no sea la esperada debe formar parte, también, de nuestra actuación profesional²¹. Entregar en consulta un diario/calendario de crisis (fig. 2), con indicación expresa de que nos lo traiga debidamente cumplimentado en la visita de revisión, facilitará esa interacción médico-paciente, a la vez que involucrará a este último en su propio proceso asistencial. La información registrada en el diario permitirá al médico ratificarse o no en su primera aproximación terapéutica.

La auténtica revolución en el tratamiento sintomático de la migraña se produjo al inicio de la década de 1990, con la incorporación de los triptanes a nuestra práctica clínica. Las líneas de investigación seguidas en los últimos años abarcan un amplio abanico de moléculas que van desde los antagonistas del péptido ligado al gen de la calcitonina a los moduladores del glutamato, pasando por los agonistas selectivos de los receptores 1F o 1D, los antagonistas de los receptores de la neuroquinina 1, los agonistas de la adenosina y muchos otros. El objetivo es encontrar fármacos diseñados específicamente para actuar en puntos clave de la secuencia de eventos que acontecen en la crisis de migraña. Sin embargo, a día de hoy aún no se ha producido esa esperada renovación terapéutica y a la vista de cómo se están desarrollando los ensayos clínicos con las nuevas moléculas antes enumeradas no parece que vayan a producirse cambios en un futuro inmediato²². Es por ello que hemos de optimizar las opciones de tratamiento ahora disponibles. Las estrategias, en este sentido, son varias.

Concepto de ventana terapéutica en cefaleas

Desde hace unos años el concepto de ventana terapéutica viene utilizándose en otras áreas de la neurología, en

especial en el campo de la patología cerebrovascular, para referirnos al «período de tiempo en el que aún podemos actuar para intentar revertir las consecuencias de un ictus isquémico agudo». Su popularización ha sido posible cuando, lógicamente, hemos dispuesto de fármacos con capacidad real para actuar en ese período ventana (en el momento actual los fibrinolíticos, es posible que en futuro los neuroprotectores) con eficacia demostrada (disminución de la mortalidad por ictus, disminución de la discapacidad a largo plazo, mayor porcentaje de pacientes independientes). Pues bien, este mismo concepto de ventana terapéutica también podemos (debemos) aplicarlo a la migraña, entre otras razones porque muchos de nuestros pacientes (basta preguntarles para constatarlo) saben que, con independencia de la intensidad de las crisis, los fármacos surten su efecto si los toman en los primeros momentos (período ventana), mientras que el fracaso terapéutico es la norma cuando retrasan la toma de medicación (la ventana ya está cerrada).

En los últimos años hemos empezado a conocer las bases científicas de esta situación. Quizá sean los trabajos de Rami Burstein²³ los que más han contribuido en este sentido al sentar las bases de lo que conocemos como «sensibilización central», que representaría el mecanismo fisiopatológico inherente a esta refractariedad al tratamiento expresada por nuestros pacientes. También han sido los trabajos de este autor los que han medido las dimensiones temporales de esa ventana terapéutica en la migraña y han comprobado que su límite temporal no excede de una hora tras el inicio de la crisis.

Concepto de sensibilización central

Desde hace años sabemos que el protagonista indiscutible, en lo que a la fisiopatología de la migraña se refiere, es el sistema trigeminovascular. Los trabajos de R. Burstein, antes referidos, han demostrado que la implicación del sistema no se limita a su porción periférica (terminales trigeminales perivasculares), sino que, en un segundo paso, se produce una activación central, inicialmente limitada al núcleo trigeminal cervical, pero que en ocasiones llega a implicar conexiones trigeminotalámicas. La importancia de este fenómeno, que conocemos como sensibilización central, es que una vez puesto en marcha cualquier actuación terapéutica que únicamente se limite a la porción periférica del sistema irá abocada al fracaso.

También han sido los trabajos de R. Burstein los que han popularizado (que no descubierto) el fenómeno de la alodinia cutánea que muchos pacientes migrañosos experimentan en sus crisis. De forma muy sencilla podemos definir la alodinia como «una sensación displacentera, incluso dolorosa, en el territorio de la primera rama del trigémino, y desencadenada por el simple contacto o la presión en la zona afecta». Hay bastantes discrepancias a la hora de aceptar cuán importante es este fenómeno en los pacientes migrañosos. Mientras que unos autores estiman que está presente

en más del 80% de ellos, otros no reconocen más que un 30%. Con independencia de ello, lo importante es que la alodinia representa la traducción clínica de que se ha producido ya una activación de circuitos centrales. Es decir, es el correlato clínico del fenómeno fisiopatológico de la sensibilización central.

Los datos de que disponemos apuntan a que un tratamiento con triptanes antes de que aparezca la alodinia (es decir, antes de que se produzca la sensibilización central), tiene muchas más probabilidades de ser eficaz que su administración cuando ya está establecida, donde las probabilidades de fracaso terapéutico se acrecentan. En la práctica clínica esto implicaría tratar la migraña antes de 1 h, que es el tiempo que la alodinia tarda en desarrollarse o, lo que es lo mismo, el tiempo que tarda en producirse la sensibilización central.

Concepto de administración precoz

Si todo lo anterior es cierto y existe un fenómeno de sensibilización central que favorece la refractariedad al tratamiento con triptanes, deberíamos propugnar la toma precoz de éstos al inicio de las crisis. Para ello hemos de cambiar algunos de nuestros conceptos o pautas de conducta, como esperar a que la intensidad de la crisis sea cuando menos moderada para tomar la medicación.

Si hacemos un poco de historia y nos remontamos a los primeros estudios en los que se evaluó la eficacia de los triptanes recordaremos que todos los pacientes incluidos en ellos eran instruidos para que esperasen a que sus crisis fueran de intensidad moderada o alta para tomar la medicación del estudio²⁴. Se intentaba con ello evitar, en la medida de lo posible, que los pacientes utilizasen un triptán para tratar una cefalea leve que, quizá, pudiera no ser migrañosa. Además se facilitaba la interpretación de la respuesta clínica obtenida con el fármaco objeto de estudio.

Fruto de esa dinámica ha ocurrido que durante más de una década hemos aconsejado a nuestros pacientes actuar de la misma forma (esperar a que las crisis fueran de alta intensidad antes de tomar un triptán). Es muy probable que esta actitud haya conllevado un retraso aún mayor del recomendado y que muchos pacientes hayan considerado que los triptanes sólo deberían ser utilizados en aquellas crisis de muy alta intensidad.

En el momento actual asistimos al desarrollo de una nueva corriente de opinión, en este caso favorable a la administración precoz (*early treatment*) de los triptanes. La experiencia de muchos pacientes («si tomo pronto las pastillas me funcionan, pero si me retraso...») y los resultados de algunos ensayos clínicos²⁵ avalan esta actitud. Los trabajos de R. Burstein²¹ representan el principal soporte científico para esta forma de actuar, por cuanto han demostrado que los triptanes tienen más probabilidades de éxito cuando se

administran antes de que se produzca la sensibilización central (situación que se correlaciona con el fenómeno clínico de la alodinia cutánea). La solución definitiva pasa por la realización de ensayos clínicos específicamente diseñados para evaluar la eficacia comparada de esta modalidad de tratamiento. Estos estudios también deben aclarar si la administración precoz (*early treatment* propiamente dicho) o la administración del fármaco cuando el dolor es todavía leve (con independencia del tiempo transcurrido) es lo importante²⁶. En la clínica práctica es obligado recomendar esta forma de actuar cuando el paciente nos refiere una respuesta pobre al tratamiento recomendado. Eso sí, hemos de transmitir al paciente que esa administración precoz debe hacerse siempre y cuando la cefalea que hay que tratar sea migrañosa. En algunos pacientes esta situación no plantea problemas, bien porque sólo sufren migrañas, bien porque tienen unos pródomos o un aura que les permite predecir con seguridad que su cefalea es migrañosa, o bien porque son capaces de diferenciar si su cefalea, ya en sus fases iniciales, es migrañosa o no. En otros casos la situación es más complicada, como en los pacientes en los que coexisten una migraña y una cefalea tensional, con un inicio muy semejante entre una y otra.

Falta de respuesta a triptanes orales

No es infrecuente que un paciente a quien hemos instruido en una visita previa para que trate sus crisis con un triptán acuda a la consulta de revisión y nos diga aquello de «doctor, a mí estas pastillas no me funcionan». Disponemos en esa situación de varias posibilidades de actuación encaminadas, lógicamente, a conseguir una respuesta terapéutica efectiva (fig. 3).

La medida más simple pasa por ofrecer otro triptán oral. Por razones no del todo conocidas, es un hecho contrastado que la falta de respuesta a un triptán no predice la falta de respuesta a todos ellos, por lo que 2 o 3 ensayos (de 3 o 4 crisis con cada uno) con diferentes moléculas es una actitud razonable (que el paciente encuentre «su» triptán). En definitiva, la respuesta a un triptán es, con frecuencia, idiosincrásica.

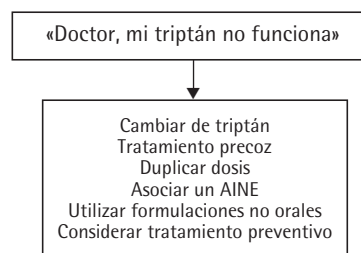


Figura 3 Posibilidades de actuación ante una situación de fracaso a triptanes orales.

Si diferentes triptanes orales no consiguen mejorar la situación podemos optar por incrementar (al doble) la dosis inicial del triptán. La experiencia práctica nos indica que esta opción es válida en algunos pacientes, aunque si la respuesta inicial fue muy pobre es poco probable que tengamos una respuesta plenamente satisfactoria con este modo de actuar.

Cuando estas estrategias no han surtido el efecto deseado, hemos de considerar la administración del triptán por una vía no oral, sea la nasal o la subcutánea. Esta última (limitada al sumatriptán) es la que ha demostrado las mayores tasas de eficacia en los ensayos clínicos (respuesta positiva en el 85% de las crisis). Los efectos adversos (también más frecuentes) y la incomodidad derivada de la vía de administración limitan su utilización en la práctica clínica diaria.

La insuficiente respuesta a los planteamientos previos hace aconsejable optar por la biterapia (antiinflamatorio no esteroideo [AINE] y triptán). El efecto de esta combinación es sinérgico en lo que a eficacia se refiere, sin condicionar, al menos en los ensayos clínicos hasta ahora publicados, una tasa significativamente mayor de efectos adversos. Es muy probable que en un futuro no muy lejano dispongamos de presentaciones comerciales con un triptán y un AINE juntos en el mismo comprimido. En tanto no dispongamos de una nueva generación de fármacos antimigrañosos que representen una alternativa real a los triptanes, el uso combinado y precoz de un AINE y un triptán representa para muchos pacientes la mejor opción terapéutica disponible.

A veces el paciente migrañoso termina en un servicio de urgencias. En estos casos es preciso recurrir a fármacos que puedan administrarse por vía parenteral. Administrar fármacos por vía oral (algo que posiblemente ya intentó el paciente en su domicilio) tiene muchas probabilidades de no conseguir beneficio alguno. En nuestro medio el fármaco más utilizado en estas situaciones es el ketorolaco. La disponibilidad de la vía parenteral también nos permitirá emplear otros fármacos, entre los que cabe citar algunos antieméticos como la metoclopramida, algunas benzamidas como sulpirida y algunos neurolépticos como tiaprida o droperidol o algún neuromodulador como valproato sódico administrado por vía intravenosa.

Si, a pesar de todo, la falta de respuesta a las diferentes estrategias de tratamiento sintomático es la norma, cabe considerar (con independencia del número de crisis) la instauración de un tratamiento preventivo en la esperanza de que consiga disminuir el número de crisis y/o la intensidad de éstas.

BIBLIOGRAFÍA

- Welch KM, D'Andrea G, Tepley N, Barkley G, Ramadan NM. The concept of migraine as a state of central neuronal hyperexcitability. *Neurol Clin* 1990;8:817-28.
- Oterino A. Genética de las cefaleas, ¿por dónde vamos? En: Mateos V, editor. *Fronteras actuales en cefaleas*. Madrid: Luzán 5 Ediciones, 2005; p. 25-42.
- Ophoff RA, Terwindt GM, Vergowe MN, van Eijk R, Oefner PJ, Hoffman SM, et al. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca²⁺ channel gene CACNL1A4. *Cell* 1996;87:543-52.
- Gardner K, Barmada MM, Ptacek LJ, Hoffman EP. A new locus for hemiplegic migraine maps to chromosome 1q31. *Neurology* 1997;49:1231-8.
- Dichgans M, Freilinger T, Eckstein G, Babini E, Lorenz-Depiereux B, Biskup S, et al. Mutation in the neuronal voltage-gated sodium channel SCN1A in familial hemiplegic migraine. *Lancet* 2005; 366:345-6.
- Pozo P. Investigación básica en cefaleas. En: Mateos V, editor. *Fronteras actuales en cefaleas*. Madrid: Luzán 5 Ediciones, 2005; p. 7-24.
- Burstein R, Cutrer MF, Yarnitsky D. The development of cutaneous allodynia during a migraine attack. *Brain* 2000;123:1703-9.
- Sánchez del Río M. Técnicas de neuroimagen aplicadas a la investigación. En: Mateos V, editor. *Fronteras actuales en cefaleas*. Madrid: Luzán 5 Ediciones, 2005; p. 43-58.
- Sánchez del Río M, Bakker D, Wu O, Agosti R, Mitsikostas DD, Ostergaard L, et al. Perfusion weighted imaging during migraine: spontaneous visual aura and headache. *Cephalalgia* 1999; 19:701-7.
- Hadjikhani N, Sánchez del Río M, Wu O, Schwartz D, Bakker D, Fischl B, et al. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci EE.UU.* 2001;98:4687-92.
- Afridi SK, Matharu MS, Lee L, Kaube H, Friston KJ, Frackowiak RS, et al. A PET study exploring the laterality of brainstem activation in migraine using glyceryl trinitrate. *Brain* 2005;128:932-9.
- Bahra A, Matharu MS, Buchel C, Frackowiak RS, Goadsby PJ. Brainstem activation specific to migraine headache. *Lancet* 2001; 357:1016-7.
- May A, Bahra A, Buchel C, Frackowiak RS, Goadsby PJ. Hypothalamic activation in cluster headache attacks. *Lancet* 1998;352: 275-8.
- Matharu MS, Cohen AS, McGonigle DJ, Ward N, Frackowiak RS, Goadsby PJ. Posterior hypothalamic and brainstem activation in hemicrania continua. *Headache* 2004;44:747-61.
- Leone M, May A, Franzini A, Broggi G, Dodick D, Rapaport A, Goadsby PJ, et al. Deep brain stimulation for intractable chronic cluster headache: proposals for patient selection. *Cephalalgia* 2004;24:934-7.
- Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 2nd ed. *Cephalalgia* 2004;24(Suppl. 1):1-160.
- Mateos V. Aproximación diagnóstica al paciente con cefaleas. En: Mateos Marcos V, editor. *X Curso Nacional de Cefaleas*. Madrid: Ergón, 2005; p. 39-48.
- Silberstein SD, Neto W, Schmitt J, Jacobs D. MIGR-001 Study Group. Topiramate in migraine prevention: results of a large controlled trial. *Arch Neurol* 2004;61:490-5.
- Brandes JL, Saper JR, Diamond M, Couch JR, Lewis DW, Schmitt J, et al. MIGR-002 Study Group. Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:965-73.

20. Diener HC, Tfelt-Hansen P, Dahlof C, Lainez MJ, Sandrini G, Wang SJ, et al. MIGR-003 Study Group. Topiramate in migraine-prophylaxis-results from placebocontrolled trial with propranolol as an active control. *J Neurol* 2004;251:943-50.
21. Mateos V. Tratamiento de la crisis de migraña. En: Gómez Aranda F, Jiménez Hernández MD, editores. Diagnóstico y tratamiento de la cefalea. Madrid: Ergón, 2005; p. 103-18.
22. Pascual J. ¿Y después de los triptanes qué? En: Mateos V, editor. Fronteras actuales en cefaleas. Madrid: Luzán 5 Ediciones, 2005; p. 59-78.
23. Burstein R, Collins B, Jakubowski M. Defeating migraine pain with triptans: a race against the development of cutaneous allodynia. *Ann Neurol* 2004;55:19-26.
24. Mateos V. Conceptos básicos de los ensayos clínicos en cefalea. *Neurología* 2002;17(Suppl. 2):50-5.
25. Cady R, Lipton RB, Stewart WF, O'Quinn S, Gutterman D. Treatment of mild headache in disabled migraine sufferers: results of the spectrum study. *Headache* 2000;40:792-7.
26. Ferrari M. Should we advise patients to treat migraine attacks early? *Cephalalgia* 2004;24:915-7.