

ACTUALIZACIÓN EN LA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA MIGRAÑA

LAURA S. VISENS¹*Departamento Médico, Janssen Cilag Farmacéutica S.A., Buenos Aires, Argentina*

Resumen La migraña es una afección sumamente frecuente y con importante repercusión socioeconómica. De acuerdo con los informes más recientes de la Organización Mundial de la Salud, su diagnóstico y tratamiento distan mucho de ser óptimos. Los especialistas han realizado esfuerzos importantes para clasificar las cefaleas, entre ellas la migraña, a fin de disponer de una herramienta útil para el diagnóstico y para orientar el tratamiento. Por otra parte, los avances en el conocimiento de la fisiopatología de la migraña se acompañaron de nuevas alternativas terapéuticas. Entre estas nuevas opciones se encuentran la toxina onabotulínica A y el topiramato. La detección oportuna de los trastornos migrañosos y el tratamiento adecuado y suficiente, tanto sintomático como preventivo, son fundamentales para disminuir la carga personal, familiar y social que representa especialmente la migraña crónica.

Palabras clave: migraña, profilaxis, guías terapéuticas

Abstract *New physiopathological knowledge applied to migraine therapy and prophylaxis.* Migraine is a very common condition that has a significant socioeconomic impact. Based on the most recent reports from the World Health Organization, its diagnosis and treatment are far from being optimal. Specialists have made great efforts to classify headaches, including migraines, in order to have a useful diagnostic tool and to guide treatment. On the other hand, advances made in the knowledge of the pathophysiology of migraines, new treatment options were developed. These new options include onabotulinum toxin A and topiramate. The prompt detection of migraine disorders and an appropriate treatment, both symptomatic and preventive, are key to relieve the personal, familiar, and social burden with special focus on chronic migraine.

Key words: migraine disorders, preventive therapy, prophylaxis, practice guideline

En los últimos años, los notables cambios en el conocimiento de la fisiopatología de la migraña han generado debate y planteado nuevos horizontes de tratamiento.

Cabe destacar el hecho de que aun siendo un trastorno de diagnóstico fundamentalmente clínico y cuyo tratamiento es relativamente sencillo, (ambulatorio y por vía oral), la migraña es subdiagnosticada e insuficientemente controlada. La migraña crónica puede prevenirse con la terapia adecuada. El tratamiento adecuado de la migraña puede ayudar a reducir la significativa pérdida de productividad que genera y a mejorar notablemente la calidad de vida de las personas que la padecen, a corto y a largo plazo.

Definición y clasificación

El diagnóstico de migraña es eminentemente clínico, debiendo establecerse en base a las características del cuadro^{1,2}.

- Crisis episódicas de dolor de cabeza, moderado a grave, unilateral, pulsátil, que se agrava con la actividad física.

- Acompañado por al menos uno de los siguientes síntomas: náuseas, vómitos, fotofobia, fonofobia.

- Las crisis duran 4 a 72 horas y se repiten con frecuencia desde una vez por año hasta una por semana.

- Ausencia de cualquier otra enfermedad a la que pueda atribuirse el dolor.

Las clasificaciones son herramientas importantes desde el punto de vista tanto epidemiológico, como fisiopatológico y terapéutico. La clasificación de las cefaleas, en especial las formas crónicas, ha sido siempre difícil. Debe reflejar las observaciones de la práctica clínica, ser inclusiva, tener criterios funcionales, y orientar el tratamiento³⁻⁵.

La primera clasificación de las cefaleas sistematizada y consensuada por especialistas de todo el mundo fue publicada en 1988 por la *International Headache Society* (IHS) bajo el nombre de *International Classification of Headache Disorders* (ICHD-I)¹. A esta clasificación siguieron otras propuestas por Silberstein y col.⁶ y por Manzoni y col.^{3,4} que cuestionaron fundamentalmente la categoría que debe

Recibido: 10-VII-2013

Aceptado: 14-III-2014

Dirección postal: Laura S. Visens, Janssen-Cilag Farmaceutica S. A., Mendoza 1259, 1428 Buenos Aires, Argentina
Fax: (54-11) 4789-7200 e-mail: ivisens@its.jnj.com

atribuirse a las formas crónicas de la migraña³⁻⁵. Debido a la controversia generada, la clasificación inicial de la IHS fue seguida por dos revisiones importantes en 2004 (ICHD-II) y en 2006 (ICHD-IIR) y, muy recientemente, ha sido publicada la tercera versión (ICHD-III versión beta) que se alinea además con la próxima a divulgarse por la OMS, la 11° revisión de la *International Classification of Diseases* (ICD-11)^{2-4, 7-9}.

En síntesis, la IHS ha incluido en sus clasificaciones iniciales (ICHD-I y II) el concepto de la migraña crónica (MC) como una complicación, al igual que el estado migrañoso^{1,2}. Sin embargo, la progresión de la migraña episódica hacia la cronicidad es un hecho advertido por la mayoría de los profesionales. De acuerdo con varios autores, la migraña crónica no debe ser considerada como la progresión de la migraña episódica, si se tienen en cuenta argumentos fisiopatológicos. Las diferencias entre ambas afecciones incluyen las características de los cuadros agudos (intensos, autolimitados) y crónicos (nocivos, debidos a cambios neuropilásticos en el sistema nervioso central) y la refractariedad que suele caracterizar al dolor crónico¹⁰. Una posible base biológica sería la observación que las cefaleas de tipo tensional responden a los triptanes en las personas migrañosas, no así en quienes no presentan migraña. La transformación crónica de la migraña también se comprueba en personas que no abusan de medicación sintomática, un factor de riesgo conocido para la MC⁸.

Luego de un intenso debate y de poner a prueba su clasificación en la práctica clínica, la IHS ha modificado la ICHD, como se resume en la Tabla 1^{9, 11-13}.

De esta manera, la migraña crónica adquiere entidad propia entre los códigos de migraña y deja de constituir una complicación. A su vez, se eliminan categorías sumamente conflictivas como la migraña transformada y la cefalea diaria crónica^{7,9}.

La IHS ha consensuado actualmente que la MC se manifiesta por la presencia de dolor durante al menos 15 días por mes, durante más de 3 meses consecutivos

TABLA 1.– Clasificación ICHD-III versión beta⁹

Código	Diagnóstico
1.	Migraña
1.1	Migraña sin aura
1.2.	Migraña con aura
1.3	Migraña crónica
1.4	Complicaciones de la migraña
1.5	Migraña probable
1.6	Síndromes episódicos que pueden asociarse con migraña

ICHD-III: *International Classification of Headache Disorders –III*; *Se menciona solamente una subcategoría para el código de migraña

con características de migraña al menos 8 días al mes (Tabla 2).

El uso de medicación para tratar las crisis de dolor agudo suele asociarse con abuso, que en muchos casos es totalmente evitable y iatrogénico⁸. Un error común en la práctica clínica es el de usar la medicación de los episodios de dolor agudo como preventiva; además, la falta de control médico y la automedicación son dos problemas importantes⁸.

El debate sobre la relación existente entre la cefalea crónica y por abuso de medicación continúa abierto⁴. Varios argumentos sugieren que el abuso de medicación sintomática no es la causa de migraña crónica^{4, 6}. Por otra parte, cerca del 50% de los pacientes con migraña crónica revierte a migraña episódica luego del retiro de la medicación; estos pacientes son mal diagnosticados con migraña crónica.

En la ICHD-IIR los criterios para la cefalea por abuso de medicación son específicos y distintos a los de la cefalea que originó el abuso de medicación (Tabla 3)^{7-9, 14, 15}. La cefalea por abuso de medicación surge de la interacción entre un paciente vulnerable y un agente terapéutico usado en exceso⁸. En este sentido, la ICHD-III establece los siguientes lapsos de consumo de medicamentos en la definición⁹:

1. Ergotamina, triptanes, opioides, o analgésicos combinados ≥ 10 días/mes, en forma regular por más de 3 meses.

TABLA 2.– Criterios revisados de migraña crónica según la ICHD-III versión beta^{2, 6, 9}

- | | |
|----|--|
| A. | Cefalea (de tipo tensional o migrañosa) ≥ 15 días por mes, durante al menos 3 meses, más los criterios B y C |
| B. | Ocurre en un paciente que tuvo al menos 5 ataques según los criterios B-D para migraña con o sin aura y/o criterio B y C para migraña con aura |
| C. | Durante ≥ 8 días al mes, durante al menos 3 meses, la cefalea ha presentado <ol style="list-style-type: none"> 1. los criterios C y D de migraña sin aura 2. los criterios B y C de migraña con aura 3. características de migraña al inicio, según el paciente, alivio con triptanes o ergotamina |
| D. | No hay otro diagnóstico dentro de la ICHD-III o causa a la cual pueda atribuirse |

TABLA 3.– Criterios de la cefalea por abuso de medicación según la ICHD-III⁹

- | | |
|----|--|
| A. | Cefalea ≥ 15 días por mes, en un paciente con cefalea preexistente |
| B. | Uso regular excesivo > 3 meses de uno o más fármacos para el tratamiento agudo y/o sintomático para la cefalea |
| C. | No hay otro diagnóstico dentro de la ICHD-III o causa a la cual pueda atribuirse |

2. Analgésicos simples en forma regular por más de 3 meses, sin abuso de ningún agente o clase de agente solos.

Situación epidemiológica

Tal como afirma la OMS, las cefaleas (incluidas la migraña y la cefalea tensional) son trastornos altamente prevalentes y discapacitantes^{9, 14, 16}.

Los datos basados en estudios poblacionales indican que la migraña afecta aproximadamente al 11-15% de los adultos (de entre 18 y 65 años) en todo el mundo. Es tres veces más frecuente en las mujeres debido a factores hormonales. La prevalencia es mayor entre los 25-55 años y es baja en niños y ancianos^{16, 17}.

La prevalencia de la cefalea crónica es alta (1.7%-4% de la población adulta mundial), imprimiendo una pesada carga al paciente y la sociedad (Tabla 4)^{15, 16}. La OMS ha estimado que cerca del 50% de las personas con cefalea se automedica, y solo un 10% consulta con un neurólogo¹⁶.

En la infancia, la cefalea es el síndrome doloroso más frecuente. La migraña tiene alta prevalencia en edades escolares y en la adolescencia, y es causa frecuente de pérdida de días de clase¹⁸. La dificultad que presentan los niños pequeños para expresar sus síntomas y la ausencia de marcadores biológicos del trastorno complican el diagnóstico.

Como dato de interés, en el año 2005, una encuesta entre profesionales neurólogos argentinos informó que el 53.5% de las médicas neurólogas (63.2% de las especialistas en cefalea) y el 38.5% de los neurólogos (52.4% de los especialistas en cefalea) reconocieron que padecían algún tipo de cefalea. Estas cifras superan lo informado en otros estudios similares en el mundo, aunque la variabilidad de los reportes es muy amplia (10%-50%)¹⁹.

El uso de diferentes criterios de clasificación de las cefaleas (Silberstein, Manzoni o ICHD) ha resultado

en variaciones considerables en las estimaciones de prevalencia de cada tipo de cefalea, en especial, de las formas crónicas⁴.

Aunque la migraña no es el tipo más frecuente de cefalea, es muy discapacitante. La migraña ha sido considerada por la OMS como la 19° causa de discapacidad en la población adulta global, y la 12° causa si se consideran solamente las mujeres adultas. Tanto en EE.UU. como en la Unión Europea, se ha estimado que las personas con cefalea crónica obtienen puntajes hasta un 25% menor en vitalidad, salud mental, dolor y capacidad laboral, que quienes refieren cefalea episódica¹⁶.

A nivel global, la migraña sola es responsable del 1.3% del total de años de vida perdidos debido a discapacidad (YLD)². Aun pese a la importante pérdida de calidad de vida y productividad que generan, existe considerable subdiagnóstico (solo 40% de los casos son diagnosticados) y el tratamiento es subóptimo^{16, 14}. Se ha informado que aproximadamente el 38% de las personas migrañosas necesitan medicación preventiva pero, en la realidad, solo el 3% al 13% de ellos la usan^{14, 20}.

De acuerdo con un reciente informe de la OMS, la clasificación más usada en el mundo es la ICHD-II. Sin embargo, solo el 56% de los profesionales usan los criterios en forma rutinaria, y menos aún utiliza herramientas para valorar calidad de vida, el cuestionario MIDAS¹⁶. En los países con ingresos bajos o intermedios por habitante es donde menos se valora el impacto de la cefalea sobre la discapacidad y la calidad de vida¹⁶.

Las personas con MC tienen más discapacidad relacionada con el trastorno, generan menos ingresos en el hogar, tienen menos probabilidad de mantener trabajo de tiempo completo y más frecuencia de comorbilidad asociada como ansiedad, trastornos respiratorios, depresión, trastorno obsesivo-compulsivo y enfermedad cardiovascular^{14, 15}. La comorbilidad psiquiátrica está presente en dos tercios de los pacientes y es un factor de riesgo de abuso de medicación.

Tabla 4.- Prevalencia media anual (%) de migraña y cefalea crónica en adultos en base a estudios poblacionales, en cada Región de la OMS. Datos recolectados entre 2006-2009¹⁶

	África	América	Mediterráneo oriental	Europa	Sudeste de Asia	Pacífico occidental
Todas las cefaleas	21.6	46.5	78.8	56.1	63.9	52.8
Migraña	4.0	10.6	6.8	14.9	10.9	10.4
Cefalea tensional	NR	32.6	NR	80	34.8	19.7
Cefalea por abuso de medicación	NR	NR	NR	1.0	1.2	NR
Cefalea 15 días/mes (incluida la CAM)	1.7	4.0	NR	3.3	1.7	2.1

*CAM: cefalea por abuso de medicación.

NR = No informado

Bases fisiopatológicas actuales

La concepción actual es que la migraña es un trastorno neurovascular asociado con hiperexcitabilidad cortical²¹.

Aunque se desconocen las circunstancias que desencadenan la migraña crónica, existe evidencia de que se producen cambios morfológicos, funcionales y químicos en el sistema nervioso central, según han revelado los estudios electrofisiológicos y por neuroimágenes^{11,12}.

La depresión o despolarización neuronal diseminada es un fenómeno electrofisiológico responsable del aura migrañosa y un desencadenante de la crisis de cefalea. Consiste en la despolarización de la membrana de las neuronas y las células gliales en la corteza, que se propaga por el resto de las áreas cerebrales a una velocidad de aproximadamente 3 mm/minuto. Luego de una intensa despolarización inicial con eflujo masivo de K⁺ y glutamato al medio extracelular, se produce la hiperpolarización de las neuronas adyacentes, lo cual facilita la diseminación de la depresión neuronal. Este fenómeno puede ser reproducido mediante estimulación eléctrica, aplicación local de glutamato, K⁺ o inhibidores de la bomba de Na⁺/K⁺, y por lesiones²².

Las neuroimágenes funcionales han constatado que durante una crisis se produce un cambio transitorio de oxígeno a nivel cerebral, concordante con la topografía retinal del aura. Mediante colocación de electrodos intracorticales y subdurales se ha registrado dicha actividad electrofisiológica *in situ* en el cerebro de seres humanos²².

Además, la depresión cortical diseminada (DCD) es capaz de activar las vías nociceptivas trigémino-vasculares centrales y periféricas del dolor²².

Se ha constatado que existe susceptibilidad genética para la DCD. Ejemplo de ello son la migraña hemipléjica familiar y la arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL)²². Estas afecciones se asocian con mutaciones en genes que codifican los canales de calcio tipo P/Q (CACNA1A) o bombas de sodio-potasio (ATP1A2), que pueden resultar en el aumento de las concentraciones extracelulares de glutamato, un neurotransmisor excitatorio¹¹. Sobre el terreno de la susceptibilidad genética actuarían factores moduladores (internos y medioambientales). Estos conocimientos brindan la posibilidad de prevenir el desencadenamiento del aura y la DCD actuando sobre tales potenciales blancos farmacológicos¹².

Cambios estructurales cerebrales

Diversos investigadores emplearon la morfometría de vóxel mediante resonancia magnética nuclear, para comparar el cerebro de personas con migraña crónica con el de personas no migrañosas. En síntesis, los principales hallazgos en quienes presentaban migraña fueron:

1) Disminución de la sustancia gris en regiones cerebrales involucradas en el procesamiento del dolor (giro temporal superior derecho, giro temporal transversal superior, corteza del cíngulo, opérculo parietal derecho, giro frontal inferior derecho y giro precentral izquierdo); la pérdida de densidad de la sustancia gris mostró correlación con la frecuencia o la duración de las crisis de migraña¹¹.

2) Presencia de lesiones hiperintensas en sustancia blanca en las secuencias en T2, similares a infartos, inespecíficas; sin embargo, deben descartarse afecciones vasculares subyacentes (como vasculitis o CADASIL, en especial si se observan lesiones en cerebelo). El volumen de lesiones en sustancia blanca se correlaciona con la reducción de la sustancia gris¹².

3) Acumulación de hierro en la sustancia gris periacueductal y núcleos grises (núcleo rojo, globo pálido, putamen y *sustancia nigra*); el hallazgo puede significar la alteración funcional de estas áreas anti nociceptivas o una respuesta a su activación reiterada¹².

Cambios en la excitabilidad y funcionales

Diferentes estudios con neuroimágenes funcionales han demostrado la presencia de cambios metabólicos, posiblemente relacionados con la hiperexcitabilidad neuronal, y de sensibilización en la vía nociceptiva central:

1) Mediante tomografía por emisión de positrones (PET) se halló notorio hipometabolismo de la glucosa en la corteza orbitofrontal en personas con abuso de analgésicos opioides (zona cerebral vinculada con la conducta de adicción)¹².

2) La estimulación magnética transcraneal reveló disminución de la inhibición de la agudeza perceptiva en la corteza occipital visual, en pacientes con MC comparados con personas sanas o con migraña episódica; el hallazgo indicaría disfunción cortical¹¹.

3) En personas con MC, también mediante PET se observó metabolismo aumentado en protuberancia y corteza temporal derecha, y disminuido en corteza frontal medial, parietal y somatosensitiva, potencialmente indicando una mayor excitabilidad cerebral o susceptibilidad frente a desencadenantes¹².

Alteraciones en la modulación del sistema trigémino-vascular

Los fenómenos de sensibilización de la vía trigémino-vascular son clínicamente evidentes durante las crisis de migraña. La sensibilización de la neurona de primer orden de dicha vía se traduce en las características del dolor pulsátil, unilateral, que se agrava con los esfuerzos. Cuando se sensibiliza la neurona de segundo orden (central, localizada en el núcleo espinal de trigémino), el resultado es la hipersensibilidad del cuero cabelludo o la alodinia cutánea. Finalmente, se produce alodinia extracefálica

(en tronco y/o miembro superior) cuando se sensibiliza la neurona de tercer orden (tálamo)¹².

Los fenómenos de sensibilización son más habituales en las personas con migraña crónica, y parecen estar presentes en mayor porcentaje cuanto más frecuentes son las crisis de migraña¹². Se ha planteado que se deberían a sensibilización de la vía nociceptiva central^{11, 12}.

Esta alteración sumada a un menor umbral para el dolor y al procesamiento anormal de los impulsos nociceptivos son el terreno fisiopatológico de la cronificación de la migraña¹¹. La disfunción progresiva del sistema nociceptivo central como consecuencia de la repetición de crisis migrañosas, podría ser un mecanismo por el cual la migraña se convierte en un trastorno crónico.

TABLA 5.— Medicamentos disponibles en Argentina para tratar las crisis de migraña aguda*

Fármaco	Dosis recomendada (vía de administración)	Indicaciones/comentarios
CON NIVEL DE RECOMENDACIÓN I o II		
Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)		
Ácido acetilsalicílico	500-1 000 mg (oral)	Migraña leve o moderada Intolerancia o falta de eficacia de los triptanes
Naproxeno sódico	550-1 100 mg (oral)	
Ibuprofeno	600-1 200 mg (oral)	
Diclofenac sódico	50-100 mg (oral) 100 mg (rectal) 75 mg (inyectable)	
Dexketoprofeno	25-50 mg (oral) 50 mg (inyectable)	
Triptanes		
Sumatriptán	50 mg (oral) 6 mg (inyectable)	Migraña convencional / Mujeres con potencial de embarazo Imposibilidad o falta de respuesta a la vía oral
Zolmitriptán	2,5-5 mg (oral)	Migraña convencional
Naratriptán	2,5 mg (oral)	Crisis leve o moderada prolongada / efectos adversos con otros triptanes
Derivados del ergot		
Ergotamina	1 mg-2 mg (oral)	Migraña, infrecuente
CON NIVEL DE RECOMENDACIÓN III o IV		
Analgésicos combinados		
Clonixinato de lisina + ergotamina		La cafeína favorece la absorción de ergotamina, pero puede causar ansiedad o insomnio.
Ibuprofeno + ergotamina		
Ergotamina + cafeína		
Ergotamina + dipirona + domperidona		Se prefiere limitar el uso de asociaciones fijas por el potencial de abuso de medicación
Otras combinaciones de AINE+ ergotamina y/o antiemético y/o cafeína y/o clorfeniramina		
Dexametasona (inyectable)		Evidencia limitada; puede ser útil en el estado migrañoso
Prednisona (oral)		
Barbitúricos (oral)		No hay evidencia para respaldar su uso. Es preferible evitar su uso por el potencial de abuso
Lidocaína (IV o nasal)		Evidencia limitada sobre el uso

Niveles de recomendación: I: elevada eficacia fundamentada en datos estadísticamente significativos o gran beneficio clínico y sin EAs graves; II. Menor beneficio desde el punto de vista estadístico y clínico sin EAs graves; III. Beneficio estadístico pero no clínico, sin EAs graves, inseguras o de uso complejo; IV. Eficacia probada pero con EAs graves o sin eficacia o con datos insuficientes de eficacia

*Basado en las referencias 23,24 y en la información obtenida en las bases de datos MANES (disponible en <http://www.manes.com.ar/bases-de-datos-farmacia-y-salud/productos-farmaceuticos/>) y alfaBETA (<http://www.alfabeta.net/vad/>)

Cambios químicos cerebrales¹²

Algunos estudios mediante espectroscopía por resonancia magnética nuclear han informado diferencias entre las personas con o sin migraña, por ejemplo, en el cociente entre N-acetil aspartato y glutamina.

Por último, cabe mencionar las consecuencias del abuso de barbitúricos y agentes opioides para tratar las crisis de migraña aguda. Por una parte, la hiperalgesia inducida por los opioides es una respuesta paradójica que consiste en aumento de la sensibilidad al dolor y que se traduce en mayor dolor ante la ingesta de opioides, aún en dosis bajas. Por otro lado, existe la tolerancia a los opioides, que se manifiesta por la progresiva necesidad de aumentar las dosis ante la falta de efecto de la anterior. De manera reciente, se ha planteado que ambos fenómenos, de sensibilización y desensibilización a los opioides es mediado por el sistema glutamatérgico central¹².

En resumen, la fisiopatología de la migraña es cada vez mejor comprendida. Las personas con migraña crónica presentan complejos cambios morfológicos y funcionales en el sistema nervioso central que sugieren alteraciones en la modulación de la percepción del dolor. Algunos de estos cambios se han observado solo durante las crisis migrañosas agudas para desaparecer en la fase interictal, mientras que se observan en forma permanente en las personas con migraña crónica. Debido a la discapacidad que se asocia con la MC, estos conocimientos son trascendentes para orientar la terapia preventiva.

Tratamiento

Farmacoterapia aguda

El tratamiento sintomático está indicado cuando las crisis de migraña ocurren menos de 4 días por mes y no son incapacitantes²³.

Se prefiere un tratamiento escalonado, comenzando con el fármaco que sea apropiado para la gravedad del dolor (intensidad y duración) y según la respuesta previa del paciente a los fármacos, ya sea a los específicos para la migraña o a los AINEs.

El agente seleccionado se debe usar en la dosis mínima efectiva y lo más temprano posible en relación con el inicio del dolor. Es mejor elegir productos con un solo agente activo y continuar con la medicación de rescate si el fármaco de primera elección no termina la crisis.

Las dosis e indicaciones principales de la medicación sintomática se describen en la Tabla 5. En dicha tabla se ha incluido la medicación disponible en la Argentina, a la fecha de redacción del presente artículo. En la Fig. 1 se presenta el algoritmo de tratamiento escalonado propuesto por el *Institute for Clinical Systems Improvement* (ICSI)²⁴.

Terapia preventiva

La Academia Americana de Neurología (AAN), de EE.UU., recomienda iniciar la terapia preventiva cuando, en opinión del paciente, la recurrencia de la migraña interfiere con la vida diaria, las crisis ocurren más de 4 días por mes, o menos de 4 días pero el tratamiento agudo no obtiene respuesta o está contraindicado. Es altamente individualizado²⁰.

Las medidas generales, de modificación del estilo de vida incluyen: eliminar el consumo de caféina, realizar actividad física regular, comer y dormir con un cronograma regular; se debe además tratar la comorbilidad psiquiátrica (en especial, la ansiedad y la depresión)¹⁵. Se deben evitar los desencadenantes o agravantes del dolor, el abuso de medicación y la utilización de analgésicos combinados, de opiáceos y de ergóticos.

El objetivo de la terapia preventiva es reducir al menos 50% la frecuencia y la gravedad de las crisis, disminuir la dependencia de la medicación aguda, y mejorar la calidad de vida de las personas con migraña.

Se recomienda comenzar con la dosis mínima de medicación preventiva y aumentarla si fuera necesario hasta alcanzar la dosis efectiva, comenzar con monoterapia, mantener el tratamiento durante por lo menos tres meses e informar al paciente migrañoso que el efecto puede requerir varias semanas para ser evidente (mientras puede indicarse medicación de rescate); para minimizar los efectos secundarios y mejorar el cumplimiento, elegir el fármaco de acuerdo con la comorbilidad presente y las potenciales interacciones medicamentosas, considerar los eventos adversos asociados con cada agente y evitar aquellos con posible teratogenicidad en las mujeres con potencial de procreación²³.

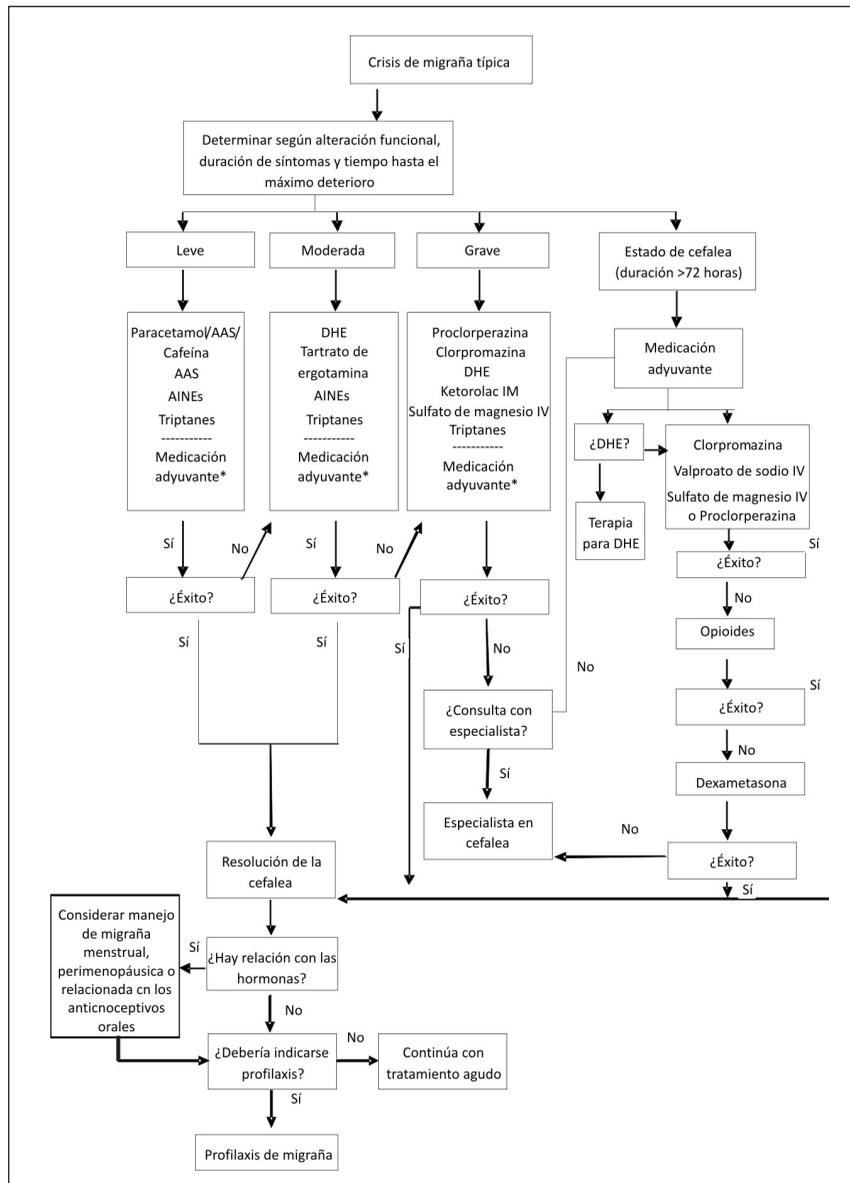
El enfoque terapéutico más favorecido en la actualidad consiste en dirigir el tratamiento a los mecanismos fisiopatológicos de la migraña.

Dirigidos al control de la propagación de la excitabilidad cortical

La administración crónica de topiramato, valproato de sodio, amitriptilina y propranolol redujo la DCD en modelos experimentales en animales y también en estudios clínicos, sugiriendo que el mecanismo de acción y blanco final común de estos fármacos es la inhibición de la DCD²².

La Academia Americana de Neurología (AAN) de EE.UU., en la actualización publicada en 2012 de las guías terapéuticas basadas en la evidencia, recomienda los siguientes fármacos ya que poseen los más altos niveles de evidencia científica de respaldo²⁰:

Nivel A [fármacos con eficacia establecida; ≥ 2 ensayos clínicos de clase I]: Topiramato, divalproato de sodio, valproato de sodio (antiepilépticos); metoprolol, propranolol, timolol (betabloqueantes), frovatriptán (triptán).



*Medicación adyuvante: Reposo en silencio y a oscuras; rehidratación IV, antieméticos (metoclopramida, hidroxicina, domperidona, proclorperazina, prometazina), cafeína. AAS: ácido acetil salicílico; AINEs: antiinflamatorios no esteroideos; DHE: dihidroergotamina mesilato

Fig. 1.— Algoritmo de tratamiento de la migraña aguda. Basado en *Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI)*²⁴

Nivel B [fármacos probablemente efectivos]: amitriptilina, venlafaxina (antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina/noradrenalina); Atenolol, nadolol (betabloqueantes); naratriptán, zolmitriptán (triptanes)

Estas recomendaciones fueron elaboradas luego de revisar sistemáticamente los resúmenes de 284 trabajos publicados entre junio de 1999 y mayo de 2009²⁰.

Fármacos antiepilépticos

Topiramato

En modelos experimentales, se demostró que topiramato es eficaz para la profilaxis de la migraña, en base a los

mecanismos fisiopatológicos comentados más arriba. Las propiedades de topiramato incluyen: 1) inhibición de la excitabilidad nerviosa mediada por su interacción con los canales de Na⁺ dependientes de voltaje; 2) efecto inhibitorio sobre canales de Ca⁺⁺ activados por voltaje, con la consecuente disminución de la despolarización sostenida de la membrana y de la liberación de neurotransmisores; 3) efecto modulador sobre receptores de glutamato, de tipo AMPA/kainato, con reducción de la despolarización de la membrana; 4) unión con receptores GABA_A que median corrientes de cloruro, con hiperpolarización de la membrana celular y descenso de los disparos focales; 5) propiedades inhibitorias de la anhidrasa carbónica que facilita la neurotransmisión inhibitoria y, 6) potencialmente, modulación de canales

de K⁺ con capacidad para activar la corriente hiperpolarizante de K⁺²¹.

Todos los efectos mencionados pueden controlar la hiperexcitabilidad hallada en la DCD¹⁶. De hecho, una investigación realizada por Aurora y col., comprobó que la inhibición por estimulación magnética de la agudeza perceptiva visual (medida de la hiperexcitabilidad cortical) mejoró luego de administrar una dosis de topiramato, es decir, que el fármaco moduló la excitabilidad cortical¹¹.

Topiramato está aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) de EE.UU., como tratamiento preventivo de la migraña. Topiramato es uno de los pocos fármacos preventivos de la migraña que han sido evaluados en ensayos clínicos aleatorizados de gran tamaño, además de los estudios requeridos para la aprobación regulatoria²¹. La eficacia de topiramato se ha comprobado en el tratamiento de todas las clases de migraña episódica, con o sin aura, la migraña perimenstrual y la migraña crónica, incluso con abuso de medicación^{6, 21, 23, 26}.

En relación con la migraña episódica, en varios estudios comparativos con placebo, la monoterapia con 50-100 mg de topiramato redujo por lo menos un 50% la cantidad de días por mes con migraña^{6, 13, 20, 21, 25, 26}. También se ha informado que las personas tratadas con topiramato mejoraron su calidad de vida, al disminuir las restricciones por la cefalea y mejorar el funcionamiento emocional (una de las tres dimensiones del cuestionario *Migraine-Specific Quality of Life*, que comprende 4 ítems que miden los efectos emocionales de la migraña)^{13, 21, 25}. En uno de los más importantes estudios con topiramato en prevención de la cefalea episódica, el estudio *Prolonged Migraine Prevention with Topiramate* (PROMPT), al suspender topiramato (50-200 mg/día), hubo retorno de los eventos de migraña pero sin alcanzar la frecuencia previa a la profilaxis y la calidad de vida se mantuvo, mientras que la frecuencia de migraña y el deterioro de la calidad de vida volvieron a los niveles previos en los pacientes que habían recibido un placebo²¹.

En dos ensayos clínicos aleatorizados y controlados, topiramato resultó al menos tan eficaz como propranolol (80 mg/día) y valproato de sodio (400 mg/día). En ambos estudios, topiramato redujo la duración y la intensidad de las crisis de migraña significativamente^{20, 21}.

En pacientes con migraña crónica, 5 estudios respaldan la efectividad de topiramato como agente profiláctico. Cuatro trabajos demostraron la superioridad de topiramato sobre el placebo; uno de ellos incluyó la comparación con un agente activo, propranolol (160 mg/día), y ambos fármacos mostraron similar eficacia preventiva. En dos ensayos se compararon topiramato y amitriptilina (25-150 mg/día), y los resultados fueron similares con ambos agentes, aunque el uso de amitriptilina se asoció con incremento de los eventos adversos^{20, 21}.

En el estudio denominado INTREPID, se incluyeron personas con migraña episódica frecuente (> 9 y < 15

días/mes con migraña) y riesgo de aparición de MC²⁶. Los investigadores demostraron que el uso de 100 mg/día de topiramato durante 6 meses fue eficaz para disminuir significativamente la cantidad de días con migraña y el uso de medicación sintomática, en comparación con un placebo. Al controlar dos importantes factores de riesgo para el desarrollo de MC, el fármaco puede considerarse efectivo^{21, 26}.

En relación con la seguridad, topiramato es considerado seguro y bien tolerado en general, para el tratamiento de la migraña. Los eventos adversos (EAs) más habituales son parestesias, fatiga, náuseas, anorexia/pérdida de peso y trastornos cognitivos⁶. Debe controlarse la probabilidad de nefrolitiasis y glaucoma. Los EAs leves no deben motivar la discontinuación del tratamiento^{6, 13, 21}.

En síntesis, topiramato es un agente con eficacia establecida para prevenir la migraña^{20, 23}.

Divalproato y valproato de sodio

En dosis de 500-1000 mg/día, divalproato de sodio redujo la frecuencia de las crisis en forma significativa *versus* placebo. Por lo tanto, la eficacia preventiva de valproato de sodio está establecida^{20, 27}. Puede constituir una alternativa en caso de intolerancia al topiramato⁶.

La principal desventaja de este compuesto son los eventos adversos: aumento de peso, pancreatitis, disfunción hepática, alopecia y teratogenicidad^{6, 23}.

Gabapentina y otros antiepilépticos

En dosis de 2400 mg/día redujo significativamente la mediana de la tasa de migraña por mes *versus* placebo^{20, 27}. Sin embargo, los datos no son suficientes hasta la fecha para establecer sólidamente su eficacia. Los EAs se pueden presentar hasta en aproximadamente el 40% de los pacientes, e incluyen ataxia, mareos, somnolencia y náuseas²⁷.

En cuanto a lamotrigina, se ha establecido que no es eficaz como agente preventivo de la migraña, y oxcarbacepina probablemente tampoco lo sea²⁰. No hay suficiente evidencia para recomendar otros fármacos antiepilépticos como pregabalina o zonisamida.

Betabloqueantes

Propranolol (80 mg/día) y metoprolol (200 mg/día) resultaron efectivos para prevenir la migraña, en comparación con placebo y ciproheptadina el primero, y con aspirina y nebivolol, el segundo²⁰. Los betabloqueantes son una buena elección en pacientes con migraña sin aura, que presentan hipertensión arterial o en mujeres con potencial de embarazo (para evitar el uso de fármacos teratogénicos)²⁰. Antes de prescribirlos se deben tener en cuenta las contraindicaciones de los agentes de esta clase⁶.

Inhibidores de angiotensina

Candesartán o lisinopril podrían considerarse como alternativas de segunda elección para los pacientes hipertensos y con MC que no puedan utilizar topiramato ni betabloqueantes^{20, 23}. Sin embargo, la evidencia para respaldar su uso es limitada y solo pueden considerarse como posiblemente efectivos; telmisartán ha resultado inefectivo²⁰.

Antidepresivos

La evidencia sobre la eficacia de amitriptilina (antidepresivo tricíclico), venlafaxina y fluoxetina (inhibidores de la recaptación de aminas) no es tan sólida o es contradictoria respecto de su eficacia en la migraña crónica²⁰. Estos agentes pueden considerarse para los pacientes con comorbilidad psiquiátrica, por ejemplo, ansiedad o depresión, y aquellos con intolerancia o contraindicación para usar topiramato y betabloqueantes²³.

Bloqueantes de los canales de calcio

Los datos revisados en vista de la nueva clasificación de la migraña no son suficientes para asegurar que nimodipina o verapamilo puedan prevenir la migraña con eficacia^{20, 23}.

Triptanes

La eficacia del frovatriptán (2.5 mg dos o tres veces por día) está demostrada en la prevención a corto plazo de la migraña perimenstrual^{20, 23}. Es probable que el zolmitriptán y el naratriptán también sean eficaces para la misma indicación²⁰.

Dirigidos a controlar la liberación central de neurotransmisores en las vías nociceptivas

La toxina onabotulínica A ejerce su efecto a través de la inhibición de la liberación de mediadores excitatorios, con lo que tiene acción analgésica y miorelajante directa. Luego de la inyección local, la toxina es internalizada por las neuronas, se une con la proteína asociada al sinaptosoma de 25 kD (SNAP-25), produce su clivaje y, como consecuencia, altera la fusión de las vesículas con neurotransmisores a la membrana celular e impide su liberación. El resultado es la parálisis muscular por inhibición de la liberación de acetilcolina por las neuronas motoras, y la inhibición de la liberación de mediadores proinflamatorios y sustancia P luego de la unión con neuronas sensitivas periféricas (neuronas de primer orden)¹⁰. Al inhibir la sensibilización periférica, la toxina bloquea indirectamente la

liberación de péptido relacionado con el gen de calcitonina (cGRP, en inglés) y de glutamato por las terminaciones nerviosas nociceptivas que ingresan a la médula espinal, modulando así las neuronas de segundo orden¹⁰. Además, posiblemente, la toxina onabotulínica A inhiba también la actividad de puntos gatillo miogénicos y disminuya así el estímulo nociceptivo persistente que favorece y mantiene la sensibilización central¹⁰. La toxina onabotulínica A está aprobada por la FDA y las autoridades regulatorias de Reino Unido para tratar la migraña crónica. Dicha autorización se fundamenta en dos ensayos clínicos de fase III, realizados en EE.UU. y Europa, los estudios PREEMPT 1 y 2 (*Phase III Research Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy*)^{10, 11, 25}. Ambos ensayos clínicos PREEMPT tuvieron una duración de 18 meses. Las inyecciones de toxina onabotulínica A se aplicaron en la semana 0 del estudio y luego cada 3 meses hasta la semana 48. Se emplearon dosis fijas y puntos predefinidos de inyección en cabeza y cuello para todos los pacientes²⁵. A partir de la semana 4 del estudio, se evidenció una disminución estadísticamente significativa en la cantidad de días con cefalea, a favor de la toxina^{11, 25}. Otros resultados también favorecieron a las inyecciones de toxina: la cantidad de días con migraña, los días con migraña moderada o grave y, de trascendencia para los pacientes, la vitalidad, la calidad de vida y el estrés psicológico²⁵.

También en Latinoamérica existe experiencia publicada sobre el uso de la toxina botulínica en el tratamiento preventivo de la migraña. En Chile, 30 pacientes migrañosos recibieron inyecciones de toxina botulínica A en 15 puntos fijos y mostraron una significativa reducción de las crisis a los 30, 60 y 90 días siguientes. También disminuyeron la intensidad del dolor en las crisis y el uso de analgésicos¹⁷.

Tratamiento de la migraña por abuso de medicación

El tratamiento de la migraña por abuso de medicación merece consideraciones especiales. Este trastorno debería ser comprendido como de naturaleza bioconductual, y los pilares del tratamiento deben incluir desintoxicación inicial, profilaxis, apoyo psicológico y entrenamiento del paciente para lograr relajación muscular²⁸.

El primer paso es suspender la medicación cuyo uso es excesivo. Los síntomas de abstinencia y la cefalea de rebote al suspender agentes barbitúricos u opioides pueden requerir la internación. Puede estar indicado un tratamiento "transicional" sintomático, mientras se aguarda que la profilaxis comience a hacer efecto²⁹.

Topiramato y las infiltraciones de toxina onabotulínica A son los únicos medicamentos con demostrada eficacia preventiva, en los estudios disponibles^{6, 13, 15, 23}.

La supresión de la medicación que ha originado el cuadro de abuso, puede hacerse en forma gradual,

mientras se inicia la administración de topiramato como profilaxis en dosis creciente hasta 100 mg/día. Como alternativa puede realizarse la supresión en forma brusca (siempre que no haya riesgo) y mientras se aguarda que un agente profiláctico haga efecto, se administran corticoesteroides y AINEs o triptanes durante 5 o 7 días, hasta que el paciente se encuentre libre de cefalea²⁹. El tratamiento debe mantenerse durante largo plazo para evitar las recaídas.

A nivel global, la migraña representa un trastorno frecuente en la población adulta, con importante repercusión para la sociedad. No obstante, continúa siendo una afección subdiagnosticada y tratada en forma subóptima.

La comprensión de los complejos cambios que tienen lugar en el sistema nervioso central en las personas con MC, ha impulsado la prevención temprana y el intento por revertir los mecanismos fisiopatológicos responsables del dolor crónico.

Topiramato y toxina onabotulínica A son los únicos fármacos con eficacia demostrada científicamente para tratar la migraña crónica, incluso la forma asociada con abuso de medicación.

La necesidad de enfatizar el uso de medicación preventiva se desprende de un estudio en el que se incluyeron 1165 personas con migraña. La respuesta de los encuestados reveló que sólo el 28.3% y el 44.8% de quienes presentaban migraña episódica y crónica, respectivamente, usaban fármacos preventivos. Se torna evidente la necesidad de utilizar agentes con mejor tolerancia y eficacia para aumentar las tasas de cumplimiento¹⁴.

Sería interesante realizar estudios con medicación combinada por ejemplo, topiramato más un betabloqueante, ya que los beneficios del mecanismo de acción de cada agente podrían sumarse para ofrecer a los pacientes mayor alivio del dolor, minimizando además los efectos secundarios al reducir las dosis respectivas.

Agradecimientos: Al equipo de Agencia Médica, por su colaboración con la búsqueda bibliográfica y la revisión del manuscrito en sus aspectos formales.

Conflicto de intereses: La autora recibe honorarios como empleada del laboratorio Janssen Cilag.

Bibliografía

- Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. 2nd edition. *Cephalalgia* 2004; 24: 24-37.
- The International Classification of Headache Disorders (2nd edition - 1st revision). Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society (IHS). Mayo de 2005. En: http://www.ihs-headache.org/frame_non_members.asp; consultado el 28/05/2013.
- Manzoni GC, Bonavita V, Bussone G, Cortelli P, Narbone MC, Cevoli S, et al. Chronic migraine classification: current knowledge and future perspectives. *J Headache Pain* 2011; 12: 585-92.
- Manzoni GC, Torelli P. Epidemiological classification and social impact of chronic headache. *Intern Emerg Med* 2010; 5: S1-S5.
- Olesen J, Steiner TJ. The International classification of headache disorders, 2nd edn (ICHD-II). *JNNP* 2004; 75: 808-11.
- Pascual J. Migraña crónica: tratamiento. *Rev Neurol* 2012; 54(Suppl 2):S31-8.
- Headache Classification Committee. New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. *Cephalalgia* 2006; 26: 742-6.
- Silberstein SD, Olesen J, Bousser M-G, et al. On behalf of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 2nd edition (ICHD-II), revision of criteria for 8.2 Medication-overuse headache. *Cephalalgia* 2005; 25: 460-5.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders. 3rd edition. *Cephalalgia* 2013; 33: 629-808.
- Durham PL, Cady R. Insights into the mechanism of onabotulinumtoxin A in chronic migraine. *Headache* 2011; 51: 1573-7.
- Aurora SK, Kulthia A, Barrodale PM. Mechanism of chronic migraine. *Curr Pain Headache Rep* 2011; 15: 57-63.
- Mathew NT. Pathophysiology of chronic migraine and mode of action of preventive medications. *Headache* 2011; 51(Suppl. 2): 84-92.
- D'Amico D. Pharmacological prophylaxis of chronic migraine: a review of double-blind placebo-controlled trials. *Neurol Sci* 2010; 31: S23-8.
- Blumenfeld AM, Bloudek LM, Becker WJ, et al. Patterns of use and reason for discontinuation of prophylactic medications for episodic migraine and chronic migraine: results from the Second International Burden of Migraine Study (IBMS-II). *Headache* 2013; 53: 644-55.
- Geppetti P, De Cesaris F, Nicoletti P, Benemei S. Chronic headaches and medication overuse. *Intern Emerg Med* 2010; 5: S7-11.
- Atlas of headache disorders and resources in the world 2011. A collaborative project of World Health Organization and Lifting The Burden. En: http://www.who.int/mental_health/management/atlas_headache_disorders/en/index.html; consultado 14/05/2013
- Diez MA, Leston J, Chaná P, Barrientos N. Toxina botulínica en el tratamiento de la migraña. *Revista Neurológica Argentina* 2003; 28: 205-8.
- Arroyo HA. Migraña y otras cefaleas primarias en la infancia y la adolescencia. *Medicina (B Aires)* 2007; 67: 623-30.
- Cosacov R, Lucero C. Prevalencia de migrañas en neurólogos y especialistas en cefaleas argentinos. *Revista Neurológica Argentina* 2005; 30: 8-10.
- Silberstein SD, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E. Evidence-based guideline update: Pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults. *Neurology* 2012; 78: 1337-45.
- Ferrari A, Tiraferi I, Neri L, Sternieri E. Clinical pharmacology of topiramate in migraine prevention. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2011; 7: 1169-81.
- Eikermann-Haerter K, Can A, Ayata C. Pharmacological targeting of spreading depression in migraine. *Expert Rev Neurother* 2012; 12: 297-306.
- Sarchielli P, Granella F, Prudenzano MP, et al. Italian guidelines for primary headaches: 2012 revised version. *J Headache Pain* 2012; 13: S31-70.
- Beithon J, Gallenberg M, Johnson K, et al. Institute for Clinical Systems Improvement. Health Care Guideline Diagnosis and Treatment of Headache Diagnosis and Treatment of Headache. En: <http://bit.ly/Headache0113>.

- Updated January 2013.* ICSI (Institute for Clinical Systems Improvements)
25. Diener H-C, Holle D, Dodick D. Treatment of chronic migraine. *Cur Pain Headache Rep* 2011; 15: 64-9.
 26. Lipton RB, Silberstein S, Dodick D, et al. Topiramate intervention to prevent transformation of episodic migraine: The topiramate INTREPID study. *Cephalalgia* 2011; 31: 18-30.
 27. D'Amico D, Curone M, Tullo V, Proietti Cecchini A, Mea E, Bussone G. Polytherapy for the prophylaxis of chronic migraine: an Italian survey. *Neurol Sci* 2011; 32(Suppl. 1): S185-8.
 28. Grazi L, Bussone G. What future for treatment of chronic migraine with medication overuse? *Neurol Sci* 2011; 32(Suppl. 1): S19-22.
 29. Tepper ST, Tepper DE. Breaking the cycle of medication overuse headache. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2010; 77: 236-42.

56. Some minds are given to an extreme admiration of antiquity, others to an extreme love and appetite for novelty. Not many have the temperament to steer a middle course, not pulling down sound work by the ancients and not despising good contributions by the moderns. The sciences and philosophy have suffered greatly from this, because these attitudes to antiquity and modernity are not judgments but mere enthusiasms. Truth is to be sought not in what people like or enjoy in this or that age, but in the light of nature and experience. The former is variable, the latter is eternal.

56. Algunas mentes se entregan a una extrema admiración de la antigüedad, otras a un extremo amor y apetito por la novedad. No muchos tienen el temperamento para seguir el curso medio, no rebajando el trabajo sólido de los antiguos ni despreciando las buenas contribuciones de los modernos. Las ciencias y la filosofía han sufrido grandemente por ello, porque estas actitudes hacia la antigüedad y la modernidad no son juicios sino meros entusiasmos. La verdad se debe buscar no en aquello que a la gente le gusta o disfruta en esta u otra época, sino a la luz de la naturaleza y la experiencia. La primera es variable, la última es eterna.

Francis Bacon (1561-1626)

Bacon F. The New Organon or: True Directions Concerning the Interpretation of Nature in the version by Jonathan Bennett presented at: www.earlymoderntexts.com; consultado el 5/11/2013. [Esta es una de las varias traducciones del latín original del libro al inglés]