

Dinámica de la migraña

*Publicado en el Boletín de Información Clínica Terapéutica
de la Academia Nacional de Medicina



Xenia

El objetivo de esta revisión, estriba en contribuir a fortalecer el conocimiento diagnóstico-terapéutico con el que cuenta el estudioso dedicado a la medicina de primer contacto proporcionándole, por un lado, los elementos esenciales de la fisiopatología con los que podrá deducir de una manera lógica y progresiva la signo-sintomatología que manifiesta el enfermo migrañoso, consolidando un diagnóstico clínico perfectamente estructurado en concordancia con la realidad del momento; y por otro lado, inducir su pensamiento al descubrimiento de una gama de alternativas terapéuticas, para que con base en la fisiopatología de la enfermedad y tomando en consideración los mecanismos de acción de las posibles intervenciones terapéuticas, pueda planear y proyectar la estrategia ideal y

específica con la que resolverá de una manera efectiva, el problema que aqueja al paciente.

GENERALIDADES

El diagnóstico de migraña se fundamenta exclusivamente en las características clínicas del dolor de cabeza y de los datos asociados, ya que es una alteración primaria del sistema nervioso central (SNC) que se manifiesta en la infancia, la adolescencia o en la vida adulta por episodios de cefalea o de hemicranea pulsátil, recurrente e incapacitante, acompañada de fotofobia y fonofilia, así como de varias combinaciones de signos y síntomas de naturaleza autonómica que van disminuyendo en frecuencia, conforme la edad avanza a partir de la vida adulta, y que se caracteriza por tener una cierta predisposición familiar dada por alteraciones genéticas que repercuten en la estructura y función de los canales iónicos del Ca^{++} , del Na^+ o del K^+ , lo que provoca disminución del flujo sanguíneo cerebral, con la consecuente liberación de distintos neuropéptidos.

Epidemiología

La prevalencia es muy similar entre los países occidentales, en los que hasta un 18% de las mujeres y un 6% de los hombres llegan a presentar, por

Los artículos publicados en el Boletín de Información Clínica Terapéutica son fruto de la labor de los integrantes del Comité, por ello no tienen autoría personal ni referencias bibliográficas.

* Dinámica de la migraña. Boletín de Información Clínica Terapéutica de la Academia Nacional de Medicina. 2010;19(2): 6-8.

lo menos, un episodio de migraña al año; varía de acuerdo con la edad, el sexo, el origen étnico y la condición económica del paciente. Afecta en un 4% a los niños, se incrementa entre las niñas durante la pubertad y alcanza su máxima prevalencia en rededor de la quinta década de la vida, a partir de la cual comienza paulatinamente a disminuir; considerando que es mucho más frecuente en el grupo étnico blanco y en aquellos en los que el ingreso económico es menor.

En el 60 al 80% de los casos sigue un patrón familiar, afectando a varios miembros de la familia y de generaciones subsecuentes.

Tipos de migraña

La migraña fue originalmente clasificada en migraña clásica o neurogénica y en migraña común; sin embargo, la clasificación actual se basa en la presencia o ausencia de aura. De hecho, la migraña con aura ha sido equiparada con la migraña clásica, mientras que el término de migraña común ha caído en desuso. La prevalencia entre migraña con aura y sin aura es de 1:5. Por otro lado, existe otro tipo de migraña denominada hemiplégica familiar, la cual se hereda en forma autosómica dominante y se manifiesta por ataques migrañosos con aura o sin aura, los que pueden acompañarse de episodios de hemiparesia; la alteración se ha localizado en el gen 3 del brazo corto del cromosoma 19 (19p³) y en la región 21-23 del cromosoma 1 (1_q21-23).

Variantes de migraña

Existen diversas variantes del cuadro clínico de migraña que dependen fundamentalmente de las características que expresa y que dominan, por su magnitud e intensidad, la fase aguda de la enfermedad. De entre estas variantes destacan la migraña de choque, que se caracteriza por ser de inicio repentino y de enorme intensidad; la migraña sin aura; la migraña basilar, que se acompaña de ceguera cortical transitoria, parestesias, incoordinación motora y disartria; la migraña oftalmoplégica, que se asocia a debilidad de los músculos extraoculares con parésia frecuentemente del tercer nervio craneal y sin afectación de la pupila, puede además cursar con isquemia y hemorragia retiniana y edema de papila;

la; la migraña hemiplégica, que se asocia a períodos transitorios de parálisis o paresia unilateral. Existen otras variantes, como la migraña postraumática, la migraña de la infancia, la migraña menstrual, la migraña sin dolor de cabeza, la asociada a enfermedad vascular cerebral o a eventos de isquemia cerebral transitoria y la denominada cefalea histamínica, desde luego.

DESCRIPCIÓN DE LAS EXPRESIONES DEL COMPLEJO

El complejo migrañoso tiene 2 fases: la que comprende a los períodos intercríticos, y la fase crítica o aguda de la enfermedad, durante la que se desencadenan todos los signos y síntomas que la caracterizan.

La fase intercrítica es variable y aunque en sus descripciones clásicas se llegó a considerar que los pacientes presentaban una personalidad “migrañosa” en la que se observaba una actitud rígida, tensa, meticulosa y perfeccionista, en realidad no se ha podido establecer una relación directa entre este tipo de personalidad y la prevalencia de migraña. Tampoco se ha encontrado una relación firme con la tensión emocional, el cansancio físico o mental o bien, con epilepsia; aunque, al parecer, en el paciente migrañoso se presenta una tendencia discretamente superior a la de la población general a presentar crisis convulsivas. En concreto, durante la fase intercrítica el paciente se mantiene en condiciones prácticamente normales.

La fase crítica en cambio, cuya duración es también variable, está conformada por un estadio prodromico, un estadio agudo y un estadio resolutivo que puede prolongarse incluso durante días. Los factores que pueden predisponer al desarrollo de la fase crítica de la enfermedad y que se ha demostrado que están directamente relacionados con su fisiopatología son, por un lado, la ingesta de alimentos con un elevado contenido en tiramina (derivado metabólico del aminoácido tirosina) como el chocolate, la vainilla, el plátano, la salsa Ketchup, el vino tinto y el oporto, así como el queso añejo y, por otro lado, estímulos sensitivos de diversa índole capaces de desencadenar disparos neuronales en algunas de las capas de la corteza cerebral, como

sucede con los destellos luminosos intensos y repetitivos, los movimientos bruscos de la cabeza y los cambios repentinos en la presión barométrica.

Estadio prodrómico

Es el que caracteriza a la migraña con aura y se presenta entre el 20 y el 60% de los casos, horas o días antes del estadio agudo, permitiendo predecir al paciente con gran precisión, el inicio de un nuevo ataque. Este estadio genera 2 grupos diferentes de alteraciones que pueden o no seguir uno al otro: 1) alteraciones constitucionales con duración de horas o días y 2) aura, que puede ser de naturaleza sensitiva o motora y presentarse 5 a 20 min o hasta una hora antes del estadio agudo. Aunque las alteraciones constitucionales suelen comenzar a cualquier hora del día, es frecuente que se manifiesten al despertar por la mañana con un complejo de signos y síntomas que abarcan características psicológicas o neurológicas, como cambios en el estado de ánimo, trastornos cognitivos, brotes de hambre o anorexia, somnolencia o bostezos repetitivos que culminan en forma abrupta con el aura.

El aura habitualmente es de naturaleza sensitiva y de ésta, la visual es la más frecuente, la que puede manifestarse como: a) simple con fotopsias (percepción de destellos blancos, plateados o de colores) seguidas de manchas ciegas que crecen o disminuyen en magnitud, con bordes ondulantes que parpadean o bien, seguidas de líneas indefinidas y visión borrosa y titilante uni o bilateral, o b) compleja con teicopsias (*tei*, dios Júpiter que envía los rayos, y *opsis*, visión), espectros de fortificación (almenas ondulantes), metamorfosis, micropsias, macropsias o visión en mosaico. Las alteraciones constitucionales pueden también culminar con queiroauras que se caracterizan por adormecimiento migratorio de las extremidades, cara, labios y lengua o bien, con procesos mucho más complejos como fenómenos de afasia, apraxia y agnosia, alteraciones de la conciencia e incluso delirio.

Estadio agudo

Comienza en el momento en que se atenúa el estadio prodrómico o en el caso de la migraña sin aura, el estadio agudo se inicia con una cefalea habitual-



Eceroni

mente unilateral, lenta y progresiva, frecuentemente en el lado del cuerpo en el que predominó el complejo prodrómico, incrementando su intensidad hasta volverse pulsátil unos minutos o una hora después del brote, obligando al paciente a recostarse y a evitar estímulos luminosos y acústicos que llegan a ser incluso, dolorosos. La cefalea puede ser bilateral o generalizarse en el 40% de los casos y durar entre una y 72 h. Los vasos sanguíneos del cráneo se inflaman, el sentido del olfato se agudiza y el dolor se agrava con los movimientos de la cabeza, acompañándose de náusea y en una tercera parte de los pacientes, de vómito.

Estadio resolutivo

Al atenuarse y desaparecer el dolor de cabeza, el paciente queda exhausto, somnoliento, débil, irritable, con atención dispersa. La piel en general, pero en especial la piel cabelluda, se vuelve hipersensible (alodinia cutánea) y el paciente puede entrar en un estado depresivo que llega a durar varias horas o días.

FENÓMENOS NEUROPATHOLÓGICOS ASOCIADOS AL PROCESO

Opuesto a lo que por muchos años fue aceptado, el dolor de cabeza durante la migraña más que asociarse a un fenómeno vasomotor en el que predomina la vasodilatación, se asocia a una reducción en el flujo sanguíneo cortical que va de un 17 a un 35%. Este fenómeno se disemina a todo lo largo de la corteza a una velocidad de 2 a 3 mm/min y

llega a durar entre 30 min y 6 h, para restablecerse paulatinamente en un flujo de 50 ml/100 gr de tejido cerebral por minuto. Desde un punto de vista fisiopatológico, el proceso se relaciona con un fenómeno de dispersión cortical depresiva (DCD) y desde un punto de vista clínico, con el aura.

Se considera que DCD es el resultado de una actividad descontrolada de la tromboxano-sintetasa, enzima que transforma a las endoperoxidasas G_2 y H_2 en tromboxano A₂ (T_xA_2), prostaglandina cuyo poder biológico vasoconstrictor es el más poderoso del organismo, después de la argininavasopresina u hormona antidiurética y que, además, estimula la síntesis de bradikininas, sustancias que producen vasodilatación e intervienen en la neurotransmisión del dolor. Estas endoperoxidasas, además de producir TxA_2 , se transforman en las prostaglandinas D₂, E₂ e I₂, sustancias que ejercen actividad vasodilatadora. Curiosamente, siendo el flujo sanguíneo cerebral normal de 50 ml/100 gr/min y el índice de consumo de O de 5 ml/100 gr/min, la acción que ejerce el TxA_2 sobre la circulación cerebral sólo alcanza a desencadenar oligoemia, ya que sólo disminuye el flujo hasta 12 ml/100 gr/min sin alterar la perfusión, manteniendo una cierta estabilidad entre los índices de aporte y consumo de O. Ante estas circunstancias, durante la fase de oligoemia la síntesis y liberación de bradikininas produce dolor y, posteriormente, conduce a una fase de hiperemia como resultado de la vasodilatación que provocan. De tal forma que el dolor de cabeza principia cuando el flujo sanguíneo disminuye y se prolonga durante la fase de vasodilatación.

La migraña, de hecho, es el resultado de un proceso de hiperexcitabilidad neuronal con desinhibición cortical, que se presenta durante el fenómeno de DCD. Se trata de una onda de despolarización neuronal provocada por la liberación de ácido glutámico, el que al interactuar con los receptores N-metil-Daspartato dependientes (NMDA) suprime la actividad bioeléctrica avanzando a una velocidad de 2-3 mm/min a todo lo largo de la corteza. Durante este fenómeno, se liberan iones de hidrógeno [H]⁺ y potasio [K]⁺, además de otras sustancias como ácido araquidónico (precursor metabólico de las prostaglandinas), óxido nítrico, péptido intesti-



Archivo

El aura habitualmente es de naturaleza sensitiva y de ésta, la visual es la más frecuente, que puede manifestarse como: a) simple con fotopsias (percepción de destellos blancos, plateados o de colores) seguidas de manchas ciegas que crecen o disminuyen en magnitud, con bordes ondulantes que parpadean o bien, seguidas de líneas indefinidas y visión borrosa y titilante uni o bilateral, o b) compleja con teicopsias (*tei*, dios Júpiter que envía los rayos, y *opsis*, visión), espectros de fortificación (almenas ondulantes), metamorfosis, micropsias, macropsias o visión en mosaico.

nal vasoactivo, sustancia P y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) estimulando a una serie de axones sensitivos de diámetro pequeño, mielínicos y amielínicos que parten de los vasos arteriales cerebrales, de los senos venosos y de la dura madre, para terminar en la rama oftálmica del núcleo del (NE) y la regulación del sistema serotoninérgico. Disminuyen trigémino y en los 2 primeros



Canygrant

Opuesto a lo que por muchos años fue aceptado, el dolor de cabeza durante la migraña más que asociarse a un fenómeno vasomotor en el que predomina la vasodilatación, se asocia a una reducción en el flujo sanguíneo cortical que va de un 17 a un 35%. Este fenómeno se disemina a todo lo largo de la corteza a una velocidad de 2 a 3 mm/min y llega a durar entre 30 min y 6 h, para restablecerse paulatinamente en un flujo de 50 ml/100 gr de tejido cerebral por minuto.

segmentos cervicales, en donde se localiza la porción caudada de este mismo núcleo, transmitiendo estímulos de naturaleza nociceptiva. La liberación de estas sustancias, en su mayoría vasodilatadoras, produce un estado de neuroinflamación aseptica con extravasación de las proteínas plasmáticas, lo que da lugar incluso a la degranulación de los mastocitos y a un proceso de activación plaquetaria incremen-

tando en esta forma la frecuencia de descarga de la vía trigeminal.

En el caso de la migraña hemiplégica familiar, los polimorfismos que se comentaron al inicio de esta descripción, producen alteraciones en la función de los canales iónicos del Ca⁺⁺ por un lado y del Na⁺ y del K⁺ por el otro, sensibilizando al paciente a presentar el fenómeno de DCD, con la consiguiente activación del núcleo del trigémino.

MECANISMOS DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA

En el diseño de toda intervención farmacológica es necesario antes que nada, tomar en consideración la etiología de la enfermedad, aunque si esta se desconoce, se puede intentar controlar la presencia o actividad de los probables factores desencadenantes, en un intento por prevenir el desarrollo de ésta. Una vez dados los primeros pasos y ante el inminente desarrollo del proceso, la planeación y desarrollo de la intervención deben de proyectarse en concordan- cia con las características de los fenómenos neuro- patológicos que desencadenan las manifestaciones clínicas. A continuación, sólo se abordará el funda- miento general con el que se sustenta el uso de los distintos grupos farmacológicos en el tratamiento de la migraña, tanto durante la fase aguda como durante los períodos intercríticos.

FASE AGUDA

Antiinflamatorios no esteroideos

Al bloquear la síntesis de prostaglandinas, específicamente la del TxA₂, se inhibe la producción de bradkininas por un lado, y por el otro, contribuyen a regular y a atenuar la intensidad del edema neu- rovascular.

Triptanos

Sus mecanismos de acción dependen fundamental- mente de su actividad como agonistas de los recepto- res 5-HT_{1B}, _{1D} y _{1F} además de inhibir la liberación del péptido relacionado con el gen de la tirocal- citoina, con lo que se previene la aparición de la alodinia cutánea, o en caso de haberse desencade- nado, la atenúa y llega incluso a desaparecerla.

El tratamiento de la fase aguda se puede iniciar con 30 mg de ketorolaco por vía sublingual, intra-

muscular o intravenosa, secreción de citocinas y la actividad del factor nuclear, repitiendo la misma dosis 6 h más tarde, aun cuando el dolor ya se encuentre controlado. Al mismo tiempo, se puede agregar un triptano como sumitriptan, a una dosis de 100 mg por vía oral en el momento del inicio y 100 mg 120 min más tarde.

PERÍODOS INTERCRÍTICOS

β-bloqueadores

Prolongan significativamente los períodos intercríticos al bloquear la actividad de los receptores β_1 .

Al parecer, su mecanismo de acción también está relacionado con la inhibición en la liberación y síntesis de norepinefrina (NE) y la regulación del sistema serotoninérgico. Disminuyen además, la descarga de las neuronas que rodean al núcleo sensitivo del trigémino y las del sistema visual, por lo que controlan la llegada de información previamente procesada, a la corteza cerebral.

Antidepresivos

Su actividad antimigránea está relacionada no sólo con la recaptura de NE y de serotonina (5-HT) sino con el bloqueo de los receptores 5-HT, muscarínicos (M) e histamínicos (H_1), además de la activación de los receptores α_{2A} frecuencia de descarga de la vía trigeminal. Este complejo proceso culmina con la inhibición de la DCD.

Bloqueadores de los canales iónicos del Ca⁺⁺

Al bloquear la actividad de los canales iónicos voltaggio-dependientes de activación prolongada (L), los neurales (N) y los receptor-dependientes de quisqualato (Q), inhiben la contracción del músculo liso de los vasos sanguíneos cerebrales mejorando el flujo, además de evitar la liberación de ácido glutámico y la activación de los receptores NMDA.

Drogas antiepilépticas

Al parecer su mecanismo de acción depende fundamentalmente del bloqueo de flujos iónicos anormales de Na⁺ a nivel del sistema trigémino-vascular con lo que se logra, también, inhibir el proceso de edema neurovascular. Además, pueden intervenir bloqueando el influjo iónico de Ca⁺⁺.

Antipsicóticos atípicos

Actúan mediante la inhibición selectiva de los receptores 5-HT_{2A,2B} y _{2C}, dopaminérgicos D₁₋₄, muscarínicos M₁₋₅ y α₂.

Orexinas

Corresponden a 2 péptidos, la orexina A o hipocretina, y la orexina B. Ambos péptidos provienen de una preproteína sintetizada en el hipotálamo lateral y posterior. Su mecanismo de acción estriba fundamentalmente en la fosforilación de los canales iónicos del Ca⁺⁺.

Cannabinoides

La araquidonil-etanol-amina o anandamida, es el agonista directo de los receptores de los cannabinoides CB y CB₁, cuya activación produce un efecto antinociceptivo.

Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) I y bloqueadores de los receptores 1 de la angiotensina

Los primeros, actúan promoviendo la degradación de factores proinflamatorios, como la sustancia P y las bradikininas; mientras que los segundos, inhiben el estrés oxidativo.

Antileucotrienos

Fármacos como el montelukast sódico inhiben a los receptores dopaminérgicos D4; mientras que la melatonina, al parecer, disminuye la excitabilidad del sistema trigémino-vascular al inhibir la síntesis de óxido nítrico, la secreción de citocinas y la actividad del factor nuclear α a.

Durante los períodos intercríticos se puede iniciar con un inhibidor de la recaptura de serotonina como escitalopram, a dosis de 5 mg diarios por las noches, en caso de producir somnolencia, o por las mañanas, en caso de que produzca insomnio.

Es importante hacer hincapié en que el paciente, una vez controlado, debe de ser enviado a un especialista en el área, con el objeto de respaldar el diagnóstico y sustentar la terapéutica. Posteriormente, podrá continuar el tratamiento con su médico de cabecera. ●