

4

CEFALEAS

CONCEPTOS ACTUALES

* Rodrigo Isaza Bermúdez.

RESUMEN

Se presenta un esbozo de la fisiopatología del dolor de cabeza, tratando de mostrar las diferentes teorías involucradas en la génesis del dolor, su relación con la serotonina y el descubrimiento de los receptores agonistas y antagonistas que han revolucionado el conocimiento sobre el dolor cefálico. Se revisan también las drogas más utilizadas, su razón de ser y las nuevas drogas en investigación.

Palabras Clave: Serotonina, Red trigeminovascular, Sustancia P, Galanina, Neuropeptido, Migraña, Rafé.

SUMMARY

An update of physiopathogenesis and different hypothesis of the headache is presented. The relationship between serotonin and the discover of agonists and antagonist receptors are reviewed.

The use of the most important drugs for migraine and research drugs are also pointed out.

Key Words: Serotonin, Trigeminovascular net, P substance, Galanin, Neuropeptide, Migraine, Raphe.

* Neurólogo Clínico. Profesor Cátedra de Neurología Universidad de Antioquia y Coordinador cátedra de Neurología Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia S.A..

El dolor de cabeza es tan antiguo como el hombre y sigue siendo un problema frecuente en los países desarrollados en donde los estudios le dan cifras altas de prevalencia que oscilan entre 65% en los hombres y 80% en las mujeres en el grupo de edad comprendido entre los 20 y 30 años. (1).

La cefalea como patología causante de incapacidad laboral sobrepasa en mucha parte a otras enfermedades; se calcula en los Estados Unidos la incapacidad en 5.5 días por 100 personas por año, lo que equivale a 11.572 días en total que se dejan de laborar (1).

Otros estudios como el de Linet y cols encuentran en su comunidad que el 85% de los hombres y 72% de las mujeres no habían consultado al médico por sus dolores de cabeza (1).

Al referirnos a la cefalea en general, señalamos una serie de diagnósticos ya definidos, que quedan englobados en el término "cefalea"; la migraña por ejemplo oscila entre el 2% y el 29% de prevalencia en U.S.A. y cifras semejantes en el Reino Unido (1, 4, 6).

En nuestro medio no hay estudios poblacionales que puedan comparar dicha patología con los países desarrollados, pero es de suponer que las cifras no distan mucho de las de aquellos.

FISIOPATOLOGIA DE LA CEFALEA

Cuando se esbozan muchas etiologías en la génesis de una entidad, es porque no existe la teoría que explique la fenomenología de la misma. La mayoría de los conocimientos actuales sobre la fisiopatología de la cefalea, no excluye los conocimientos previos. La revolución, por así decirlo, comenzó con las publicaciones de Michael Moskowitz, de la Universidad de Harvard (2), dándole una visión totalmente diferente a una misma patología, con eventos comunes para las diferentes formas de presentación de las cefaleas (5). Los conceptos de inflamación estéril en

los vasos sanguíneos y el concepto de la red Trigeminovascular y sus conexiones con las diferentes estructuras dolorosas del encéfalo mediado por neurotransmisores de dolor por medio de fibras específicas y el conocimiento del receptor Serotoninico y la correlación anatomo-fisiológica de la red descrita con centros de tallo cerebral explicando los eventos aparentemente periféricos, le dan a la teoría vascular elementos complementarios, que hacen que la teoría Neurogénica, explicada por Moskowitz, sea la base de la unificación y de la comprensión de la mayoría de los sucesos involucrados en la génesis del dolor de cabeza.

Los estudios de inmunohistoquímica en animales dan información acerca de la inervación dolorosa de la vascularización encefálica, encontrándose que los neurotransmisores como La Sustancia P, la Neurokinina A (NKA), el péptido relacionado con la Calcitonina (CGRP) y la Galanina, son neuropéptidos identificados en los axones sensitivos, que rodean los vasos que hacen parte del polígono de Willis (3).

Los neuropéptidos son sintetizados en las células del Ganglio de Gasser (Trigémino), cuyas neuronas, principalmente los de la división oftálmica, los transportan al plejo de la adventicia formado por fibras no mielinizadas tipo C, cuyos axones contienen en su interior vesículas cargadas de Neuropéptidos, las cuales son vertidas en la pared del vaso por mecanismos dependientes del calcio (2).

La distribución de la red Trigeminovascular en las arterias carótida interna, arterias cerebral anterior y posterior y en el seno cavernoso del mismo lado explican en parte la sintomatología unilaterial de algunas cefaleas; hay Inervación bilateral en la distribución de la arteria cerebral anterior y también se habla de la inervación de la arteria meníngea media por segmentos nerviosos de la primera división del Nervio Trigémino.

La inervación de la fosa posterior (desde la tienda del cerebelo hasta el agujero mag-

no) la hacen las fibras que rodean la arteria basilar, terminando esta red del V par en núcleos del tallo cerebral como núcleo sensorial principal, para oralis y pars interpolaris. Las fibras terminales también se encuentran en el núcleo del tracto solitario, motor dorsal del vago y en la sustancia gris periacueductal (3).

La Inervación descrita tiene como función la regulación del flujo sanguíneo cerebral; se ha observado que durante la fase dolorosa, en algunos pacientes con migraña clásica, existe un incremento en el flujo sanguíneo cerebral y también disminución de dicho flujo durante la fase de Aura (3).

Las variaciones del flujo sanguíneo cerebral en estos episodios son mediados por axones sensoriales perivasculares y no por mecanismos que incluyan reflejos de tallo cerebral como las conexiones parasimpáticas (3).

Teorías recientes comentan la posibilidad de que, en la migraña por ejemplo, se presente como una manifestación de una endotelopatía. Puesto que el endotelio es el mediador de una serie de mecanismos homeostáticos al sintetizar una serie de moléculas entre las cuales merecen mención la Fibronectina, el Heparan sulfato, la Interleukina 1, el activador del plasminógeno y los factores de crecimiento, la Prostaciclina, el Factor relajante derivado del endotelio (óxido nítrico) y la endotelina 1; además se encuentran receptores endoteliales para el ATP, la sustancia P y la Serotonina, los cuales median su dilatación a través de la liberación del factor relajante del Endotelio. Las explicaciones de la teoría sugieren que la célula endotelial comparte muchas de las acciones vasculares incluidas en la fisiopatología de la migraña y se acepta que cada una de las drogas utilizadas bloquean las acciones que contribuyen a perpetuar no sólo el fenómeno Inflamatorio sino el vascular y el neurogénico (16).

Otro de los aspectos importantes en la fisiopatología de las cefaleas es el de los receptores de Neurotransmisores, siendo el más

conocido de todos el Receptor de la Serotonina, en el cual se han estudiado varios de ellos, sus agonistas y sus antagonistas. La serotonina (5 OH Tryptamina) (5-HT) es un vasoconstrictor potente, que tiene varios receptores centrales y periféricos (4).

La utilidad de encontrar varios efectores de un mismo Neurotransmisor, radica en su utilidad clínico-farmacológica. Los estudios sobre la migraña han aportado el descubrimiento de receptores de Serotonina como lo son 5-HT 1A, 5-HT 1D, 5-HT 2, 5-HT 1C y 5-HT 3 quienes actúan como subtipos del receptor.

Uno de los receptores más estudiado es el 5-HT 1A el cual induce la contracción de la arteria basilar en el perro; el agonista selectivo está siendo investigado como un posible agente que interviene en la ansiedad y otros desórdenes neuroquímicos por su acción en los núcleos del Rafé.

Existen una serie de medicamentos y sustancias que se relacionan con el receptor 5-HT 1A, la Dehidroergotamina y el Sumatriptan conocido como GR-43175, quienes tienen una alta afinidad por el receptor, pero por ejemplo los betabloqueadores tienen una afinidad de leve a moderada. Estamos llegando pues a la especificidad farmacológica basados en los estudios de fisiopatología (9).

El receptor 5-HT 1D se encuentra muy ampliamente distribuido en el cerebro humano y se ha identificado un receptor muy parecido a este en la vascularización craneana y posiblemente su acción agonista sería el cierre de las anastomosis arteriovenosas (2,3). Heyck encontró que la saturación de oxígeno en las venas y en las arterias craneales eran iguales, lo que sugería anastomosis arteriovenosas durante la crisis de migraña. Utilizando marcadores radioactivos no se ha logrado demostrar la existencia de anastomosis arteriovenosas que puedan abrirse o cerrarse durante la crisis (15).

El receptor 5-HT₂ ha sido estudiado in vitro. Su acción agonista está caracterizada en la profilaxis de la migraña, mediando la contracción de la musculatura vascular, demostrándose la producción de Prostaciclina y otros productos derivados del ácido Araquidónico en el metabolismo de las células musculares in vitro. Lo que apoya el concepto de la inflamación estéril durante la cafalea es que teóricamente el agonista 5-HT₂ es posible que inhiba el estado inflamatorio mediado por la Serotonina; sin embargo, una vez la respuesta inflamatoria se ha iniciado, la acción del agonista referido tendrá poca acción (11).

El receptor 5-HT_{1C} tiene acciones contrarias al agonista del 5-HT₂ pero faltan más estudios para su caracterización para poderle encontrar utilidad en la profilaxis de la migraña.

El receptor 5-HT₃ se ha estudiado más con sustancias que logran bloquear su acción, entre las que se cuentan la Metoclopramida, conocido antiemético. Otras como MDL 72222, BRL 24924 y el Odansetron poseen efectividad antiemética actuando como antagonista del receptor 5-HT₃.

FARMACOLOGIA EN EL MANEJO DE LAS CEFALEAS

Cuando se desea el control adecuado del dolor de cabeza, es necesario evaluar globalmente al paciente, puesto que existen muchas causas sistémicas que pueden darle origen al dolor cefálico y para algunos autores existen más de 316 causas de dolor de cabeza (13).

El tratamiento farmacológico de la migraña puede ser profiláctico o sintomático (abortivo). Para algunos autores, se debe hacer profilaxis cuando existan más de dos crisis mensuales o en aquellos pacientes en quienes su dolor les interrumpe la vida laboral o familiar con una menor frecuencia (12).

Se considera que existen 5 parámetros para elegir al paciente que debe tener una profilaxis:

1. Más de una crisis por semana.
2. Contraindicaciones médicas para el uso de la terapia abortiva.
3. Falla en la terapia sintomática o abortiva.
4. Crisis que se presentan regularmente o puedan ser previsibles (como la migraña menstrual).
5. Tendencia del paciente al abuso de medicamentos.

DROGAS UTILIZADAS EN EL TRATAMIENTO DE LA CEFALEA

BETABLOQUEADORES

Los Betabloqueadores son reconocidos medicamentos utilizados como profilácticos en el tratamiento de la migraña; sólo el Propranolol está aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) para este fin (12). Pero casi todos ellos son recomendados y se demuestran que son útiles solos o acompañados de otras sustancias (8, 11).

El propranolol controla el 64% usado en una dosis diaria entre 60 a 80 mgs., pero puede usarse a dosis más altas, según la tolerancia del paciente. También se usa el atenolol y el metoprolol con resultados semejantes.

Aunque su mecanismo preciso de acción es desconocido en la migraña, se asume que el bloqueo de los beta receptores del músculo liso vascular previenen la dilatación arteriolar, inhiben además la agregación plaquetaria inducida por las catecolaminas impidiendo su adhesividad y bloqueando la lipólisis y la producción de prostaglandinas. Producen bloqueo postsináptico de recep-

tores serotoninicos y se les reconocen propiedades anestésicas (11, 12, 14).

BLOQUEADORES DE LOS CANALES DEL CALCIO

Son reconocidos como drogas efectivas profilácticas. Su mecanismo de acción radica en el bloqueo de la vasoconstricción arterial, inhiben la liberación de Serotonina plaquetaria y aumentan el flujo sanguíneo cerebral. Son drogas seguras en pacientes con asma o con fenómeno de Raynaud en donde se contraindican los betabloqueadores; los más conocidos son el verapamil, el diltiazem, la nifedipina, la flunarizina, la nicaldipina y la nimodipina. Los efectos colaterales más frecuentes son la depresión, cambios vasomotores, edema de miembros inferiores, mareo, hipotensión ortostática y signos extrapiramidales (temblor, rigidez); estos últimos son más frecuentes con la flunarizina. Se considera que controlan el 80% de las crisis. (11, 12, 13, 14).

ANTIDEPRESIVOS

Los antidepresivos tricíclicos, particularmente a la amitriptilina, la nortriptilina, la doxepina y la fluoxetina se les reconoce como buenos profilácticos en la cefalea no sólo migrañosa sino también tensional.

La amitriptilina tiene acción sobre los receptores serotoninicos y la fluoxetina bloquea la reutilización de la serotonina. Tienen también acción sobre estructuras encefálicas y sobre las catecolaminas a nivel central (11, 12, 13, 14).

El tratamiento crónico con antidepresivos disminuye la densidad y la afinidad del receptor 5 HT-1 y reduce el número de receptores 5HT-2. La amitriptilina tiene propiedades bloqueadoras de canales del calcio (7, 12).

ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

Los antiinflamatorios no esteroides tienen utilidad en la profilaxis de varios tipos de dolor de cabeza. Los más reconocidos son la aspirina, ácido flufenámico, ácido tofenámico, fenoprofén cálcico, naproxen y ketoprofén (12). También se reconocen otros como el meclofenamato sódico, la indometacina, ibuprofén y piroxicam como efectivos (7, 13). Previenen la agregación plaquetaria, la liberación de serotonina, inhiben la inflamación a través de sus efectos sobre la quimiotaxis, la fagocitosis, la liberación de enzimas lisosomales, producción de cininas, activación del complemento y en la formación de prostaglandinas (11, 13).

MISCELANEOS

INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA (ECA).

Son sustancias que parecen ser útiles en la profilaxis de la migraña. El captopril inhibe la Encefalinas, bloqueando la demolición de las morfina naturales, las endorfinas, que se conocen como bloqueadores específicos de la sustancia P. El Captopril usado 50 mgs 3 veces al día ha sido útil; desde luego que la hipotensión es uno de los efectos indeseables del tratamiento.

METISERGIDA

Derivado del ácido Lisérgico, estrechamente relacionado con los derivados del Ergot. Son inhibidores de la vasoconstricción causada por la Serotonina. Su mecanismo de acción es incierto, reduce el dolor causado por la liberación plaquetaria de la Serotonina, mantiene la vasoconstricción tónica de los vasos una vez la acción de la Serotonina ha decaído. Dosis de 2 a 6 mgs. mejoran los

síntomas de la migraña. Los efectos colaterales son ampliamente mencionados, como son las sensaciones displacenteras a nivel abdominal y los calambres musculares y el efecto más temible: la fibrosis peritoneal, cardíaca y pulmonar, que suele ocurrir en el 1% de los casos. Se recomienda la suspensión de la droga al menos 4 semanas cada 6 meses para reducir el riesgo. La acción de la droga es profiláctica de la migraña.

CIPROHEPTADINA

Conocida como un estimulante del apetito, se le utiliza en la profilaxis de la migraña, por su acción similar a la metisergida por su efecto antiserotoninico, conservando acciones antihistaminicas, anticolinergicas y ligeramente depresoras del sistema nervioso central. Se utiliza en niños 4 mgs. cada 8 o cada 12 horas y en los adultos entre 12 y 32 mgs. repartidos en un horario semejante. Los efectos colaterales de sedación, resequedad de las mucosas y la estimulación del apetito con la consiguiente ganancia de peso, no lo hacen tan apetecible.

ACEITE DE PESCADO

El valor de las grasas (Acidos grasos Omega-3) en altas dosis puede inhibir la síntesis de prostaglandinas y reducir la liberación de la Serotonina plaquetaria; sus dosis son muy altas y de poco efecto práctico (15 grms/día).

ESTROGENOS Y ANTAGONISTAS ESTROGENICOS

Son utilizados para el tratamiento de la cefalea asociada al período menstrual pues evitan la caída fisiológica de los estrógenos, lo cual es aceptado como uno de los desencadenantes de la migraña premenstrual. Se ha utilizado Estradiol 1 a 5 mgs. subcutáneo,

por día, durante 7 días, iniciándose dos días antes de la esperada cefalea. Desde luego en aquellas mujeres en quienes la regularidad del ciclo permita anticipación profiláctica.

El Tamoxifen, un conocido antiestrógeno, es útil a dosis de 20 mgs/día. Faltan estudios a este respecto.

AGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE SEROTONINA

Como se comentó en la fisiopatología de la cefalea, se han estudiado agonistas de los receptores de la Serotonina como el agonista de los 5-HT₁, que mejoran el dolor y las náuseas durante el episodio migrañoso. Ha salido a la luz el Sumatriptan producto de la investigación de los receptores mencionados. Antagonizando los receptores 5-HT₂ se bloquea la reutilización de la Serotonina.

DONADORES DE GRUPOS METILO

Son sustancias que actúan como cosubstratos en el metabolismo de la Serotonina y de la Norepinefrina. La S-adenosinmetionina (SAM) es una sustancia donadora de grupos metilo que permite un incremento de la Serotonina a nivel del Sistema Nervioso Central. Como sustancia de investigación tiene importancia, pero de valor terapéutico escaso por ahora por su uso intravenoso, hasta que se disponga de presentaciones orales de los donadores de grupos Metilo (2, 9, 12).

ANTAGONISTAS OPIACEOS

Las pocas comunicaciones sobre este tipo de sustancias son mencionadas para el tratamiento de la cefalea postraumática y en la forma de migraña desencadenada por el mismo proceso. Se comenta la efectividad del Naltrexone, una sustancia relacionada

con el Naloxone, que tiene una larga acción y es de uso oral. El Naloxone también tendría utilidad en las formas severas y refractarias de dolor cefálico postraumático.

ANTICONVULSIVANTES

Publicaciones recientes evocan su uso en la cefalea crónica diaria. Su mecanismo de acción no está muy bien establecido y se recomienda en aquellos pacientes en los cuales el electroencefalograma muestra descargas paroxísticas durante la hiperventilación (13). Se usa el Valproato en los casos de cefalea crónica secundaria al uso de analgésicos y de antimigrañosos (15).

CARBONATO DE LITIO

El litio estabiliza la neurotransmisión serotoninérgica en el Sistema Nervioso Central, principalmente en el Hipocampo del lóbulo temporal. Su acción molecular es de un segundo mensajero actuando a nivel de polifosfolípidos que son un grupo de fosfolípidos de la membrana celular, que liberan dos productos, el diacilglicerol y el trifosfato de inositol, modulando la transmisión sináptica. Se reconoce alguna acción sobre el llamado reloj biológico por su efecto sobre cierta forma de dolor cíclico: la cefalea hipnica (o del sueño), las cefaleas en salvas (cluster headache) y en la migraña cíclica. Se utilizan de 300 a 1.200 mgs. al día (la dosis media oscila entre 600 y 900 mgs. día) pero la regulación de la dosis se consigue midiendo la litemia (15).

REFERENCIAS

1. Ziegler D., Headache. Public Health Problem, *Neurol. Clin.* 1990; 8: 782 - 783.
2. Moskowitz M., The neurobiology of vascular pain. *Ann. Neurol.* 1984; 16:157-168.
3. Moskowitz, M. Basic Mechanism in vascular headache, *Neurol. Clin.* 1990; 8:801-815.
4. D'Andrea G.; Welch K.; Riddle J.; Grunfeld S.; Joseph R. Platelet serotonin metabolism and ultrastructure in migraine. *Arch. Neurol.* 1989; 46: 1187-1189.
5. Doroff R. New headache classification. *Neurol.* 1988; 38: 1138- 1139.
6. Uribe C., Cefalea en la práctica médica. *Ant. Med.* 1975; 25:411-425.
7. Non-migrainous headaches. Editorial. *B.M.J.* 1989; 229: 70-72
8. Hedman, C. Winther, K. Knudsen, J. The difference between non-selective and beta1-selective beta-blockers in their effect on platelet function in migraine patients. *Act. Neurol. Scand.* 1988; 74: 475-478.
9. Doenicke A.; Brand J.; Perrin V. Possible benefit of GR-43175, a novel 5-HT₁-like receptor agonist for the acute treatment of severe migraine. *The Lancet.* 1988; 1309-1311
10. Onofrio B.; Campbell J. Surgical treatment of chronic cluster headache. *May. Clin. Proc.* 1986; 61: 537-544.
11. Kunkel, R. Pharmacologic management of migraine-1985. *The Clev. Clin. Quart.* 1985; 52: 95-101.
12. Solomon, G. Pharmacology and use of headache medications. *Clev. Clin. J. Med.* 1990; 57: 627-35.
13. Saper, J. Chronic headache syndromes. Pain: mechanisms and Syndromes. *Neurol. Clin.* 1989; 7:387-412.
14. Isaza, C. Isaza, G. Fuentes, J. Marulanda. T. Fundamentos de farmacología en terapéutica. Dosquebradas: Postergraph Iix, 1989.
15. Raskin, NH. Headache. *Curr. Neurol.* 1990; 10: 195-219.
16. Appenzeller O. Pathogenesis of migraine. *Med. Clin. N. A.* 1991; 75: 763-789.