

Las nuevas terapias que ya han llegado y las que pueden llegar. Investigación reciente y futura en migraña

J. GARCÍA ALHAMA¹ y M. HUERTA VILLANUEVA²

RESUMEN

El tratamiento de los ataques de migraña se sigue basando en el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y triptanes. La aparición de los triptanes en la década de 1990 fue un gran paso en el tratamiento específico de los ataques, limitado por su efecto vasoconstrictor. Se espera completar el desarrollo en los próximos años de fármacos específicos sin efecto vascular, como los antagonistas del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) y los agonistas selectivos del receptor 5-HT_{1F}. Se han identificado potenciales dianas terapéuticas relacionadas con nuestro mejor conocimiento de la fisiopatología de la migraña, como la sintetasa de óxido nítrico (NO), los receptores de glutamato, la orexina y TPRV1. En el tratamiento preventivo de la migraña crónica la infiltración pericraneal con toxina botulínica tipo A ha supuesto un franco avance. Los estudios de tratamiento preventivo con anticuerpos monoclonales (mAB) contra el receptor del CGRP están resultando prometedores. Se han abierto nuevas líneas de investigación sobre la neuromodulación en migraña con dispositivos de estimulación periférica de nervios occipitales, supraorbitarios o vago y de estimulación central como la estimulación magnética transcraneal (EMT). En los próximos años la neuromodulación deberá delimitar mejor su papel en el tratamiento de la migraña.

Palabras clave: Migraña. Triptanes. Investigación. CGRP. Neuroestimulación. Ensayo clínico aleatorizado.

ABSTRACT

Treatment of migraine attacks is still based on the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and triptans. The appearance of triptans in the 1990s was a big step in the specific treatment of the attacks, but are limited by their vasoconstrictor effects. Development of specific drugs without vascular effects, such as calcitonin gene-related peptide (CGRP) antagonists and selective 5-HT_{1F} receptor agonists is expected to be completed in the coming years. Potential therapeutic targets have been identified because our better understanding of the pathophysiology of migraine, such as nitric oxide synthase, glutamate, orexin and TPRV1 receptors. Pericranial injection of botulinum toxin type A has been a clear advance in the prophylactic treatment of chronic migraine. Preventive treatment studies with monoclonal antibodies against the CGRP receptor are promising. New lines of research on neuromodulation devices in migraine are beginning with peripheral stimulation of occipital, supraorbital or vagus nerves, and central stimulation with transcranial magnetic stimulation. In the coming years, the role of neuromodulation should be better defined in the treatment of migraine. (DOLOR. 2015;30:43-52)

Corresponding author: Mariano Huerta Villanueva, 27957mhv@comb.cat

Key words: Migraine. Triptans. Research. CGRP. Neurostimulation. Randomized clinical trial.

¹Unidad de Cefaleas
Servicio de Neurología
Hospital Universitari de Bellvitge
Hospitalet de Llobregat, Barcelona

²Unidad de Cefaleas
Sección de Neurología
Hospital de Viladecans
Viladecans, Barcelona

Dirección para correspondencia:
Mariano Huerta Villanueva
E-mail: 27957mhv@comb.cat

La migraña es una enfermedad común e invalidante, que afecta al 12% de la población española y ocasiona una importante repercusión económica en relación con el absentismo laboral y la reducción del rendimiento de los pacientes durante los ataques. Sin embargo, se trata de una enfermedad infratratada, y, aunque el 38% de pacientes se beneficiaría del tratamiento preventivo, solo lo recibe el 13%¹.

Este artículo revisa los tratamientos incorporados al arsenal terapéutico en los últimos años y algunos en fase de investigación en relación con diversas dianas terapéuticas.

NUEVOS FÁRMACOS SINTOMÁTICOS PARA EL ATAQUE DE MIGRAÑA

El tratamiento sintomático de los ataques de migraña desde hace años se basa en el uso de AINE y triptanes. En los últimos años se han estudiado las combinaciones de estos y nuevas vías de administrarlos. Aunque también se han investigado nuevos fármacos, como los antagonistas del CGRP o gepantes, no han llegado a comercializarse.

Combinaciones de triptanes y antiinflamatorios no esteroideos

La combinación más estudiada es la de sumatriptán y naproxeno. Varios ensayos clínicos muestran que la combinación es más eficaz que su uso por separado².

Nuevas vías de administración

Se han desarrollado nuevas vías de administración de los tratamientos sintomáticos clásicos, algunas de las cuales ya se están utilizando en EE.UU., pero por diferentes motivos no están disponibles en nuestro país.

Antiinflamatorios no esteroideos

Entre los AINE se han evaluado con éxito diclofenaco potásico en solución oral y ketorolaco 200 µl más lidocaína al 6% en spray nasal. Un ensayo clínico piloto evalúa la eficacia en la migraña de ibuprofeno parenteral en viales de 800 mg, ya aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) y comercializado³.

Ergóticos

Si bien los triptanes son de elección frente a los ergóticos por vía oral, mesilato de dihidroergotamina en aerosol e inhalación oral ha supuesto una alternativa terapéutica interesante, bien tolerada y eficaz en los ataques de migraña moderados y graves⁴.

Triptanes

En España disponemos de comprimidos de sumatriptán, zolmitriptán, rizatriptán, almotriptán, eletriptán, naratriptán y frovatriptán, liotabs de zolmitriptán y rizatriptán, formas intranasales de sumatriptán y zolmitriptán e inyectables subcutáneos de sumatriptán. Sin embargo, se han desarrollado formulaciones más novedosas que aún no han llegado a nuestro país.

En 2009 la FDA aprobó un sencillo método de administración subcutánea de sumatriptán (Sumavel DosePro[®]) mediante una inyección sin aguja pulverizada a presión. Su bioequivalencia es comparable a sumatriptán inyectable, que es la formulación más eficaz por su mayor velocidad de acción. En estudios abiertos hasta el 75% de los pacientes están libres de dolor a las 2 h⁵.

Otra nueva formulación de sumatriptán es Zecuity[®], aprobado por la FDA en 2013, un parche iontoforético que administra sumatriptán transdérmico gracias a un potencial eléctrico que libera el fármaco de manera constante durante 4 h con menos efectos adversos y una eficacia similar a las vías oral y nasal⁶. También está en desarrollo un parche transdérmico iontoforético de almotriptán.

En 2014 la FDA aprobó AVP-825, un preparado de sumatriptán en polvo administrado con el dispositivo Optinose[®] para inhalación oral y nasal simultánea con efecto más rápido y equivalente al subcutáneo, pero mejor tolerado. En un ensayo clínico aleatorizado de fase II la ausencia de dolor a las 2 h fue superior con sumatriptán 10 (54%) y 20 mg (57%) que con placebo (25%) administrados mediante este dispositivo⁷. Un estudio de fase III comparó sumatriptán inhalado por el mecanismo Optinose[®] 22 versus 100 mg oral, mostrándose efectivo, seguro y bien tolerado⁸.

Nuevos fármacos no aprobados

A continuación exponemos algunos de los principales fármacos no aprobados y en estudio para el ataque de migraña (Tabla 1).

Tabla 1. Algunos fármacos para el ataque de migraña actualmente en desarrollo

Grupo	Fármaco	Fase de estudio
Agonistas del receptor 5-HT _{1F}	Lasmiditán	II
Antagonistas del receptor del CGRP	BI 44370 TA	II
	BMS-927711	II
	MK-1602	II
	NXN-188	II
Inhibidores de sintetasa de NO	GW-273629	II
	GW274150	II
	Tezampanel	II
Antagonistas del receptor del glutamato	LY466195	II
	BGG492	II
	SB-705498	II
Antagonista receptor TRPV1	Civamide	I
Antagonista de receptor prostanoides EP4	BGC20-1531	II

Antagonistas del péptido relacionado con el gen de la calcitonina

El CGRP es un péptido derivado del gen que codifica para la calcitonina. Es un potente vasodilatador y está relacionado con la neurotransmisión sensitiva de aferentes trigeminovasculares meníngeas⁹. Su papel es clave en la fisiopatología de la migraña, aumenta durante los ataques¹⁰ y su infusión intravenosa provoca un ataque de migraña sin aura en pacientes migrañosos.

Los antagonistas del CGRP o gepantes llevan años en estudio. Olcegepante fue el primer antagonista del CGRP para uso humano efectivo en estudios de fase II. Sin embargo, su baja biodisponibilidad vía oral limitó su desarrollo¹¹. Telcagepante fue el primer gepante disponible por vía oral y fue eficaz y bien tolerado para el ataque de migraña en seis ensayos clínicos aleatorizados de fase III. En el mayor de ellos, telcagepante 300 mg muestra una eficacia a las 2 h similar a zolmitriptán 5 mg, con menos efectos adversos (37%) que zolmitriptán (51%) y similares a placebo (32%)¹². Comparado con algunos triptanes, su inicio de acción es lento, aunque su efecto es más prolongado, reduciendo la recurrencia del dolor. En un estudio de fase IIa en que los sujetos debían tomar el fármaco durante tres meses¹⁰ y en un estudio de prevención de migraña menstrual se objetivó una elevación de las enzimas hepáticas, lo que condujo a la suspensión de su desarrollo.

MK-3207 resultó más potente que telcagepante¹³, pero en el estudio de fase II los niveles de transaminasas también se elevaron y se truncó su desarrollo. BI 44370 TA y BMS-927711 en un ensayo clínico aleatorizado de fase II también han mostrado eficacia

superior a placebo y similar a los triptanes^{14,15}. Por último, MK-1602 ha completado los ensayos clínicos aleatorizados de fase II sin que se hayan difundido aún los resultados.

En resumen, se espera que los antagonistas del CGRP, sin efecto vasoconstrictor, sean una alternativa terapéutica específica para personas con enfermedad vascular e hipertensión mal controlada, en las que los triptanes están contraindicados, aunque en la actualidad ningún fármaco ha completado su desarrollo.

Agonistas del receptor 5-HT_{1F}

Lasmiditán (COL-144) es un agonista selectivo del receptor 5-HT_{1F} cuya activación bloquea la inflamación neurógena y la expresión de c-fos en el núcleo trigeminal, sin vasoconstricción. Existen dos ensayos clínicos aleatorizados de fase II frente a placebo; uno, intravenoso y otro, vía oral con dosis de 50, 100, 200 y 400 mg, que fueron eficaces, pero con frecuentes efectos adversos (65% con 50 mg, 87% con 400 mg), predominantemente mareo, vértigo y parestias. A partir de 100 mg los efectos fueron de moderados a graves¹⁶. Se trata, pues, de un tratamiento efectivo para el ataque de migraña, sin efecto vasoconstrictor, pero con frecuentes efectos adversos que limitarían su uso en clínica.

Moduladores del receptor TRPV1

El receptor TRPV1 se expresa en neuronas del sistema nervioso central y periférico. Participa en la transmisión, modulación e integración de estímulos

dolorosos y en la detección y regulación de la temperatura. Su activación induce un aumento de CGRP en el sistema trigeminal central y periférico, suponiendo una posible diana terapéutica para la migraña. Existe un aumento de TRPV1 en las paredes arteriales craneales de los pacientes con migraña crónica¹⁷.

SB-705498 es un antagonista del receptor TRPV1 que ha completado un ensayo clínico aleatorizado de fase II como tratamiento para el ataque de migraña. Civamide es un agonista del receptor TRPV1 y bloqueante de canales del calcio que estimula el aumento de neuropéptidos excitatorios como CGRP y sustancia P, llevando a su depleción en las fibras nociceptivas C y, por lo tanto, a la supresión de su actividad (desensibilización). Este fármaco en forma de solución nasal, efectivo en la cefalea en racimos (*cluster*), también se ha estudiado como tratamiento del ataque de migraña en un ensayo clínico aleatorizado y ha conseguido un alivio del dolor a las 2 h del 55,6% y a las 4 h del 72,7%, sin efectos sistémicos, pero con lagrimeo y sensación urente nasal¹⁸.

Inhibidores de la sintetasa de óxido nítrico

La nitroglicerina, un precursor del NO, en voluntarios sanos induce cefalea y en pacientes con migraña desencadena un ataque. El NO se produce a través de la sintetasa de NO, induce vasodilatación y puede actuar como mensajero intracelular aumentando el CGRP¹⁹.

L-NMMA, un inhibidor no selectivo de la sintetasa de NO, reducía el dolor, pero presentaba una tendencia a la vasoconstricción que limitó su desarrollo. NXN-188 presenta una actividad dual, inhibidor de la isoforma neuronal de la sintetasa de NO y agonista para el receptor 5HT1B/D. Un ensayo clínico aleatorizado de fase II para el tratamiento agudo de la migraña mostró una respuesta favorable para ausencia de dolor a la hora²⁰ y otro no ha difundido aún sus resultados. Parece capaz de detener el ataque en la fase de aura. Otros inhibidores de la sintetasa de NO en fase II son GW-273629, que se ha mostrado ineficaz, y GW274150 (aún no disponemos de resultados).

Otros fármacos en desarrollo

Se espera el desarrollo de fármacos antagonistas del receptor tipo 1 (PAC1) del polipéptido activador de la adenilato ciclasa pituitaria 38 (PACAP) cuya infusión intravenosa provoca ataques de migraña en pacientes migrañosos²¹.

Entre los antagonistas de los receptores del glutamato se ha utilizado la ketamina, antagonista del receptor de NMDA, que abortó el ataque de migraña en 5 de 11 pacientes con migraña hemipléjica familiar (MHF)²². Tezampanel, antagonista del receptor de AMPA y kainato, también ha mostrado en estudios preliminares su eficacia en el tratamiento agudo de la migraña²³. Están en desarrollo NGX426, profármaco de tezampanel, LY466195, antagonista del receptor de kainato, y BGG492, antagonista del receptor de AMPA.

Tonabersat es un fármaco *multi-target*, modulador de *gap-junction*, que inhibe la depresión cortical propagada (DCP), probable sustrato del aura migrañosa. Dos ensayos clínicos aleatorizados en el ataque de migraña han resultado negativos²⁴.

Lanepitant, RPR100893-201 y agrepitant (L-754030), antagonistas del receptor NK-1, no han sido efectivos para el tratamiento agudo, lo cual sugiere que la sustancia P no es relevante en la fisiopatología de la migraña¹⁰.

NUEVOS FÁRMACOS PREVENTIVOS DE LA MIGRAÑA

Toxina botulínica tipo A (Botox®)

La toxina botulínica se sintetiza por la bacteria *Clostridium botulinum*. Actúa sobre el complejo proteico SNARE implicado en la exocitosis de las vesículas de neurotransmisores. La cadena ligera de la toxina realiza una acción proteolítica sobre SNAP 25 de dicho complejo y bloquea el proceso de exocitosis que libera los neurotransmisores en la terminal neuronal. En el caso del dolor neuropático y de la migraña, inhibe la liberación de mediadores nociceptivos como CGRP, glutamato y sustancia P, inhibiendo la inflamación neurogénica y, en consecuencia, la sensibilización periférica de fibras nociceptivas y quizás indirectamente la sensibilización central^{25,26}.

Desde hace algunos años se aplica la infiltración pericraneal con onabotulinumtoxinA (OnabotA, Botox®) para el tratamiento de la migraña, inicialmente de forma limitada al uso compasivo, a dosis variables en diferentes puntos. Diversos ensayos clínicos con OnabotA en diversas cefaleas obtuvieron resultados contradictorios sobre su eficacia, explicables por su heterogeneidad y por utilizar diferentes protocolos de infiltración. Finalmente, el ensayo

Tabla 2. Algunos fármacos para la prevención de la migraña actualmente en desarrollo

Grupo	Fármaco	Estado
Antagonistas de receptores de orexina	MK-6096	Fase II
Modulación actividad células gliales	Ibudilast	Fase I
Bloqueante de <i>gap junction</i>	Tonabersat	Fase II
mAB contra el receptor del CGRP	LY2951742	Fase II
	ALD403	Fase I
	AMG 334	Fase II
	LBR-101	Fase II
Antagonistas del receptor de NMDA del glutamato	Memantina	Fase II
Activador del receptor pituitario PAC1 de la adenilato ciclasa	PACAP-38	Fase I
Inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina	Duloxetina	Fase IV
	Milnaciprán	Fase II
Inhibidor de la recaptación de noradrenalina y antagonista de los receptores de histamina H1, muscarínicos de Ach y receptores 5HT2A de serotonina	Ciclobenzaprina	Fase III
Inhibidor de los canales de voltaje dependientes de Na ⁺ y Ca ²⁺ tipo T y anhidrasa carbónica	Zonisamida	Fase II
Antiepilépticos. Mecanismo desconocido	Lacosamida	Fase II
	Acetato de eslicarbacepina	Fase III
	Levetiracetam	Fase II
	Pregabalina	Fase III
Análogo GABA, mecanismo desconocido	Gabapentina enacarbil	Fase II
Antagonista del glutamato	Perampanel	Fase II

PREEMPT (*Phase III Research Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy*) demostró la eficacia y seguridad de este tratamiento en pacientes con migraña crónica definiendo un protocolo de infiltración pericraneal de OnabotA basado en la experiencia recopilada en los estudios previos. Se utilizaron dosis de entre 155 y 195 U, y se estableció una metodología de infiltración sobre unos puntos concretos. En la actualidad, el tratamiento con Botox® está aprobado e indicado como tratamiento preventivo de la migraña crónica utilizando la metodología PREEMPT a dosis de al menos 150 U^{27,28}.

Fármacos no aprobados

La tabla 2 muestra algunos de los principales fármacos preventivos no aprobados en estudio para la migraña.

Anticuerpos monoclonales anti péptido relacionado con el gen de la calcitonina

Los mAB son altamente específicos para un antígeno concreto y típicamente tienen vidas medias largas; por ello, los mAB anti-CGRP se han planteado como una opción para el tratamiento preventivo de la migraña. En la actualidad, están en fase de desarrollo varios de ellos.

LY2951742 es un mAB humanizado contra CGRP, con estudios de fase I y II completos. En el estudio de fase II se comparó el efecto de 150 mg administrados por vía subcutánea cada dos semanas durante 12 semanas versus placebo en pacientes con migraña episódica frecuente, y los resultados preliminares sugieren un efecto preventivo beneficioso²⁹.

ALD403 es otro mAB humanizado contra CGRP. Un ensayo de fase Ib ha testado su tolerabilidad, farmacocinética y eficacia en la prevención de la migraña episódica frecuente. Los resultados muestran que una dosis intravenosa única de ALD403 1.000 mg es efectiva y bien tolerada reduciendo los días de migraña más del 50% en el 60% de casos versus 33% con placebo. Un ensayo clínico aleatorizado fase II exploratorio frente a placebo a confirmado su seguridad y ofrecido evidencia preliminar de su eficacia frente a placebo en pacientes con alta frecuencia mensual de ataques³⁰.

AMG 334 tiene como diana el receptor del CGRP. Se han completado dos estudios de fase Ib para evaluar la tolerabilidad y el perfil farmacocinético en administraciones subcutánea e intravenosa, y están en marcha dos estudios de fase II para valorar su eficacia y tolerabilidad en la prevención de la migraña episódica y la crónica³¹.

Por último, el mAB LBR-101 actúa bloqueando la unión del CGRP a su receptor, y fue creado para la prevención de la migraña crónica. Los estudios de fase I sugieren que es un fármaco seguro y bien tolerado por vía subcutánea e intravenosa. Su efecto prolongado de inhibición del CGRP no ha mostrado cambios en los parámetros hemodinámicos ni electrocardiográficos en modelos animales a dosis altas ni en humanos en edades de riesgo vascular. Actualmente están en marcha dos ensayos clínicos aleatorizados de fase II para comparar la eficacia y tolerabilidad de la administración subcutánea de LBR-101 en pacientes con migraña episódica de alta frecuencia y en migraña crónica, respectivamente. Su vida media de 44-48 días hace posible su administración mensual³².

Otros fármacos y dianas terapéuticas

Filorexant (MK-6096) es un antagonista selectivo de los receptores de orexina A y B que se ha ensayado como profilaxis de la migraña sin éxito.

Ibudilast, un supresor de la activación de las células gliales con efecto también antiinflamatorio, ha iniciado estudios como preventivo de migraña crónica y cefalea con abuso de medicación³³.

Entre los moduladores de receptores del glutamato, la memantina ha disminuido la frecuencia de ataques en dos estudios³⁴ y, respecto a los moduladores alostéricos del receptor metabotrópico de glutamato ADX10059 y LY2300559, se han interrumpido los estudios de fase II por posible hepatotoxicidad.

Tonabersat, fármaco *multi-target*, modulador de *gap junction* que inhibe la DCP, también se ha ensayado como preventivo, y en un ensayo clínico aleatorizado redujo los episodios de migraña con aura hasta en el 71%³⁵.

Los moduladores prostanoides también se han evaluado. En un modelo humano de cefalea tras la infusión de PGE₂, un antagonista selectivo del receptor EP₄, BGC20-1531, no evitó la cefalea, pero se planea un ensayo clínico aleatorizado de fase II. Otro ensayo clínico aleatorizado evaluó ketoprofeno tópico en gel aplicado en las encías una vez al día durante tres meses, pero aún no disponemos de los resultados.

De la implicación de diversos canales iónicos en la MHF se concluye que algunos canales de K⁺ tienen un papel en la migraña. El antagonismo de algunas de sus isoformas podría ser una diana terapéutica.

Por último, los agonistas de la melatonina como ramelteón (TAK375) se han considerado potenciales

Tabla 3. Técnicas de neuroestimulación en migraña

Periférica	
Percutánea	– Electroestimulación supraorbitaria percutánea – Electroestimulación vagal percutánea
Invasiva	– Estimulación bilateral de los nervios occipitales mayores – Estimulación de los nervios supra e infraorbitario – Estimulación intermitente del ganglio esfenopalatino
Central	
Percutánea	– Estimulación magnética transcraneal de pulso único – Estimulación magnética transcraneal repetitiva de alta frecuencia – Estimulación eléctrica transcraneal directa
Invasiva	– Estimulación cervical medular alta

tratamientos preventivos. La agomelatina, agonista de los receptores de melatonina MT₁ y MT₂ y antagonista de los receptores serotoninérgicos 5HT_{2c}, que se usa para el tratamiento de episodios de depresión mayor, se ha utilizado en algunos pacientes con éxito³⁶.

TRATAMIENTOS NO FARMACOLÓGICOS PARA LA MIGRAÑA

En los últimos años se han desarrollado varias alternativas no farmacológicas para el tratamiento de la migraña con mala tolerancia o respuesta a los tratamientos farmacológicos convencionales. En los pacientes con migraña crónica refractaria se han ensayado alternativas de neuromodulación con estimulación eléctrica y magnética, central y periférica, superficial e invasiva. La *European Neurological Society* recomienda siempre evaluar inicialmente las alternativas menos invasivas y reversibles³⁷. La tabla 3 muestra las diferentes técnicas de neuroestimulación ensayadas en migraña y la tabla 4 en migraña y cefaleas trigémico autonómicas como tratamientos agudos y preventivos.

Neuromodulación no farmacológica

Bloqueos anestésicos

Las infiltraciones bilaterales del nervio occipital mayor con anestésicos locales han mostrado en varios estudios, en su mayoría abiertos, eficacia en el tratamiento del ataque de migraña y un efecto preventivo atribuido a un efecto modulador de las aferencias del núcleo

Tabla 4. Neuroestimulación en migraña y cefaleas trigeminoautonómicas

Tratamiento	Cefalea	Tipo de tratamiento
Invasivo		
Estimulación cerebral profunda hipotalámica posterior	Cefaleas trigeminoautonómicas	Profilaxis y agudo
Estimulación del ganglio esfenopalatino	Cefalea en racimos crónica y migraña crónica	Profilaxis y agudo
Estimulación eléctrica medular cervical alta	Cefalea en racimos y migraña crónica	Profilaxis
Estimulación bilateral de los nervios occipitales mayores	Migraña crónica y cefaleas trigeminoautonómicas	Profilaxis
No invasivo		
Estimulación magnética transcraneal		
– Pulso único	Migraña con aura y sin aura	Agudo
– Repetitivo a alta frecuencia	Migraña crónica	Profilaxis
– Repetitivo a baja frecuencia	Migraña con aura y sin aura	Profilaxis
Estimulación eléctrica transcraneal directa		
– Sin mención de polaridad	Migraña crónica	Agudo
– Catódica	Migraña con y sin aura	Profilaxis
– Anódica	Migraña crónica	Profilaxis
Estimulación de nervios periféricos		
– Estimulación percutánea del nervio supraorbitario	Migraña crónica y cefalea en racimos crónica	Agudo y profilaxis
– Estimulación del nervio vago	Migraña episódica y crónica	Profilaxis
	Cefalea en racimos crónica	
– Estimulación nervio auriculotemporal	Migraña crónica	Profilaxis

caudal del trigémino (NCT). Ashkenazi, et al. mostraron que la combinación de corticoides de vida media larga con anestésico local no conseguía mayor eficacia, por lo que no se recomienda su asociación para la migraña³⁸. La mayoría de pacientes notan un alivio, no solo del dolor, sino también de la alodinia y la fotofobia, que se atribuye al efecto neuromodulador³⁹. Se han obtenido resultados en profilaxis similares con infiltraciones del nervio supraorbitario e infraorbitario. Un único ensayo clínico aleatorizado doble ciego controlado con infiltraciones de suero fisiológico como placebo no mostró, en cambio, diferencias significativas en un grupo de migrañas de baja frecuencia⁴⁰.

Neuroestimulación

NEUROESTIMULACIÓN PERIFÉRICA NO INVASIVA

En los últimos años se han desarrollado varios dispositivos de estimulación eléctrica cutánea de nervios periféricos craneales como tratamiento de la migraña.

Electroestimulación supraorbitaria percutánea

Un estudio reciente evalúa el dispositivo de electroestimulación supraorbital percutánea (Cefaly®) para el tratamiento preventivo de la migraña. En un ensayo

clínico aleatorizado frente a placebo, a 67 pacientes se les aplicaron 20 min de estimulación diaria durante tres meses, mostrando una reducción mayor del 50% de los días de migraña mensuales del 38,1 versus 12,1% del placebo⁴¹.

Electroestimulación vagal percutánea

Se ha desarrollado un estimulador no invasivo del nervio vago. Se había reportado mejoría de la migraña en pacientes portadores de un estimulador del nervio vago para el tratamiento de la epilepsia. Se cree que la activación vagal induciría una liberación de neurotransmisores inhibidores, una reducción de glutamato y quizás la inhibición del NCT.

El dispositivo de estimulación vagal transcutánea electroCore® estimula el nervio vago, aplicando dos estímulos de 90 s separados 15 min. Los estudios iniciales muestran eficacia para el tratamiento de las crisis de migraña leves. Se ha comunicado su uso en pacientes con migraña crónica y cefalea por abuso de medicación (con desaparición del dolor en el 33% de los ataques y un alivio en el 50%) y en migraña sin aura episódica (ausencia de dolor en menos de 30 min en el 44,8%), con buena tolerancia en ambos⁴². También se ha estudiado como tratamiento preventivo de la migraña crónica, con resultados aún no comunicados.

NEUROESTIMULACIÓN PERIFÉRICA INVASIVA

Estimulación bilateral de nervios occipitales mayores

La estimulación bilateral de los nervios occipitales mayores (NB-NOM) era una de las técnicas más prometedoras para el tratamiento de la migraña crónica refractaria. Los estudios iniciales sugerían beneficio, pero los ensayos clínicos aleatorizados más recientes muestran resultados contradictorios. En el estudio ONSTIM, con 44 pacientes, el 39% redujeron como mínimo un 50% los días de migraña o la intensidad de la cefalea. En otro ensayo clínico aleatorizado llamado PRISM, con 125 pacientes, no se encontraron diferencias con el grupo no tratado. Recientemente, otro estudio con 105 pacientes en el grupo activo y 52 en el grupo no estimulado fracasó en la variable principal, que era la disminución como mínimo del 50% de días de migraña, aunque sí encontró diferencias significativas en la reducción del número de días con cefalea^{43,44}. En ocasiones se ha combinado NB-NOM con estimulación de nervios supra e infraorbitarios.

En cualquier caso, aunque la implantación de estimuladores occipitales muestra cierta eficacia, existe una alta tasa de complicaciones (infecciones y migración de electrodos, etc.) que limitan por ahora su aplicación práctica.

Estimulación intermitente del ganglio esfénopalatino

El ganglio esfénopalatino (GEFP) está implicado en la cefalea en racimos (*cluster*). Recientemente, se ha creado un neuroestimulador implantable para estimular el GEFP a demanda del paciente que ha mostrado buenos resultados en dicha cefalea. Se cree que en los ataques de migraña el GEFP podría mediar la activación del sistema trigeminovasclar y el reflejo trigeminal parasimpático, y, por ello, se ha planteado que la estimulación eléctrica del GEFP pudiera ser beneficiosa en el tratamiento agudo de las migrañas refractarias. El dispositivo se implanta a través de la cavidad bucal y la estimulación se aplica gracias a un control externo que utiliza el paciente al principio del ataque^{45,46}. Actualmente se está realizando un estudio para evaluar su seguridad y eficacia en el tratamiento de la migraña crónica y episódica de alta frecuencia.

NEUROESTIMULACIÓN CENTRAL

Estimulación magnética transcraneal

La EMT es una forma no invasiva de modular la excitabilidad cortical. En estudios en animales la EMT

de pulso único inhibe la propagación de la depresión cortical, considerada el sustrato biológico de la migraña con aura. En humanos, dos pulsos únicos de EMT separados 30 s sobre el córtex occipital, tras el inicio del aura y antes de 60 min, son eficaces, quedando libres de dolor a las 2 h un 39% de pacientes versus 22% con placebo⁴⁷.

La estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr) es un tratamiento emergente que puede potenciar la actividad de estructuras corticales involucradas en el control del dolor a frecuencias de 10 Hz o bien reducir la excitabilidad cortical a 1 Hz. Dichos cambios pueden mantenerse en el tiempo, con el potencial efecto preventivo en migraña. El alivio inducido por la EMTr puede atribuirse a cambios sostenidos en la excitabilidad neuronal y a la modulación de varios neurotransmisores, como la endorfina B, con niveles plasmáticos bajos en migraña que aumentan tras EMT de alta frecuencia⁴⁸.

La EMTr de baja frecuencia se ha demostrado ineficaz. La EMTr de alta frecuencia ha obtenido resultados contradictorios en varios estudios en migraña crónica. Los resultados tan dispares se atribuyen al empleo en diferentes tipos de migraña y a las diferentes características de la estimulación en cuanto a frecuencia, intensidad, número de pulsos, número de sesiones, lugar de estimulación y tipo de dispositivo utilizado^{45,49}. Mientras se dilucida su eficacia y los parámetros de estimulación más efectivos, en Gran Bretaña ya está disponible un dispositivo de EMTr portátil que los pacientes utilizan en su domicilio.

Estimulación eléctrica transcraneal directa

La estimulación eléctrica transcraneal directa (EETD) es otra forma no invasiva de estimulación, que aplica corrientes débiles directas para cambiar el potencial de reposo de membrana. En un ensayo clínico aleatorizado se aplicó un estímulo de 1 mA durante 15 min sobre el córtex visual tres veces por semana durante seis semanas, reduciendo significativamente la intensidad del dolor respecto al grupo no estimulado⁴⁵. Se ha ensayado su uso como tratamiento agudo y preventivo en migraña episódica y crónica.

Estimulación cervical medular alta

La estimulación de la médula espinal a nivel cervical alto ha sido probada para el tratamiento del dolor

crónico craneal y facial. En un estudio retrospectivo con 17 pacientes implantados que padecían migraña crónica refractaria a otros tratamientos se observó una mejoría del dolor y de la calidad de vida⁵⁰.

Otras terapias no farmacológicas

Finalmente, se han investigado otras terapias no farmacológicas. En un ensayo clínico con 66 pacientes la acupuntura mostró más eficacia que topiramato y una mejor tolerabilidad. Existen estudios con terapia craneosacra, fisioterapia, quiropraxia y masajes que han llegado a equiparar su eficacia con propranolol y topiramato, pero su metodología es discutible. Otras investigaciones han evaluado terapias psicológicas como entrenamiento conductual, rediseño del estilo de vida, ejercicio físico aeróbico y técnicas para modular los factores precipitantes⁴.

CONCLUSIONES

En los últimos años la investigación de nuevos tratamientos de los ataques de migraña ha sido infructuosa. Se espera que las novedades en el conocimiento de la fisiopatología abran nuevas puertas terapéuticas. Las nuevas combinaciones de fármacos y nuevas vías de administración, especialmente de triptanes, no han llegado a nuestro país.

En el tratamiento preventivo el cambio más importante ha sido la infiltración pericraneal de toxina botulínica en la migraña crónica. Tras el aparente fracaso de los antagonistas del CGRP, los gepantes, se espera la aparición de los anticuerpos anti-CGRP que pueden modificar la profilaxis de la migraña. Últimamente hemos asistido al desarrollo de diferentes estrategias y dispositivos de neuromodulación, percutáneos e invasivos, pero las conclusiones de los estudios desarrollados hasta ahora se ven limitadas por la dificultad para validar el ciego. En los próximos años deberá delimitarse cuál es su papel definitivo en el tratamiento de la migraña con nuevos y mejores estudios.

BIBLIOGRAFÍA

- Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, et al. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*. 2007;68(5):343-9.
- Landy S, White J, Lener SE, McDonald SA. Fixed-dose Sumatriptan/ Naproxen Sodium Compared with each Monotherapy Utilizing the Novel Composite Endpoint of Sustained Pain-free/no Adverse Events. *Ther Adv Neurol Disord*. 2009;2(3):135-41.
- Belvis R, Mas N, Aceituno A. Migraine attack treatment: a tailor-made suit, not one size fits all. *Recent Pats CNS Drug Discov*. 2014; 9(1):26-40.
- Belvis R. Investigación terapéutica en migraña: y sin embargo, se mueve. *Kranion*. 2013;10(1):4-14.
- Rothrock JF, Cady RK, Aurora SK, et al. Needle-free subcutaneous sumatriptan for triptan users requiring a change in migraine therapy: efficacy and impact on patient-rated functionality, satisfaction, and confidence. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(11):2185-91.
- Vikelis M, Mitsikostas DD, Rapoport AM. Sumatriptan transdermal iontophoretic patch (NP101-Zelrix™): review of pharmacology, clinical efficacy, and safety in the acute treatment of migraine. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2012;8:429-34.
- Djupesland PG, Docekal P; Czech Migraine Investigators Group. Intranasal sumatriptan powder delivered by a novel breath-actuated bi-directional device for the acute treatment of migraine: A randomised, placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 2010;30(8):933-42.
- Cady R, Messina J, Carothers J, Mahmoud R. Efficacy and Safety of AVP-825, a Novel Breath-Powered™ Powder Sumatriptan Intranasal Treatment, for Acute Migraine. *Neurology* April 8, 2014 vol. 82 no. 10 Supplement P7.203
- Bigal ME, Walter S, Rapoport AM. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) and migraine current understanding and state of development. *Headache*. 2013;53(8):1230-44.
- Silberstein SD. Emerging Target-Based Paradigms to Prevent and Treat Migraine. *Clin Pharmacol Ther*. 2013;93(1):78-85.
- Olesen J, Diener HC, Husstedt IW, et al. Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine. *N Engl J Med*. 2004;350(11):1104-10.
- Ho TW, Ferrari MD, Dodick DW, et al. Efficacy and tolerability of MK-0974 (telcagepant), a new oral antagonist of calcitonin gene-related peptide receptor, compared with zolmitriptan for acute migraine: a randomised, placebo-controlled, parallel-treatment trial. *Lancet*. 2008;372(9656):2115-23.
- Hewitt DJ, Aurora SK, Dodick DW, et al. Randomized controlled trial of the CGRP receptor antagonist MK-3207 in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia*. 2011;31(6):712-22.
- Diener HC, Barbanti P, Dahlöf C, Reuter U, Habeck J, Podhorna J. BI 44370 TA, an oral CGRP antagonist for the treatment of acute migraine attacks: results from a phase II study. *Cephalalgia*. 2011;31(5):573-84.
- Marcus R, Goadsby PJ, Dodick D, Stock D, Manos G, Fischer TZ. BMS-927711 for the acute treatment of migraine: a double-blind, randomized, placebo controlled, dose-ranging trial. *Cephalalgia*. 2014;34(2):114-25.
- Färkkilä M, Diener HC, Géraud G, et al. Efficacy and tolerability of lasmiditan, an oral 5-HT_{1F} receptor agonist, for the acute treatment of migraine: a phase 2 randomised, placebo-controlled, parallel-group, dose-ranging study. *Lancet Neurol*. 2012;11(5):405-13.
- Vollbracht S, Rapoport AM. New treatments for headache. *Neurol Sci*. 2014;35(Suppl 1):S89-97.
- Diamond S, Freitag F, Phillips SB, Bernstein JE, Saper JR. Intranasal civamide for the acute treatment of migraine headache. *Cephalalgia*. 2000;20:597-602.
- Thomsen LL, Kruuse C, Iversen HK, Olesen J. A nitric oxide donor (nitroglycerin) triggers genuine migraine attacks. *Eur Neurol*. 1994; 1(1):73-80.
- Nagy AJ, Rapoport AM. Update on future headache treatments. *Neurol Sci*. 2013;34 (Suppl 1):S101-8.
- Amin FM, Hougaard A, Schytz HW, et al. Investigation of the pathophysiological mechanisms of migraine attacks induced by pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide-38. *Brain*. 2014;137(Pt 3): 779-94.
- Kaube H, Herzog J, Käufer T, Dichgans M, Diener HC. Aura in some patients with familial hemiplegic migraine can be stopped by intranasal ketamine. *Neurology*. 2000;55(1):139-41.
- Sang CN, Ramadan NM, Wallihan RG, et al. LY293558, a novel AMPA/GluR5 antagonist, is efficacious and well-tolerated in acute migraine. *Cephalalgia*. 2004;24(7):596-602.
- Silberstein SD. Tonabersat, a gap-junction modulator: efficacy and safety in two randomized, placebo-controlled, dose-ranging studies of acute migraine. *Cephalalgia*. 2009;29 Suppl 2:17-27.
- Aoki KR. Review of a proposed mechanism for the antinociceptive action of botulinum toxin type A. *Neurotoxicology*. 2005;26(5): 785-93.
- Cui M, Khanijou S, Rubino J, Aoki KR. Subcutaneous administration of botulinum toxin A reduces formalin-induced pain. *Pain*. 2004; 107(1-2):125-33.

27. Dodick DW. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache*. 2010;50(6):921-36.
28. Aurora SK, Dodick DW, Diener HC, et al. OnabotulinumtoxinA for chronic migraine: efficacy, safety, and tolerability in patients who received all five treatment cycles in the PREEMPT clinical program. *Acta Neurol Scand*. 2014;129(1):61-70.
29. Dodick DW, Goadsby PJ, Spierings EL, Scherer JC, Sweeney SP, Grayzel DS. Safety and efficacy of LY2951742, a monoclonal antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of migraine: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol*. 2014;13(9):885-92.
30. Dodick DW, Goadsby PJ, Silberstein SD, et al. Safety and efficacy of ALD403, an antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of frequent episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, exploratory phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2014, Published Online October 6, 2014 [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70209-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70209-1).
31. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of AMG 334 in Chronic Migraine Prevention. NCT02066415. [Internet] Consultado el 14 de octubre de 2014. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/>.
32. Bigal ME, Walter S, Bronson M, Alibhoy A, Escandon R. Cardiovascular and hemodynamic parameters in women following prolonged CGRP inhibition using LBR-101, a monoclonal antibody against CGRP. *Cephalalgia*. 2014;34(12):968-76.
33. Ibudilat in the Treatment of Patients With Chronic Migraine. NCT01389193. [Internet] Consultado el 14 de octubre de 2014. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/>.
34. Huang L. Memantine for the Prevention of Primary Headache Disorders. *Ann Pharmacother*. 2014;48(11):1507-11.
35. Hauge AW, Asghar MS, Schytz HW, Christensen K, Olesen J. Effects of tonabersat on migraine with aura: a randomised, double-blind, placebo-controlled crossover study. *Lancet Neurol*. 2009;8(8):718-23.
36. Guglielmo R, Martinotti G, Di Giannantonio M, Janiri L. A possible new option for migraine management: agomelatine. *Clin Neuropharmacol*. 2013;36(2):65-7.
37. Martelletti P, Jensen RH, Antal A, et al. Neuromodulation of chronic headaches: position statement from the European Headache Federation. *J Headache Pain*. 2013;14:86.
38. Ashkenazi A, Matro R, Shaw JW, Abbas MA, Silberstein SD. Greater occipital nerve block using local anaesthetics alone or with triamcinolone for transformed migraine: a randomised comparative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(4):415-7.
39. Young W, Cook B, Malik S, Shaw J, Oshinsky M. The first 5 minutes after greater occipital nerve block. *Headache*. 2008;48(7):1126-8.
40. Piovesan EJ, Werneck LC, Kowacs PA, Tatsui CE, Lange MC, Vincent M. Anesthetic blockade of the greater occipital nerve in migraine prophylaxis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2001;59(3-A):545-51.
41. Schoenen J, Vandersmissen B, Jeangette S, et al. Migraine prevention with a supraorbital transcutaneous stimulator A randomized controlled trial. *Neurology*. 2013;80(8):697-704.
42. Rainero I, de Martino P, Rubino E, Vaula G, Gentile S, Pinessi L. Non-invasive Vagal Nerve Stimulation for the Treatment of Headache Attacks in Patients with Chronic Migraine and Medication-Overuse. *Headache*. *Neurology* April 8, 2014 vol. 82 no. 10 Supplement P1.262.
43. Saper JR, Dodick DW, Silberstein SD, et al. Occipital nerve stimulation for the treatment of intractable chronic migraine headache: ONSTIM feasibility study. *Cephalalgia*. 2011;31(3):271-85.
44. Dodick DW, Silberstein SD, Reed KL, et al. Safety and efficacy of peripheral nerve stimulation of the occipital nerves for the management of chronic migraine: Long-term results from a randomized, multicenter, double-blinded, controlled study. *Cephalalgia*. 2014. [Epub ahead of print]
45. Magis D, Jensen R, Schoenen J. Neurostimulation therapies for primary headache disorders: present and future. *Curr Opin Neurol*. 2012;25(3):269-76.
46. Khan S, Schoenen J, Ashina M. Sphenopalatine ganglion neuromodulation in migraine: what is the rationale? *Cephalalgia*. 2014;34(5):382-91.
47. Lipton RB, Dodick DW, Silberstein SD, et al. Single-pulse transcranial magnetic stimulation for acute treatment of migraine with aura: a randomised, double-blind, parallel-group, sham-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2010;9(4):373-80.
48. Magis D, Schoenen J. Advances and challenges in neurostimulation for headaches. *Lancet Neurol*. 2012;11(8):708-19.
49. Misra UK, Kalita J, Bhoi SK. High-rate repetitive transcranial magnetic stimulation in migraine prophylaxis: a randomized, placebo-controlled study. *J Neurol*. 2013;260(11):2793-801.
50. De Agostino R, Federspiel B, Cesnulis E, Sandor PS. High-Cervical Spinal Cord Stimulation for Medically Intractable Chronic Migraine. *Neuromodulation*. 2014. [Epub ahead of print]