

EDITORIAL

Migraña y otras cefaleas: del conocimiento al control

DAVID EZPELETA

Se quejaba Feliu Titus, pionero del estudio de las cefaleas en España, de que el campo de la migraña y otras cefaleas se había considerado históricamente una «María» dentro de las subespecialidades de la neurología. Corría el año 2004 cuando publicó su obra de divulgación *Vencer la migraña. Del conocimiento al control*¹, una declaración de principios en siete palabras que se ha convertido en la síntesis de gran parte de lo sucedido desde entonces.

En esas fechas, la mayoría de los triptanes ya estaban comercializados en España. Se oyeron voces en la Administración echándose las manos a la cabeza, escandalizadas por el precio de cada dosis: parecía insostenible que el sistema soportase una enfermedad que afecta a 5 millones de personas en España, con episodios de dolor varias veces al mes, ¡y a ese precio! Titus caricaturizó el hecho en su libro comparando este pensamiento con una catástrofe malthusiana de tal envergadura que, a medida que creciera la población del planeta, se modificarían parámetros físicos de la Tierra como su órbita o su ángulo de rotación.

Sin embargo, como acostumbra a suceder en biología, el sistema se adaptó, los triptanes encontraron su hueco, su precio, sus indicaciones y no hubo colapso. Es más, si se tienen en cuenta las horas de salud, actividad, productividad y vida ganadas a la enfermedad gracias a los primeros fármacos sintomáticos considerados específicos, el saldo fue y sigue siendo claramente favorable. Los estudios sobre farmacoeconomía y resultados en salud así lo han demostrado, y actualmente nadie pone en tela de juicio el avance que los triptanes han supuesto en el trata-

miento de la migraña y otras cefaleas, como la cefalea en racimos.

El hecho de que un fármaco tenga un mecanismo de acción identificable, en el caso de los triptanes el agonismo selectivo de los receptores 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D}, facilitó las cosas. Los médicos siempre hemos necesitado conocer los mecanismos de acción para entender cómo funcionan los fármacos que usamos, en qué punto de la fisiopatología de la enfermedad estamos actuando; los pacientes comprenden mucho mejor qué les pasa y aceptan mejor los tratamientos si se les da una explicación fisiopatológica y farmacodinámica adaptada e inteligible; y a la industria le es más sencillo posicionar un medicamento que, además de ser eficaz, efectivo, seguro y bien tolerado, tenga un mecanismo de acción reconocible, tangible, visualizable. Los nuevos fármacos antimigrañosos sintomáticos, como el lasmiditán, agonista selectivo de los receptores 5-HT_{1F}, o el ubrogepant, antagonista del receptor del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP, *calcitonin gene related peptide*), comparten el binomio de conocimiento y control, lo que debería facilitarles su ubicación en la farmacopea de las cefaleas.

Conocer qué pasa en una enfermedad y cómo funciona un fármaco siempre nos ha dado un plus de tranquilidad, asertividad y persuasión a nosotros, nuestros pacientes y nuestros colegas. Evidentemente, los mecanismos fisiopatológicos que hemos manejado y seguimos conformando no dejan de ser constructos teóricos sencillos de plasmar en una diapositiva y de explicar a los demás para que los entendamos nosotros. Indudablemente, son verdades

parciales trufadas de atajos que el tiempo desestimará, pero poco a poco nos vamos acercando a la verdad. Podemos explicar a un paciente por qué le duele el cuello al comienzo de una crisis de migraña, o cuando lleva varias horas de dolor, echando mano al complejo trigeminocervical, pero debemos ser conscientes de que le estamos ofreciendo una explicación parcial, piadosa y científicamente pueril. La migraña, al igual que otras cefaleas primarias, es una enfermedad con una intimidad extremadamente compleja, probablemente consecuencia de nuestras ubicuas imperfecciones y variantes genéticas, a merced de un ambiente interno y externo que induce cambios epigenéticos que modulan la enfermedad y su expresión.

Nuestros esfuerzos didácticos con los fármacos sintomáticos en migraña no son nada si los comparamos con los fármacos preventivos. Hasta hace muy poco, todos los avances en prevención de la migraña –y, por extensión, de otras cefaleas primarias– han seguido una secuencia muy parecida: serendipia u observación en un ensayo clínico ajeno a la migraña, realización de ensayos clínicos en migraña, demostración de su eficacia y luego de su efectividad y, finalmente, aparición en las guías clínicas al uso, pero no siempre en las fichas técnicas. Así, la dificultad para prescribir estos fármacos ha sido y sigue siendo triple: en primer lugar, se administran fármacos cuyo mecanismo de acción concreto en migraña se desconoce; en segundo lugar, hay que explicar al paciente que le prescribimos un hipotensor, un antidepresivo o un antiepiléptico, pero que no tiene ninguna de esas tres enfermedades; y en tercer lugar, hay que explicar que la indicación migraña, cefalea de tipo tensión, cefalea en racimos o neuralgia del trigémino no aparece en la ficha técnica del medicamento, debiendo argumentar al paciente que se trata de una prescripción fuera de ficha o indicación (*off-label*) y dejando raramente constancia del hecho en su historia clínica.

Con los preventivos, los clínicos hemos echado mano de otro constructo: la hiperexcitabilidad del sistema nervioso del sujeto con migraña. Manejamos numerosos fármacos prestados de otras enfermedades de los que desconocemos su mecanismo de acción en la migraña, pero desde hace años tenemos constancia de modelos experimentales con aislamiento de canales iónicos cuyo umbral cambia o se modula en presencia de la mayoría de los fármacos preventivos antimigrañosos orales². Y así, con la debida adaptación pedagógica, procuramos que los pacientes entiendan cuestiones que nosotros apenas comprendemos. La llegada de la onabotulinumtoxi-

nA produjo cierto desconcierto inicial, pues era un fármaco en busca de un mecanismo de acción antimigrañoso más allá de su bloqueo de la liberación de acetilcolina en las terminaciones colinérgicas por su acción en la proteína SNAP-25. Pronto se vio que esto no solo sucedía en las terminaciones motoras, sino también en las sensitivas. La inyección pericraneal de onabotulinumtoxinA era capaz de reducir la exocitosis de neurotransmisores y neuropéptidos proinflamatorios y excitatorios, como sustancia P, CGRP y glutamato en las fibras aferentes primarias que transmiten el impulso nociceptivo y participan en el desarrollo de sensibilización periférica y central, uno de los hitos en la progresión de una migraña episódica en crónica³.

Pasaron los años y, pese al conocimiento acumulado, seguíamos sin tener fármacos preventivos antimigrañosos que pudiéramos considerar específicos, es decir, orientados a una molécula o vía concreta implicada en la fisiopatología de la enfermedad. Pronto se cumplirán 30 años desde que Goadsby y Edvinsson demostrasen el protagonismo del CGRP en humanos y en modelos experimentales de migraña como marcador de activación del sistema trigeminovascular, observando su elevación durante las crisis y su reducción con dihidroergotamina y sumatriptán⁴. En este tiempo, diversos estudios han dirigido su atención al papel del CGRP como biomarcador crítico e intercrítico de migraña episódica y crónica, habiéndose demostrado su responsabilidad en los fenómenos de sensibilización, progresión y cronificación de la migraña. El advenimiento de una familia de fármacos frente al CGRP o su receptor era cuestión de tiempo. Muchos esperábamos la llegada de alguno de los gepantes, moléculas pequeñas que antagonizan el receptor de CGRP, pero su desarrollo clínico se frenó debido a problemas de toxicidad, ya resueltos con las nuevas moléculas. Mientras tanto, se empezó a trabajar con fármacos biológicos, con anticuerpos monoclonales frente al CGRP o su receptor.

De un tiempo a esta parte, se tenía la sensación de que la neurofarmacología se había encontrado con un muro infranqueable, como si no pudiésemos llegar más allá de la barrera hematoencefálica y la membrana neuronal, glial o vascular en el mejor de los casos. Las primeras experiencias con anticuerpos monoclonales en la enfermedad de Alzheimer no fueron buenas y empezó a pensarse que el sistema nervioso era una suerte de santuario, con la mayoría de sus moléculas diana, especialmente las intracelulares, inaccesibles a cualquier intento de intervención farmacológica. Muchos pensábamos que los

biológicos, con los anticuerpos monoclonales a la cabeza, tenían más sentido en «enfermedades periféricas», fueran oncológicas, inflamatorias e incluso infecciosas. El recelo a los primeros ensayos clínicos con monoclonales en migraña pronto se tornó en manifiesto y creciente interés y entusiasmo. Sin lugar a dudas, funcionaban, y no solo eso, su perfil de seguridad era excelente. Con tres monoclonales comercializados en España y un cuarto a las puertas, la experiencia acumulada nos permite afirmar que estos medicamentos suponen una disrupción, un golpe en el tablero, un cambio en las reglas de juego. No solo han demostrado su eficacia en la migraña episódica y en la migraña episódica de alta frecuencia, sino también en la migraña crónica y en la migraña crónica resistente y refractaria a tratamientos convencionales.

Además de los ditanes (como el lasmiditán), gepantes y biológicos anti-CGRP o su receptor, se están desarrollando otras moléculas pequeñas y anticuerpos monoclonales frente a diversas moléculas, péptidos y vías neuroquímicas que se han identificado en los modelos de migraña. Muchas de estas moléculas y péptidos son potentes vasodilatadores ampliamente distribuidos en el sistema trigeminovascular, como el óxido nítrico, el péptido activador de la adenilciclasa hipofisaria de 38 aminoácidos (PACAP-38, *pituitary adenylate cyclase-activating peptide* 38) y el CGRP. Estas sustancias, administradas a sujetos con migraña producen cefalea migrañosa, mientras que en los controles producen cefalea leve o ningún síntoma⁵. Se están desarrollando fármacos preventivos contra el PACAP-38 y el receptor del polipéptido activador de la adenilciclasa pituitaria tipo I. Estas y

otras dianas terapéuticas se analizan con detalle en las dos excelentes revisiones que componen este número de la revista Dolor.

Cuando Feliu Titus hablaba en 2004 de «vencer la migraña» se refería también a las otras cefaleas, tén-gase presente, pues el dolor y el sufrimiento no pueden ser patrimonio de una enfermedad o determinadas familias de fármacos. Ese vencer es una apuesta de máximos modulada palabras después por control. La migraña es consustancial con la evolución del cerebro humano y está en nuestra naturaleza. No se puede curar lo que es íntimamente nuestro, se puede doblegar y tener a raya, paso de los años aparte. Los éxitos en el conocimiento y la terapéutica de la migraña deben conllevar resultados equiparables en la cefalea en racimos, las neuralgias, otras cefaleas y algias y el sinnúmero de comorbilidades que las acompañan. Hace muchos años que el campo del dolor de cabeza dejó de ser una de las «Marías» de la neurología. No hay subespecialidad más agradecida, siendo capaz, por sí sola, de llenar toda una vida asistencial, docente, investigadora y divulgadora.

BIBLIOGRAFÍA

1. Titus F. Vencer la migraña. Del conocimiento al control. Barcelona: Editorial Viena; 2004.
2. Ptáček LJ. The place of migraine as a channelopathy. *Curr Opin Neurol*. 1998;11(3):217-26.
3. Burstein R, Blumenfeld AM, Silberstein SD, Manack Adams A, Brin MF. Mechanism of action of onabotulinumtoxin in chronic migraine: A narrative review. *Headache*. 2020;60(7):1259-72.
4. Goadsby PJ, Edvinsson L. The trigeminovascular system and migraine: Studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. *Ann Neurol*. 1993;33(1):48-56.
5. Ashina M. Migraine. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1866-76.