

Revisión

KRANION 2005;5:12-6

¿Qué hacer cuando un paciente no responde a los triptanes?

A. NAVARRO

RESUMEN

La migraña es una enfermedad frecuente que causa cefaleas episódicas que pueden ser intensas e invalidantes. Los estudios realizados durante los últimos quince años han puesto de manifiesto la importancia del sistema trigémino-vascular y de los receptores 5-HT_{1B/1D} en la fisiopatología del ataque de dolor. Los triptanes, agonistas de estos receptores, son medicamentos por lo general bien tolerados y muy eficaces, que han revolucionado el tratamiento agudo de la crisis de migraña. A pesar de ello, un triptán puede fracasar «aparentemente» en la tercera parte de los ataques. Cuando así sucede, se aconseja seguir el algoritmo expuesto en este trabajo, de manera que, sucesivamente, se debe descartar un error diagnóstico, puede ser conveniente sustituir el triptán por otro diferente, puede ser preciso cambiar la vía de administración o la dosis utilizada, el triptán se puede asociar a otros medicamentos o se pueden seguir otras pautas menos habituales. Todo menos suponer que ya no se encontrará otra alternativa para tratar la migraña del paciente porque un triptán haya fallado.

Palabras clave: Triptanes. Migraña. Cefalea. Tratamiento.

ABSTRACT

Migraine is a common disorder characterized by episodic headaches, which can be severe and disabling. Studies carried out over the last fifteen years have revealed the importance of the 5-HT_{1B/1D} receptors of the trigeminal-vascular system in the physiopathology of the migraine attack. Triptans, which are agonists of these receptors, have revolutionized the acute treatment of migraine. In fact, treatment with triptans is usually very effective and well tolerated. However, a triptan can appear to fail in the third part of the attacks. When this happens, it is advisable to follow the algorithm given in this paper: it could be necessary to rule out a diagnostic error; it may be advisable to change the triptan, the route of administration or the doses used; the triptan can be associated with other medications, or it may be necessary to follow less usual steps for the acute treatment of migraine attacks. Everything, except assuming that there is no alternative to deal with this migraine because a triptan has failed.

Key words: Triptans. Migraine. Headache. Treatment.

INTRODUCCIÓN

La migraña es una de las enfermedades neurológicas más comunes: en el año 1999 había 28 millones de personas con migraña en Estados Unidos, de los que el 18% eran mujeres y el 6,5% hombres¹, una cifra razonable porque se acepta que la prevalencia de esta enfermedad es del 12 al 15% de la población^{1,2}, con pequeñas diferencias de unos países a otros relacionadas con aspectos culturales, sanitarios y socioeconómicos. Pero la migraña no sólo es un problema frecuente. Además, causa un trastorno notable a quien la padece durante muchos años a lo largo de su vida y, al mismo tiempo, es una fuente importante de incapacidad. De hecho, la Organización Mundial de la Salud (OMS) la incluye entre las 20 primeras causas de incapacidad y su lugar en el *ranking* se sitúa entre los primeros cuando la migraña es muy grave³. Es fácil comprender por qué el tratamiento de estos pacientes debe ser particularmente eficaz.

UN TRATAMIENTO AGUDO EFICAZ DE LA MIGRAÑA: LOS TRIPTANES

Sin duda, es tanto más probable que un tratamiento sea eficaz cuanto más se adapte a las características neurobiológicas del proceso en cuestión y combata su base fisiopatológica. En este sentido, es necesario recordar que la migraña es un complejo proceso neurobiológico que transcurre a través de diferentes fases, entre las que destacan los pródromos, el aura y la fase de dolor, aunque no siempre están todas presentes en todos los enfermos o en todos los ataques.

Las fases del ataque de migraña están bien definidas, tanto desde el punto de vista fisiopatológico como del clínico o de la repercusión que tienen en el paciente. Aunque todavía no se sabe con certeza dónde comienza el ataque de migraña ni cuál es el suceso que lo pone en marcha, no es menos cierto que se ha progresado enormemente en el conocimiento de la fisiopatología de esta enfermedad y este progreso básico se ha traducido en un avance notable en su terapéutica.

En el 15% de los migrañosos aparece un aura precediendo o acompañando al dolor, fenómeno secundario a una disfunción focal neuronal cortical. De hecho, se piensa que, en la persona, los síntomas del aura se relacionan con la depresión cortical propagada (*cortical spreading depression*, CSD)⁴, un fenómeno

neuronal que se ha descrito y estudiado fundamentalmente en el animal. La CSD conlleva importantes trastornos iónicos que dan origen a una hiperexcitabilidad neuronal. Por este motivo, se utilizan los antiepilépticos como tratamiento preventivo en los enfermos con auras frecuentes, incluso si no van seguidas de cefalea posterior. La eficacia de estos medicamentos, que tienen un efecto exclusivamente de tipo neuronal y no vascular, apoya que los fenómenos iniciales de la migraña son fundamentalmente neuronales. Sin embargo, en un determinado momento durante el ataque migrañoso, se produce la activación del sistema trigémino-vascular (STV). Aunque la participación de otras estructuras nerviosas durante el ataque es evidente⁵, la vía trigeminal actúa como vía aferente de trasmisión del dolor migrañoso⁶. En efecto, las fibras aferentes trigeminales procedentes de los vasos menígeos atraviesan el ganglio trigeminal y se proyectan en el tronco cerebral, en el núcleo caudal del trigémino y en el asta dorsal medular cervical, siguiendo luego su camino ascendente. Por otra parte, durante la activación periférica trigeminal, se liberan neuropéptidos que son potentes vasodilatadores y que dan origen a una extravasación plasmática y a una inflamación neurogénica.

Tras muchos estudios que investigaron la relación de la serotonina y la migraña⁷, se llegó a la identificación de los receptores serotoninérgicos 5-HT. A pesar de haber 7 reconocidos y varios subtipos, los implicados fundamentalmente en la migraña son los 5-HT_{1B/1D}. Los 5-HT_{1B} se encuentran en las paredes de los vasos intracraneales y en las neuronas del SNC, mientras que los receptores 5-HT_{1D} se localizan en las terminaciones nerviosas trigeminales y en las neuronas del SNC. Esto llevó al descubrimiento de los triptanes, potentes, y en gran medida selectivos, agonistas de los receptores serotoninérgicos 5-HT_{1B/1D} que tienen tres potenciales mecanismos de acción: 1) provocar una vasoconstricción intracraneal; 2) dar lugar a una inhibición neuronal periférica; y 3) ocasionar también una inhibición de la transmisión a través de las neuronas de 2º orden del complejo trigémino-cervical. No se ha determinado cuál de estos mecanismos es el más importante a la hora de la acción terapéutica de los triptanes, pero sin duda estos medicamentos inhiben la activación de las vías aferentes trigeminales nociceptivas, con lo que se contribuye a controlar el dolor de las crisis de migraña. Se sabe que los triptanes no funcionan en la fase del aura migrañosa y sólo lo hacen cuando aparece la cefalea posterior, lo que hace pensar que hace falta que se active el STV como diana de la acción terapéutica de los triptanes.

A VECES LOS TRIPTANES NO FUNCIONAN

Los triptanes son, si se exceptúan los ergóticos, de los que se hablará luego, el único tratamiento específico del ataque de migraña. Su descubrimiento y desarrollo durante la última década ha supuesto una revolución en el tratamiento agudo de la migraña. De hecho, los ensayos clínicos realizados hasta la fecha, excelentes y muy numerosos, han demostrado la superioridad de los triptanes sobre cualquier otro medicamento, tanto por su eficacia como por su mejor tolerabilidad. Sin embargo, y a pesar de todas estas características y virtudes, no es menos cierto que un determinado porcentaje de pacientes migrañosos o de crisis migrañosas no responde a uno o a varios triptanes. De hecho, si se analizan los ensayos clínicos cuidadosamente⁸, puede comprobarse que alrededor de la tercera parte de las crisis de migraña incluidas en los ensayos clínicos no responde a los triptanes, y lo que es aún más importante, la situación es prácticamente similar en la práctica clínica diaria. Descubrir por qué un triptán resulta ineficaz en un paciente concreto o en un determinado ataque puede ser fundamental en la planificación del tratamiento, ya que con frecuencia no existen otras alternativas válidas a los triptanes y es necesario agotar todas las posibilidades con esta familia de fármacos.

QUÉ HACER CUANDO UN PACIENTE NO RESPONDE A LOS TRIPTANES

Antes de declarar que un triptán es ineficaz en un paciente determinado, se ha debido de utilizar sin éxito en 2 o 3 crisis de migraña diferentes. A partir de aquí, para responder al reto del análisis de la ineficacia de un triptán y de las soluciones alternativas, se aconseja seguir el algoritmo que se muestra en la figura 1.

¿Fue correcto el diagnóstico de migraña y de ataque migrañoso?

Por supuesto, lo primero que se debe hacer cuando un triptán falla es asegurarse de que el diagnóstico de migraña fue correcto y de que todos los ataques tratados con triptanes y con respuesta fallida fueron ataques migrañosos. Aunque no es infrecuente que un ataque de cefalea tensional en un migrañoso pueda responder a los triptanes⁹, la cefalea tensional

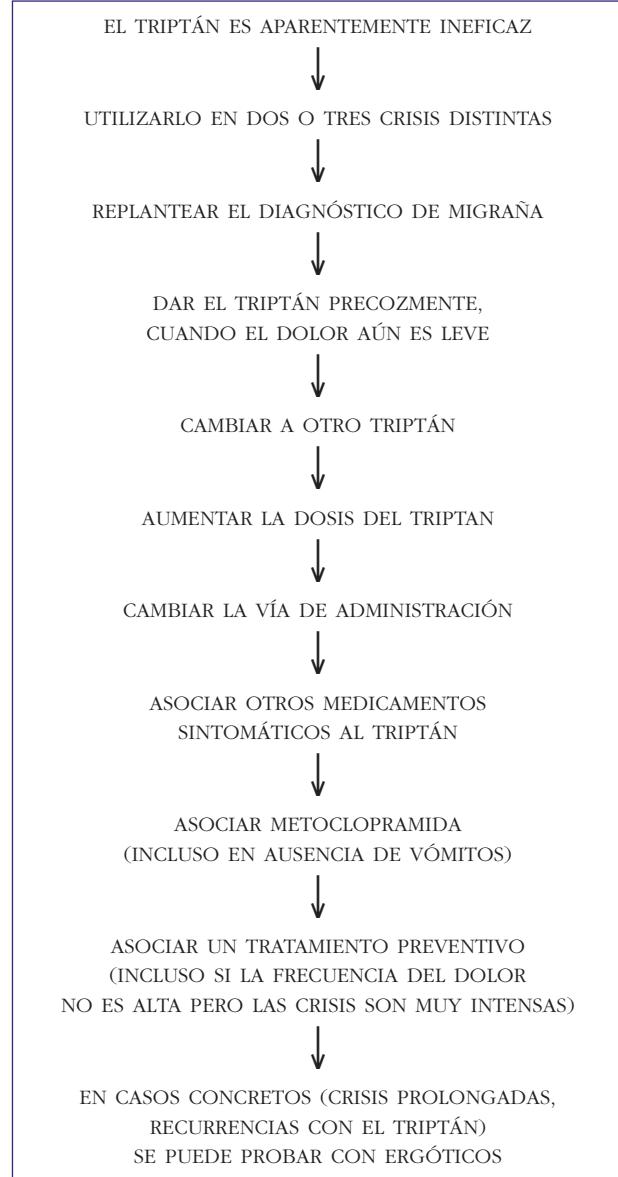


Figura 1. Algoritmo a seguir en caso de ineficacia de un triptán.

habitual no responde a este tratamiento y tampoco responden las cefaleas secundarias que se pueden confundir con una migraña.

¿Se administró el triptán en el momento oportuno?

En los primeros ensayos clínicos se advertía a los pacientes que esperasen a que el dolor fuera de intensidad moderada o grave antes de tomar la medicación⁸. Las razones de esta indicación eran diversas:

primero, asegurarse de que se estaban tratando migrañas y no otros dolores, como la cefalea tensional; en segundo lugar, también se conseguía minimizar el efecto del placebo, que es elevado en la migraña y que es tanto menor cuanto más intenso es el dolor; finalmente, se simplificaba la valoración de la respuesta al medicamento, ya que es más fácil evaluar la mejoría cuando se parte de un nivel basal de dolor intenso que debe pasar a leve o a ausencia de dolor que si el dolor tratado es primariamente leve. También en la práctica clínica se ha seguido durante mucho tiempo esta forma de actuación, recomendando frecuentemente empezar por otro tipo de preparado (analgésicos o AINE) cuando la cefalea era leve y reservar el triptán para casos en los que la cefalea se hacia, a pesar de todo, más intensa.

Hoy se sabe que esta pauta puede hacer fracasar el tratamiento. En efecto, los estudios más recientes muestran que la eficacia del triptán es mucho mayor si se administra cuando el dolor es aún leve¹⁰⁻¹². No sólo se consigue un mejor control del dolor, sino que, además, la administración temprana del triptán se asocia a una disminución tanto de la recurrencia como de la incapacidad funcional y de la utilización de medicación de rescate.

La explicación podría estar relacionada con que la administración precoz del triptán puede evitar el desarrollo de una hipersensibilización central. De acuerdo con Burstein, et al.¹³, si la señal dolorosa que se transmite desde la dura no se interrumpe en los primeros 10 a 20 minutos, aparecen cambios moleculares en las neuronas del ganglio trigeminal que las hacen hipersensibles a los cambios de presión en el interior de la cabeza. Esta hipersensibilización a la presión explica por qué la migraña «late» y por qué empeora con las maniobras de Valsalva. Además, cuando el dolor no se detiene en 60 a 120 minutos después de su aparición, el segundo grupo de neuronas de la red, situadas en el núcleo espinal del trigémino, desarrolla también cambios moleculares que las convierte en un «generador» independiente del dolor de cabeza. Se trata de un fenómeno de sensibilización central y el marcador de esta sensibilización es que estímulos cutáneos no dolorosos se convierten en dolorosos, un fenómeno llamado alodinia cutánea. Es probable que los triptanes actúen interrumpiendo las comunicaciones entre neuronas periféricas y centrales de la red trigémino-vascular y se piensa que la posibilidad de que el migrañoso quede libre de dolor aumenta considerablemente si la medicación se da antes de que aparezca la sensibilización central, es decir, antes de que aparezca la alodinia.

Por tanto, es necesario advertir al enfermo que la falta de eficacia pudo estar relacionada con una toma de la medicación excesivamente tardía, cuando el ataque de migraña estaba muy evolucionado, momento en que resulta difícil impedir una progresión aún mayor del dolor. No obstante, esta recomendación tiene un límite, ya que el uso «precoz» del triptán sólo se debe aconsejar en pacientes con menos de dos crisis de migraña por semana para evitar un abuso de medicación. Como conclusión, se debe aconsejar al enfermo que trate su dolor de cabeza tan pronto como esté seguro de que el dolor es un ataque de migraña y nunca en la fase del aura.

¿Se debe cambiar a otro triptán?

Si no se consigue una respuesta adecuada con un triptán, otra actitud aconsejable es cambiar a otro triptán. Aunque cuando hablamos de triptanes como familia farmacológica parece sugerirse que se trata de un grupo de medicamentos uniforme en relación con sus características clínicas, unos y otros tienen diferencias farmacológicas y farmacocinéticas que pueden tener relevancia en el tratamiento de un individuo concreto. Recientemente, se ha comunicado que los distintos efectos colaterales en el sistema nervioso central entre triptanes se deben probablemente a que ciertos triptanes tienen metabolitos activos y a la alta lipofilia de algunos de ellos¹⁴.

La realidad es que la falta de respuesta a un triptán no significa que no pueda responder a otro distinto. Además, no sólo hay que valorar la falta de respuesta, sino también analizar si lo hace de forma insuficiente o de manera inadecuada, como cuando se consigue una eficacia que se penaliza por la aparición de muchos efectos adversos. En cualquier caso, el cambio de un triptán a otro puede resultar positivo, hecho que se ha documentado en múltiples ensayos clínicos¹⁵⁻¹⁷.

¿Se debe cambiar la vía de administración o la dosis empleada?

Ciertos enfermos tienen estasis gástrica, o presentan náuseas o vómitos intensos. En ellos, la inconsistencia en la respuesta o la ausencia de beneficio clínico puede deberse a una falta de absorción o a su retraso cuando la medicación se administra por vía oral, como es lo habitual. En estos casos, antes de rechazar los triptanes se debe cambiar de vía de administración y emplear la vía intranasal o incluso la subcutánea, si el paciente lo acepta. Además, la dosis óptima puede

variar en ciertos pacientes. Aunque las casas farmacéuticas aconsejan una dosis determinada de acuerdo con los múltiples estudios de dosis que valoran la relación entre eficacia y tolerabilidad, no todos los pacientes responden a la misma dosis, que puede variar de acuerdo con la edad, el peso y otras variables del enfermo. De hecho, en no pocas ocasiones basta con duplicar la dosis del triptán para conseguir buenos resultados. Si así se hace, es preciso aconsejar al paciente que no tome más de dos dosis estándar al día.

¿Conviene asociar otros medicamentos sintomáticos al triptán?

Un punto fundamental para utilizar correctamente los triptanes es recordar que su vida media es corta, y a ello se atribuye, en parte, el alto porcentaje de recurrencias con estos medicamentos. La recurrencia del dolor puede llevar a que el paciente considere una buena respuesta como inadecuada. Una forma posible de evitar esta situación es añadir un AINE, pues es una experiencia común que la adición del antiinflamatorio al triptán puede aumentar la eficacia del tratamiento y, a veces, evitar la recurrencia del dolor. Aunque no se conoce con exactitud la razón de este efecto, es posible que se deba a que ambos medicamentos actúan a distintos niveles, sobre fenómenos fisiopatológicos diferentes, de manera que esto potencia su eficacia. De la misma forma, se ha visto que la efectividad del triptán es mayor cuando se asocia metoclopramida, cosa que sucede incluso en pacientes sin vómitos¹⁸.

¿Qué utilidad tienen actualmente los ergóticos en el paciente que no responde a triptanes?

Los ergóticos, como los triptanes, son potentes agonistas de los receptores intracraneales serotoninérgicos. Sin embargo, estos medicamentos causan frecuentes efectos adversos que pueden ser peligrosos, ya que su afinidad es muy alta por otros receptores serotoninérgicos situados extracranealmente que no están implicados en la fisiopatología del ataque migrañoso, pero sí en el desarrollo de sus efectos indeseables. Indudablemente, no pocos enfermos los siguen utilizando por diversas razones, como son el consejo de otros pacientes, las pautas observadas en sus familiares, su bajo precio en comparación con el de los triptanes, etc. De acuerdo con un consenso de expertos publicado en 2000¹⁹, hoy en día sólo se aconseja el uso de ergóticos en aquellos pacientes que ya los estaban tomando y en los que la respon-

ta era adecuada, sin efectos adversos y sin que hubieran precisado ir aumentando progresivamente la dosis. De forma excepcional, se pueden usar en enfermos *de novo* si han fallado diferentes triptanes, las crisis de migraña son muy prolongadas o si el dolor recurre frecuentemente.

¿Cuál es el papel de la medicación preventiva en el paciente que no responde a triptanes?

Aunque este tipo de medicamentos suele restringirse a pacientes que tienen 3 o más crisis al mes, en ocasiones es necesario emplearlos en determinados pacientes con una sola crisis al mes o incluso menos. Se trata de pacientes con crisis de tal intensidad, tan invalidantes y con tan mala respuesta al tratamiento sintomático, que un tratamiento preventivo está totalmente justificado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, et al. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. *Headache* 2001;41:646-57.
2. Stewart WF, Lipton RB, Celentano DD, et al. Prevalence of migraine headache in the United States. Relation to age, income, race, and other sociodemographic factors. *JAMA* 1992;267:64-9.
3. Menken M, Munsat TL, Toole JF. The global burden of disease study. *Arch Neurol* 2000;57:418-20.
4. Welch KMA, Cutrer FM, Goadsby PJ. Migraine pathogenesis. Neural and vascular mechanisms. *Neurology* 2003;60(Suppl 2):S9-S14.
5. Weiller C, May A, Limmroth V, et al. Brainstem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med* 1995;1:658-60.
6. Silberstein SD. Migraine. *Lancet* 2004;363:381-91.
7. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine-current understanding and treatment. *N Engl J Med* 2002;346:257-70.
8. Tfelt-Hansen P, Block G, Dahlöf C, et al. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: second edition. *Cephalalgia* 2000;20:765-86.
9. Lipton RB, Stewart WF, Cady RK, et al. Sumatriptan for the range of headaches in migraine sufferers: results of the Spectrum Study. *Headache* 2000;40:783-91.
10. Cady RK, Lipton RB, Hall C, et al. Treatment of mild headache in disabled migraine sufferers: results of the Spectrum Study. *Headache* 2000;40:792-7.
11. Pascual J, Cabarrocas X. Within-patient early versus delayed treatment of migraine attacks with almotriptan: the sooner the better. *Headache* 2002;42:28-31.
12. Mathew NT. Early intervention with almotriptan improves sustained pain-free response in acute migraine. *Headache* 2003;43:1075-9.
13. Burstein R. The science of migraine therapy 5 years after recognizing the role central sensitization and cutaneous allodynia play in the pathophysiology of this malady. *Cephalalgia* 2004;24:773-4.
14. Dodick DW, Martin V. Triptans and CNS side-effects: pharmacokinetic and metabolic mechanisms. *Cephalalgia* 2004;24:417-24.
15. Stark S, Spierings EL, McNeal S, et al. Naratriptan efficacy in migraineurs who respond poorly to oral sumatriptan. *Headache* 2000;40:513-20.
16. Mathew NT, Kalaisam J, Chernyshev O. Treatment of nonresponders to oral sumatriptan with zolmitriptan and rizatriptan: a comparative open trial. *Headache* 2000;40:464-5.
17. Färkkilä M, Olensen J, Dahlöf C, et al. Eletritán for the treatment of migraine in patients with previous poor response to oral sumatriptan. *Cephalalgia* 2003;23:463-71.
18. Schulman EA, Dermott KF. Sumatriptan plus metoclopramide in triptan-nonresponsive migraineurs. *Headache* 2003;43:729-33.
19. Tfelt-Hansen P, Saxena PR, Dahlöf C, et al. Ergotamine in the acute treatment of migraine: a review and European consensus. *Brain* 2000;123:9-18.