
Revisión

KRANION 2005;5:17-21

Tratamientos futuros de la migraña

M. SÁNCHEZ DEL RÍO

RESUMEN

La búsqueda de un tratamiento racional de la migraña sólo es posible a través de un profundo conocimiento de sus mecanismos subyacentes. En este artículo, se discuten los posibles mecanismos de los futuros fármacos que se emplearán en el tratamiento de la migraña, en especial aquellos que actúen sobre la depresión cortical y sus mediadores.

Palabras clave: Prevención. Analgésicos. Óxido nítrico. Depresión cortical. Calcio.

ABSTRACT

The search of rational treatments for migraine is only possible after an exhaustive knowledge of the basic mechanisms involved. In this article we will discuss what could be the possible mechanisms through which future drugs will act. It is worth mentioning all those that work through the different mediators of spreading depression.

Key words: Prophylaxis. Analgesics. Nitric oxide. Spreading depression. Calcium.

INTRODUCCIÓN

La búsqueda de nuevos tratamientos para la migraña conlleva un conocimiento detallado de los mecanismos involucrados y sus mediadores. Lo que *a priori* puede parecer una empresa fácil es francamente complicada. Prueba de ello es que tras más de 10 años de investigación exhaustiva en este campo todavía estamos lejos de encontrar un remedio que cure esta enfermedad. Expresión de esta complejidad es cómo fármacos de diseño, como los triptanes, raramente superan una ganancia terapéutica del 50%¹. Esto es esperable si se tiene en cuenta que estamos actuando en sólo un eslabón de la cadena de reacciones que tienen lugar tras la activación del sistema trigeminovascular. A pesar de sus carencias, este grupo farmacológico ha revolucionado el tratamiento de la migraña en la última década.

En el campo de las terapias preventivas, la situación no es mucho mejor. Se conocen varios fármacos que, utilizados a diario, son capaces de reducir la frecuencia de aparición de las crisis. Todos ellos se investigaron inicialmente para otras indicaciones y, obviamente, ninguno se diseñó según los conocimientos actuales de la fisiopatología de la migraña. Sin embargo, el concepto de la prevención es fundamental si pretendemos tratar la enfermedad y no meramente sus manifestaciones, más aun cuando es motivo de debate y frecuente controversia la asociación entre migraña e infarto cerebral² e incluso la aparición de alteraciones de la señal en el territorio vascular posterior objetivables por resonancia magnética³. Sin embargo, aunque la migraña (principalmente la migraña con aura) representa un factor de riesgo vascular, la incidencia de infartos migrañosos es muy baja⁴. Más que prevenir este riesgo asociado a la migraña, parece de mayor relevancia social y económica la identificación y prevención de la progresión de la migraña hacia una migraña crónica, término acuñado en la nueva clasificación de las cefaleas de la *International Headache Society* (IHS)⁵.

Mientras no se conozca bien el *primum movens* de la migraña, habrá que buscar nuevos fármacos sintomáticos que actúen mediante múltiples mecanismos y puedan frenar varios de los procesos que se ponen en marcha durante la crisis de migraña. En el caso de la prevención la situación es más compleja, pues es necesario conocer mejor los mecanismos *up-stream* de la activación del sistema trigeminovascular, responsable último de las manifestaciones de la migraña.

A continuación, se presentan varias de las posibles dianas terapéuticas para el tratamiento agudo y preventivo de la migraña. Algunos de estos fármacos ya están en desarrollo y otros lo harán en el futuro.

TRATAMIENTOS SINTOMÁTICOS

El mecanismo de acción de los nuevos fármacos sintomáticos posiblemente continúe siendo periférico, actuando tanto en las fibras trigeminales como en los vasos de la duramadre, ya que el dolor se concibe como la manifestación clínica de la activación del sistema trigeminovascular. Estos nuevos fármacos serán el resultado de identificar nuevos «actores» en el procesamiento de la señal de dolor.

Agonistas de adenosina

La adenosina es una purina que funciona a modo de neuromodulador endógeno de múltiples células a través de su acción sobre receptores de baja afinidad (A2B y A3) y de alta afinidad (A1 y A2A). La adenosina endovenosa o subcutánea es capaz de inducir dolor a través de su actuación sobre los receptores de adenosina A-1 y A-2. Ambos receptores se localizan en la región superficial del asta dorsal, en interneuronas y, presinápticamente, en neuronas nociceptivas aferentes. También se ha documentado la presencia del receptor A-1 en la soma de las neuronas bipolares ganglionares del trigémino en la rata y en el hombre. La administración intratecal o sistémica de análogos de la adenosina produce un efecto analgésico que, sin embargo, no está exento de efectos secundarios motores o cardiovasculares⁶.

GR79236 es un agonista del receptor de adenosina A-1 que ha demostrado ser capaz de inhibir de forma dosis-dependiente la vasodilatación neurogénica, la transmisión nociceptiva y la liberación de CGRP, sin efectos directos sobre los vasos sanguíneos^{7,8}. Estudios preliminares en el hombre también han demostrado su capacidad analgésica, usando como paradigma un modelo que utiliza una modificación del reflejo de parpadeo mediante un electrodo que genera un estímulo nociceptivo⁹. Si además se tiene en cuenta su posible capacidad protectora frente a la isquemia, como sugiere un estudio de repercusión en el infarto de miocardio¹⁰, este fármaco puede tener un prometedor futuro como tratamiento de la crisis de migraña. Incluso cabe especular un efecto neuroprotector frente a los fenómenos de isquemia cerebral silente que este grupo de población puede sufrir¹¹.

Inhibidores de la sintetasa de óxido nítrico (NOS)

La participación del óxido nítrico (NO) en la fisiopatología de la migraña es un hecho bien conocido. La administración de nitroglicerina por vía e.v., un donador exógeno de NO, desencadena una cefalea tardía en los pacientes con migraña que cumple los criterios de migraña sin aura de la IHS¹². El NO es responsable de la vasodilatación dural observada en los modelos experimentales de migraña mediante el incremento del GMPc endotelial y la consiguiente disminución del calcio intracelular. Además, el NO también contribuye a la estimulación de las terminales trigeminales liberando péptidos pro-inflamatorios¹³ y participa en la sensibilización de estas terminales y en la generación de dolor¹⁴. Pero no sólo se ha demostrado su participación a nivel periférico. También se ha visto, en estudios experimentales, que existe un acoplamiento entre la depresión cortical, la liberación de NO y la aparición de cefaleas¹⁵. El hecho de inducir migraña sin aura en pacientes que habitualmente presentan aura indica que el NO participa en la génesis de la cefalea de ambos tipos de migraña.

Se ha estudiado el efecto abortivo de las crisis espontáneas de migraña de un inhibidor no específico de la NOS, el 546C88 (clorhidrato de L-NG-metilarginina), mediante un estudio doble ciego y controlado con placebo. El fármaco se administró por vía e.v. durante 15 minutos a una dosis de 6 mg/kg durante un único ataque de migraña. A las 2 horas de la infusión, 10 de los 15 pacientes tratados con 546C88 mostraron una mejoría significativa del dolor, frente a sólo 2 de los 14 pacientes que recibieron placebo. Estos resultados preliminares ponen de manifiesto la relevancia de la participación del NO en la génesis de la migraña.

Tonabersat (SB-220453) es un inhibidor selectivo de la síntesis de NO que ha demostrado ser un potente inhibidor de la depresión cortical¹⁶. Por lo tanto, estos fármacos tienen un doble potencial, pues además de su efecto sintomático agudo podrían también ser útiles en la prevención de las crisis de migraña¹⁷.

Análogos de la capsaicina

La civamida es un análogo de la capsaicina con propiedades analgésicas debido a su acción antagónica sobre el receptor vaniloide VR1¹⁸. Los receptores vaniloides se localizan casi exclusivamente en fibras sensitivas y modulan la liberación de neuropéptidos inflamatorios^{19,20}. Aunque la participación de la activación

de los receptores vaniloides en el sistema trigemino-vascular se considera que es menor, ya se han realizado estudios clínicos en la migraña y la cefalea en racimos. Su utilización de forma tópica intranasal ha demostrado una discreta eficacia en ambos procesos²¹⁻²³.

La anandamida es una sustancia endógena capaz de activar tanto los receptores cannabinoides (CB1) como los vaniloides (VR1)²⁴. Los receptores cannabinoides se han localizado en el núcleo caudal del trigémino y en las fibras trigeminales. En modelos experimentales, la anandamida ha sido capaz de inhibir la vasodilatación dural inducida por el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) y capsaicina, así como la inducida por la liberación de NO²⁴⁻²⁶, hechos que sugieren que su efecto es pre y postsináptico. Tales datos plantean que los derivados del cannabis pueden ser de utilidad en el tratamiento de la migraña²⁷.

TRATAMIENTOS PREVENTIVOS

El diseño de un tratamiento preventivo de la migraña es, si cabe, más complejo, que el de un tratamiento sintomático. Esto se debe a que la mayoría de los mecanismos fisiopatológicos primarios son desconocidos. Entre las actuales controversias, uno de los hallazgos aceptados globalmente es la hiperexcitabilidad de la corteza cerebral del paciente con migraña, fenómeno que parece más evidente en la corteza occipital y que se debe, en parte, al denso empaquetamiento de las neuronas en esta región²⁸. Si dicha hiperexcitabilidad se llevase a un extremo, podría especularse con la presencia de depresión cortical como un fenómeno existente durante cualquier tipo de migraña. Este hecho ya se ha comprobado en la migraña con aura²⁹ y no parece descabellado pensar que también pueda estar presente en la migraña sin aura de forma clínicamente silente. Si así fuese, se podrían utilizar fármacos que bloqueasen la hiperexcitabilidad y la depresión cortical mediante la inhibición de la acción del glutamato en sus correspondientes receptores, impidiendo las corrientes de calcio astrocíticas, bloqueando las uniones GAP requeridas para un adecuado acoplamiento neurovascular e incluso inhibiendo la producción de NO (Fig. 1).

Inhibidores glutamatérgicos

El glutamato actúa predominantemente sobre tres grandes grupos de receptores: AMPA/kainato, NMDA y receptores metabotrópicos. Sin embargo, los receptores cuyo papel es más relevante en la depresión

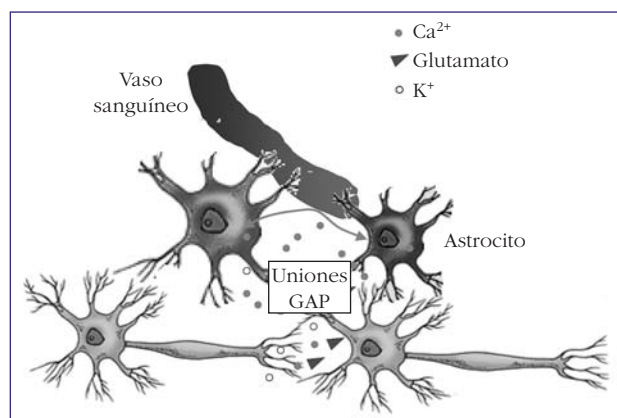


Figura 1. Una de las hipótesis fisiopatológicas de la migraña, tanto con aura como sin aura, es la existencia de una onda de despolarización a nivel cortical. Esto implica la liberación de glutamato, aumento del calcio intracelular y aumento del potasio extracelular que permite que la despolarización se extienda a las neuronas contiguas. Para el mantenimiento de la homeostasis y la regeneración de los potenciales de membrana es fundamental que haya un acoplamiento entre las neuronas, las células gliales y los vasos sanguíneos. Reflejo de esto es cómo las diferentes mutaciones identificadas en la migraña hemipléjica familiar tienen como repercusión funcional final una facilitación de la depresión cortical⁴⁰. Si éste es el mecanismo básico o, al menos, uno de los primeros que acontecen durante la génesis de la crisis de migraña, su interrupción podría tener como resultado una terapia más eficaz. Esto puede hacerse bloqueando los receptores de glutamato, eliminando las corrientes gliales de calcio que preceden a la depresión cortical⁴¹, bloqueando los receptores GAP⁴² o inhibiendo la producción de NO⁴³.

cortical, en la sensibilización y en la transmisión del dolor en el sistema trigeminovascular son los NMDA³⁰. Agentes como MK-801 se han mostrado eficaces en el bloqueo de la depresión cortical³¹, pero los intentos de su uso en el hombre han sido infructuosos. Otros agentes farmacológicos como ifenprodil³² y kinureni-na aminotransferasa³³, entre otros³⁴, podrían convertirse en futuros tratamientos si se llega a demostrar que su perfil de tolerabilidad es adecuado.

Endotelina-1

Las endotelinas son un grupo de proteínas producidas principalmente por el endotelio vascular que actúan localmente sobre el músculo liso produciendo una potente vasoconstricción³⁵. De las tres endotelinas que componen esta familia, la endotelina-1 es la isoforma más prevalente. Además de en el endotelio vascular, también se sintetiza en las neuronas y en la glía. En el cerebro se conocen al menos dos tipos de

receptores clonados. Los receptores ET_A están exclusivamente asociados con los vasos sanguíneos, mientras que los receptores ET_B se han encontrado en células gliales, epiteliales y ependimales. La función de la endotelina-1 no sólo es vasoactiva, sino que también parece neuroregulatoria. De hecho, es el más potente inductor de depresión cortical, efecto que parece mediado por el receptor de NMDA y no por la inducción de corrientes de calcio astrocíticas^{36,37}. Además, en estudios con humanos se ha comprobado que los niveles plasmáticos de endotelina-1 se elevan al inicio de la crisis de migraña para después disminuir notablemente a las 3-4 horas³⁸. Sin embargo, un ensayo clínico con doble ciego y controlado con placebo realizado con bosentán, un antagonista de los receptores de endotelina capaz de bloquear la inflamación neurogénica, no demostró ser eficaz como tratamiento abortivo de la crisis de migraña³⁹.

CONCLUSIÓN

Aunque la migraña es una enfermedad fácil de diagnosticar, su complejidad fisiopatológica es muy grande. Un reflejo obvio de esta aseveración es la ausencia de un tratamiento curativo. Sin embargo, el enorme esfuerzo que, producto de muchos años de investigación, se está haciendo en este campo, es más que notable. No será sorprendente que en un futuro cercano se disponga de fármacos que, gracias a su mayor especificidad neuroquímica, tengan una mayor eficacia que los tratamientos actualmente disponibles.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, et al. Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D} agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet* 2001;358:1668-75.
2. Merikangas KR, Fenton BT, Cheng SH, et al. Association between migraine and stroke in a large-scale epidemiological study of the United States. *Arch Neurol* 1997;54:362-8.
3. Swartz RH, Kern RZ. Migraine is associated with magnetic resonance imaging white matter abnormalities: a meta-analysis. *Arch Neurol* 2004;61:1366-8.
4. Bousser MG. Estrogens, migraine, and stroke. *Stroke* 2004 (Epub ahead of print).
5. The International Classification of Headache Disorders, 2nd Edition. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. *Cephalalgia* 2004;24(Suppl 1):1-160.
6. Dray A. Inflammatory mediators of pain. *Br J Anaesth* 1995;75:125-31.
7. Honey AC, Bland-Ward PA, Connor HE, et al. Study of an adenosine A1 receptor agonist on trigeminally evoked dural blood vessel dilation in the anaesthetized rat. *Cephalalgia* 2002;22:260-4.
8. Goadsby PJ, Hoskin KL, Storer RJ, et al. Adenosine A1 receptor agonists inhibit trigeminovascular nociceptive transmission. *Brain* 2002;125:1392-401.
9. Giffin NJ, Kowacs F, Libri V, et al. Effect of the adenosine A1 receptor agonist GR79236 on trigeminal nociception with blink reflex recordings in healthy human subjects. *Cephalalgia* 2003;23:287-92.
10. Baxter GF, Hale SL, Miki T, et al. Adenosine A1 agonist at reperfusion trial (AART): results of a three-center, blinded, randomized, controlled experimental infarct study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2000;14:607-14.

11. Von Lubitz DK, Lin RC, Bischofberger N, et al. Protection against ischemic damage by adenosine amine congener, a potent and selective adenosine A1 receptor agonist. *Eur J Pharmacol* 1999;369:313-7.
12. Thomsen LL, Olesen J. Nitric oxide in primary headaches. *Curr Opin Neurol* 2001;14:315-21.
13. Wei EP, Moskowitz MA, Boccalini P, Kontos HA. Calcitonin gene-related peptide mediates nitroglycerin and sodium nitroprusside-induced vasodilation in feline cerebral arterioles. *Circ Res* 1992;70:1313-9.
14. Woolf CJ, Thompson SW. The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation; implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. *Pain* 1991;44:293-9.
15. Goadsby PJ, Kaube H, Hoskin KL. Nitric oxide synthesis couples cerebral blood flow and metabolism. *Brain Res* 1992;595:167-70.
16. Read SJ, Smith MI, Hunter AJ, et al. SB-220453, a potential novel antimigraine agent, inhibits nitric oxide release following induction of cortical spreading depression in the anaesthetized cat. *Cephalalgia* 2000;20:92-9.
17. Smith MI, Read SJ, Chan WN, et al. Repetitive cortical spreading depression in a gyrencephalic feline brain: inhibition by the novel benzoylamino-benzopyran SB-220453. *Cephalalgia* 2000;20:546-53.
18. Hua XY, Chen P, Hwang J, Yaksh TL. Antinociception induced by civamide, an orally active capsaicin analogue. *Pain* 1997;71:313-22.
19. Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, et al. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 1997;389:816-24.
20. Akerman S, Kaube H, Goadsby PJ. Vanilloid type 1 receptors (VR1) on trigeminal sensory nerve fibres play a minor role in neurogenic dural vasodilatation, and are involved in capsaicin-induced dural dilation. *Br J Pharmacol* 2003;140:718-24.
21. Rapaport AM, Bigal ME, Tepper SJ, Sheftell FD. Intranasal medications for the treatment of migraine and cluster headache. *CNS Drugs* 2004;18:671-85.
22. Markley HG. Topical agents in the treatment of cluster headache. *Curr Pain Headache Rep* 2003;7:139-43.
23. Saper JR, Klapper J, Mathew NT, et al. Intranasal civamide for the treatment of episodic cluster headaches. *Arch Neurol* 2002;59:990-4.
24. Akerman S, Kaube H, Goadsby PJ. Anandamide is able to inhibit trigeminal neurons using an in vivo model of trigeminovascular-mediated nociception. *J Pharmacol Exp Ther* 2004;309:56-63.
25. Ahluwalia J, Urban L, Bevan S, Nagy I. Anandamide regulates neuropeptide release from capsaicin-sensitive primary sensory neurons by activating both the cannabinoid 1 receptor and the vanilloid receptor 1 in vitro. *Eur J Neurosci* 2003;17:2611-8.
26. Ralevic V, Kendall DA, Jerman JC, et al. Cannabinoid activation of recombinant and endogenous vanilloid receptors. *Eur J Pharmacol* 2001;424:211-9.
27. Russo EB. Clinical endocannabinoid deficiency (CECD): can this concept explain therapeutic benefits of cannabis in migraine, fibromyalgia, irritable bowel syndrome and other treatment-resistant conditions? *Neuro Endocrinol Lett* 2004;25:31-9.
28. Aurora SK, Welch KM. Brain excitability in migraine: evidence from transcranial magnetic stimulation studies. *Curr Opin Neurol* 1998;11:205-9.
29. Hadjikhani N, Sánchez del Río M, Wu O, et al. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:4687-92.
30. Mitsikostas DD, Sánchez del Río M. Receptor systems mediating c-fos expression within trigeminal nucleus caudalis in animal models of migraine. *Brain Res Brain Res Rev* 2001;35:20-35.
31. Menniti FS, Pagnozzi MJ, Butler P, et al. CP-101, 606, an NR2B subunit selective NMDA receptor antagonist, inhibits NMDA and injury induced c-fos expression and cortical spreading depression in rodents. *Neuropharmacology* 2000;39:1147-55.
32. Faria LC, Mody I. Protective effect of ifenprodil against spreading depression in the mouse entorhinal cortex. *J Neurophysiol* 2004;92:2610-4.
33. Knyihar-Csillik E, Chadaide Z, Okuno E, et al. Kynurenine aminotransferase in the supratentorial dura mater of the rat: effect of stimulation of the trigeminal ganglion. *Exp Neurol* 2004;186:242-7.
34. Anderson TR, Andrew RD. Spreading depression: imaging and blockade in the rat neocortical brain slice. *J Neurophysiol* 2002;88:2713-25.
35. Cardell LO, Uddman R, Edvinsson L. Endothelins: a role in cerebrovascular disease? *Cephalalgia* 1994;14:259-65.
36. Kleeberg J, Petzold GC, Major S, et al. ET-1 induces cortical spreading depression via activation of the ETA receptor/phospholipase C pathway in vivo. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;286:H1339-H46.
37. Dreier JP, Kleeberg J, Petzold G, et al. Endothelin-1 potentially induces Leao's cortical spreading depression in vivo in the rat: a model for an endothelial trigger of migrainous aura? *Brain* 2002;125:102-12.
38. Kallela M, Farkkila M, Saijonmaa O, Fyhrquist F. Endothelin in migraine patients. *Cephalalgia* 1998;18:329-32.
39. May A, Gijssman HJ, Wallnofer A, Jones R, Diener HC, Ferrari MD. Endothelin antagonist bosentan blocks neurogenic inflammation, but is not effective in aborting migraine attacks. *Pain* 1996;67:375-8.
40. Moskowitz MA, Bolay H, Dalkara T. Deciphering migraine mechanisms: clues from familial hemiplegic migraine genotypes. *Ann Neurol* 2004;55:276-80.
41. Kunkler PE, Kraig RP. P/Q Ca²⁺ channel blockade stops spreading depression and related pyramidal neuronal Ca²⁺ rise in hippocampal organ culture. *Hippocampus* 2004;14:356-67.
42. Nedergaard M, Cooper AJ, Goldman SA. Gap junctions are required for the propagation of spreading depression. *J Neurobiol* 1995;28:433-44.
43. Read SJ, Hirst WD, Upton N, Parsons AA. Cortical spreading depression produces increased cGMP levels in cortex and brain stem that is inhibited by tonabersat (SB-220453) but not sumatriptan. *Brain Res* 2001;891:69-77.