



## EDITORIAL

### El difícil camino de tratar la migraña

### The difficulties to treat migraine



El dolor de cabeza es una manifestación sintomática que tiene una percepción particular en quien la padece y genera más atención que otros dolores corporales. Sin considerar en esto a causas secundarias, que tienen un manejo específico.

Dentro de este síndrome doloroso, denominado cefalea, se encuentra la manifestación más emblemática, la migraña. Descripta desde hace más de 3000 años atrás, este fenómeno recurrente ha llamado la atención a través de la historia de una forma especial. Mencionada en el Papiro de Ebers, junto con otros dolores craneales, ha tenido descripciones en la mitología, siendo Zeus quien la padecía en forma insoportable. También aparece frecuentemente en distintas formas de expresión artística, en la literatura no médica, el drama, la ficción, la poesía y e incluso en propagandas comerciales<sup>1,2</sup>.

Tal ha sido el rol de la migraña en la historia del hombre, que se la ha propuesto como una ventaja evolutiva, pues se le atribuía un rol protector de factores potencialmente agresivos o dañinos como cambios climáticos, alimentos, ayuno, estrés o desórdenes del sueño, entre otros<sup>2</sup>.

Siempre ha sido una preocupación y una curiosidad, no siempre satisfecha, explicar su verdadera causa. Entre éstas se han mencionado padecimientos diabólicos, alteraciones de los humores internos, incluso se llegó a subestimarla como una consideración psicológica.

Acompañando a las presuntas causas de la migraña, este dolor severo recurrente, fueron construyéndose opciones de tratamiento a través del tiempo. Desde trepanaciones a fin de que escapen los demonios que pugnaban por salir, un atizador al rojo vivo sobre la sien, poción tópicas de raíz de cicuta, hojas de abedul aplicadas localmente, la popular sangría, entre diversas prácticas. Hasta principios del siglo XX, cuando se incorporan la quinina, el arsénico, el nitrato de plata e, incluso, la asociación de bromuro con marihuana propuesta por Gowers<sup>1,2</sup>.

Al inicio de la terapéutica moderna en Basilea, Rothlin consigue abortar una migraña con la inyección subcutánea de ergotamina, previamente utilizada en ginecología y obstetricia. Desde el inicio, las oportunidades de tratamiento de esta

dolencia surgen de medicaciones utilizadas en otras enfermedades.

Es en la década del 90 donde se producen los triptanes, como una terapia específica para la crisis migrañosa<sup>2</sup>. Pero esto no podía constituir un verdadero tratamiento sostenido de este desorden doloroso recurrente, habiéndose considerado la cefalea por sobreuso de medicación para todos los fármacos de rescate de la crisis, sin considerar los efectos adversos potenciales.

El tiempo y la práctica demostraron que los recursos actuales para tratamiento preventivo de crisis frecuentes son de utilidad limitada, siendo eficaces en menos del 50% de los pacientes con migrañas de alta frecuencia o crónicas, si bien hay para limitados pacientes muy respondedores, que logran alivio del total de las crisis, al menos por un tiempo<sup>3,4</sup>.

El estudio de los mecanismos relacionados con la migraña, que determinan un cerebro "excitable", han traído a la escena diversos protagonistas de esta obra. Entre estos la orexina, el óxido nítrico, kininas, PACAP y CGRP, entre otros. Todos surgen como posibilidades terapéuticas para el control de la enfermedad.

En la década del 90, Edvinsson destaca el papel del CGRP, demostrando su incremento en la crisis y luego su aumento sostenido en migraña crónica. Este objetivo terapéutico se ve limitado con la creación de los "gepantes" por su toxicidad<sup>5,6</sup>. Surge luego el desarrollo de anticuerpos monoclonales contra el CGRP o su receptor, y los ensayos clínicos muestran evidencia en la reducción de las crisis.

Nos encontramos ahora en la antecilla de su uso clínico y son algunas cuestiones las que se plantean. ¿Son más eficaces que los tratamientos orales disponibles? Los estudios clínicos muestran reducción con significación estadística sobre placebo. ¿Será esto suficiente? ¿Será la significación estadística también significativa en la vida del paciente migrañoso?

Los anticuerpos monoclonales han mostrado fortalezas en adherencia al tratamiento, casi nulo potencial de interacción farmacológica, metabolismo biológico, casi nulos efectos adversos, rápido inicio de acción preventiva, mejoría en el

impacto funcional, entre otras<sup>9,10</sup>. No tenemos aún certezas sobre efectos a largo plazo, si inhibir el CGRP podría tener alguna acción sobre mecanismos fisiológicos, como tampoco cuál sería el tiempo de tratamiento.

Hoy con dos anticuerpos monoclonales aprobados para uso clínico, erenumab y fremanezumab, nos abren opciones terapéuticas de esta enfermedad seria y discapacitante<sup>7-10</sup>. La racionalidad de su uso, evaluación de riesgo-beneficio, queda a cargo del médico, así como también la responsabilidad de monitorear los pacientes estrechamente, para entender la incidencia y naturaleza de problemas post comercialización. El balance entre pro y contras, evaluados en el terreno de la práctica con pacientes con comorbilidades clínicas, queda aún por develarse.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Patterson S, Silverstein SD. Headache in the arts and literature. *Headache*. 1993;33:76-81.
2. Buonanotte CF. Índice e Impacto en cefaleas crónicas. Tesis Doctoral. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba. 2005:1-9.
3. Grimsrud KW, Singh RB. Emerging Treatments in Episodic Migraine. *Current Pain and Headache Reports*. 2018;22:61.
4. Reuter U. A Review of Monoclonal Antibody Therapies and Other Preventative Treatments in Migraine. *Headache*. 2018;58:48-59.
5. Deen M, Correnti E, Kamm K, Kelderman T, Papetti L, Rubio-Beltrán E, et al. Blocking CGRP in migraine patients – a review of pros and cons. *J Headache Pain*. 2017;18:96.
6. Edvinsson L. The CGRP Pathway in Migraine as a Viable Target for Therapies. *Headache*. 2018;58:33-47.
7. Loder EW, Burch RC. Who Should Try New Antibody Treatments for Migraine? *JAMA Neurol*. 2018;75:1039-40.
8. Ashish K, Faisaluddin M, Bandyopadhyay D, Dhaduk K, Baral A. Therapeutic role of monoclonal antibodies in Migraine: A new paradigm. *Eur J Intern Med*. 2018;57:e9-10.
9. Loder EW, Robbins MS. Monoclonal Antibodies for Migraine Prevention: Progress, but Not a Panacea. *JAMA*. 2018;319:1985-7.
10. Hou M, Xing H, Cai Y, Li B, Wang X, Li P, et al. The effect and safety of monoclonal antibodies to calcitonin gene-related peptide and its receptor on migraine: a systematic review and meta-analysis. *J Headache Pain*. 20.

Federico Buonanotte

Servicio de Neurología, Sanatorio Allende Cerro, Córdoba,  
Argentina

Correo electrónico: federicobuonanotte@gmail.com  
1853-0028/© 2018 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado  
por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2018.10.001>