

CEFALEAS EN LA MUJER

Dres. Saravia B. (1), Zavala H.A. (2) y Zavala L.J. (3)

Summary: Headache is analyzed, with emphasis on migraine, in relation to female hormonal function, studying estrogen and progesterone fluctuation along the menstrual cycle; and also the relation of headache with different stages of female life: menarche, menstrual cycles between 18 and 46 years of age, pregnancy, breast feeding, premenopause, and menopause. A careful bibliographic review is done in relation with these studies and it is concluded that the female hormones are not responsible for the headache by themselves, but by the female hormones fluctuation.

Key words:

Serum estradiol – premenstrual – luteinic phase – premenstrual dystrophic change – ethyllestadiol – progestine – premenopause – coronary artery disease.

Sumario: Se analiza la cefalea y dentro de ella, especialmente la Migraña, en relación al funcionamiento hormonal femenino, estudiando las fluctuaciones de estrógenos y progesterona a lo largo del ciclo y también la conexión de la cefalea con las diferentes etapas de la vida femenina: menarca, ciclos entre los 18 y 46 años, embarazo, lactancia, perimenopausia y menopausia.

Se efectúa una prolija revisión bibliográfica en relación con estos temas y se concluye afirmando que no son las hormonas femeninas en si las productoras de la cefalea sino las fluctuaciones de dichas hormonas.

Palabras Clave: estradiol sérico – perimenstrual – fase luteínica – Alteración Disfórica Premenstrual – etinilestradiol – progestina – perimenopausia – Enfermedad de la arteria coronaria .

INTRODUCCIÓN

Si bien la cefalea es un síntoma plurívoco y detrás del dolor de cabeza puede haber situaciones muy diversas, en su relación con la mujer, tiene una preferente conexión con la Migraña.

La Migraña es un fenómeno que se origina en los tejidos cerebrales, el paciente migrañoso hereda una alteración en el funcionamiento de varios neurotransmisores y ellos se ponen en acción ante diferentes disparadores como son las alteraciones hormonales (menstruación, ovulación, etc.), el descanso insuficiente, la ingesta de algunos alimentos o bebidas, el ayuno prolongado, situaciones de ansiedad, fastidio o exigencias extremas en la actividad laboral, física o intelectual. La Migraña se expresa en forma de crisis dolorosas de duración variable (horas o hasta días) que agobian al paciente y lo hacen vivir temiendo la aparición de esta dolencia y obligándose a excusarse de actividades laborales o sociales.

Con frecuencia la Migraña se asocia a otras situaciones, especialmente alteraciones anímicas como estados depresivos, quizás porque comparte neurotransmisores involucrados en ambas situaciones como son la 5-hidroxitriptamina (serotonina) y posiblemente otros aún en investigación.

Con respecto a la conexión de la Migraña con el funcionamiento hormonal femenino, es bien conocida la frecuencia con que aparece esta crisis dolorosa en relación a los ciclos menstruales y por otra parte es interesante que durante los dos últimos tercios del embarazo, desaparecen las migrañas y esto tiene una explicación con la estabilización de las fluctuaciones hormonales y en

el aumento de las endorfinas que se produce en esta etapa y que tiene un importante efecto protector del dolor.

La prevalencia de la migraña en la pre-adolescencia, es similar entre los niños y las niñas, pero, después de la menarca, las mujeres tienen dos a tres veces más migrañas que los varones y esta diferencia permanece así durante toda la vida de las mujeres, ya que además de la menarca, el embarazo, la lactancia y la menopausia están a menudo asociados con la frecuencia y severidad de la cefalea migrañosa. En la cuarta década de la vida, hay 3 mujeres por cada hombre con migraña, esta diferencia, en la menopausia se transforma en dos mujeres por cada hombre con migraña. Esto demuestra el importante rol de los estrógenos aunque no está completamente aclarada su acción.

En los adultos, la migraña afecta al 6% de los hombres y al 16 % de las mujeres, si bien puede comenzar entre los 5 a 12 años y desaparecer después de los 55 años, su mayor impacto es entre los 20 a 40 años, es decir la edad más productiva de las personas y si tenemos en cuenta que puede aparecer 1 a 6 veces por mes y que en general sus síntomas acompañantes (intolerancia a la luz, a los ruidos, náuseas y vómitos), hacen prácticamente imposible trabajar durante la crisis migrañosa, esto implica un severo impacto laboral y social que podría expresarse en elevadas cifras de dinero por actividad no efectuada y por consumo de fármacos, consultas médicas y estudios diagnósticos. Como la mujer sufre de migraña mucho más que el hombre y habiéndose insertado desde hace varias décadas en la actividad laboral, esto redundaría en una alteración económica y psicológica importante.

El 70 % de las personas que sufren migrañas son mujeres y de estas, el 60 al 70 % relacionan sus migrañas con las menstruaciones, por lo cual, analizar la intimidad hormonal subyacente en la manifestación migrañosa, es de fundamental interés.

RECUERDO HISTÓRICO: La migraña es una dolencia que ha acompañado al ser humano desde los albores de su presencia en el planeta. Estaba descripta ya, en los Anales Sumerios, 4000 años antes de Cristo. De la traducción de algunos papiros egipcios surge que el dios Horus padecía migraña (1). No obstante, no podría hacerse un diagnóstico a partir de estas antiguas descripciones muy vívidas pero inciertas (2). En la literatura griega se relata que Zeus, el líder del panteón de los dioses griegos, sufría de cefalea y por consiguiente necesitó ser tratado quirúrgicamente, entonces Hephaestus (Vulcano) le abrió la cabeza con un hacha y de allí nació Pallas Athena y esto demuestra que la cefalea era tenida muy en cuenta en el mundo griego. Sin embargo, la primera descripción inequívoca de una migraña es la efectuada por Areteo de Capadocia quien usó la palabra “heterocránea” en la primera centuria después de Cristo y si bien él no hace ninguna mención que pueda orientar a una migraña con aura, usa la palabra griega “scotoma” para los disturbios visuales. Posteriormente el tema de esta dolencia es frecuentemente tratado por otros médicos de la antigüedad y es interesante resaltar que en la segunda centuria después de Cristo, Galeno de Pérgamo, introduce el término “hemicránea” (de donde proviene migraña) como sinónimo de la palabra heterocránea usada por Areteo.

Galeno nació en el año 129 después de Cristo pero sus escritos influyeron enormemente en la medicina europea hasta principios del siglo XIX y contribuyeron a los estudios sobre las cefaleas (3). Al desintegrarse el imperio romano, los conocimientos médicos fueron liderados por facultativos árabes, persas y judíos. En la X centuria, Avicena (Ibn Sina), el príncipe de los médicos persas, descubre que las cefaleas no están motivadas por un “adormecimiento” de las funciones cerebrales sino por una “exaltación” de ellas y así orienta hacia una verdadera etiopatogenia. Durante la baja Edad Media, en Europa se apartan de las enseñanzas de la medicina árabe pero los seguidores de Galeno comienzan a construir un sistema que en un futuro

servirá para el desarrollo de una medicina racional que paulatinamente va superando las fantásticas explicaciones sobre las causas de las cefaleas, que actualmente nos resultan interesantemente divertidas pero de todos modos deben haber sido útiles en su momento. Durante el siglo XVII se establecieron las bases de la moderna neurología y los avances en el conocimiento de la migraña fueron más decisivos que los esbozados durante los dos siglos siguientes. Recién en 1937, se produjo un interesante progreso al demostrar John Graham y H. G. Wolff el efecto vasoconstrictor de la ergotamina sobre los vasos dilatados en la crisis migrañosa y esto sirvió para iniciar una serie de investigaciones que orientaron hacia un esbozo más racional sobre la etiopatogenia y el tratamiento de las migrañas, todo lo cual fue publicado en 1948 (4).

CLASIFICACIÓN: En 1956 el “Ad Hoc Committee” (5) para la clasificación de las cefaleas, emitió la primera clasificación moderna que fue útil hasta que en 1988 se publicó la que hemos utilizado hasta hace poco (6). Este año, en el Congreso de la International Headache Society (I.H.S.), llevado a cabo en Roma, septiembre 2003, se aceptó la primera modificación, la cual reproducimos parcialmente (7).

La clasificación total comprende 13 ítems y abarca prácticamente todos los tipos de cefaleas, en esta nota, nosotros sólo transcribimos el ítem 1 que se refiere a migrañas:

1. Migraña

1.1 Migraña sin aura

1.2 Migraña con aura

1.2.1 Aura Típica con Cefalea Migrañosa.

1.2.2 Aura Típica con Cefalea no Migrañosa.

1.2.3 Aura Típica sin Cefalea.

1.2.4 Migraña Hemipléjica Familiar.

1.2.5 Migraña Hemipléjica Esporádica.

1.2.6 Migraña del tipo Basilar.

1.3 Síndromes Periódicos Infantiles que son comúnmente precursores de migrañas.

1.3.1 Vómitos Cíclicos-

1.3.2 Migraña Abdominal.

1.3.3 Vértigo Benigno Paroxístico de la Infancia

1.4 Migraña Retiniana

1.5 Complicaciones de la Migraña.

1.5.1 Migraña Crónica.

1.5.2 Estado Migrañoso.

1.5.3 Aura Persistente sin Infarto.

1.5.4 Infarto Migrañoso.

1.5.5 Migraña provocada por Convulsión.

1.6 Migraña Probable.

1.6.1 Migraña Probable sin Aura.

1.6.2 Migraña Probable con Aura.

1.6.5 Probable Migraña Crónica.

DEFINICIÓN: La migraña es una dolencia caracterizada por crisis recurrentes de dolor de cabeza, casi siempre precedida de pródromos, a veces de auras y en algunas oportunidades acompañada de síntomas neurológicos focales o vegetativos. La duración es variable desde 1 hora hasta 3 días y también lo es su frecuencia aunque generalmente no suele superar los 2 o 3 episodios por mes, pero puede haber períodos de crisis continuas. Siempre se encuentran antecedentes familiares,

predomina en mujeres y comienza en la primera década de la vida, pero no deben desestimarse los comienzos más tardíos. Un rasgo importante es que en general son invalidantes, es decir, impiden efectuar las tareas habituales y empeoran con la actividad física. Esta última característica sirve para hacer el diagnóstico diferencial con las Cefaleas del Tipo Tensional que son muy frecuentes pero no impiden efectuar el trabajo cotidiano.

CLINICA DE LA MIGRAÑA: una crisis de migraña puede dividirse en cuatro fases:

- 1) Fase Premonitoria: entre el 20 al 60% de los migrañosos, relata una serie de síntomas que preceden al dolor de cabeza horas o días antes. Estos síntomas pueden ser cambios de ánimo o cambios psicológicos, es decir que pueden incluir hechos psicológicos, neurológicos, constitucionales o autonómicos. Pueden experimentar depresión, irritabilidad, somnolencia, hiperactividad, dificultades cognitivas, fotofobia, sonofobia, dificultad para hablar, rigidez cervical, trastornos del apetito o de la sed, retención de líquidos, cambios en la evacuación intestinal o en la micción. Estas manifestaciones sugieren una participación del hipotálamo (8) ya que el núcleo supra-quiasmático del hipotálamo es uno de los dos osciladores primarios que generan los ritmos circadianos y podrían ser responsables de la periodicidad de la migraña (9).
- 2) Fase de Aura: el aura migrañosa es un complejo de síntomas neurológicos focales que preceden, acompañan o (rara vez) continúan después de la crisis. Sólo el 20% de los migrañosos experimentan síntomas que denominamos aura (10) y que en su mayor parte son visuales pero también puede haber auras que afectan otras zonas neurológicas dando alteraciones sensitivas, motoras y de lenguaje. La mayor parte de los síntomas del aura se desarrollan durante 5 a 20 minutos y usualmente duran menos de 60 minutos. El aura se caracteriza por fenómenos visuales, sensoriales, motores, disturbios del lenguaje o síntomas dependientes del tronco cerebral. La cefalea puede comenzar después del aura o conjuntamente con ella y en algunas ocasiones al terminar el aura no hay cefalea. El mismo paciente puede experimentar varios tipos de aura en la misma crisis. Se han descrito pacientes que han sufrido aura por varios días o semanas en forma constante y suele darse el nombre de Estado de Aura Migrañosa a esta situación. El aura visual es la más frecuente y comprende escotomas, fosfenos, percepción de imágenes deformadas, teicopsia, fortificación del espectro, rara vez puede haber un escotoma en ambos campos visuales y en algunas oportunidades podría decirse que hay verdaderas alucinaciones visuales. Otra aura muy frecuente puede estar constituida por alteraciones sensitivas: adormecimiento de manos, brazos, lengua o labios. Puede haber ataxia, movimientos anormales, disartria y en algunas oportunidades la dificultad para hablar puede ser descripta como si fuese una afasia.
- 3) Fase de Cefalea: la típica cefalea migrañosa es unilateral, opresiva, severa y empeora con la actividad física. En algunas ocasiones el dolor es bilateral. La migraña puede comenzar de día o de noche pero es más frecuente que comience entre las 5 de la mañana y el mediodía. El comienzo es gradual y alcanza el máximo de dolor en 2 a 12 horas y luego disminuye hasta desaparecer en un plazo muy variable de tiempo, en general una crisis dura 3 a 6 horas pero hay pacientes que sufren esta situación por mucho más tiempo. Esta fase de dolor es casi siempre acompañada de anorexia, náuseas, vómitos, intolerancia a la luz y a los ruidos. Puede haber osmofobia, visión borrosa, obstrucción nasal, tenesmo, diarrea, poliuria, palidez, edema de tejidos de cráneo y cara, ingurgitación de arterias o venas de las sienas, rigidez del cuello, depresión, fatiga, ansiedad y en algunas ocasiones vértigo.
- 4) Resolución: después que se va el dolor, el paciente suele sentirse cansado, irritable, con dificultad para concentrarse, hipersensibilidad del cuero cabelludo y esto tiene una duración muy variable de horas o días. En otras oportunidades el paciente se siente eufórico.

CEFALEAS DEL TIPO TENSION: aunque en este artículo, nos dedicamos especialmente a las migrañas, no podemos dejar de mencionar a las cefaleas de tensión a quienes algunos investigadores han empezado a considerar como el extremo menos expresivo de un mismo fenómeno que cuando es de mayor magnitud se convierte en una migraña (teoría del continuum). La cefalea del tipo tensión es la más común de las cefaleas primarias. Su prevalencia en la vida oscila entre el 30 a 78 % de la población general, según los distintos estudios. La clasificación de la IHS (7) presenta las siguientes variedades de Cefalea del Tipo Tensión:

2.1 Cefalea del Tipo Tensión Episódica Infrecuente.

2.1.1 Cefalea del Tipo Tensión Episódica Infrecuente asociada a contractura de músculos pericraneanos.

2.1.2 Cefalea del Tipo Tensión Episódica Infrecuente sin contractura de músculos pericraneanos.

2.2 Cefalea del Tipo Tensión Episódica Frecuente.

2.2.1 Cefalea del Tipo Tensión Episódica Frecuente asociada a contractura de músculos pericraneanos.

2.2.2 Cefalea del Tipo Tensión Episódica Frecuente sin contractura de músculos pericraneanos.

2.3 Cefalea del Tipo Tensión Crónica.

2.3.1 Cefalea del Tipo Tensión Crónica asociada a contractura de músculos pericraneanos.

2.3.2 Cefalea del Tipo Tensión Crónica sin contractura de músculos pericraneanos.

2.4 Probable Cefalea del Tipo Tensión.

2.4.1 Probable Cefalea del Tipo Tensión Episódica Infrecuente.

2.4.2 Probable Cefalea del Tipo Tensión Episódica Frecuente.

2.4.3 Probable Cefalea del Tipo Tensión Crónica.

A los efectos prácticos, podrían considerarse 3 subtipos: a) Episódicas Infrecuentes; b) Episódicas Frecuentes; c) Crónicas.

La Cefalea del Tipo Tensión Crónica es una enfermedad importante que altera la calidad de vida y producen severo compromiso de la capacidad. El mecanismo productor de estas cefaleas no está bien establecido pero se cree que hay causas periféricas en las Episódicas mientras que en las Crónicas habría causas centrales similares a las que intervienen en otros dolores.

La presentación clínica de las cefaleas tensionales crónicas es la siguiente: cefaleas diarias o muy frecuentes, más de 15 días por mes, duran minutos o días, el dolor es bilateral, opresivo, de intensidad leve a moderada y no empeora con la actividad física, en algunos casos puede haber náuseas, fotofobia o sonofobia, pero si alguno de estos síntomas están presentes, hay uno de ellos pero no dos ni tres. En la práctica clínica solemos observar que mujeres que en su juventud sufrieron crisis de migraña, después de los 50 años sufren cefalea del tipo tensional que en oportunidades es muy frecuente, más de 15 días por mes y constituye entonces una severa alteración.

HORMONAS OVÁRICAS Y MIGRAÑA

Las hormonas ováricas influyen significativamente en la cefalea migrañosa durante Los diferentes estadios de la vida de la mujer: la menarca, el embarazo y la menopausia.

Menarca es el período de comienzo de las menstruaciones durante la pubertad. El promedio de comienzo de la menarca es entre los 9.1 a 17.7 años con una media de 12.8 entre las niñas americanas. El primer ciclo menstrual suele ser anovulatorio y permanecer así durante los

primeros 12 a 18 meses. Al comienzo de la pubertad, y antes del comienzo de los ciclos menstruales ovulatorios, los niveles de estradiol sérico oscilan entre 10 a 156 pg/mL. Los niveles en suero de estrógenos y de progesterona que presentan las mujeres adultas, no son alcanzados hasta varios años después del comienzo de la menarca.

La edad de comienzo de la migraña es diferente en las mujeres según se trate de migraña con aura o sin aura. En la migraña con aura, el pico de la incidencia es de 12 a 13 años y de 14 a 17 en la migraña sin aura (11). La migraña suele comenzar durante la menarca y suele mejorar en el segundo y tercer trimestre del embarazo; también, con frecuencia, mejora en la menopausia, pero puede empeorar durante los años de función ovárica intermitente que preceden a la menopausia (perimenopausia). El 60% de las mujeres relatan un aumento de la frecuencia y de la intensidad de las migrañas durante el período de perimenstrual, durante el cual hay una abrupta declinación de los niveles séricos de hormonas ováricas (estrógeno y progesterona). Los cambios de los niveles de hormonas ováricas podrían estar asociados al incremento o disminución de los episodios migrañosos. Los estudios epidemiológicos han sugerido una particular vulnerabilidad en el desarrollo de la migraña durante el período peri menstrual que comprende desde dos días antes hasta tres días después del comienzo del sangrado. Estas cefaleas se han denominado “migrañas relacionadas con la menstruación” (MRM). Permanece como un tema controvertido si las características de un ataque de migraña menstrual difieren de las características de una migraña no relacionada con el período menstrual (severidad, duración, incapacidad, síntomas asociados). Se ha estudiado la epidemiología de la MRM pero no se ha prestado tanta atención a si las otras fases del ciclo menstrual también influyen en el fenómeno de la cefalea migrañosa. Hay dos estudios que tratan de identificar al día de la ovulación en la mitad del ciclo, estableciéndolo en el día 14 contando hacia atrás a partir del comienzo del sangrado del ciclo siguiente y ninguno de estos estudios estableció un incremento de la migraña en ese día, pero estos estudios no habían identificado exactamente el día de la ovulación porque no hubo monitoreo hormonal (12), en cambio, Martin y col. (13) efectuaron una investigación que incluía un análisis diario de los metabolitos urinarios de estrógeno y progesterona para identificar los diferentes momentos del ciclo menstrual, ellos definen a un ciclo menstrual que estaría constituido como: todos los días desde el primer día menstrual hasta el día antes de la próxima menstruación y establecen los siguientes segmentos de un ciclo:

- 1 - Fase folicular: comienza con el primer día de la menstruación y termina el día antes del pico de valor de la estrone-3-glucuronide (E1G) que suele producirse en la mitad del ciclo.
- 2 - Fase luteínica: comienza el día del pico de E1G, en la mitad del ciclo, y termina el día antes del comienzo de la menstruación que inicia el ciclo siguiente.

Para este esquema, es útil aceptar que la fase folicular comienza el primer día de la menstruación porque el comienzo del sangrado vaginal es un marcador de liberación de prostaglandinas que son importantes en la patogénesis de la MRM, algunos investigadores asociaban la migraña menstrual (MM) a la dismenorrea que estaría causada por prostaglandinas que provocan contracción uterina. La prostaglandina es sintetizada por estrógenos y progesterona. Las prostaglandinas endometriales se encuentran elevadas en mujeres con dismenorrea o MM. También se considera que la fase luteínica comienza el día del pico de E1G, en la mitad del ciclo y termina el día antes del comienzo de la menstruación que inicia el ciclo siguiente. La mayor intensidad de la cefalea, suele producirse en los primeros 6 días del ciclo; otros estudios ya habían establecido resultados similares: la migraña menstrual fue más frecuente e incapacitante y de mayor duración que las crisis no perimentuales (14). La edad de comienzo de la migraña es diferente en las mujeres según se trate de migraña con aura o sin aura. En la migraña con aura, el pico de la incidencia es de 12 a 13 años y de 14 a 17 en la migraña sin aura (15). Las migrañas

sin aura, en general, se inician después del comienzo de la menarca, en cambio, las migrañas con aura comienzan muy poco antes, o al mismo tiempo del comienzo de la menarca. La ovulación y los ciclos menstruales regulares pueden no establecerse hasta 1 o 2 años después del primer sangrado lo cual hace pensar que la migraña sin aura está asociada con el establecimiento del ciclo menstrual femenino.

La mayor parte de las migrañas menstruales (MM) aparecen los primeros tres días de la menstruación, cuando los niveles de estrógenos y progesterona están muy bajos, pero, en general, las cefaleas migrañosas son más frecuentes en el período que abarca 3 días antes y 7 días después del comienzo del sangrado; para efectuar este análisis, se podrían establecer diferentes períodos dentro de cada ciclo: 1) ciclo medio, 2) fase luteínica media, 3) intervalo premenstrual y 4) intervalo menstrual.

También se estableció que en este período perimenstrual, se exagera la cefalea tanto en los pacientes con aura como en las sin aura ya que había estudios previos que afirmaban que se empeoraban solo las pacientes con migraña sin aura. La misma mujer puede tener variaciones en sus curvas hormonales en diferentes ciclos. Las cefaleas crónicas diarias también son influenciadas por los cambios hormonales y empeoran en estos ciclos. Es difícil aceptar que un cambio hormonal desencadene una migraña en las 24 horas siguientes. También suele observarse que los cambios hormonales de cada ciclo, no siempre producen la migraña en el mismo día en los ciclos siguientes. La epilepsia y la migraña muestran similitudes en lo que respecta a la vulnerabilidad neurológica en relación a los cambios de las hormonas ováricas. Se observó que en las mujeres a quienes se les extirpó los ovarios y se las medicó con hormonas estrogénicas, mejoraron de sus migrañas y en estos casos parecería que las hormonas ováricas juegan un rol poco importante en el desarrollo de las migrañas. Esto abogaría a favor de que lo que desencadena las migrañas son las fluctuaciones de los niveles hormonales y no las hormonas en sí. También es posible que otras hormonas no dosadas en este estudio (hormonas pituitarias y otras hormonas ováricas) jueguen también algún rol, ya que también experimentan variaciones cíclicas. Los estudios anteriores afirmaban que la caída de los estrógenos desencadenaba la migraña, pero se conocía poco acerca de porqué había migraña en el tiempo perimenstrual, se podría esquematizar una teoría con los siguientes puntos:

- 1 – el promedio de la declinación o la magnitud de la declinación de los niveles séricos de estrógenos.
- 2 – el impacto hormonal de las hormonas ováricas durante el ciclo menstrual previo.
- 3 – el umbral del nivel del estradiol sérico podría estar muy bajo cuando la migraña es desencadenada.
- 4 – la disminución brusca de otras hormonas (progesterona o sus metabolitos) o la liberación de prostaglandinas endometriales en el suero sanguíneo.

La progesterona y sus metabolitos juegan un rol en la modulación de la cefalea migrañosa durante el intervalo luteínico del ciclo menstrual. Hay menos frecuencia de cefalea en el intervalo medio luteínico que es el período en que hay una moderada elevación de los niveles de progesterona sérica y quizás este efecto preventivo sea mediado por los agonistas de los receptores A del ácido gama amino butírico (GABA).

Al conocerse que la migraña menstrual se relaciona con la caída de los niveles de estrógenos y progesterona, algunos investigadores probaron suplementar estas hormonas para evitar la crisis migrañosa. Somerville (16) utilizó estradiol inyectable en mujeres con migraña, tres días antes y el día de la menstruación, y comunicó que el ataque migrañoso se evitó hasta que el nivel de estradiol cayó y el sangrado menstrual se detuvo. La inyección de estradiol no interfiere con la

declinación natural de la progesterona premenstrual y de esta forma la menstruación se produce en el momento en que se la espera. De esta forma, el ataque migrañoso se evitaría y la mujer experimenta un sangrado más prolongado por el estrógeno suplementario.

En otro estudio, Silverstein (17), encontró que parches de estradiol proveen niveles estables de estrógeno y son efectivos en controlar la MM. La progesterona no ha sido efectiva para controlar la migraña menstrual. Los anticonceptivos orales (AO) pueden ser un factor precipitante de migraña, es más frecuente que los AO provoquen migraña en las mujeres de más de 30 años, mujeres con ciclos menstruales fuera de los 27 a 30 días habituales, mujeres que tienen dos o más hijos, mujeres que durante la preñez no habían tenido cefalea y las que desarrollaron migraña después del embarazo. Conviene usar anticonceptivos con poca cantidad de progesterona. El uso de estrógenos exógenos, contraceptivos o hormonas de reemplazo también influyen en los ataques migrañosos. En el “Síndrome Premenstrual” se ha descrito una sintomatología que incluye deseos de llorar, fatiga, dolor de espalda, conducta irracional, sentimientos de ansiedad y depresión, ataques de pánico, aumento de peso, hambre incontenible y también cefalea. Algunos autores afirman que esta situación puede alterar entre el 48% al 90% de las mujeres que menstruan. También, al respecto, en el DSMIV se describe la Alteración Disfórica Premenstrual que provoca síntomas de depresión, pánico y distimia y que puede englobar entre el 5% al 8% de las mujeres en este período de la vida.

La migraña menstrual ha sido recientemente reclasificada y dividida por la Sociedad Internacional de Cefaleas (18) en:

1 – Migraña sin aura relacionada con las menstruaciones (MSARM).

2 – Migraña menstrual pura sin aura (MMPSA).

La primera (MSARM) está conformada por crisis migrañosas que se producen en el tiempo perimenstrual pero también suele haber crisis en otros momentos del mes y la asociación del dolor con la menstruación debe ser confirmada por su presentación en 2 o 3 ciclos menstruales.

La segunda, (MMPSA), es similar a la anterior pero las crisis de cefaleas migrañosas se producen únicamente en los días peri-menstruales y no aparecen en otros momentos.

Entre las mujeres migrañosas, el 35 a 51 % de ellas sufren MSARM y solo el 7% MMPSA (19).

Los médicos especialistas en cefaleas no han descrito diferencias clínicas entre crisis menstruales y no menstruales, sin embargo, los que ejercen la práctica clínica (clínica médica general) piensan que las migrañas menstruales son más severas, incapacitantes y necesitan de más medicación que las migrañas no menstruales. Quizás esta diferencia de criterios se explique porque los médicos especializados reciben un mayor porcentaje de mujeres migrañosas (20).

Es probable que la migraña menstrual sea el producto de una repuesta anormal del sistema nervioso central a las fluctuaciones normales de los esteroides ováricos (21).

Martin y col. publicaron en el año 2006 un minucioso análisis de los mecanismos patogénicos de la migraña y su relación con las hormonas ováricas (22) afirmando que estas hormonas alteran el sistema neurotransmisor que interviene en la producción de la migraña, pero sería la fluctuación de los niveles hormonales la provocadora de esta situación y no las hormonas en si.

Al analizar la fisiopatogenia de la migraña en relación a la mujer, deben recordarse algunos hallazgos como los de Lichten (23) quien administró depo-leuprolida a 29 mujeres con migraña menstrual severa, para crear una ooforectomía química, en 17 de ellas hubo un 50% de mejoría en sus cefaleas; también Murray (24) administró depo-leuprolida a 5 mujeres con migraña menstrual pura y experimentaron un 74% de mejoría. Estas experiencias demostrarían que la migraña menstrual puede ser significativamente mejorada con una ooforectomía química, lo cual implicaría que las hormonas ováricas son directamente responsables de la migraña menstrual; por

otra parte, quizás lo que estamos viendo es la minimización de las fluctuaciones de hormonas ováricas.

La teoría de la “abstinencia de estrógeno” fue diseñada por Somerville quien en varios artículos (25, 26, 27 y 28.) comunicó sus experiencias al inyectar estradiol muy próximamente antes de la menstruación y así evitó el comienzo de la migraña menstrual al elevar artificialmente los niveles de estradiol sérico. Ulteriormente, De Lignieres (29) apoyó esta teoría al usar un gel de estradiol percutáneo durante el tiempo perimenstrual en mujeres que solían sufrir migrañas menstruales y obtuvo una interesante mejoría.

Otra teoría fisiopatogénica se refiere a la liberación de prostaglandinas que entran en el sistema circulatorio liberadas desde el endometrio en el período perimenstrual y varias investigaciones sugieren que esta “liberación de prostaglandinas” juega un rol en la migraña menstrual (30)

También se determinó que si se inyecta prostaglandina E2 a una persona no migrañosa, se provoca una cefalea migrañosa; el suero extraído durante la menstruación, inyectado posteriormente, puede inducir una crisis migrañosa y las medicaciones inhibitoras de prostaglandinas previenen la migraña menstrual (31).

Hay varios investigadores que piensan que la deficiencia de magnesio también podría contribuir a desencadenar la migraña y Facchinetti (32) demostró que administrando magnesio durante los últimos 15 días del ciclo menstrual se podía prevenir la crisis de migraña menstrual.

Teorías basadas en la alteración del sistema neurotransmisor: la ausencia brusca hormonal (abstinencia de progesterona), la liberación de prostaglandinas y la deficiencia de magnesio, durante la fase lútea tardía del ciclo menstrual, pueden alterar la función del sistema neurotransmisor e influir en la fisiopatogenia de la migraña; se podría pensar que la migraña menstrual se desarrolla cuando se altera el balance entre los neurotransmisores excitatorios e inhibitorios.

Los efectos de las hormonas ováricas sobre las migrañas no menstruales son discutibles, algunos estudios trataron de demostrar que había un incremento de frecuencia de migraña en la mitad del ciclo y que esto tendría relación con la ovulación, pero en realidad no pudo demostrarse que esto sucediera en la mayoría de los casos (33). Entre los días 13 a 26 del ciclo (fase lútea) es cuando menos migrañas aparecen, quizás porque en este momento es cuando más elevados están los niveles de progesterona y estrógenos (34) y estas hormonas podrían jugar un rol de prevención para la cefalea migrañosa posiblemente al actuar como agonistas sobre los receptores neuroinhibidores GABA – A, involucrados en los senderos dolorosos trigeminales (35).

ANTICONCEPTIVOS ORALES Y MIGRAÑA: en general, los anticonceptivos orales están compuestos por etinilestradiol y progestina (un derivado de la 19-nortestosterona). El etinilestradiol es un estrógeno sintético que tiene una alta potencia para inhibir la liberación de gonadotropina de la hipófisis anterior. En la década del 70, los anticonceptivos orales contenían 50 a 100 mcg. de etinilestradiol mientras que actualmente, estas píldoras contienen 15 a 35 mcg. (36) y hay nuevas con menor cantidad.

Hay varias generaciones de anticonceptivos: primera generación: noretisterona; segunda generación: norgestrel y levonorgestrel; tercera generación: desogestrel, gestodene, norgestimate; cuarta generación: drospirenona.

La tercera generación es menos androgénica y tiene menos efecto sobre los niveles lipídicos del plasma; la cuarta generación es también menos androgénica y tiene un efecto anti mineralo corticoide similar a la espirolactona.

En los años 70, los estudios sobre el efecto de los anticonceptivos en las mujeres que padecían migraña demostraron que empeoraban, pero eran anticonceptivos con altas dosis de estrógenos,

en esa época, Ryan (37) comunicó que el 70% empeoraba. Actualmente, estudios en mujeres migrañosas que usan anticonceptivos con bajas dosis de estrógenos establecen que entre el 44 al 67% no cambia; el 24 al 35% empeora y el 5 al 8 % mejora (38) Estos estudios, en general, se refieren a anticonceptivos con 30 a 35 mcg. de etinilestradiol.

También se ha comunicado (39) que las pacientes que sufren migrañas con aura suelen empeorar con la administración de anticonceptivos orales, más que las que sufren migrañas sin aura y también se ha descrito que algunas pacientes desarrollan aura por primera vez al utilizar anticonceptivos orales y en este grupo hay cierto riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular (40). Esta situación podría ser explicada por la acción de los anticonceptivos sobre la agregación plaquetaria (41).

Está aceptado que las mujeres con riesgo cardiovascular (fumadoras, hipertensas, alteraciones protrombóticas, obesas) no deberían consumir anticonceptivos orales pues correrían riesgo de hacer un accidente cerebrovascular (42).

EMBARAZO Y MIGRAÑA: La placenta produce la mayoría de los estrógenos y progesterona necesarios para un embarazo exitoso. Los niveles de estradiol y progesterona en suero, se elevan desde la 6^o a 8^o semana del embarazo y se incrementan gradualmente hasta los altos niveles que alcanzan durante el tercer trimestre (43); es en este tercer trimestre en que los niveles de estradiol sérico son 30 a 40 veces más altos y la progesterona 20 veces más alta que en los ciclos menstruales. También se incrementan en el embarazo otras hormonas como la gonadotropina corionica, el lactógeno placentario, la inhibina, el péptido atrial natriurético y la alfa-fetoproteína (44).

La mayoría de las mujeres que sufrían de migrañas antes del embarazo, mejoran. Según el estudio de Sances (45), el 46,8% mejora en el primer trimestre; el 83% en el segundo trimestre y el 87% en el tercer trimestre. En cambio, los síntomas de aura pueden aparecer frecuentemente en las mujeres con antecedentes migrañosos (46). Puede pasar que aparezca la migraña por primera vez durante el embarazo y esta situación ha sido descrita con una frecuencia del 1.3% al 18 % según diferentes autores (47). La explicación de la mejoría de las migrañas durante un embarazo podría estar fundada en la elevación de los niveles de las encefalinas (48).

LACTANCIA Y MIGRAÑA: en general, en el período post parto, la lactancia inhibe la ovulación en un período de alrededor de 189 días, en cambio, las mujeres que no amamantan a su hijo, puede ovular en 45 días. A su vez, las mujeres que amamantan, suelen permanecer amenorreicas durante 6 meses y las fluctuaciones hormonales en la lactancia dependen de la presencia o ausencia de ciclos ovulatorios.

Durante la lactancia suele haber ausencia de migraña, según Sances (49) la migraña suele aparecer en el primer mes después del parto en el 100% de las mujeres que no amamantan y en el 43,2 % de las mujeres que amamantan.

PERIMENOPAUSIA Y MIGRAÑA: la Organización Mundial de la Salud (50) ha definido a la perimenopausia como un período de tiempo que comprende entre 2 a 8 años previos a la menopausia y podría englobar hasta un año después del cese de las hemorragias. En este período, las mujeres experimentan cambios en la duración del ciclo menstrual, sangrados abundantes, no ovalan y en ocasiones falta el sangrado. Los niveles de hormonas ováricas difieren con respecto a las mujeres jóvenes, Santoro (51) comunicó que los metabolitos estrógenos urinarios eran más elevados y los metabolitos progesterónicos urinarios eran más bajos en las mujeres perimenopausicas que en las mujeres jóvenes. Estos cambios hormonales podrían provocar

migrañas. Algunos estudios (52) han sugerido que la prevalencia de migraña es más elevada durante esta época transicional de la perimenopausia que durante los primeros tiempos de la menopausia propiamente dicha.

MENOPAUSIA: también en este caso, usaremos la definición de la Organización Mundial de la Salud (50) que describe a la menopausia como la permanente cesación de menstruaciones determinada retrospectivamente después de 12 meses consecutivos de amenorrea sin que haya ninguna causa patológica o fisiológica. La menopausia representa un período de tiempo durante el cual la mujer ha vaciado su provisión de folículos de los ovarios provocando una cesación permanente de ovulación. Los niveles séricos de estradiol suelen estar entre 10 a 20 pg/mL en la mayoría de las mujeres post menopausicas. Las mujeres menopausicas suelen experimentar síntomas tales como: oleadas de calor, fatiga, disminución de memoria, incapacidad para concentrarse, ansiedad, depresión, irritabilidad y cefaleas (53). El curso clínico de la migraña durante la menopausia es muy variable y las comunicaciones al respecto son dispares pero se podría aceptar, como promedio, que las mujeres que sufrían migrañas desde antes, mejoran entre el 8% al 36 %; empeoran entre el 9% al 42% y no cambian entre el 27% al 64 %, estas cifras tan variables surgen de distintos estudios (54, 55, 56). Por otra parte, se han descrito casos de mujeres menopausicas que sufrieron migraña por primera vez en este período (57). De todos modos, después de dos años de menopausia, la mayor parte de las mujeres dejan de padecer cefaleas.

No hay evidencias de que la migraña sea un factor de riesgo de accidente cerebro vascular isquémico en la mujer mayor de 45 años (58). Después de la menopausia, el riesgo de enfermedad de la arteria coronaria (EAC) se incrementa por lo cual, todos los triptanos estarían contraindicados en pacientes con EAC. Las mujeres que continúan sufriendo migrañas después de la menopausia y que solían tratarse con triptanos deberían revisarse periódicamente para descartar factores de riesgo de EAC (59). Otra recomendación es que toda cefalea que aparece por primera vez después de los 45 años debe ser estudiada para descartar una cefalea secundaria ya que es infrecuente que se inicie una migraña a esa edad. Para completar el panorama clínico de la presentación de migrañas en el climaterio, es interesante recordar un estudio efectuado sobre 556 mujeres climatéricas (60), en este grupo se estableció que el 13,7 % presentaban cefaleas, de ellas el 82% ya tenían cefaleas antes de empezar su climaterio y de estas afectadas por cefaleas, el 62 % eran migrañas sin aura y el resto cefaleas de tipo tensión. Ninguna tuvo migraña con aura o cefaleas en racimo (cluster headache).

Hay mujeres en quienes el aporte de estrógenos está indicado en el climaterio pero en ocasiones, esa terapéutica empeora los síntomas migrañosos y esta decisión debería ser evaluada de acuerdo a las últimas publicaciones.

El uso de estrógenos da resultados muy variables, puede empeorar la cefalea y en otros casos, ya sea solo o con testosterona, aliviar el dolor de cabeza de tipo migrañoso.

Las estrategias farmacológicas para las mujeres que requieren reemplazo estrogénico pero empeoran sus síntomas migrañosos, son varias y puede recordarse las siguientes:

a) reducir la dosis de estrógenos; b) cambiar el tipo de estrógeno de un estrógeno conjugado a estradiol puro, o a etinil estradiol sintético, o a estrógeno puro y en algunos casos, estos cambios reducen la migraña; c) En los casos en que la cefalea esté asociada a falta de estrógenos, si se indica administración continua, puede dar buenos resultados; d) También los estrógenos parenterales, si se estaban ingiriendo orales, pueden dar mejoría; e) En algunos pacientes, indicar el uso de parches cutáneos de estradiol puede ser efectivo. Hodson (61) comunicó que en personas que ya sufrían migraña con anterioridad, al llegar a la menopausia e indicarles terapia de

reemplazo hormonal, el 22% al 23 mejoraban; el 21 % empeoraban y el 57% permanecía sin cambios. Algunas publicaciones han sugerido que puede aparecer migraña con aura al indicar terapia de reemplazo hormonal (62) y estas migrañas con aura pueden ser “de novo” o incrementarse las que ya había. Nappi (63) demostró que las pacientes con cefalea empeoraban si recibían estrógenos conjugados y medroxiprogesterone orales, pero no cambiaban si se les aplicaba un parche con 50 mcg. de estradiol y medroxiprogesterone; estos datos sugieren que los estrógenos conjugados provocan migraña mientras que los estrógenos naturales tienen menos efecto como desencadenante de la migraña. Es importante recordar que el Women’s Health Initiative (64) ha dejado bien establecido los riesgos de la terapia de reemplazo hormonal: cáncer de mama, embolia pulmonar, enfermedad de la arteria coronaria y stroke. Por todo esto, la recomendación es usar estas hormonas por períodos cortos, en menopausias que recién comienzan esta etapa y solo para aliviar las “crisis” de calor u otros síntomas de esta situación (65).

TRATAMIENTO: para aliviar la migraña menstrual, hasta ahora, se utilizaba a los antiinflamatorios no esteroideos (ketoprofeno, ibuprofeno, fenoprofeno, naproxeno o nabumetona) y también fueron usadas otras medicaciones (pequeñas dosis de ergotamina, betabloqueadores, anticonvulsivantes o bloqueadores de los canales cálcicos) con resultados diferentes. Las drogas debían comenzarse dos o tres días antes del comienzo de la menstruación y continuarse durante toda esta. Algunos médicos indicaban restringir la sal y usar diureticos. No se habían efectuado estudios debidamente controlado según las pautas actuales por lo cual todas estas indicaciones tenían origen en experiencias personales. Las píldoras anticonceptivas y la terapia con hormonas de reemplazo en la menopausia, como hemos descrito anteriormente, pueden cambiar la frecuencia o severidad de las cefaleas. Si el uso de esta terapéutica empeora la cefalea, se deben buscar productos con menos carga hormonal.

Desde 1990, en que aparecieron los “triptanos”, la indicación de estos fármacos es lo ideal para tratar las crisis migrañosas. Los triptanes de última generación son muchos, quizás los más conocidos sean: Naratriptán, Zolmitriptán, Avitriptán, Eletriptán, Rizatriptán, Almotriptan y Alniditán. Todos tienen una estructura química construida alrededor del anillo serotoninérgico indólico, excepto el alniditán que es un derivado no indólico. En nuestro país solo hay disponibles el sumatriptan, el naratriptan y el zolmitriptan; en Europa ya hay más de 15 triptanes en el mercado, muchos de ellos con un excelente perfil terapéutico.

SUMATRIPTÁN: es el fármaco más utilizado en Europa y Estados Unidos para tratar la crisis migrañosa, en Argentina estuvo disponible desde 1992. Según Welch (66), en las crisis leves o moderadas, es conveniente indicar primero analgésicos simples o antiinflamatorios no esteroideos y reservar el sumatriptán (u otros triptanes) para las crisis moderadas o severas que no mejoran con la medicación anterior. Este consejo, con el tiempo ha sido desechado ya que actualmente se considera muy útil tratar la crisis migrañosa desde su comienzo con un triptán. Se estima que después de administrar 6 mg subcutáneos el 70 a 77 por ciento de los pacientes mejora en una hora y el 81 a 86 por ciento en dos horas. Con 100 mg por vía oral, el 75 % suele mejorar en las 4 horas siguientes. De todos modos, el consejo es que en pacientes que nunca fueron medicados con triptanos, se debería dar 25 mg y observar la respuesta, en crisis ulteriores, si los 25 mg fueron bien tolerados, se puede indicar 50 o más mg por dosis, siempre haciendo hincapié en que debe ingerirse lo antes posible, cuando comienza una crisis. Si bien el sumatriptán oral es más efectivo que la ergotamina con cafeína o que la aspirina con metoclopramida, la recurrencia del dolor, en algunas comunicaciones parecería ser más alta (67). Se han comunicado efectos

adversos: entre el 3 al 5% de los pacientes experimentan opresión, pesadez, hormigueos o dolor en el pecho y en algunos pacientes esta molestia se irradia al brazo y mano izquierda, simulando un angor pectoris (68) aunque, en general, no se encuentran evidencias electrocardiográficas de isquemia de miocardio. Los triptanos no deben indicarse en pacientes con antecedentes de isquemia de miocardio pues pueden empeorar esta situación (69), también ha sido comunicado un infarto de miocardio (70) pero en la mayoría de estas situaciones había una historia previa de enfermedad cardiovascular, por consiguiente, el sumatriptán debe evitarse en pacientes con antecedentes cardiovasculares. Visser (71) analizó el significado de los llamados “síntomas del pecho” en 735 pacientes y sus conclusiones fueron que casi la mitad de los pacientes tratados con sumatriptán relataron algún “síntoma de pecho”, en este análisis se encuestaron como tales: ansiedad, cambio del ritmo respiratorio (acortamiento de la respiración), presión en el pecho, dolor en el pecho, dolor irradiado, otras sensaciones en el pecho, pesadez en los brazos o palpitaciones. Los autores afirman que a pesar de esta alta frecuencia de síntomas de pecho, no hubo alteraciones cardiovasculares y sólo el 10% de estos pacientes discontinuaron el tratamiento por estos síntomas y en la mayoría de los casos fue por la ansiedad despertada ante estos síntomas de los cuales no habían sido advertidos, los autores creen que este estudio demuestra que los síntomas de pecho no son causados por isquemia cardíaca, sino por vasoconstricción pulmonar, espasmo esofágico, espasmo de los músculos intercostales o bronco-constricción, aunque estas hipótesis no están aún claramente demostradas. De todos modos, el sumatriptán implica un notable avance en el tratamiento de la crisis migrañosa.

ZOLMITRIPTAN : El Zolmitriptán (72) actúa sobre los receptores agonistas 5-HT_{1B-1D} y tiene una buena biodisponibilidad con excelente eficacia y seguridad en dosis de 2,5 mg. Influye sobre el sistema trigémino vascular modulando el ingreso de estímulos nociceptivos e inhibe la liberación de neuropéptidos sensoriales durante la activación trigeminal (73), quizás la principal ventaja del zolmitriptán sobre el sumatriptán, es que el primero accede a los núcleos centrales trigeminales por cruzar mejor la barrera cerebro-vascular, en cambio el sumatriptán es demasiado hidrofílico y su acción está más restringida a la periferia (74). La fórmula química del zolmitriptán es la siguiente: (S)-4-((3-(2-(dimetilamino) ethyl)- 1 H- indol- 5- yl) methyl)- 2-oxazolidinone. Este compuesto es un análogo sintético del neurotransmisor 5-HT. En cualquier lugar que el 5HT tenga afinidad para todos los receptores 5 HT, el 311C90 es un potente agonista selectivo para el subtipo 5 HT_{1D}, al respecto, el 311C90 comparte un receptor de perfil similar al sumatriptan, pero es de 2 a 5 veces más potente. La respuesta puede ser mediada por los receptores similares a 5-HT. El receptor farmacológico del 311C90 se estableció usando apropiadas uniones de radioligantes. El compuesto es un agonista de 5-HT_{1D} y exhibe alta afinidad para el receptor humano 5-HT_{1D} alfa y 5-HT_{1D} beta. El 311-C90 muestra una variable absorción en intestino después de la administración oral con un nivel pico en plasma a las 0,4 - 0,6 h. post dosis y produce una biodisponibilidad del 40-80 %. La vida media de eliminación desde el plasma es de menos de 2 hrs en cualquier especie.

NARATRIPTAN: El Naratriptán (75) está relacionado químicamente con el sumatriptán y tiene alta afinidad para los receptores humanos 5HT_{1B} y 5HT_{1D}. Tiene acción vasoconstrictora arterial más potente que el sumatriptán. Sobre arterias epicárdicas coronarias humanas aisladas causa contracción débil pero lo mismo es conveniente no usar este fármaco en pacientes con antecedentes cardiovasculares. El Naratriptán es más lipofílico que el sumatriptán y por esto es de más fácil acceso al sistema nervioso central. Comparado con el Sumatriptán, tiene ventajas por mejor biodisponibilidad al ser utilizado por vía oral (76), mayor vida media en el plasma humano

y menores efectos adversos. La vida media del naratriptán es de 6 horas y tiene elevada biodisponibilidad: alcanza al 63-74 % (77) Se han comunicado resultados clínicos que muestran que en una dosis oral de 2,5 mg, alivia al 65% de los pacientes dentro de las 4 horas de la ingesta y tiene una excelente tolerancia ya que los efectos adversos descriptos difieren poco de los producidos por el placebo (78) En un estudio más prolongado, Bomhof (79) analiza la tolerabilidad y eficacia de 2,5 mg de naratriptan utilizados a lo largo de un año por pacientes con crisis migrañosas y relata buenos resultados y poca incidencia de efectos adversos, entre los que describe: náuseas en el 2% de las crisis y en menos del 1% de los pacientes describe “síntomas de pecho” como presión, pesadez o dolor precordial. También, con menor frecuencia, algunos pacientes se quejaron de malestares leves como boca seca y fatiga. En total, incluyó en el estudio a 741 pacientes y tuvo que suspender el tratamiento en 13 por los siguientes efectos adversos: por aumento de la presión arterial a tres; por depresión a dos; por náuseas a uno; por molestias en el pecho a uno; por boca seca y sensación de lengua hinchada a uno; empeoramiento de la cefalea a uno; por convulsión a uno; por hernia umbilical a uno; por embarazo a uno y por galactorrea a uno. Por supuesto que no todas estas situaciones estaban relacionadas con la administración del fármaco. No hubo evidencias que el uso repetido del naratriptán condicionara una taquifilaxia. La mayoría de los pacientes obtuvieron alivio en el 60 % de las crisis que sufrieron, tomando 2,5 mg por vía oral. El 14% de los pacientes incorporados al estudio, abandonaron el tratamiento por falta de eficacia. Los autores concluyen recomendando el uso de 2,5 mg de naratriptán para tratar las crisis de migraña.

ALNIDITAN: El Alniditan es una droga no-indólica, que actúa específicamente como poderoso agonista de los receptores 5HT_{1d}, su administración subcutánea es seguida por una rápida absorción con un pico de acción plasmática a los 15 minutos y una vida media de 8 a 13 horas, se la ha utilizado en dosis de 0,8 a 1,4 mg con una respuesta favorable en un 83% de los casos. El 70% de los pacientes han relatado sensación de presión en la cabeza, parestesias u oleadas de calor que por lo general fueron de corta duración y no se registraron alteraciones cardiovasculares (80).

RIZATRIPTÁN: El Rizatriptán es un potente agonista de los receptores 5HT_{1D} cuya fórmula química es la siguiente: (N,N-Dimethyl-2- (5-(1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1H-indol-3-yl) ethylamine benzoate). Los estudios en fase 1, demostraron que el rizatriptán se absorbe más rápido que el sumatriptán y que la droga es bien tolerada en dosis de 60 mg o más(81)(82) Se estudiaron las pautas de eficacia, seguridad y tolerancia en dosis de 2.5, 5 y 10 mg y estableció que el 60% de los pacientes con migraña se aliviaban en las 4 horas siguientes a la ingesta de 10 mg de rizatriptán; el 38,8% de los pacientes sufrieron recurrencias y el 5% de ellos se quejaron de efectos adversos: mareos, somnolencia, astenia y fatiga. No observó cambios clínicos significativos ni tampoco en el ECG ni laboratorio. Su conclusión es de que el Rizatriptán en dosis de 5 o 10 mg es bien tolerado y eficaz en el tratamiento de la migraña con manifestaciones moderadas o severas.

TARTRATO DE ERGOTAMINA: este es un producto que debería estar erradicado de la terapéutica moderna pero no puede dejar de mencionarse ya que ocupó durante más de 70 años un lugar en el tratamiento del dolor migrañoso y aún sigue usándose extensamente por su bajo costo y porque forma parte de una costumbre en la prescripción del médico poco informado. En 1918 se aisló la ergotamina, un alcaloide, a partir del ergot (claviceps purpurea) que es un hongo que suele contaminar a los cereales y era conocido desde la edad media como provocador

de epidemias de gangrena: “holy fire” o “Fuego de San Antonio”. Se encontró que la ergotamina tenía actividad simpaticolítica. En 1926 fué introducida en el tratamiento de la migraña por la creencia que esta enfermedad era producida por una exagerada actividad simpática. En 1938, Graham y Wolff comunicaron que la eficacia de la ergotamina era probablemente debida a la constricción de los vasos extracraneanos. Recientemente se han sugerido otros mecanismos explicatorios de su acción beneficiosa: actividad sobre las neuronas serotoninérgicas del sistema nervioso central y efecto sobre la inflamación neurógena.

Farmacología: la ergotamina tiene un modo complejo de acción, al igual que otros alcaloides ergóticos. Actúa, en parte, sobre receptores de la 5-hidroxitriptamina, dopamina y noradrenalina. El efecto farmacológico más relevante y que justifica el uso de la ergotamina en migraña, es una pronunciada acción vasoconstrictora, esto ocurre en ambos lechos vasculares: craneal y periférico y la acción se ejerce actuando como agonista de los receptores 5HT1 y 5HT2, aunque podrían existir otros receptores aún no identificados. Si la ergotamina se administrase por vía endovenosa, tendría una potente acción emética que es mediada por interacción sobre receptores dopamínicos. Farmacocinesia: en la estructura química de la ergotamina está incluido un ácido lisérgico y otro péptido. Las ligaduras dobles 9 y 10 son responsables de la fuerte fluorescencia de este alcaloide y esta cualidad ha sido usada para desarrollar un método de determinación de ergotamina en plasma. Se demostró que el 66% de la ergotamina administrada oralmente se absorbe pero sólo menos del 1% es biodisponible ya que la mayoría de la droga es metabolizada en el primer paso por el hígado. También se han efectuado mediciones sobre la concentración plasmática de la ergotamina por radioinmunoensayo y por espectrometría y sus resultados no han sido completamente coherentes ya que se han medido algunos metabolitos simultáneamente. El hecho práctico es que 1 mg de ergotamina por vía oral es efectivo en la migraña y esto podría deberse a que algunos metabolitos formados también actúan sobre la migraña. Evidentemente, la biodisponibilidad de la ergotamina es mayor si se administra por vía rectal o inhalatoria que por vía oral. La ergotamina si es inyectada por vía endovenosa, es rápidamente distribuida y tiene una vida media de 2 a 3 minutos y una eliminación de vida media de 2 horas.

Farmacodinamia: si bien en el estudio clásico de Graham y Wolff se demostraría que la acción de la ergotamina podría ejercerse por su acción sobre los vasos extracraneanos, no es muy fácil sostener ésto a la luz de otras investigaciones ya que parece que sólo en un tercio de los pacientes con migraña el dolor implica sus vasos extracraneanos. También la acción de la ergotamina podría expresarse en los vasos intracraneanos como se ha podido demostrar en algunos experimentos en que 0,5 mg de ergotamina endovenosa produjo incremento de la velocidad sanguínea en la arteria cerebral media. En otros pacientes, sin alterar la velocidad en esta arteria, también hay alivio, lo cual dejaría la duda de si la acción beneficiosa se ejerce también al aliviar la inflamación neurógena. También se han estudiado los efectos de la ergotamina en vasos no craneanos. En general, puede afirmarse que esta droga produce vasoconstricción de vasos periféricos, ya que 1 mg administrado por vía rectal, produce una vasoconstricción que dura 1 hora y se ha descrito un “ergotismo subclínico” que se expresa por alteración de la presión sanguínea sistólica periférica en pacientes que toman ergotamina en forma diaria.

Debe evitarse prescribir ergotamina en pacientes mayores de 50 años y en aquellos que tienen antecedentes de angor pectoris, claudicación intermitente o en mujeres embarazadas. También debe evitarse en las sepsis, enfermedades del hígado o riñones, lactancia, o uso concomitante con tricetiloleandomicina o eritromicina. No debe administrarse en forma conjunta con sumatriptan o similares. En el 10% de los pacientes, después de la administración oral, puede provocar náuseas o vómitos y en estos casos se podría prevenir con metoclopramida o domperidona. Su uso constante produce adicción y cefalea crónica, es la causa más común de que una migraña se

transforme en cefalea crónica diaria. Casi todos los productos disponibles en nuestro mercado tienen 1 mg de ergotamina pero puede haber pacientes que ingieren dosis mayores. La dosis por vía rectal también es de 1 a 2 mg, quizás sea la ideal cuando hay náuseas pero en ocasiones es rechazada por motivos culturales y en otras pueden provocar lesiones rectales isquémicas (úlceras ano-rectal) por su uso excesivo. No se ha generalizado el uso parenteral (subcutáneo o intramuscular) por los efectos colaterales (náuseas) y en caso de utilizarse, la dosis sería de 0,25 mg. Según algunos investigadores, debería evitarse el uso de ergotamina en la migraña con aura por su efecto vasoconstrictor, si bien es un debate aún abierto ya que se han comunicado distintas conclusiones, lo recomendable sería evitar su uso hasta nuevas investigaciones.

Bibliografía

- 1) Borghouts J, de and transl. The Magical texts of Papyrus Leiden Y 348. Leiden: J.E.Brill, 1971; 15-24.
- 2) Isler H. Historical Background, In: The Headaches, Ed: Olesen P. et al, Raven Press, Ltd., New York 1993.
- 3) Kuehn CG de. Claudii Galeni Opera Omnia. vol VIII. De locis affectis. Leipzig: in Officina Car. Cnoblochii, 1824; 201-208.
- 4) Wolff HG. Headache and other head pain. New York: Oxford University Press, 1948.
- 5) Ad Hoc Committee on Classification of Headache. Classification of Headache. JAMA 1962; 179:717-718.
- 6) Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Cephalalgia 1988; 1-96.
- 7) Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain, II. Cephalalgia 2004;24(supp 1)8-152.
- 8) Swaab D, Hofman MA, Lucassen PJ et al. Functional neuroanatomy and neuropathology of the human hypothalamus. Anat Embryol (Berlin) 1993;187:317-330.
- 9) Moore-Ede MC. The circadian timing system in mammals: two pacemakers preside over many secondary oscillators. Fed Proc 1983; 42: 2802-2808.
- 10) Stewart WF, Shechter A, Rasmusen BK. Migraine prevalence. A review of population-based studies. Neurology 1994;44:S17-S23.
- 11) Stewart WF, Linet MS, Celentano DD, Van Natta M, Ziegler D. Age-and sex – specific incidence rates of migraine with and without visual aura. Am J Epidemiol. 1991;134(10):1111-1120.
- 12) Stewart WF, Lipton RB, Chee E, Sawyer J, Silberstein SD. Menstrual cycle and headache in a population sample of migraineurs. Neurology. 2000.55(10):1517-1523.
- 13) Martin VT, Wernke S, Mandell K, Ramadan N, Kao L, Bean J, Liu J, Zoma W, Rebar R. Defining the Relationship Between Ovarian Hormones and Migraine Headache. Headache 2005;45:1190-1201.
- 14) Granella F, Sances G, Allais G, et al. Characteristics of menstrual and nonmenstrual attacks in women with menstrually related migraine referred in headache centres. Cephalalgia. 2004;24(9):707-716.
- 15) Stewart WF, Linet MS, Celentano DD, Van Natta M, Ziegler D. Age-and sex – specific incidence rates of migraine with and without visual aura. Am J Epidemiol. 1991;134(10):1111-1120.

- 16) Somerville BW. Estrogen-withdrawal migraine. II. Attempted prophylaxis by continuous estradiol administration. *Neurology*. 1975;25(3):245-250.
- 17) Silberstein SD, Merriam GR. Estrogens, progestins, and headache. *Neurology*. 1991;41(6):786-793.
- 18) Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. *Cephalgia*. 2004;24 suppl 1: 13-160.
- 19) Cupini LM, Matteis M, Troisi E, Calabresi P, Bernardi G, Silvestrini M. Sex-hormone-related events in migrainous females. A clinical comparative study between migraine with aura and migraine without aura. *Cephalgia*. 1995;15(2):140-144.
- 20) Martin V, Wernke S, Mandell K, Grumbach MM. Defining the relationship between ovarian hormones and migraine headache. *Headache*. 2005;45:1190-1201.
- 21) Epstein MT, Hockaday JM, Hockaday TD. Migraine and reproductive hormones throughout the menstrual cycle. *Lancet*. 1975;1(7906):543-548.
- 22) Martin VT, Behbehani M. Ovarian Hormones and Migraine Headache: Understanding Mechanism and Patogénesis – Part 2. *Headache* 2006; 46:365-386.
- 23) Lichten EM, Lichten J, Whitty A, Peiper D. The use of leuprolide acetate in the diagnosis and treatment of menstrual migraine: The role of artificially induced menopause. *Headache Q*. 1995;6:313-317.
- 24) Murray SC, Muse KN. Effective treatment of severe menstrual migraine headaches with gonadotropin releasing hormone agonist and “add-back” therapy. *Fertil Steril*. 1997;67(2):390-393.
- 25) Somerville BW. Plasma estradiol level linked to migraine during menstrual period. *JAMA*. 1972;221:845-846.
- 26) Somerville BW. The role of estradiol withdrawal in the etiology of menstrual migraine. *Neurology*. 1972;22(4):355-365.
- 27) Somerville BW. Estrogen-withdrawal migraine. II. Attempted prophylaxis by continuous estradiol administration. *Neurology*. 1975;25(3):245-250.
- 28) Somerville BW. Estrogen-withdrawal migraine. I. Duration of exposure required and attempted prophylaxis by premenstrual estrogen administration. *Neurology*. 1975;25(3):239-244.
- 29) De Lignieres B, Vincens M, Mauvais-Jarvis P, Mas JL, Touboul PJ, Bousser MG. Prevention of menstrual migraine by percutaneous oestradiol. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986;293(6561):1540.
- 30) Carlson LA, Ekelund LG, Oro L. Clinical and metabolic effects of different doses of prostaglandin E1 in man. Prostaglandin and related factors. *Acta Med Scand*. 1968;183(5):423-430.
- 31) Sances G, Martignoni E, Fioroni L, Blandini F, Facchinetti F, Nappi G. Naproxen sodium in menstrual migraine prophylaxis: A double-blind placebo controlled study. *Headache*. 1990;30(11):705-709.
- 32) Facchinetti F, Sances G, Borella P, Genazzani AR, Nappi G. Magnesium prophylaxis of menstrual migraine: Effects on intracellular magnesium. *Headache*. 1991;31(5):298-301.
- 33) Stewart WF, Lipton RB, Chee E, Saber J, Silberstein SD. Menstrual cycle and headache in a population sample of migraineurs. *Neurology*. 2000. 55(10):1517-1523.
- 34) Beckham JC, Krug LM, Penzien DB, Johnson CA, Mosley TH, Meeks GR, et al. The relationship of ovarian steroids, headache activity and menstrual distress: A pilot study with female migraineurs. *Headache*. 1992;32(6):292-297.
- 35) Limmroth V, Lee WS, Moskowitz MA. GABA_A receptor-mediated effects of progesterone, its ring-A-reduced metabolites and synthetic neuroactive steroids on neurogenic oedema in the rat meninges. *Br J Pharmacol*. 1996;117(1):99-104.

- 36) Allais G, De Lorenzo C, Mana O, Benedetto C. Oral contraceptives in women with migraine: Balancing risks and benefits. *Neurol Sci.* 2004;25 (suppl 3):S211-S214.
- 37) Ryan RE. A controlled study of the effect of oral contraceptives on migraine. *Headache.* 1978;17(6):250-251.
- 38) Mueller L. Predictability of exogenous hormone effect on subgroups of migraineurs. *Headache.* 2000;40(3):189-193.
- 39) Mousa GY. Migraine and oral contraceptives. *Am J Optom Physiol Opt.* 1982;59(10):821-823.
- 40) Gardner JH, Horenstein S, Van den Noort S. The clinical characteristics of headache during impending cerebral infarction in women taking oral contraceptives. *Headache.* 1968;8(3):108-111.
- 41) Hanington E, Jones R, Amess J. Platelet aggregation in response to 5HT in migraine patients taking oral contraceptives. *Lancet.* 1982;1:967-968.
- 42) Slooter AJ, Rosendaal FR, Tanis BC, Kemmeren JM, van der Graaf Y, Algra A. Prothrombotic conditions, oral contraceptives, and the risk of ischemic stroke. *J Thromb Haemost.* 2005;3(6):1213-1217.
- 43) Tulchinsky D, Hobel CJ, Yeager E, Marshall JR. Plasma estrone, estradiol, estriol, progesterone, and 17-hydroxyprogesterone in human pregnancy. I. Normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1972;112(8):1095-1100.
- 44) Speroff L, Glass R, Kase N. *Clinical Endocrinology and Infertility*, 5th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994.
- 45) Sances G, Granella F, Nappi RE, Fignon A, Ghiotto N, Polatti F, et al. Course of migraine during pregnancy and postpartum: A prospective study. *Cephalalgia.* 2003;23(3):197-205.
- 46) Ertresvag J, Zwart J, Helde G, Johnsen H, Bovim G. Headache and transient focal neurological symptoms during pregnancy, a prospective cohort. *Acta Neurol Scand.* 2005;111:233-237.
- 47) Somerville BW. A study of migraine in pregnancy. *Neurology.* 1972;22(8):824-828.
- 48) Medina VM, Dawson-Basoa ME, Gintzler AR. 17 beta-estradiol and progesterone positively modulate spinal cord dynorphin: Relevance to the analgesia of pregnancy. *Neuroendocrinology.* 1993;58(3):310-315.
- 49) Sances G, Granella F, Nappi RE, Fignon A, Ghiotto N, Polatti F, et al. Course of migraine during pregnancy and postpartum: A prospective study. *Cephalalgia.* 2003;23(3):197-205.
- 50) World Health Organization Scientific Group. Report of WHO Scientific Group: Research on the Menopause in the 1990's. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1996.
- 51) Santoro N, Brown JR, Adel T, Skurnick JH. Characterization of reproductive hormonal dynamics in the perimenopause. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(4):1495-1501.
- 52) Wang SJ, Fuh JL, Lu SR, Juang KD, Wang PH. Migraine prevalence during menopausal transition. *Headache.* 2003;43(5):470-478.
- 53) Fettes I. Migraine in the menopause. *Neurology.* 1999;53(4 suppl 1):S29-S33.
- 54) Mueller L. Predictability of exogenous hormone effect on subgroups of migraineurs. *Headache.* 2000;40(3):189-193
- 55) Whitty C, Hockaday JM. Migraine: A follow-up of 92 patients. *BMJ.* 1968;1:735-736.
- 56) Neri I, Granella F, Nappi R, Manzoni GC, Facchinetti F, Genazzani AR. Characteristics of headache at menopause: A clinico-epidemiologic study. *Maturitas.* 1993;17(1):31-37.
- 57) Cupini LM, Matteis M, Troisi E, Calabresi P, Bernardi G, Silvestrini M. Sex-hormone-related events in migrainous females. A clinical comparative study between migraine with aura and migraine without aura. *Cephalalgia.* 1995;15(2):140-144.

- 58) Bousser MG, Conrad J, Kittner S, de Lignieres B, MacGregor EA, Massiou H, et al. Recommendations on the risk of ischaemic stroke associated with use of combined therapy in women with migraine. *Cephalalgia* 2000; 20: 155-7.
- 59) Jonson CJ. Headache in women. *Prim Care Clin Office Pract* 2004; 31: 417-428.
- 60) Neri I, Granilla F, Nappi R et al. Characteristic of headache at menopause: a clinico-epidemiologic study. *Maturitas* 1993;17:31-7.
- 61) Hodson J, Thompson J, al-Azzawi F. Headache at menopause and in hormone replacement therapy users. *Climacteric*. 2000;3(2):119-124.
- 62) MacGregor A. Estrogen replacement and migraine aura. *Headache*. 1999;39(9):674-678.
- 63) Nappi RE, Cagnacci A, Granella F, Piccinini F, Polatti F, Facchinetti F. Course of primary headaches during hormone replacement therapy. *Maturitas*. 2001;38(2):157-163.
- 64) Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the women's health initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288(3):321-333.
- 65) Hormone therapy for the prevention of chronic conditions in postmenopausal women: Recommendations from the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2005;142(10):855-860.
- 66) Welch KMA. Sumatriptan Is Not the Drug of First Choice for Migraine. In: *Headache Treatment: Trial, Methodology and New Drug*, Edited by Olesen J. and Tfelt-Hansen P. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1997.
- 67) The Multinational Oral Sumatriptan and Cafergot Comparative Study Group. A randomized, double-blind comparison of sumatriptan and cafergot in the acute treatment of migraine. *Eur Neurol* 1991; 31: 314-322.
- 68) Stricker BHC. Coronary vasospasm and sumatriptan. *Br Med J* 1992;305:118.
- 69) Willett F, Curzen N, Adams J, Armitage M. Coronary vasospasm induced by subcutaneous sumatriptan. *Br Med J* 1992;304:1415-11.
- 70) Ottervanger JP, Paalman HJA, Boxma GL, Stricker BH Ch. Transmural myocardial infarction after sumatriptan. *Lancet* 1993;341:861-862.
- 71) Visser WH, Jaspers NMWH, de Vriend RHM, Ferrari MD. Chest symptoms after sumatriptan: a two-year clinical practice review in 735 consecutive migraine patients. *Cephalalgia* 1996,16:554-559.
- 72) Martin G, Dixon R, and Seaber E. Preclinical and Clinical Pharmacology of Zolmitriptan (311C90). A Novel Antimigraine Agent. In: *Headache Treatment: Trial, Methodology and New Drug*, Edited by Olesen J. and Tfelt-Hansen P. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1997.
- 73) Goadsby PJ, Edvinsson L. Peripheral and central trigeminovascular activation in cat is blocked by the serotonin (5HT)-1D receptor agonist 311C90. *Headache* 1994;34:394-399.
- 74) Kaube H, Hoskin KL, Goadsby PJ. Sumatriptan inhibits central trigeminal neurones only after blood-brain barriers disruption. *Br J Pharmacol* 1993; 109: 788-792.
- 75) Connor H, O'Shaughnessy CT, Feniuk W et al.: GR85548, a potent selective agonist for the intracranial vascular 5-HT₁ receptor. *Br J Pharmacol* 1993;108:99p.
- 76) Connor HE, Feniuk W, Beattie DT, North PC, Oxforf AW, Saynor DA, Humphrey PA. Naratriptan: biological profile in animal models relevant to migraine. *Cephalalgia* 1997; 17:145-52.
- 77) Fuseau E, Baille P, Kempsford RD. Absolute bioavailability of oral naratriptan. *Neurology* 1997;17:145-52.

- 78) Dahlof C, Winter P, Whitehouse H, Hasani R. Randomized, double-blind placebo-controlled comparison of oral naratriptan and oral sumatriptan in the acute treatment of migraine. *Neurology* 1997;48:A85.
- 79) Bomhof MAM, Heywood J, Pradalier A, Enahoro H, Winter P, Hasani H. Tolerability and efficacy of naratriptan tablets with long term treatment (6 month) *Cephalalgia* 1998;18:33-7.
- 80) Goldstein J, Dahlöf CGH, Diener H-C, Olesen J, Schellens R, Senard JM, Simard D, Steiner TJ. Alniditan in the acute treatment of migraine attacks: a subcutaneous dose-finding study. *Cephalalgia* 1996; 16: 497-502.
- 81) Polvino W, Sciberras D, Gertz B, et al. MK462: first human experience with a novel 5HT1D agonist. *Clin Pharmac Ther* 1994;55:129.
- 82) Gijssman H, Kramer MS, Sargent J, Tuchman M, Matzura-Wolfe D, Polis A, Teall J, Block G, Ferrari MD. Double-blind, placebo-controlled, dose-finding study of rizatriptan (MK-462) in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 1997;17:647-51.

Autores

Dr. Bibiana Saravia: Jefa del Gabinete de Cefaleas del Hosp. J. M. Ramos Mejía; Vicepresidente de la Federación Latinoamericana de Neurología; Presidenta de la Fundación para la Investigación y el Tratamiento de las Enfermedades Neurológicas; Ex Presidenta de la Asociación Argentina de Cefaleas. e-mail: bsaravia@fibertel.com.ar

Dr. Héctor A. Zavala: Jefe de Unidad Neurología del Hosp. J. M. Ramos Mejía; Secretario Institucional de la Federación Latinoamericana de Neurología; Ex-Presidente de la Sociedad Neurológica Argentina; de la Federación Latinoamericana de Neurología; de la Asociación Argentina de Cefaleas y de la Fundación para la Investigación y el Tratamiento de las Enfermedades Neurológicas. e-mail: havala@fibertel.com.ar

Srta. Lucía Jimena Zavala: colaboró como investigadora de pre-grado, es estudiante de Medicina de la Universidad del Salvador.