

FARMACOLOGIA DE LAS CEFALEAS

Dr. A. SUBIRANA

Presidente de Honor y Fundador de la Sociedad Española de Neurología,
Académico Numerario de la Real Academia de Medicina de Barcelona

CONSIDERACIONES PREVIAS

Si como se ha repetido muchas veces la forma más segura de aburrir a un auditorio es la de pretender ser completo, esta fórmula sería infalible si quisiera profundizar en el estudio de la farmacología de las cefaleas. Actuaría además en contra mío, el hecho esencial de que no soy farmacólogo sino un neurólogo clínico. En mi favor sólo podría aducir la experiencia que he alcanzado al cabo de muchos años de práctica profesional durante la cual he podido ver y tratar muchos miles de cefalálgicos.

La labor de desglose realizada por mis compañeros en este Simposium multidisciplinario, ha permitido poner sobre aviso a los que me escuchan, de la obligación de afinar en el diagnóstico para impedir que este síntoma tan frecuente, no esconda procesos de tanta organicidad como un conflicto de espacio intracraneal, una enferme-

dad sistémica general o neurológica o una afección oto-oftalmológica.

Aunque voy a centrar mi atención exclusivamente en las cefaleas paroxísticas o recurrentes, me creo obligado a decir que nada puede excusarnos antes de discutir una terapéutica, de hacerla preceder de una completa y metódica historia clínica familiar y personal y de un examen neurológico sistemático.

En efecto, bajo la apariencia de la jaqueca más ortodoxa, puede esconderse una enfermedad capaz de poner en peligro la vida del enfermo que está ante nosotros.

Afortunadamente el 90 % de los casos, mostrarán signos indiscutibles de pertenecer al grupo de las cefalalgias de tipo llamado vascular, o de las que pueden etiquetarse dentro del capítulo de las cefaleas pertenecientes al cajón de sastre de las apellidadas por los anglosajones «tensión headache».

Sólo de paso citaremos los trastornos derivados del síndrome de Barré-

tétanos !



CON JERINGA Y AGUJA ESTERILES

GAMMA GLOBULINA HUBBER ANTITETANICA

DOSIS PROFILACTICA DE SEGURIDAD EN NIÑOS Y ADULTOS

(Véase mayor información al dorso)

GAMMA GLOBULINA HUBBER ANTITETANICA

Anticuerpos específicos homólogos

PRESENTACION Y FORMULA

Frasco con tapón de goma perforable, conteniendo globulina gamma humana equivalente a 500 U.I. de antitoxina tetánica. Adjunto una ampolla de disolvente especial. Se acompaña jeringuilla y aguja, estériles, para su aplicación, de un solo uso.
P.V.P. 491,10 Ptas.

DOSIFICACION

Profilaxis: El contenido de un frasco, 500 U.I., por vía intramuscular profunda en una sola inyección tanto en adultos como en niños. No existiendo problemas de dosificación estas dosis pueden ser aumentadas o reiteradas si se estima que hay grave peligro de contaminación o un tiempo de incubación muy prolongado.

Tratamiento: De 6.000 a 8.000 U.I., por vía intramuscular, dosis que pueden aumentarse o reiterarse según la gravedad del caso y siempre a juicio facultativo.

ADMINISTRACION

La vía de administración debe ser sólo la intramuscular profunda, debiendo cerciorarse de que la aguja no se encuentre en la luz de un vaso sanguíneo, aspirando ligeramente mediante el émbolo de la jeringa.

INDICACIONES

La inmunidad proporcionada por GAMMA GLOBULINA HUBBER ANTITETANICA se mantiene a niveles óptimos alrededor de 30 días, confiriendo una eficaz protección a los pacientes que presentan heridas o traumatismos con riesgo de contaminación.

Si se estima conveniente puede simultanearse su administración con anatoxina al objeto de conseguir una inmunidad activa que complemente a la pasiva proporcionada por la gamma globulina, debe en estos casos efectuarse la administración de la vacuna con distinta jeringuilla y en lugar alejado del que se ha practicado la inyección de gamma globulina.

En el tratamiento de la infección declarada, esta globulina gamma específica se ha mostrado altamente eficaz unida a las medidas terapéuticas clásicas, limpieza quirúrgica del foco, sedación, antibióticos, etc.

CONTRAINDICACIONES

No existen contraindicaciones.

EFFECTOS SECUNDARIOS

La administración del preparado puede dar lugar en raras ocasiones a un cierto dolor local, en función de la sensibilidad del paciente, que cede espontáneamente en poco tiempo. Una ligera y leve reacción febril puede, asimismo, presentarse en casos esporádicos consecuentemente a la aplicación de esta fracción plasmática, sin que alcance más trascendencia ni obligue a tratamiento alguno.

El método de fraccionamiento empleado para la obtención de esta especialidad, así como las garantías y controles analíticos a que se somete a los donadores, eliminan totalmente el riesgo de transmisión de enfermedades víricas.

INCOMPATIBILIDADES

No existen incompatibilidades conocidas a la terapéutica con globulina gamma.

LABORATORIOS HUBBER, S. A.

Fábrica y Laboratorio de Productos Biológicos y Farmacéuticos
Berlín, 38-48 - Tel. *321 72 00 - Barcelona-15 (España)

Licou, pues a nuestro entender encuentran su lugar más adecuado en la rúbrica de las cefaleas sintomáticas. Supongamos que habiendo cumplido con los requisitos antes señalados, podemos sentar sobre bases firmes el diagnóstico de síndrome jaquecoso, habiendo descartado clínicamente otros factores causales conocidos, ¿será fácil nuestra labor de poner en práctica con éxito nuestros recursos farmacológicos actuales? En modo alguno. Si en la otra enfermedad paroxística por excelencia la epilepsia, no podemos instituir un tratamiento adecuado sin previamente catalogar al paciente dentro de un grupo clínico-electroencefalográfico-terapéutico, bien pocos éxitos obtendremos de no poder situar al jaquecoso dentro de un grupo fisiopatológico-clínico-farmacológico.

Antes de adentrarme en el estudio farmacológico, permítanme que cite brevemente la clasificación que nosotros admitimos de las jaquecas. El estudio realizado por otros compañeros, nos dispensarán de entrar en detalles clínicos sobre las diferencias que separan: a) la *jaqueca clásica*; b) la *jaqueca corriente*, y c) la llamada *cefalea histamínica* o en racimos («cluster headache») o síndrome de Horton.

Renuncio a ocuparme del tratamiento tanto de la *jaqueca hemipléjica* como de la *oftalmopléjica*, pues creo un error contentarnos con este diagnóstico sin utilizar por lo general medios auxiliares: encefalografía gaseosa fraccionada, estudios angiográficos y últimamente la tomografía axial computorizada (T. A. C.).

FARMACOLOGIA DE LA JAQUECA

El tratamiento de la jaqueca por agentes medicamentosos a pesar de haber progresado notablemente en estas dos últimas décadas, continúa siendo harto difícil y capaz de provocar un sentimiento de frustración al médico que quiere abordar este problema terapéutico. El facultativo en efecto, se encuentra como dice muy bien Arnold P. FRIEDMAN metido dentro de una espesa jungla terapéutica.

Tanto en la jaqueca clásica como en la corriente y en el síndrome de Horton, hemos de enfrentarnos con dos problemas primordiales: a) el tratamiento de la crisis o tratamiento sintomático; y b) la prevención de las futuras crisis o tratamiento profiláctico.

a) Tratamiento del ataque jaquecoso

Parece ampliamente demostrado que los síntomas focales neurológicos que preceden a la jaqueca, van asociados a la isquemia del territorio irrigado por las arterias intracraneales y que la fase cefalálgica por el contrario, se asocia a una vasodilatación particularmente evidente en el territorio de los vasos extracraneales. Desde el punto de vista clínico, esta sucesión de dos fases contrapuestas de la vasomotricidad, viene demostrado por los efectos antagónicos que posee el nitrito de amilo en inhalaciones cuando su empleo corresponde a la fase premonitoria o a la fase cefalálgica.

Desde 1926 la función terapéutica sintomática contra el dolor jaquecoso, la encomendamos al tartrato de ergotamina que paradójicamente no posee ningún efecto analgésico ni sedante, por lo que no es efectivo en ninguna otra variedad de cefalea y para nosotros constituye un verdadero *test* diagnóstico. Hasta ahora se ha considerado que la propiedad fundamental de este fármaco, es la de ser un potente vasoconstrictor y su efecto terapéutico derivaría de su acción sobre los músculos vasculares lisos. Algunas observaciones actuales, hacen poner en duda este postulado, al parecer incontrovertible. Es interesante consignar que el efecto vasoconstrictor es tan efectivo en los pacientes con arterias extracraneales simpaticectomizadas como en aquellos con arterias intactas. El éxito terapéutico dependerá principalmente del momento oportuno en que hagamos entrar en juego el ginergeno, de su vía de administración y de sus asociaciones medicamentosas, primordialmente con la cafeína.

Contrariamente a autores como MARCOS LANZAROT, he sido refractario a la utilización del ginergeno en inyección intramuscular o subcutánea de 0,25 mg que este autor repite a las dos horas. Tengamos en cuenta, que como otros que preconizan esta vía, el citado doctor es él mismo un jaquecoso y quiere obtener resultados espectaculares. No es menester, digamos que personalmente proscribo la vía intravenosa. Creo de interés citar aquí, que en la literatura, constan tres observaciones de médicos que han

muerto consecutivamente a dosis de 3 mg administradas por estas vías, para poder enfrentarse, en plena crisis jaquecosa, con obligaciones profesionales.

En mi práctica profesional y salvo casos especiales, utilizo la vía rectal con supositorios en los que el tartrato de ergotamina va asociado a la cafeína, a la bellafolina y al sandoptal. Esta asociación medicamentosa, nos permite combinar las acciones vasoconstrictoras de la ergotamina y luchar contra la irritabilidad gastrointestinal acompañante, por los alcaloides de la belladona. La tensión nerviosa del paciente que constituye probablemente el factor desencadenante del comienzo de muchas crisis, puede ser mitigada por el pentobarbital y no hemos de hacer hincapié, en la utilidad de la cafeína en una afección en la que muchos enfermos ya descubren por sí mismos el efecto beneficioso del café.

Un supositorio de Cafergot P. B. administrado en el inicio de la fase dolorosa, que puede repetirse al cabo de una hora, son suficientes en gran número de ocasiones, para hacer abortar una crisis tanto en la jaqueca clásica, como en la común y mitigar los intolerables dolores del síndrome de Horton. Su gran efectividad, conduce en muchas ocasiones a que el paciente por su cuenta y riesgo, aumente estas dosis, a pesar de los avisos en contra que la firma Sandoz da en los prospectos de que no debe sobrepasarse la dosis máxima diaria de tres supositorios y de cinco por semana. Es de alabar la forma detallada con que pre-

cisa la «Sandoz» las precauciones que se deben adoptar en su empleo. No me extenderé pues sobre los síntomas vasculares, cardíacos, digestivos y nerviosos que forman en el grupo iatrogénico del tartrato de ergotamina. Permítanme sólo recordar además del ergotismo con gangrena, la posibilidad de que dosis demasiado repetidas sean las culpables del «rebote vascular» que conduce a acortar los períodos intercríticos hasta llegar en algunas ocasiones a la provocación de un *status* jaquecoso. Siguiendo a autores americanos, hago tomar al paciente una cápsula de Benadryl de 25 mg por cada supositorio, con lo que he visto, como ellos, mayor porcentaje de éxitos.

No voy a adentrarme en la utilidad de las *medicaciones que elevan el dintel doloroso* como los salicílicos del tipo de la aspirina, de los analgésicos del tipo de la codeína, etc., pues dejando aparte la iatrogenia que puede comportar su uso o abuso, prácticamente todos los enfermos han podido juzgar por sí mismos sus efectos antes de venir a consultarnos.

Puede haber sorprendido a algunos que no haya citado de entre los ergotamínicos la dihidroergotamina o Dihydergot que, por ser menos tóxica ha sido preconizada a dosis dobles que el ginergeno, asociada o no a antihistamínicos. La razón es de que, bien pocas veces he podido observar un efecto claro sobre la crisis jaquecosa; nos presta en cambio buenos servicios para corregir la hipotensión ortostática concomitante.

b) **Prevención de la crisis jaquecosa**

Como ha sido recordado por otros compañeros, es hoy del dominio general el importante papel que juegan una serie de aminas biógenas que poseen intensas propiedades vasoactivas. Es pues lógico, que los investigadores se aplicaran con ahínco en el hallazgo de fármacos que siendo capaces de inhibir la acción de dichas sustancias, nos proporcionaran un arma terapéutica eficaz contra la tempestad jaquecosa; sus afanes fueron premiados por el hallazgo de un derivado ergotamínico, que conservando las propiedades antiserotonínicas de la dietilamina del ácido lisérgico, esté desprovisto de la acción alucinógena. De todos sus derivados metílicos el U.M.L. 491 o metisergida, fue el elegido. El comienzo pues de la verdadera lucha profiláctica anti-jaquecosa, se inicia sobre bases científicas con el Deseril, utilizado por primera vez en clínica humana en 1959 por SICUTERI. Los resultados fueron tan espectaculares, que según J. R. GRAHAM, sólo entre 1967 y 1973, medio millón de pacientes han sido tratados con metisergida. El hecho, sin embargo, de sus acciones indeseables sobre los sistemas cardiovascular y nervioso, aun usado a dosis terapéuticas y por cortos períodos, hizo que nos mostráramos reticentes a su empleo, máxime al sucederse las publicaciones de casos de fibrosis inflamatoria de determinados lugares del organismo (retroperitoneal, cardíaca, pleural, pulmonar, etc.).

Nunca alabaremos bastante a la

«Sandoz», por haber continuado en su afán de superación para hallar nuevos preparados que, conservando las propiedades antamínicas, antianafilácticas, antálgicas, antieméticas, sedantes y favorecedoras del débito sanguíneo cerebral, estuvieran desprovistas de efectos iatrógenos importantes. Esta búsqueda, encontró un gran apoyo en los hallazgos que nos proporcionaba el microscopio electrónico sobre la existencia en el sistema nervioso central y precisamente en las uniones sinápticas, de vesículas similares a las que ya conocíamos en las terminaciones del sistema nervioso periférico, en las cuales la transmisión bioquímica, estaba ya firmemente establecida. Este descubrimiento crucial, es capaz de proporcionar una explicación plausible a los efectos de los fármacos activos, colinérgicos o adrenérgicos y por lo que hoy nos concierne, a la actividad de las vías serotoninérgicas.

Una investigación más sofisticada derivada en gran parte de estas nuevas concepciones, ha permitido descubrir recientemente, un nuevo antamínico, el Sandomigrán, que constituye uno de los mejores tratamientos actuales de la jaqueca en su período de intercrisis y cuyo efecto polivalente, cubre un amplio espectro patogénico que va desde los hallazgos de Harold G. WORFF (1950) sobre la exudación a partir de los vasos craneales de una sustancia llamada neurocinina, hasta los puntos de vista más actuales, pasando por las contribuciones presentadas y discutidas en el «Symposium on Headache and Migraine», que tuvo

lugar en Barcelona bajo los auspicios de la Federación Mundial de Neurología con ocasión del X Congreso Neurológico Internacional (1973).

Las múltiples publicaciones generosamente distribuidas por «Sandoz», creo me disculpan de extenderme sobre la farmacología y dosis de administración del Sandomigrán: por lo general tres comprimidos diarios, con intervalos de una semana de descanso por cada ciclo de cuatro semanas. Nuestra vasta experiencia, corrobora la de otros autores, acerca de la poca frecuencia y la levedad de los efectos secundarios, que pueden reducirse a una discreta sedación y a un ligero aumento del apetito. Seríamos injustos si no citáramos los magníficos resultados obtenidos también con otro fármaco de reciente introducción, el fumarato ácido de oxetorone L. 6257, comercializado por «Labaz» bajo el nombre de Nocertone. Hemos de hacer notar, que a dosis de 60 mg tres veces al día, nos ha proporcionado éxitos terapéuticos indiscutibles.

En estos últimos tiempos, a veces por casualidad, se han registrado éxitos indiscutibles, sobre los síndromes migrañosos, con fármacos cuya relación con las concepciones patogénicas de la migraña parecen apartarse de las que han sido moneda corriente hasta hace poco tiempo. Este ha sido el caso del Propanolol; que R. B. WEBER y O. M. REINMUTH (1972), notaron con sorpresa, grandes mejorías de las jaquecas en pacientes tratados con esta droga bloqueadora de los receptores beta-adrenérgicos y que utilizaban para

hacer frente a procesos cardiovasculares. Este inesperado resultado, los condujo a emplearla a mayor escala a dosis de tres comprimidos al día de 40 mg. Aunque los cardiólogos conocen mejor que nosotros los efectos secundarios de este fármaco, creemos que puede ser empleado, con la debida prudencia, en los casos refractarios a las medicaciones citadas anteriormente, como lo demuestran trabajos ulteriores en particular de autores escandinavos. Uno de estos autores, LUDVIGSSON, lo preconiza en la jaqueca infantil.

También desde otro campo, el psiquiátrico, nos había venido anteriormente una constatación interesante: Harry JACOBS (1972), comprobó los beneficios del opipramol (Nisidana) en pacientes que sufrían ataques periódicos de cefalea, durante más de dos años, asociados a síntomas visuales u otros trastornos sensoriales, ¿será por la vía farmacológica que nos llegarán nuevas concepciones sobre los síndromes jaquecosos?

Aun cuando sea de observación clínica corriente que las mujeres afectas de migraña, muestren mayor susceptibilidad para sufrir crisis durante su período menstrual y se vean a veces libres de ellas durante el embarazo, los estudios de Brian W. SOMERVILLE (1975) hacen poner en duda la efectividad de la administración de suplementos estrógenos durante la fase premenstrual. En este mismo año, EPSTEIN, después de investigar los niveles plasmáticos en diferentes momentos del ciclo, de la hormona luteínica, de la foliculoestimulante, de la prolacti-

na, de la estrogénica, de la progesterona, llega a la conclusión de que ningún cambio hormonal específico puede asociarse claramente con la provocación de la crisis jaquecosa. Estas investigaciones hacen creer, que los alcaloides del cornezuelo, no actúan contra la jaqueca por su efectividad sobre el control pituitario-hipotalámico de la secreción prolactínica. Todos estos estudios, nos hacen ser muy escépticos sobre el fundamento de los tratamientos hormonales en la jaqueca femenina.

Permítanme terminar esta sucinta exposición de la farmacología de las cefaleas y en particular de los síndromes jaquecosos de tipo vascular, en forma semejante a como ponía punto final a la ponencia que me cupo el honor de dirigir sobre las enfermedades neurológicas iatrogénicas en el ya citado X Congreso Internacional de Neurología, Barcelona, 1973: «Todos sabemos que la acción terapéutica de una determinada medicación, es mayor cuando el médico cree en su eficacia que al prescribirla para esconder su nihilismo terapéutico...» «Debemos agradecer a la escuela de Enid Balint, de Londres, haber desarrollado la idea de someter a estudio el fármaco llamado "médico" con sus indicaciones, dosis, forma de administración, farmacodinamia y hasta en la presentación de efectos secundarios...»

Pocas afecciones neurológicas ganan a los síndromes jaquecosos en cuanto al papel que desempeña el médico por sí mismo, con su actitud frente al paciente.