



Los biomarcadores harán posible el diagnóstico precoz de la migraña

El doctor Pablo Irimia Sieira, coordinador del Grupo de Estudios de Cefaleas de la Sociedad Española de Neurología (GEC-SEN) y especialista del Departamento de Neurología de la Clínica Universidad de Navarra, tiene tras de sí una dilatada trayectoria en investigación centrada en el diagnóstico y en el tratamiento de la migraña crónica, destacando por su efectividad la terapia con toxina botulínica. En esta entrevista nos anticipa que el futuro está en la identificación de biomarcadores, lo que podría ayudar a un diagnóstico precoz y a establecer un tratamiento personalizado.

En España, según datos de la Sociedad Española de Neurología (SEN), la migraña afecta a un 12-13% de la población, predominantemente mujeres, lo que significa que más de 5 millones de españoles padecen esta enfermedad y es, por lo tanto, la afección neurológica más prevalente en nuestro país. Más del 50% de las personas con migraña presentan un grado de discapacidad grave o muy grave, siendo muy grave para casi el 70% de los que sufren migraña crónica. La migraña es, además, en todo el mundo, la primera causa de discapacidad en menores de 50 años.

Esta enfermedad se caracteriza por la aparición de crisis de cefalea con una duración de entre 4 y 72 horas, que se localiza preferentemente en un lado de la cabeza. El dolor suele ser como un latido. Se acompaña de náuseas, a veces vómitos, y de hipersensibilidad a la luz y el ruido. En aproximadamente un 30% de los pacientes, además de dolor de cabeza, aparece una sintomatología denominada aura, que presenta problemas visuales (visión borrosa, luces brillantes) o trastornos de sensibilidad que duran menos de 1 hora y mejoran espontáneamente. Además, es relativamente frecuente que se sufran mareos. En la migraña, el dolor empeora con la actividad física de rutina.

Por todo ello, entre las líneas de investigación que se están desarrollando en diferentes centros está el estudio de nuevos biomarcadores (proteínas circulantes o marcadores genéticos) para establecer el diagnóstico y conocer el pronóstico de los pacientes con migraña. Esta cabecera ha hablado con uno de los referentes en investigación en nuestro país, el doctor **Pablo Irimia Sieira**.

Presidente de la Sociedad Navarra de Neurología y coordinador del Grupo de Estudios de Cefaleas de la Sociedad Española de Neurología (GECSN), el doctor Irimia Sieira es especialista del Departamento de Neurología de la Clínica Universidad de Navarra y profesor titular de la Universidad de Navarra. Como investigador, ha publicado más de 80 artículos en revistas científicas nacionales e internacionales. Es autor y coautor de más de 50 capítulos en libros de su especialidad y en más de 100 comunicaciones en congresos. Su investigación se centra en la migraña crónica y en la respuesta de los pacientes a los tratamientos.

Según el doctor Irimia Sieira, *“la identificación de biomarcadores podría ayudar a que el diagnóstico de la migraña se realice de forma más precoz y disponer de una herramienta para hacer un tratamiento personalizado. Además, podría proporcionarnos información sobre otras vías involucradas en la aparición de las crisis de migraña sobre las que se pueda actuar con fármacos”*.

Diferentes tratamientos: del analgésico al preventivo

Precisamente, Irimia Sieira centra su actividad investigadora en las diferentes terapias que existen para tratar la migraña. Este investigador, doctorado por la Universidad de Navarra y con estancias en prestigiosos centros internacionales, nos explica que el tratamiento de esta enfermedad tiene tres partes fundamentales. En primer lugar, es necesario identificar y evitar aquellas circunstancias que pueden desencadenar el dolor. Es bien conocido que los cambios de ritmo de vida, el estrés, la falta de sueño, la menstruación, el

ayuno prolongado o el consumo de alcohol desencadenan crisis de migraña. Otro de los factores de riesgo que condicionan que la migraña aumente en frecuencia es la obesidad.

En segundo lugar, Irimia Sieira señala que *“todos los pacientes que tienen dolor de cabeza deberían disponer de un analgésico que consiga controlarlo”* y, entre las diferentes opciones, destaca los antiinflamatorios no esteroideos, pero *“sobre todo, los denominados triptanes, fármacos específicos para las crisis de migraña que tienen efecto vasoconstrictor”*.

En tercer y último lugar, está el tratamiento preventivo. Se utiliza en aquellos pacientes que tienen migrañas frecuentes. Mediante esta terapia se pretende reducir el número de días de dolor de cabeza y la discapacidad asociada al dolor. Irimia Sieira apunta que *“son fármacos que se toman a diario y que progresivamente van disminuyendo la frecuencia y la intensidad de las crisis de migraña”*. Entre los medicamentos preventivos destaca algunos tipos de antidepresivos, betabloqueantes, neuromoduladores como el Topiramato. En el caso de pacientes con migraña crónica se utiliza la toxina botulínica.

La toxina botulínica, contra la migraña crónica

En efecto, una de las principales investigaciones de Irimia Sieira se centra en la toxina botulínica. En España está aprobado su uso desde el año 2012 en pacientes que no han respondido adecuadamente o son intolerantes a los medicamentos preventivos de la migraña.

La neuromodulación, una terapia controvertida en la migraña

Otra de las investigaciones de Irimia Sieira se centra en la neuromodulación, a la que define como *“una aproximación muy atractiva para el tratamiento de la cefalea. Consiste en aplicar estímulos para modular la actividad de diferentes estructuras involucradas en el control del dolor. Destaca, sobre todo, la estimulación de los nervios occipitales y la estimulación vagal”*.

Irimia es coautor de *Neuromodulación en cefaleas y neuralgias craneofaciales: Guía de la Sociedad Española de Neurología y de la Sociedad Española de Neurocirugía*, donde se concluye que *“las técnicas de neuromodulación tienen que reservarse estrictamente a los pacientes con cefaleas y neuralgias craneofaciales refractarias a tratamientos farmacológicos, por lo que, antes de plantear su indicación, un neurólogo experto en cefaleas y neuralgias tendrá que asegurar que el paciente ha agotado las terapias farmacológicas a las dosis óptimas y durante el tiempo necesario”*. Irimia Sieira asegura que *“en la actualidad, la neuromodulación se limita al tratamiento de la cefalea en racimos, puesto que su eficacia en migraña es controvertida”*.

Criterios de respuesta en el tratamiento con toxina botulínica tipo A (OnabotA) en migraña crónica

Primarias:

- Reducción del número de días de cefalea y del número de días de migraña al mes
- Reducción en intensidad de dolor
- Reducción en el número de días de uso y número de dosis de analgésicos
- Mejoría en las escalas de discapacidad (MIDAS) e impacto (HIT-6) de la cefalea
- Presencia/ausencia de efectos secundarios

Secundarias:

- Reducción del coste fármaco-económico: directo (por enfermedad) e indirecto (pérdida de productividad)

Variable subjetiva:

- Decisión del paciente de seguir o no con el tratamiento

Fuente: Evidencia y experiencia de bótox en migraña crónica: Recomendaciones para la práctica clínica diaria. Neurología. 2019; 34 (6): 408-418



Pablo Irimia

En la *Guía oficial de práctica clínica en cefaleas* del GECSN del año 2015, se propone iniciar dicho tratamiento en pacientes con intolerancia, contraindicación o falta de respuesta a, al menos, dos fármacos preventivos (un β -bloqueante y Topiramato), que se habrán utilizado a las dosis mínimas recomendadas y durante 3 meses como mínimo. Para Irimia Sieira, “*es uno de los fármacos preventivos más habituales en los pacientes con migraña crónica. Es un tratamiento eficaz y muy seguro, incluso a largo plazo*”.

Tanto en los ensayos clínicos como en la práctica real, la toxina botulínica ha demostrado una reducción del 50% en el número de días con cefalea y de migraña al mes, así como una mejoría en la intensidad del dolor. Según el documento de consenso *Evidencia y experiencia de bótox en migraña crónica: Recomendaciones para la práctica clínica diaria*, del que Irimia Sieira es coautor, la toxina botulínica se asocia a una marcada reducción de la discapacidad asociada a la migraña y mejora la calidad de vida de los pacientes. Al mejorar la discapacidad, se reduce de forma paralela el coste

indirecto asociado al absentismo y a la pérdida de productividad causado por esta enfermedad.

Cuando se compara con otros tratamientos preventivos orales, se observa que con la toxina botulínica disminuyen las visitas a urgencias o la necesidad de hospitalización. En España, diferentes publicaciones muestran que esta terapia reduce el coste directo fundamentalmente por la disminución en el consumo de triptanes y de las visitas a urgencias.

No obstante, el doctor Irimia Sieira asegura que la elección de los tratamientos debe hacerse de forma individualizada. En general, “*se prefiere iniciar el tratamiento preventivo con fármacos por vía oral y, en el caso de que se produzca el fallo de estos tratamientos, podrían utilizarse toxina botulínica o anticuerpos monoclonales*”. Precisamente, los anticuerpos monoclonales constituyen el nuevo grupo de fármacos con acción preventiva en migraña, actuando frente al péptido regulador del gen de la calcitonina o su receptor. En la actualidad, se dispone de tres anticuerpos monoclonales que se administran mediante una inyección subcutánea y que supone una opción más en el tratamiento preventivo de la migraña.

Consecuencias del abuso de analgésicos

La elevada frecuencia de episodios de migraña provoca que el paciente utilice analgésicos de forma excesiva. A lo largo de su actividad profesional e investigadora, el doctor Irimia Sieira previene contra el consumo inmoderado y de forma continuada de analgésicos para tratar el dolor de cabeza, ya que puede asociarse a un empeoramiento. Por este motivo, afirma que “*es importante tratar las crisis de dolor, pero cuando son muy frecuentes es imprescindible prescribir los preventivos*”.

La cefalea por uso excesivo de medicación (CUEM) es un dolor de cabeza que acontece al menos 15 días al mes en pacientes que hacen un uso regular y excesivo de uno o varios fármacos sintomáticos durante al menos tres meses. La prevalencia de esta

entidad está en torno al 1-2%, siendo más frecuente en mujeres entre 30 y 50 años con comorbilidades psiquiátricas como depresión o ansiedad y otros procesos de dolor crónico.

La CUEM puede acompañarse de astenia, náuseas, síntomas gastrointestinales, irritabilidad, inquietud de extremidades, alteración de memoria y déficit de concentración. Además, se han descrito otras comorbilidades como hipertensión arterial y obesidad y, con menor frecuencia, alergias, patología digestiva y enfermedades musculoesqueléticas.

El doctor Irimia Sieira aconseja que el tratamiento de la migraña incluya analgésicos para las crisis y, cuando estas sean frecuentes, un tratamiento preventivo. *“Con esta aproximación, se consigue que los pacientes puedan tratar sus crisis de migraña y simultáneamente reducir el número de días de dolor para que su consumo de medicación analgésica no sea excesivo y no cause la cefalea por uso excesivo de medicación”*. Pero cuando la CUEM cursa, hay que suspender todos los analgésicos e iniciar un tratamiento preventivo para que la persona que presenta cefaleas frecuentes no tenga que consumir ese exceso de medicación para el dolor. Las terapias no farmacológicas como la conductual, una mejor gestión del estrés y el ejercicio físico regular pueden ayudar en el manejo de esta entidad.

Según el *Documento de revisión y actualización de la cefalea por uso excesivo de medicación (CUEM)*, del que Irimia Sieira es coautor, el uso excesivo de opiáceos, barbitúricos o analgésicos combinados predisponen más al desarrollo de CUEM que el de triptanes o ergóticos. Existen datos a favor de un componente genético que predispone a que determinados sujetos que padecían previamente una cefalea primaria desarrollen una conducta adictiva,

consumiendo analgésicos de forma frecuente y continuada. Hay que tener en cuenta el fácil acceso a los analgésicos simples, frente al resto de fármacos que están sujetos a control.

La investigación es el futuro

El doctor Irimia Sieira es optimista respecto al futuro de la migraña, ya que *“en los últimos años, se han producido importantes avances en la investigación médica que han permitido el desarrollo de nuevos fármacos, tanto para las crisis de dolor como para la prevención de la afección. Es previsible que a lo largo de los próximos años dispongamos todavía de más alternativas terapéuticas. Los fármacos no curan la enfermedad, pero reducen la discapacidad que produce el dolor y mejoran la calidad de vida de los pacientes”*. Y nos adelanta que *“es previsible que dispongamos de nuevos fármacos para las crisis del dolor que sean una alternativa a los triptanes. Además, continúan las investigaciones para disponer de medicación preventiva que actúe sobre el péptido regulador del gen de la calcitonina, pero con medicaciones por vía oral”*.

Precisamente, una de las más recientes investigaciones del doctor Irimia Sieira, *Interictal amylin levels in chronic migraine patients: A case-control study*, publicada el pasado mes de diciembre, evalúa las concentraciones interictales de amilina y del péptido relacionado con el gen de la calcitonina en sangre periférica como biomarcadores de la migraña crónica. Dicho estudio concluye que los niveles de amilina plasmática interictal son más altos en pacientes con migraña crónica y pueden servir como un biomarcador de diagnóstico para esta enfermedad. +

Elena Ayuso