



ACADEMIA  
NACIONAL DE  
MEDICINA

COMITÉ DE  
EVALUACIÓN  
CLÍNICA  
TERAPÉUTICA

**Coordinador:**

Luciano Domínguez Soto

José Luis Arredondo García  
Jorge Alberto Castañón González  
Luciano Domínguez Soto  
Emilio García Procel  
Julio Granados Arriola  
Gerardo Guínto Balanzar  
Gerardo Heinze Martín  
Mariano Hernández Goribar  
Enrique Hong Chong  
Carlos Ibarra Pérez  
Carlos Lavallo Montalvo  
Alberto Lifshitz Guinzberg  
Armando Mansilla Olivares  
Roberto Medina Santillán  
Nahum Méndez Sánchez  
Manuel Morales Polanco  
Jorge Moreno Aranda  
Adalberto Mosqueda Taylor  
Ricardo Plancarte Sánchez  
Ma. Eugenia Ponce de León  
Miguel Ángel Rodríguez Weber  
Juan José Luis Sienra Monge  
Manuel Sigfrido Rangel  
Manuel Torres Zamora  
Juan Urrusti Sanz  
Juan Verdejo Paris

# Boletín de Información Clínica Terapéutica®

VOL. XIX, NÚMERO 2

MARZO - ABRIL

2010

## Contenido

Reacciones inmunológicas a los antibióticos más frecuentemente utilizados.....	1
Los nevos hiperpigmentados (lunares) y otras neoformaciones melanocíticas, cáncer melanoma y no melanoma.....	4
Dinámica de la Migraña.....	6

## Reacciones inmunológicas a los antibióticos más frecuentemente utilizados

Son cualquier evento nocivo, no intencional e indeseado, desencadenado por un mecanismo inmunológico secundario al empleo de un antibiótico, a dosis adecuadas para la prevención, el diagnóstico o el tratamiento.

Se dividen principalmente en dos tipos;

Las PREDECIBLES son dependientes del medicamento, siendo importante la dosis, ya que es más factible desencadenar una reacción cuando se administran a dosis altas, por periodos prolongados o de manera recurrente. Hay que valorar la interacción medicamentosa, pues algunos modifican la farmacocinética de otros y considerar en algunas ocasiones, la vía de administración.

Las IMPREDECIBLES son independientes del medicamento ya que no influyen la dosis o los efectos farmacológicos; ocurren únicamente en individuos susceptibles, y se producen por sensibilización. La capacidad de sensibilización del fármaco ocasiona que el individuo genere una respuesta en contra de sus proteínas, metabolitos o por medio de una reacción cruzada entre aquellos de estructura química semejante. Todas las vías de administración son sensibilizantes, siendo la oral la más segura y la cutánea la más riesgosa

La mayoría de las reacciones, se deben a hipersensibilidad por daño inmunológico y se clasifican en cuatro grupos básicos (Cuadro I); Todas estas reacciones representan una respuesta alérgica, aunque con frecuencia, el mecanismo involucrado no está por completo claro. Las de tipo I, mediadas por inmuno-

globulina E, son las responsable de apenas el 10% de todas las reacciones adversas, aunque erróneamente se las considera como el mecanismo principal de hipersensibilidad.

Para que los medicamentos desencadenen una reacción, deben tener un peso molecular mayor a 5000 Daltons, con inestabilidad de su estructura molecular, ser metabolizados o bioactivados. Los metabolitos que se unen a macromoléculas producen daño celular, mientras que si se unen con ácidos nucleicos, alteran la formación de productos finales.

La mayoría de fármacos son de bajo peso molecular y no desencadenan una respuesta inmune por si solos, por lo que deben unirse covalentemente a moléculas portadoras (proteínas séricas) por un proceso llamado haptención y, una vez formados como haptenos, causar una respuesta inmunológica, humoral, celular o combinada.

### Penicilina y otros $\beta$ -lactámicos.

Son los principales causantes de anafilaxia. Todas las penicilinas contienen un anillo  $\beta$ -lactámico y un anillo de tiazolidina. Cerca del 95% de las moléculas se unen a proteínas, formando el determinante antigénico más importante, el peniciloil benzil, responsable del 95% de las reacciones; el resto es por los determinantes menores, peniciloato, penicilina y penicilamina.

Las cadenas laterales de los grupos carboxilo unidos al anillo  $\beta$ -lactámico, distinguen a los grupos de cefalosporinas e inducen las reacciones inmunes.

Cuadro I. Clasificación fisiopatogénica de las reacciones alérgicas a medicamentos		
Tipo	Mecanismo	Resultado
I	- Inmunoglobulina E - Degranulación de mastocitos/basófilos	Anafilaxia
II	- Reacción citotóxica por inmunoglobulinas G y M contra componentes de la superficie celular - Fijación del complemento	Anemia hemolítica
III	- Reacción por complejos inmunes circulantes	Enfermedad del suero
IV	- Reacción retardada mediada por linfocitos T	Dermatitis de contacto

En las reacciones por IgE, pueden estar dirigidas contra el anillo estructural, aumentando el riesgo de reactividad cruzada entre todo el grupo. Si los anticuerpos son específicos para la cadena lateral (R1 o R2) la reacción cruzada puede ocurrir al reconocer las cadenas idénticas de R1 (cefactor, cefalexina, cefaloglicina o cefadroxil), o de R2 (cefalotina y cefotaxime).

El cruce antigénico entre penicilina y cefalosporinas oscila entre 7 y 10%; los metabolitos de los carbapenemes, representados por imipenem, tienen una reactividad cruzada del 9% en los alérgicos y 4% en la población general; los monolactams, representados por aztreonam, son poco inmunogénicos y bien tolerados por los alérgicos a B-lactámicos. (Cuadro II).

#### Sulfonamidas.

El grupo de fármacos que contienen esta estructura (SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), está integrado por antimicrobianos (sulfazalacina, sulfisoxazol), diuréticos tiazídicos (hidroclotiazida), y de asa (furosemide), sulfonilureas (tolbutamida, globenclamida), agentes reumatológicos (sulfasalazina, celecoxib) y otros, como sumatriptan, topiramato y dapsona. Las reacciones son generalmente cutáneas, ocurren entre el 2 y el 4% de la población general, pero se incrementan hasta en un 50 % en los pacientes con SIDA. Los síntomas son diversos e incluyen anafilaxia, urticaria, eritrodermia, eritema pigmentado fijo, eritema multiforme, exantema macular, síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y necrolisis epidérmica tóxica (NET). Mediante el citocromo P450 se metabolizan la mayoría de los medicamentos (por acetilación, hidroxilación o glucuronidación), formando metabolitos no tóxicos; sin embargo, algunos pacientes positivos para el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), son deficientes en glutatión, incrementando la producción de metabolitos reactivos de las sulfas.

Otros, son acetiladores lentos, por lo que la cantidad del medicamento que se tiene que metabolizar aumenta. En este caso, el mecanismo de daño es por toxicidad, mientras que la formación de haptenos, que resulta de la unión del componente nitroso unido al sulfametoxazol, produce la reacción de hipersensibilidad. Los pacientes seropositivos producen anticuerpos IgM, IgG1 e IgG3 contra sulfadiazina, sulfisoxazol y N acetilsulfanilamida. Se ha demostrado que la infección estimula la producción de interferón gamma, e induce la expresión de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clases I y II, favoreciendo la presentación de antígenos a las células T CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup>.

#### Cuadro clínico

La presentación clínica es muy variable (Cuadro III). Siendo la más frecuente la cutánea, (eritema máculopapular, urticaria y prurito); típicamente ocurre días o semanas después de administrar el medicamento si se trata de la primera exposición al fármaco, o mucho antes, en caso de sensibilización previa.

Además del compromiso cutáneo, las reacciones pueden ser sistémicas o afectar ciertos órganos, como hígado, riñón o médula ósea. Cualquier antibiótico puede causar anafilaxia.

La historia clínica es esencial, además orienta para elegir las pruebas diagnósticas, brinda información importante para decidir la conveniencia y seguridad de reiniciar el medicamento o sustituirlo. Hay que determinar el fármaco responsable, la evolución y extensión del cuadro y los antecedentes de reacciones similares. Sin duda, las penicilinas son los compuestos más frecuentemente involucrados en las reacciones adversas, pero los datos epidemiológicos indican que hasta 90% de las personas supuestamente alérgicas, no lo son y los pueden tolerar sin mayores contratiempos. Si se sospecha que la reacción es IgE dependiente, hay que realizar pruebas *in vivo* o *in vitro*, buscando los determinantes mayores y algunos menores, con combinaciones del tipo de peniciloil-polilisina o Penicilina G-benzilpeniloato, debe hacerse en forma electiva e, idealmente, en condiciones en que el paciente no requiera tratamiento antimicrobiano inmediato.

Las pruebas tienen un alto valor predictivo negativo, lo que permite descartar reacciones alérgicas graves inmediatas; se considera que solo del 1% al 3% de los sujetos con pruebas negativas son verdaderamente alérgicos.

En cuanto a las reacciones a cefalosporinas, las más comunes son las cutáneas (eritema máculo-papular, prurito), de tipo febril (fiebre medicamentosa) o bien una prueba de Coombs positiva; las reacciones tipo anafiláctico son raras (menos de 0.1%) y afectan a sujetos alérgicos a penicilinas. La mayoría de reacciones son mediadas por IgE y para el diagnóstico están disponibles pruebas *in vivo* o *in vitro*, aunque no se ha esclarecido su sensibilidad y especificidad.

Cuadro II. Reacciones de hipersensibilidad a penicilinas	
Mecanismo	Efecto
IgE	Anafilaxia Urticaria Exantemas
IgG/IgM	Anemia hemolítica Citopenias Nefritis intersticial
Complejos Inmunes	Enfermedad del suero Fiebre inducida por antibióticos
Hipersensibilidad retardada	Dermatitis de contacto Exantemas Hepatitis Eosinofilia
Otras reacciones cutáneas graves	Síndrome de Stevens-Johnson Dermatitis exfoliativa Enfermedad bulosa de la piel

Por otra parte, los antibióticos carbapenemes poseen un núcleo betalactámico similar al de la penicilina, por lo que hay que tenerlo en mente si se sospecha de alergia a la penicilina y tomar las precauciones necesarias.

Con respecto a las sulfonamidas, las manifestaciones más frecuentes son de tipo dermatológico y consisten en eritema máculopapular o morbiliforme de tipo retardado, aunque también puede presentarse: urticaria y angioedema, síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica y disfunción renal. El diagnóstico definitivo lo hará la prueba de reto, que no se recomienda ya que es sumamente peligrosa y se realizará solo en casos especiales, únicamente en áreas de terapia intensiva y por médicos especializados.

### Tratamiento

Cuando aparece una reacción de hipersensibilidad aguda a antibióticos, el abordaje del paciente comprende la eliminación del compuesto involucrado y las medidas específicas encaminadas a controlar la reacción, dependiendo de la naturaleza de la misma.

En cuanto al manejo de los individuos con hipersensibilidad a determinado antibiótico, la medida básica es evitar el contacto con el compuesto o con fármacos similares; por ejemplo, en un sujeto con alergia a penicilina, en caso de requerir antibioticoterapia, los fármacos de elección son aquellos que no tienen un anillo betalactámico en su estructura, como los macrólidos o las quinolonas.

Aunque casi siempre hay un amplio número de opciones para escoger, en algunas circunstancias, el medicamento más indicado es precisamente aquel que desencadena la reacción de

hipersensibilidad o alergia y por eso es necesario instaurar un esquema de desensibilización; como acontece, en los pacientes con SIDA y neumocistosis por *Pneumocystis jirovecii*, en quienes la opción terapéutica más adecuada en términos de eficacia y seguridad es el trimetoprim-sulfametoxazol.

Los esquemas de desensibilización solo deberán ser llevados a cabo en instituciones con personal especializado y con experiencia, no son procedimientos de rutina.

### Síndrome de alergia múltiple.

Con este nombre se describió una condición poco común que consiste en la hipersensibilidad a dos o más antibióticos no relacionados estructuralmente entre sí, documentado por pruebas cutáneas o por detección de inmunoglobulina E específica; debido a las limitadas evidencias y estudios al respecto, su existencia es controversial.

### Prevención

La mayoría de las reacciones de hipersensibilidad a antibióticos tienen un mecanismo poco conocido, lo que dificulta el establecimiento de medidas efectivas para prevenir su aparición; además de que no se cuenta con métodos diagnósticos confiables; una estrategia preventiva es evitar el uso indiscriminado de antibióticos cuando no sea necesario y la investigación cuidadosa de los antecedentes farmacológicos y toxicológicos en los pacientes.

Por fortuna, la amplia gama de antimicrobianos disponibles permite sustituir satisfactoriamente al responsable de la reacción y sólo en contadas ocasiones es necesario recurrir a la desensibilización, medida que no siempre resulta efectiva.

Cuadro III. Principales reacciones de hipersensibilidad a antibióticos		
Reacción	Reacción	Medicamentos
Multisistémica	- Anafilaxia - Enfermedad del suero - Fiebre medicamentosa - Vasculitis - Reacciones similares a lupus (lupus-like)	Penicilinas Cefalosporinas Vancomicina Tetraciclinas
Cutánea	- Linfadenopatías generalizadas - Urticaria/angioedema - Síndrome de Stevens-Johnson - Necrosis epidérmica tóxica - Eritema pigmentado fijo - Eritema máculo-papular morbiliforme - Dermatitis por contacto - Fotosensibilidad - Eritema nodoso	Penicilinas Cefalosporinas Sulfas Macrólidos Fluoroquinolonas Tetraciclinas Vancomicina
Medular	- Anemia hemolítica - Trombocitopenia - Neutropenia - Anemia aplásica - Eosinofilia	Cefalosporinas Penicilina
Pulmonar	- Broncoespasmo - Neumonitis - Edema pulmonar - Infiltrados intersticiales con eosinofilia	Tetraciclinas Sulfas
Renal	- Nefritis intersticial - Síndrome nefrótico	Penicilinas Cefalosporinas
Cardiaca	- Miocarditis	Sulfas
Hepática	- Disfunción hepática	Cefalosporinas

## Los nevos hiperpigmentados (lunares) y otras neoformaciones melanocíticas, cáncer melanoma y no melanoma

### Introducción.

Las neoformaciones o tumores melanocíticos son causa muy frecuente de la consulta diaria del médico general, especialista no dermatólogo y desde luego del dermatólogo.

La distinción clínica puede ser más o menos fácil para el especialista en enfermedades de la piel, pero no para el resto de los médicos y ello da lugar a iatrogenias constantes que en ocasiones puede dañar seriamente a nuestros pacientes.

Quizá las neoformaciones benignas más frecuentes de consulta diaria sean las **queratosis o verrugas seborreicas** (Fig. 1 y 2), que por lo general aparecen después de los 40 años de edad; habitualmente son múltiples y pueden observarse en cualquier área del tegumento cutáneo, su tamaño varía desde 2.4 mm de diámetro hasta las mayores de 3-4 cms. Así mismo pueden ser exofíticas, es decir más o menos prominentes, o bien aplanadas, pigmentadas, pudiendo ser del color de la piel o francamente oscuras, incluso negras; característicamente presentan superficie rugosa y queratósica (en ocasiones es necesario valerse de una lupa o lente de aumento para apreciarlo).

Si observamos la figura 3, vemos claramente que esta neoformación afecta exclusivamente la epidermis, al contrario de lo que acontece en los nevos melanocíticos, en los diversos tipos de cáncer de piel y en otros tumores benignos.

Tratándose de **nevos melanocíticos**, conocidos popularmente como “lunares”, son neoformaciones o tumores que en muchas ocasiones dan lugar a confusión, pues su aspecto puede ser del todo similar a las queratosis o verrugas seborreicas, pero es más importante señalar que se pueden confundir con tumores malignos, cuyo pronóstico y tratamiento son distintos.

En la misma figura se puede observar esquemáticamente la diferencia entre queratosis seborreicas, nevos melanocíticos y otras neoformaciones benignas también frecuentes, como el **dermatofibroma** (Fig. 4).

Las distintas variedades de cáncer cutáneo, el **carcinoma basocelular**(CBC), el **carcinoma espinocelular** (CEC), y el **melanoma** (M), se encuentran dentro de las 5 primeras causas más frecuentes de cáncer en México; del cáncer cutáneo, el CBC es el más común.

El diagnóstico por lo general es clínico y esto, insistimos,

resulta relativamente fácil para el dermatólogo bien entrenado o con experiencia, pero es importante señalar que en ocasiones es indispensable efectuar el estudio histopatológico para tener la absoluta comprobación de que tipo de tumor se trata. Cuando una lesión tumoral es extirpada quirúrgicamente por especialistas no dermatólogos, o incluso dermatólogos, es frecuente que no se realice estudio histológico, y en no pocas ocasiones la pieza reseca pudo haber sido maligna, con las consecuencias que se pueden inferir.

### La problemática.

Las **queratosis seborreicas**, son lesiones exofíticas o prominentes, que carecen de infiltración, como se observa en las fotos previas, estos dos datos son, en la mayoría de los casos, claves para su diagnóstico por parte del especialista, además de que en ocasiones pueden ser pediculadas, sin embargo ante las más mínima duda, el estudio histopatológico es obligado.

En alguno de los casos, si existe duda, se puede rasurar la lesión y enviar la pieza para estudio histopatológico.

En las figuras 5: a, b, c, y d vemos imágenes que se parecen clínicamente, sin embargo el estudio microscópico comprobó que se trataba de: a) **carcinoma basocelular pigmentado**. b) **queratosis seborreica**, c) **nevo melanocítico intradérmico** y d) **melanoma**.

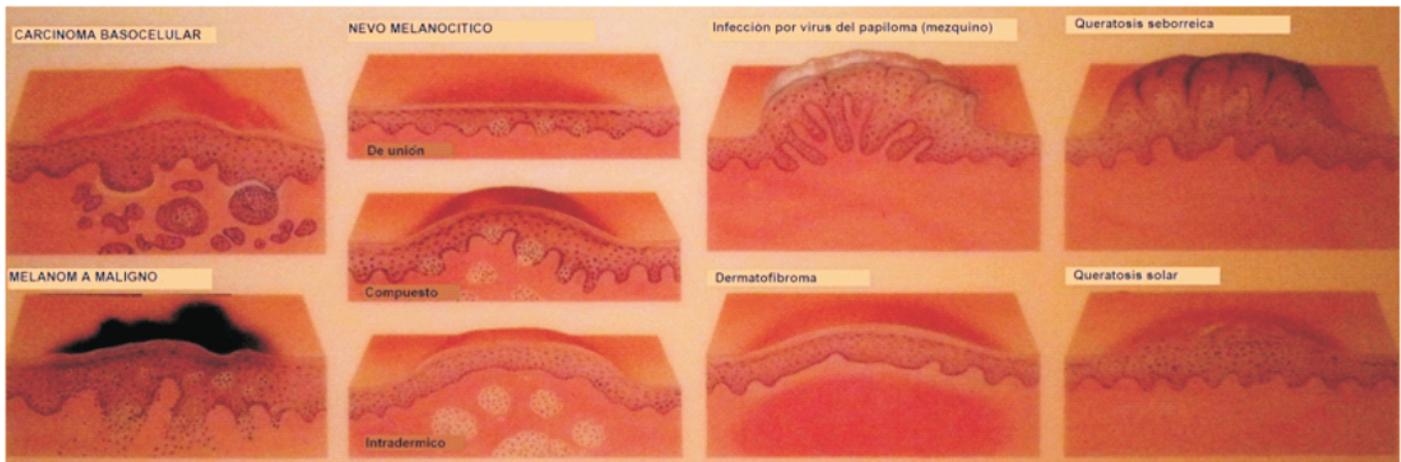
El tiempo de evolución es de ayuda, en particular cuando se trata de nevos o “lunares”, pues la mayoría de ellos aparecen en la infancia o poco después. Con alguna frecuencia llegan a la consulta institucional o privada pacientes con nevos que refieren que han cambiado de color, han crecido o bien han empezado a presentar diversas tonalidades en su superficie, por lo que en estos casos es obligado efectuar una biopsia incisional o excisional, según el caso, para comprobar si se trata de un “lunar” o de un **carcinoma basocelular** ó **espino celular pigmentado**, e incluso cabe la posibilidad del diagnóstico diferencial con melanoma.

Lo importante de destacar es que ya teniendo el estudio histológico, este define la conducta quirúrgica a seguir, sobre todo tratándose de un cáncer de piel.



**Figs. 1 y 2. Queratosis o verrugas seborreicas.**

Ejemplos típicos de verrugas o queratosis seborreicas. Obsérvese que la superficie no es lisa sino rugosa, una es un poco más pigmentada que la otra y ambas son típicamente exofíticas, es decir no muestran induración



**Fig. 3**

Son cortes transversales de piel observados al microscopio que ejemplifican los tumores benignos y malignos más frecuentes. Esto es de importancia, pues en el caso de las verrugas vulgares y seborréicas, solo está afectada la epidermis y consecuentemente su tratamiento con curetaje y electrofulguración será lo indicado. En contraste, los nevos y los tumores malignos requieren de una incisión quirúrgica más profunda y de su posterior sutura. (Fotocopiado de Anatomical Chart Co. Skokie, Illinois, EUA, 1990).

## LAS DUDAS.

### ¿Que hacer ante una o varias lesiones tumorales pigmentadas?

Además de las características clínicas ya señaladas, que pueden ser orientadoras y son muy importantes, debemos tomar en cuenta los siguientes datos:

a) **Tiempo de evolución de la o las lesiones.** Los nevos benignos aparecen generalmente en la infancia, por lo que una lesión de reciente aparición o con crecimiento rápido debe de ser revisada cuidadosamente

b) **Características morfológicas.** Las lesiones benignas generalmente son bien delimitadas, de un solo color y sus bordes son regulares.

c) **Número de neoformaciones.** En términos generales las lesiones benignas generalmente son múltiples, en cambio las malignas aparecen como lesiones únicas.

d) **Fototipo de piel.** Las lesiones malignas son más frecuentes en personas de piel blanca y ojos de color claro. Ellas, especialmente, deben de cuidarse del sol y revisar lesiones sospechosas.

e) **Signos y síntomas de las mismas.** Las lesiones benignas no causan síntomas, en cambio una lesión maligna puede sangrar, ulcerarse o doler.

Habrá que tener más cuidado con lesiones que aparecieron después de la adolescencia o cambiaron al parecer en su tamaño o color, para lo cual aplicamos la regla del A, B, C, D:

- f) **A** = Asimetría,
- g) **B** = Bordes,
- h) **C** = Color,
- i) **D** = Diámetro,

Por lo general las lesiones névicas asimétricas, de bordes mal delimitados o irregulares, de color heterogéneo, que van del café claro al negro, con diámetro mayor a 6 mms, deben tomarse

como neoformaciones con potencial maligno hasta no demostrar lo contrario; deberán vigilarse, o mejor aún, extirparse quirúrgicamente para su correspondiente estudio microscópico.

Esto tendrá por objetivo un diagnóstico temprano para prevenir una transformación maligna, ya que podemos estar en presencia de un **nevo melanocítico de unión displásico**, que son los que más suelen confundirse y transformarse en **melanoma**, o bien tratarse ya, de un **melanoma "in situ"**.

No hay que olvidar que existen tumoraciones subungueales que deberán tomarse en cuenta y que pueden manifestarse como un cambio de color de la lámina ungueal; esencialmente pueden corresponder a traumatismos, que si han sido suficientemente importantes el enfermo los recuerda claramente, pero en ocasiones dichos traumas fueron insignificantes y pasaron desapercibidos; entonces surge la duda de si se trata de una lesión névica de reciente aparición o bien de una neoformación maligna.

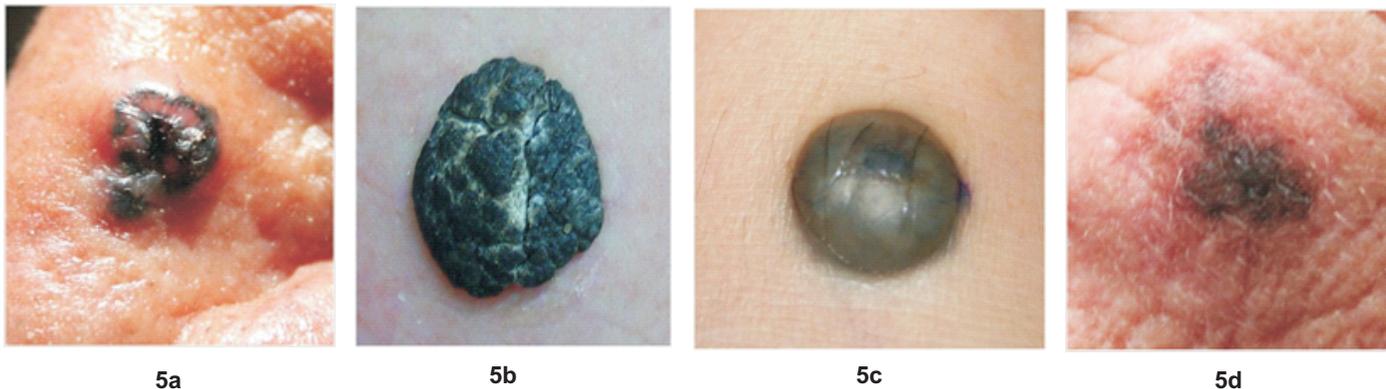
Una maniobra para descartar que se trata de una pigmentación traumática (hematoma subungueal), consiste en hacer una pequeña incisión en el extremo proximal de la lámina ungueal

con una hoja de bisturí, observar durante un par de semanas, y posteriormente ver si esta marca avanza hacia el extremo distal. En este caso podemos estar seguros que ese es el diagnóstico. Si no fuera así, se deberá recurrir al especialista para que resuelva el problema adecuadamente.

Podemos concluir que el mensaje para el médico no dermatólogo, con respecto a este grupo de tumoraciones pigmentadas, será recurrir en caso de duda (casi siempre) al especialista y no pecar de audacia y efectuar cualquier procedimiento quirúrgico que pueda ser un acto de iatrogenia y de consecuencias severas para la vida del paciente.



**Fig. 4.** En este caso la neoformación muestra una superficie lisa y discreta hiperpigmentación; lo más llamativo es, que si se palpa la lesión se puede tomar entre los dedos y constatar la induración.



**Figs. 5: a, b, c y d**

En estas figuras, de aspecto muy similar a primera vista, el estudio histopatológico mostró que: a) correspondía a **carcinoma basocelular pigmentado**. b) **queratosis o verruga ceborréica**. c) **nevo melanocítico intradérmico** y d) **melanoma**. Una vez más se puede comprobar que el diagnóstico clínico aunque muy frecuentemente es realizado por el dermatólogo, en no pocos casos es absolutamente necesario el estudio microscópico.

## Dinámica de la Migraña

El objetivo de esta revisión, estriba en contribuir a fortalecer el conocimiento diagnóstico-terapéutico con el que cuenta el estudioso dedicado a la medicina de primer contacto proporcionándole, por un lado, los elementos esenciales de la fisiopatología con los que podrá deducir de una manera lógica y progresiva la signo-sintomatología que manifiesta el enfermo migrañoso, consolidando un diagnóstico clínico perfectamente estructurado en concordancia con la realidad del momento; y por otro lado, inducir su pensamiento al descubrimiento de una gama de alternativas terapéuticas, para que con base en la fisiopatología de la enfermedad y tomando en consideración los mecanismos de acción de las posibles intervenciones terapéuticas, pueda planear y proyectar la estrategia ideal y específica con la que resolverá de una manera efectiva, el problema que aqueja al paciente.

### GENERALIDADES.

El diagnóstico de migraña se fundamenta exclusivamente en las características clínicas del dolor de cabeza y de los datos asociados, ya que es una alteración primaria del Sistema Nervioso Central (SNC) que se manifiesta en la infancia, la adolescencia o en la vida adulta por episodios de cefalea o de hemicránea pulsátil, recurrente e incapacitante, acompañada de fotofobia y fonofilia, así como de varias combinaciones de signos y síntomas de naturaleza autonómica que van disminuyendo en frecuencia, conforme la edad avanza a partir de la vida adulta; y que se caracteriza por tener una cierta predisposición familiar dada por alteraciones genéticas que repercuten en la estructura y función de los canales iónicos del  $Ca^{++}$ , del  $Na^{+}$  y/o del  $K^{+}$ , provocando disminución del flujo sanguíneo cerebral, con la consecuente liberación de distintos neuropéptidos.

**Epidemiología.-** La prevalencia es muy similar entre los países occidentales, en los que hasta un 18% de las mujeres y un 6% de los hombres llegan a presentar, por lo menos, un episodio de migraña al año; varía de acuerdo con la edad, el sexo, el origen étnico y la condición económica del paciente. Afecta en un 4% a los niños, se incrementa entre las niñas durante la pubertad y alcanza su máxima prevalencia en rededor de la quinta década de la vida, a partir de la cual comienza paulatinamente a disminuir; considerando que es mucho más frecuente en el grupo étnico

blanco y en aquellos en los que el ingreso económico es menor. En el 60 al 80% de los casos sigue un patrón familiar, afectando a varios miembros de la familia y de generaciones subsiguientes.

**Tipos de migraña.-** La migraña fue originalmente clasificada en migraña clásica o neurogénica y en migraña común; sin embargo, la clasificación actual se basa en la presencia o ausencia de aura. De hecho, la migraña con aura ha sido equiparada con la migraña clásica, mientras que el término de migraña común ha caído en desuso. La prevalencia entre migraña con aura y sin aura es de 1:5. Por otro lado, existe otro tipo de migraña denominada hemipléjica familiar, la cual se hereda en forma autosómica dominante y se manifiesta por ataques migrañosos con aura o sin aura, los que pueden acompañarse de episodios de hemiparesia; la alteración se ha localizado en el gen 3 del brazo corto del cromosoma 19 (19p3) y en la región 21-23 del cromosoma 1 (1q21-23).

**Variantes de migraña.-** Existen diversas variantes del cuadro clínico de migraña, que dependen fundamentalmente de las características que expresa y que dominan, por su magnitud e intensidad, la fase aguda de la enfermedad. De entre estas variantes destacan la migraña de choque, que se caracteriza por ser de inicio repentino y de enorme intensidad; La migraña sin aura; La migraña basilar, que se acompaña de ceguera cortical transitoria, parestesias, incoordinación motora y disartria; La migraña oftalmopléjica, que se asocia a debilidad de los músculos extraoculares con paresia frecuentemente del tercer nervio craneal y sin afectación de la pupila; puede además cursar con isquemia y hemorragia retiniana y edema de papila; La migraña hemipléjica, que se asocia a períodos transitorios de parálisis o paresia unilateral. Existen otras variantes, como la migraña postraumática, la migraña de la infancia, la migraña menstrual, la migraña sin dolor de cabeza, la asociada a enfermedad vascular cerebral o a eventos de isquemia cerebral transitoria y la denominada cefalea histamínica, desde luego.

### DESCRIPCIÓN DE LAS EXPRESIONES DEL COMPLEJO

El complejo migrañoso tiene dos fases, la que comprende a los períodos intercríticos y la fase crítica o aguda de la enfermedad,

durante la que se desencadenan todos los signos y síntomas que la caracterizan.

La fase intercrítica es variable y aunque en sus descripciones clásicas se llegó a considerar que los pacientes presentaban una personalidad "migrañosa" en la que se observaba una actitud rígida, tensa, meticulosa y perfeccionista, en realidad no se ha podido establecer una relación directa entre este tipo de personalidad y la prevalencia de migraña. Tampoco se ha encontrado una relación firme con la tensión emocional, el cansancio físico o mental o bien, con epilepsia; aunque, al parecer, en el paciente migrañoso se presenta una tendencia discretamente superior a la de la población general a presentar crisis convulsivas. En concreto, durante la fase intercrítica el paciente se mantiene en condiciones prácticamente normales.

La fase crítica en cambio, cuya duración es también variable, está conformada por un estadio prodrómico, un estadio agudo y un estadio resolutivo que puede prolongarse incluso, durante días. Los factores que pueden predisponer al desarrollo de la fase crítica de la enfermedad y que se ha demostrado que están directamente relacionados con su fisiopatología son, por un lado, la ingesta de alimentos con un elevado contenido en tiramina (derivado metabólico del aminoácido tirosina) como el chocolate, la vainilla, el plátano, la salsa Ketchup, el vino tinto y el oporto, así como el queso añejo y, por otro lado, estímulos sensitivos de diversa índole capaces de desencadenar disparos neuronales en algunas de las capas de la corteza cerebral, como sucede con los destellos luminosos intensos y repetitivos, los movimientos bruscos de la cabeza y los cambios repentinos en la presión barométrica.

**Estadio prodrómico.-** Es el que caracteriza a la migraña con aura y se presenta entre el 20 y el 60% de los casos, horas o días antes del estadio agudo, permitiendo predecir al paciente con gran precisión, el inicio de un nuevo ataque. Este estadio genera dos grupos diferentes de alteraciones que pueden o no seguir uno al otro: 1. Alteraciones constitucionales con duración de horas o días y 2. Aura, que puede ser de naturaleza sensitiva o motora y presentarse 5 a 20 minutos o hasta una hora antes del estadio agudo. Aunque las alteraciones constitucionales suelen comenzar a cualquier hora del día, es frecuente que se manifiesten al despertar por la mañana con un complejo de signos y síntomas que abarcan características psicológicas y/o neurológicas, como cambios en el estado de ánimo, trastornos cognitivos, brotes de hambre o anorexia, somnolencia o bostezos repetitivos que culminan en forma abrupta con el aura.

El aura habitualmente es de naturaleza sensitiva y de ésta, la visual es la más frecuente, la que puede manifestarse como: a) Simple con fopsias (percepción de destellos blancos, plateados o de colores) seguidas de manchas ciegas que crecen o disminuyen en magnitud, con bordes ondulantes que parpadean o bien, seguidas de líneas indefinidas y visión borrosa y titilante uni o bilateral; o b) Compleja con teicopsias (tei.- Dios Júpiter que envía los rayos; y opsis.- visión) espectros de fortificación (almenas ondulantes), metamorfosis, micropsias, macropsias o visión en mosaico. Las alteraciones constitucionales pueden también culminar con queiroauras que se caracterizan por adormecimiento migratorio de las extremidades, cara, labios y lengua o bien, con procesos mucho más complejos como fenómenos de afasia, apraxia y agnosia, alteraciones de la conciencia e incluso delirio.

**Estadio agudo.-** Comienza en el momento en que se atenúa el estadio prodrómico o en el caso de la migraña sin aura, el estadio agudo se inicia con una cefalea habitualmente unilateral, lenta y progresiva, frecuentemente en el lado del cuerpo en el que predominó el complejo prodrómico, incrementando su

intensidad hasta volverse pulsátil unos minutos o una hora después del brote, obligando al paciente a recostarse y a evitar estímulos luminosos y acústicos que llegan a ser incluso, dolorosos. La cefalea puede ser bilateral o generalizarse en el 40% de los casos y durar entre una y 72 hrs. Los vasos sanguíneos del cráneo se inflaman, el sentido del olfato se agudiza y el dolor se agrava con los movimientos de la cabeza, acompañándose de náusea y en una tercera parte de los pacientes, de vómito.

**Estadio resolutivo.-** Al atenuarse y desaparecer el dolor de cabeza, el paciente queda exhausto, somnoliento, débil, irritable, con atención dispersa. La piel en general, pero en especial la piel cabelluda, se vuelve hipersensible (alodinia cutánea) y el paciente puede entrar en un estado depresivo que llega a durar varias horas o días.

## FENÓMENOS NEUROPATOLÓGICOS ASOCIADOS AL PROCESO

Opuesto a lo que por muchos años fue aceptado, el dolor de cabeza durante la migraña más que asociarse a un fenómeno vasomotor en el que predomina la vasodilatación, se asocia a una reducción en el flujo sanguíneo cortical que va de un 17 a un 35%. Este fenómeno se disemina a todo lo largo de la corteza a una velocidad de 2 a 3 mm/min y llega a durar entre 30 min y 6 hrs, para restablecerse paulatinamente en un flujo de 50 ml/100 gr de tejido cerebral por minuto. Desde un punto de vista fisiopatológico, el proceso se relaciona con un fenómeno de dispersión cortical depresiva (DCD) y desde un punto de vista clínico, con el aura.

Se considera que DCD es el resultado de una actividad descontrolada de la tromboxano-sintetasa, enzima que transforma a las endoperoxidasas  $G_2$  y  $H_2$  en tromboxano  $A_2$  ( $TxA_2$ ), prostaglandina cuyo poder biológico vasoconstrictor es el más poderoso del organismo, después de la arginina-vasopresina u hormona antidiurética y que, además, estimula la síntesis de bradikinas, sustancias que producen vasodilatación e intervienen en la neurotransmisión del dolor. Estas endoperoxidasas, además de producir  $TxA_2$ , se transforman en las prostaglandinas  $D_2$ ,  $E_2$  e  $I_2$ , sustancias que ejercen actividad vasodilatadora. Curiosamente, siendo el flujo sanguíneo cerebral normal de 50 ml/100 gr/min y el índice de consumo de  $O_2$  de 5 ml/100 gr/min, la acción que ejerce el  $TxA_2$  sobre la circulación cerebral solo alcanza a desencadenar oligoemia, ya que solo disminuye el flujo hasta 12 ml/100 gr/min sin alterar la perfusión, manteniendo una cierta estabilidad entre los índices de aporte y consumo de  $O_2$ . Ante estas circunstancias, durante la fase de oligoemia la síntesis y liberación de bradikinas produce dolor y, posteriormente, conduce a una fase de hiperemia como resultado de la vasodilatación que provocan. De tal forma que el dolor de cabeza principia cuando el flujo sanguíneo disminuye y se prolonga durante la fase de vasodilatación.

La migraña, de hecho, es el resultado de un proceso de hiperexcitabilidad neuronal con desinhibición cortical, que se presenta durante el fenómeno de DCD. Se trata de una onda de despolarización neuronal provocada por la liberación de ácido glutámico, el que al interactuar con los receptores N-metil-D-aspartato dependientes (NMDA), suprime la actividad bioeléctrica avanzando a una velocidad de 2-3 mm/min a todo lo largo de la corteza. Durante este fenómeno, se liberan iones de hidrógeno  $[H]^+$  y potasio  $[K]^+$ , además de otras sustancias como ácido araquidónico (precursor metabólico de las prostaglandinas), óxido nítrico, péptido intestinal vasoactivo, sustancia P y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) estimulando a una serie de axones sensitivos de ura

diámetro pequeño, mielínicos y amielínicos que parten de los vasos arteriales cerebrales, de los senos venosos y de la dura madre, para terminar en la rama oftálmica del núcleo del trigémino y en los dos primeros segmentos cervicales, en donde se localiza la porción caudada de este mismo núcleo, transmitiendo estímulos de naturaleza nociceptiva. La liberación de estas sustancias, en su mayoría vasodilatadoras, produce un estado de neuroinflamación aséptica con extravasación de las proteínas plasmáticas, lo que da lugar incluso, a la degranulación de los mastocitos y a un proceso de activación plaquetaria incrementando en esta forma la frecuencia de descarga de la vía trigeminal.

En el caso de la migraña hemipléjica familiar, los polimorfismos que se comentaron al inicio de esta descripción, producen alteraciones en la función de los canales iónicos del  $Ca^{++}$  por un lado y del  $Na^+$  y del  $K^+$  por el otro, sensibilizando al paciente a presentar el fenómeno de DCD, con la consiguiente activación del núcleo del trigémino.

### MECANISMOS DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA

En el diseño de toda intervención farmacológica es necesario antes que nada, tomar en consideración la etiología de la enfermedad, aunque si esta se desconoce, se puede intentar controlar la presencia o actividad de los probables factores desencadenantes, en un intento por prevenir el desarrollo de la misma. Una vez dados los primeros pasos y ante el inminente desarrollo del proceso, la planeación y desarrollo de la intervención deben de proyectarse en concordancia con las características de los fenómenos neuropatológicos que desencadenan las manifestaciones clínicas. A continuación, solo se abordará el fundamento general con el que se sustenta el uso de los distintos grupos farmacológicos en el tratamiento de la migraña, tanto durante la fase aguda como durante los períodos intercríticos.

### FASE AGUDA

**Anti-inflamatorios no esteroideos.**- Al bloquear la síntesis de prostaglandinas, específicamente la del  $TxA_2$ , se inhibe la producción de bradikinas por un lado y por el otro, contribuyen a regular y a atenuar la intensidad del edema neurovascular.

**Triptanos.**- Sus mecanismos de acción dependen fundamentalmente de su actividad como agonistas de los receptores  $5-HT_{1B, 1D}$  y  $1F$ , además de inhibir la liberación del péptido relacionado con el gen de la tirocalcitona, con lo que se previene la aparición de la alodinia cutánea, o en caso de haberse desencadenado, la atenúa y llega incluso a desaparecerla.

El tratamiento de la fase aguda se puede iniciar con 30 mg de ketorolaco por vía sublingual, intramuscular o intravenosa, repitiendo la misma dosis 6 hrs más tarde, aun cuando el dolor ya se encuentre controlado. Al mismo tiempo, se puede agregar un triptano como sumatriptan, a una dosis de 100 mg por vía oral en el momento del inicio y 100 mg 120 min más tarde.

### PERÍODOS INTERCRÍTICOS

**$\beta$ -bloqueadores.**- Prolongan significativamente los períodos intercríticos al bloquear la actividad de los receptores  $\beta_1$ .

Al parecer, su mecanismo de acción también está relacionado con la inhibición en la liberación y síntesis de norepinefrina (NE) y la regulación del sistema serotoninérgico. Disminuyen además, la descarga de las neuronas que rodean al núcleo sensitivo del trigémino y las del sistema visual, por lo que controlan la llegada de información previamente procesada, a la corteza cerebral.

**Antidepresivos.**- Su actividad antimigrañosa está relacionada no solo con la recaptura de NE y de serotonina (5-HT) sino con el bloqueo de los receptores  $5-HT_2$ , muscarínicos (M) e histamínicos (H), además de la activación de los receptores  $2A$ . Este complejo proceso culmina con la inhibición de la DCD.

**Bloqueadores de los canales iónicos del  $Ca^{++}$ .**- Al bloquear la actividad de los canales iónicos voltaje-dependientes de activación prolongada (L), los neurales (N) y los receptor-dependientes de quisqualato (Q), inhiben la contracción del músculo liso de los vasos sanguíneos cerebrales mejorando el flujo, además de evitar la liberación de ácido glutámico y la activación de los receptores NMDA.

**Drogas antiépilépticas.**- Al parecer su mecanismo de acción depende fundamentalmente del bloqueo de flujos iónicos anormales de  $Na^+$  a nivel del sistema trigémino-vascular con lo que se logra, también, inhibir el proceso de edema neurovascular. Además, pueden intervenir bloqueando el influjo iónico de  $Ca^{++}$ .

**Antipsicóticos atípicos.**- Actúan mediante la inhibición selectiva de los receptores  $5-HT_{2A,2B}$  y  $2C$ , dopaminérgicos  $D_{1-4}$ , muscarínicos  $M_{1-5}$  y  $2$ .

**Orexinas.**- Corresponden a dos péptidos, la orexina A o hipocretina y la orexina B. Ambos péptidos provienen de una pre-proteína sintetizada en el hipotálamo lateral y posterior. Su mecanismo de acción estriba fundamentalmente en la fosforilación de los canales iónicos del  $Ca^{++}$ .

**Canabinoides.**- La araquidonil-etanol-amina o anandamida, es el agonista directo de los receptores de los cannabinoides  $CB_1$  y  $CB_2$ , cuya activación produce un efecto antinociceptivo.

**Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) I y bloqueadores de los receptores 1 de la angiotensina (Bloqueadores AT1).**- Los primeros, actúan promoviendo la degradación de factores pro-inflamatorios, como la sustancia P y las bradikinas; mientras que los segundos, inhiben el estrés oxidativo.

**Antileucotrienos.**- Fármacos como el montelukast sódico inhiben a los receptores dopaminérgicos  $D_4$ ; mientras que la melatonina, al parecer, disminuye la excitabilidad del sistema trigémino-vascular al inhibir la síntesis de óxido nítrico, la secreción de citocinas y la actividad del factor nuclear  $\kappa$ .

Durante los períodos intercríticos, se puede iniciar un inhibidor de la recaptura de serotonina como escitalopram, a dosis de 5 mg diarios por las noches, en caso de producir somnolencia, o por las mañanas, en caso de que produzca insomnio. Es importante hacer hincapié en que el paciente, una vez controlado, debe de ser enviado a un especialista en el área, con el objeto de respaldar el diagnóstico y sustentar la terapéutica. Posteriormente, podrá continuar el tratamiento con su médico de cabecera.



#### Mesa Directiva 2009 - 2010

Dr. Manuel H Ruiz de Chávez <i>Presidente</i>	Dr. David Kershenobich <i>Vicepresidente</i>
Dr. Armando Mansilla Olivares <i>Secretario General</i>	Dr. Javier Mancilla Ramírez <i>Tesorero</i>
Dr. Pablo A. Kuri Morales <i>Secretario Adjunto</i>	

*Editor*  
Dr. Juan Urrusti Sanz

*Diseño y Formación*  
Patricia Herrera Gamboa

*Impresión y Difusión*  
Germán Herrera Plata  
R.04-2007-062510263000-106

Boletín  
I.C.T.  
2010  
Vol. XIX  
No. 2