



Monitoreo continuo de la Cefalea por Abuso de Medicación en Europa y América Latina:

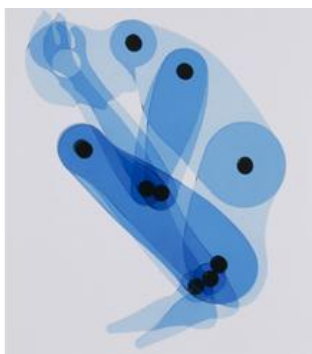
Desarrollo y estandarización de un sistema de alerta y apoyo a la toma de decisiones



CAM

Patogenia y fisiopatología de la CAM

Marta Allena y Giorgio Sandrini



Los mecanismos subyacentes que conducen a la Cefalea por abuso de medicación (CAM) son todavía desconocidos. Esta incertidumbre se mantiene por la falta de investigaciones experimentales o adecuados modelos animales.

Se han reportado diversas anomalías fisiopatológicas que parecen tener un papel importante en el inicio y mantenimiento de la cefalea crónica: predisposición genética; fisiología y regulación de receptores y enzimas; factores psicológicos y de comportamiento; dependencia física y resultados de estudios funcionales por imágenes.

En los párrafos siguientes, presentaremos y analizaremos resumidamente los posibles mecanismos fisiopatológicos:

Disposición genética: Según la 2^a edición de la Clasificación Internacional de Cefaleas, la CAM es una interacción entre un agente terapéutico usado en exceso y un paciente susceptible (ICHD-II, 2004). Varias observaciones y estudios clínicos concluyeron que la CAM podría restringirse a personas que ya sufrían de dolor de cabeza, sugiriendo una predisposición genética para este trastorno. La asociación entre el uso excesivo de analgésicos y el dolor de cabeza se ha analizado en otros trastornos además de las cefaleas primarias. Por ejemplo, el abuso crónico de analgésicos por pacientes que sufren de artritis no se asocia con un aumento en la incidencia de cefalea entre quienes no sufren previamente de migraña (Lance, 1988). Más aún, los pacientes con migraña que toman analgésicos para el tratamiento de otros tipos de dolor tienen mayor propensión a desarrollar CAM que los pacientes que no sufren de cefalea (Bahara A et al., 2003).

Fisiología y regulación de receptores y enzimas: La exposición regular a una sustancia puede inducir cambios importantes en la expresión, sensibilización y umbral de activación de los receptores. El carácter de estos cambios y su velocidad depende del tipo de receptor, la duración del abuso y la



Monitoreo continuo de la Cefalea por Abuso de Medicación en Europa y América Latina:

Desarrollo y estandarización de un sistema de alerta y apoyo a la toma de decisiones



concentración de las drogas utilizadas. Al trabajar con ratas, se demostró que la exposición crónica a triptanos, en particular al sumatriptán y al zolmitriptán, altera los receptores 5-HT en el ganglio trigémino, provocando un descenso en la regulación, una disminución en la función del receptor (Reuter et al., 2004); y también una reducción en la síntesis de los 5HT de los núcleos del rafe dorsales del tronco cerebral (Tohyama et al., 2002; Dobson et al., 2004). La regulación enzimática, sin embargo, requiere de una exposición prolongada a altas concentraciones de drogas (Weksler, 1987). Estas hipótesis están respaldadas por la experiencia clínica; así, Katsarava y colegas han demostrado que la CAM se desarrolla más rápido con el abuso de triptanos que con el abuso de analgésicos, mientras que la fase de suspensión es significativamente más suave y corta para los triptanos (Katsarava et al, 2001). Se ha observado, asimismo, una disminución en los niveles de 5-HT en las plaquetas de pacientes con cefalea tensional y migraña con CAM. Además, se detectó una regulación por incremento de los receptores pro-nociceptivos 5HT2A en las plaquetas de los pacientes con CAM (Srikiatkachorn y Anthony, 1996). Estas alteraciones del sistema de control del dolor dependiente de 5-HT podrían facilitar el proceso de sensibilización y, en consecuencia, favorecer el desarrollo de cefalea crónica. (Bahara A et al., 2003).

Factores psicológicos y de comportamiento: Entre los factores psicológicos se incluye el reforzamiento que genera el consumo de drogas para aliviar el dolor, poderoso componente del condicionamiento positivo de la conducta. Muchos pacientes toman drogas sintomáticas para la migraña como una forma preventiva de evitar los dolores de cabeza que puedan interferir con sus actividades diarias (trabajo, eventos sociales). A menudo, estos pacientes siguen las instrucciones - brindadas por médicos o incluidas en los prospectos-, de tomar el medicamento al inicio del dolor, tan pronto como sea posible, a fin de evitar un ataque más severo e incapacitante. Este comportamiento, que se considera correcto hasta cierto punto, puede, por otra parte, estimular el consumo regular y diario de medicamentos para el dolor de cabeza, con el consecuente desarrollo de abuso crónico de fármacos. Además, los medicamentos antimigrañosos como los barbitúricos, la codeína, otros opiáceos y la cafeína, tienen una acción estimulante o efectos psicotrópicos (sedación o euforia leve), que pueden conducir a una dependencia psicológica de estas drogas. La cafeína incluso - un compuesto frecuentemente asociado con varias drogas antimigrañosas (como el ácido acetilsalicílico y el paracetamol) para mejorar la acción analgésica - aumenta el estado de vigilia, alivia la fatiga, mejora el rendimiento y el estado de ánimo. Los síntomas que se presentan al suspender la cafeína (irritabilidad, nerviosismo, inquietud, "dolor de cabeza por abstinencia de cafeína" que puede prolongarse por varios días) alientan a los pacientes a continuar con el abuso.



Monitoreo continuo de la Cefalea por Abuso de Medicación en Europa y América Latina:

Desarrollo y estandarización de un sistema de alerta y apoyo a la toma de decisiones



Un factor adicional es la cefalea de retiro que puede presentarse al discontinuar el abuso de medicación antimigrañosa. Cuando el paciente trata de detener o reducir el consumo de fármacos, el dolor de cabeza preexistente empeora y, a menudo, es acompañado de náuseas, vómitos y alteración del sueño.

Dependencia física: el desarrollo de dependencia física a la codeína y otros opioides ha sido reportado por pacientes con cefalea (Fisher et al., 1997, Ziegler, 1994). La ergotamina y la dihidroergotamina pueden conducir a la dependencia física, y muchos pacientes recurren a la ergotamina como tratamiento profiláctico (Saper y Jones, 1986). No obstante, se desconoce aún la causa de la dependencia física a la ergotamina.

Sensibilización central: la sensibilización es la respuesta aumentada a un estímulo que se produce por la exposición repetitiva a ese estímulo. Existe evidencia creciente sobre el importante rol que puede desempeñar la sensibilización central en la fisiopatología del proceso de cronificación de cefaleas. La activación repetitiva del sistema trigémino-vascular puede provocar cambios biológicos y funcionales en las neuronas nociceptivas del núcleo caudal del trigémino. Estas alteraciones se caracterizan por una disminución del umbral nociceptivo y por su facilitación temporaria a nivel supraespinal. Ambas alteraciones se normalizan luego del retiro de los analgésicos. La supresión del sistema de control de dolor endógeno puede facilitar el proceso de sensibilización central a través de la reducción del proceso de inhibición descendiente que subyace en la ansiedad asociada con el abuso de drogas y que puede provocar una recaída después de un período de abstinencia. Sin embargo, es posible postular que los correlatos de comportamiento asociados con la CAM se asemejan a algunas de las características de la sensibilización que aparecen con psicoestimulantes, sugiriendo que la CAM comparte algunos mecanismos patogénicos con la adicción a otros tipos de drogas.

Estudios por imágenes: Los estudios de imágenes funcionales representan un nuevo abordaje de la fisiopatología de la CAM. Recientemente, Fumal y col. realizaron el primer estudio de imagen funcional en pacientes con CAM (Fumal A et al., 2006) y observaron cambios metabólicos en varias áreas del cerebro, incluyendo los núcleos del tronco encefálico que habitualmente participan en las vías del dolor. Además, se comprobó un metabolismo anormal de la glucosa en la corteza orbitofrontal media, lo que puede estar relacionado con la dependencia a analgésicos y la alta tasa



Monitoreo continuo de la Cefalea por Abuso de Medicación en Europa y América Latina:

Desarrollo y estandarización de un sistema de alerta y apoyo a la toma de decisiones



de recurrencia asociada con la CAM. Asimismo, la corteza orbitofrontal mostró un hipometabolismo persistente antes y después de la suspensión de las drogas, situación que se presentó también en individuos con abuso de sustancias, sugiriendo que este área juega un papel incentivador del consumo continuo de medicación, predisponiendo así a la recaída de los pacientes con CAM.

El mecanismo exacto por el cual el abuso de medicación transforma una cefalea episódica en una cefalea diaria o, a veces, hasta continua no se ha aclarado aún. La sensibilización central parece tener un papel fundamental en la patogénesis de la CAM. Los repetidos ataques de migraña en pacientes susceptibles pueden conducir a un estado de sensibilización central de las vías del dolor del trigémino, generando un dolor de cabeza continuo y crónico. Queda por determinar si la sensibilización surge como consecuencia del abuso de medicación en pacientes migrañosos o por la recurrencia de episodios estresantes, tales como repetidos ataques de cefalea. El uso excesivo de analgésicos, especialmente los opioides, logra también sensibilizar las vías centrales del dolor. Aunque algunos de estos hallazgos sobre la patogenia de la Cefalea por Abuso de Medicación pueden ayudar a entender el dolor crónico, no ofrecen explicación alguna para varias observaciones clínicas. Esto sugiere que la dependencia y la predisposición genética pueden jugar un papel fundamental en el desarrollo de la CAM, junto a otros factores aún desconocidos. Se han señalado varias similitudes clínicas y neuroquímicas entre la CAM y la adicción a las drogas (Calabresi y Cupini, 2005), parcialmente confirmadas por los recientes estudios de neuroimágenes funcionales. Sin embargo, no existe evidencia actual y directa sobre un mecanismo común subyacente.

REFERENCIAS

1. Bahara A, Walsh M, Menon S, Goadsby PJ (2003). Does chronic daily headache arise de novo in association with regular analgesic use? *Headache*; 43: 179–90.
2. Calabresi P, Cupini LM (2005). Medication overuse headache: similarities with drug addiction. *Trends Pharmacol Sc*; 26:62-8.
3. Couch JR, Samuel S, Stewart KW, Leviston CL (1999). The chronic daily headache (CDH) with tension and migraine features: a final common pathway of headache. *Neurology*; 52 (Suppl 2): P03.038.
4. Dobson CF, Tohyama Y, Diksic M, Hamel E (2004). Effects of acute or chronic administration of anti-migraine drugs sumatriptan and zolmitriptan on serotonin synthesis in the rat brain. *Cephalalgia*; 24: 2–11.
5. Fisher MA, Glass S (1997) Butorphanol (Stadol): a study in problems of current drug information and control. *Neurology* 48: 1156-1160.
6. Fumal A, Laureys S, Di Clemente L, Boly M, Bohotin V, Vandenneede M, Coppola G, Salmon E, Kupers R, Schoenen J (2006) Orbitofrontal cortex involvement in chronic analgesic-overuse headache evolving from episodic migraine. *Brain* 129: 543-550.



Monitoreo continuo de la Cefalea por Abuso de Medicación en Europa y América Latina:

Desarrollo y estandarización de un sistema de alerta y apoyo a la toma de decisiones



7. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition (2004). *Cephalalgia*; 24 (Suppl 1): 9-160.
8. Lance F, Parkes C, Wilkinson M (1988) Does analgesic abuse cause headache de novo? *Headache* 38: 61-62.
9. Reuter U, Salomone S, Ickenstein G, Waeber C (2004). Effects of chronic sumatriptan and zolmitriptan treatment on 5-HT receptor expression and function in rats. *Cephalalgia*; 24: 398–407.
10. Saper JR, Jones JM (1986). Ergotamine tartrate dependency: features and possible mechanisms *Clin Neuropharmacol*; 9: 244–56.
11. Srikiatkachorn A, Anthony M (1996) Platelet serotonin in patients with analgesic-induced headache. *Cephalalgia* 16: 423-426.
12. Tohyama Y, Yamane F, Fikre Merid M, Blier P, Diksic M (2002) Effects of serotonin receptor agonists, TFMP and CGS12066B, on regional serotonin synthesis in the rat brain: an autoradiographic study. *J Neurochemistry* 80: 788-798.
13. Weksler BB (1987). Regulation of prostaglandin synthesis in human vascular cells. *Ann N Y Acad Sci*; 509: 142–48.
14. Ziegler DK (1994). Opiate und opioid use in patients with refractory headache. *Cephalalgia*; 14: 5–10.