

Los antagonistas del calcio. Su papel en la profilaxis de la migraña

R. PALENCIA

RESUMEN: El espasmo de los vasos cerebrales juega un destacado papel en la patogenia de la migraña. Se produce por contracción de las células de la capa muscular del vaso, en dependencia con un incremento de la concentración del calcio citoplasmático. El empleo de antagonistas del calcio previene el vasoespasmo y por ello se piensa que puede ser útil para evitar la crisis de migraña. **PALABRAS CLAVES:** ANTAGONISTAS DEL CALCIO, MIGRAÑA.

CALCIUM ANTAGONISTS. Its role in the migraine prophylaxis. (SUMMARY): The cerebral vasospasm play an important role in the migraine pathogenesis. It is produced by the constriction of vascular smooth muscle, due to an increase of cytoplasmic calcium level. The calcium antagonists prevent the vasospasm and therefore it is suppose that they may useful for avoiding the migraine crises. **KEY WORDS:** CALCIUM ANTAGONISTS, MIGRAINE.

INTRODUCCIÓN

Aunque la patogenia de la migraña es sin duda multifactorial, se admite que la base de su fisiopatología radica en un trastorno vascular. Existen datos, admitidos por la mayoría de los autores, que confirman una disminución del flujo sanguíneo cerebral por lo menos durante la fase inicial de la crisis de migraña (1, 2, 3, 4, 5), lo que determina una isquemia e hipoxia cerebral. Estos cambios han sido comprobados (6) e incluso se han evidenciado alteraciones cerebrales que van desde el edema a lesiones orgánicas permanentes (7, 8).

El vasoespasmo, eje sobre el que gira la fisiopatogenia de la migraña, se produce por la contracción de las células de la

capa muscular del vaso, como resultado de un incremento de la concentración de Ca^{++} citoplasmático, inducido por sustancias vasoactivas y reforzadas por la hipoxia (9).

En este trabajo revisamos de forma básica el papel de los antagonistas del Ca^{++} en la prevención del espasmo vascular y su aplicación en la profilaxis de la migraña.

INTERCAMBIO CELULAR DE CA

El Ca^{++} , lo mismo podríamos decir para el Na^+ y el K^+ , se intercambia a través de la membrana celular, lo que constituye uno de los fenómenos elementales de la biología; este intercambio es necesario para la realización de procesos tan diversos

como la secreción glandular o la liberación de sustancias transmisoras (10). El paso se realiza a través de la membrana, utilizando unos canales denominados «rápidos» (para el Na^+ y K^+) y «lentos» (para el Ca^{++}) (11).

Entre los canales a través de los cuales se intercambia el Ca debemos de distinguir dos tipos: 1) activados por receptores a los que se fijan los antagonistas (Receptor Operated Channels —ROC— ó Canales Operados por Receptor —COR—), 2) otros activados por potenciales de acción (Potential Operated Channels —POC— ó Canales Activados por Potencial —CAP—) (12).

Los antagonistas del Ca^{++} inhiben el transporte del ión a través de los canales lentos, actuando específicamente sobre los ROC (13).

ACCIÓN DE LOS ANTAGONISTAS DEL CA SOBRE LA CIRCULACIÓN CEREBRAL

Los antagonistas del Ca^{++} producen dilatación de los vasos cerebrales, con el correspondiente aumento del flujo y disminución de la hipoxia. Por ello estarán indicados en las insuficiencias vasculares de cualquier tipo y en las migrañas.

Estos agentes pueden bloquear el espasmo de las arterias cerebrales sin interferir el tono de otros vasos, por lo que son útiles en las situaciones de isquemia cerebral (14); deben de ser capaces de relajar o prevenir la contractura de dichos vasos sin originar relajación de las arterias sistémicas (lo que ocasionaría una hipotensión). Allen y cols. (15) demostraron que la estimulación de las células alfa-adrenérgicas del músculo liso, así como el estímulo por la serotonina y por la prostaglandina $\text{F}^{2\alpha}$, depende del Ca^{++} .

La mayoría de los calcio-antagonistas incrementan el flujo sanguíneo cerebral.

Esto ha sido bien documentado con las *dihidropirinas*, observándose en animales que 0,1 mg/kg de *diltiazem* originan un incremento del 30 % del flujo cerebral (16). La *nifedipina* eleva dicho flujo en un 33 % cuando se emplea a dosis de 0,5 mg/kg en ratas anestesiadas (17) y la *nimodipina* logra aumentar el flujo sanguíneo cerebral en perros en el 70 % y el 20 % en gatos (18).

En estudios efectuados en el hombre, Angelino (19) encuentra que 1 mg/kg de *nifedipina* origina un incremento del flujo cerebral del 19 %; similares resultados se han comunicado con la *nimodipina* (20).

Una amplia revisión sobre estas cuestiones la encontrará el lector en el trabajo de Weir (21).

Para la prevención de la migraña ha merecido especial consideración en los últimos tiempos otro calcio antagonista: la *flunarizina*. Diversas aportaciones han mostrado su efecto vasodilatador así como su acción protectora frente a la isquemia e hipoxia cerebrales (22, 23, 24, 25): como antagonista del calcio, puede oponerse a la vasoconstricción intracraneal que acontece durante la fase prodrómica de la migraña, previniendo además el aumento de la viscosidad sanguínea inducido por la hipoxia, a lo que se une un efecto antihistamínico (26). Por otra parte no modifica la actividad miógena inherente de las células del músculo vascular liso y carece de efecto inotrópico negativo sobre el corazón (23) y por ello no interfiere los procesos fisiológicos autorreguladores ni la fuerza contráctil del miocardio (27).

Por estas razones se está considerando a la *flunarizina* como un fármaco adecuado para la profilaxis de la migraña, existiendo diversos estudios que muestran resultados esperanzadores al respecto (28, 29, 30).

En los niños no existe suficiente experiencia y se necesitan estudios controlados para valorar su eficacia, así como sus posibles efectos colaterales, antes de que su uso se generalice en este grupo de población de menor edad.

OTRAS ACCIONES DE LOS CALCIOANTAGONISTAS

Las mencionaremos brevemente por no ser el objeto primordial de esta publicación.

a) SOBRE LAS CÉLULAS MIOCÁRDICAS, originando (31, 32, 33, 34).

- disminución del cronotropismo
- retraso en la conducción nodal

—disminución de la contractibilidad miocárdica

En este aspecto parece ser especialmente útil el *verapamil*.

b) SOBRE FIBRA LISA VASCULAR. Además de actuar sobre los vasos cerebrales, hecho al que ya nos hemos referido anteriormente, su efecto se evidencia en:

—circulación coronaria, originando una dilatación de estos vasos que les hace útiles en el angor: *nifedipina*, *diltiazén*.

—arteriolas periféricas: al dilatarlas se reducen las resistencias periféricas y por ello disminuyen la tensión arterial (efecto hipotensor), siendo la más empleada en este sentido la *nifedipina* (35).

BIBLIOGRAFIA

1. OLESEN J., LAURITZEN M. The role of vasoconstriction in the pathogenesis of migraine therapy. Editado por: W. K. Amery, J. M. Van Nueten, A. Wauquier. Pitman. Londres 1983, pág. 7-18.
2. NORRIS J. W.; HACHINSKY V. C.; COOPER P. W. CHANGES in cerebral blood flow during a migraine attack. Br. Med. J., 1975; 3: 676-677.
3. MATTHEW N. T.; HRASTNIK F.; MEYER J. S. Regional cerebral blood flow in the diagnosis of vascular headache. Headache, 1976; 15: 252-260.
4. O'BRIEN M. D. Cerebral blood changes in migraine. Headache, 1971; 10: 139-141.
5. SKINHOF E.; PAULSON O. B. Regional blood flow in internal carotid distribution during migraine attack. Br. Med. J., 1969; 3: 569-570.
6. WELCH K. M. A.; CHABI E.; NELL J. H.; BARTOSH K.; CHEE A. N. C.; MATHEW N. T.; ACHAR V. S. Biochemical comparison of migraine and stroke. Headache, 1976; 16: 160-167.
7. MATHEW N. T.; STIRLING J.; WELCH K. M. A.; NEBLETT C. R. Abnormal CT-scans in migraine. Headache, 1977; 16: 272-279.
8. RASCOL A.; CAMBIER J.; GUIRAUD B.; MANELFE C.; DAVID J.; CLANET M. Accidents ischémiques cérébraux au cours des crises migraineuses. Rev. Neurol. (Paris), 1979; 135: 867-884.
9. VAN NUETEN J. M.; DE RIDER W.; VAN BEEK J. HYPOXIA and spasms in the cerebral vasculature. J. Cerebr. Blood Flow Metab., 1982; 2: S 29-31.
10. RUBIN R. P. The role of calcium in the release of neurotransmitter substances and hormones. Pharmacol. Rev. 1970; 22: 389-428.
11. BREIER G. W.; RENTER H. Membrane calcium current in ventricular myocardial fibers. J. Physiol. London 1970; 207: 191-207.
12. VAN BREEMEN C.; AARONSON P.; LOUTZENHISER R.; MEISHERE K. Ca⁺⁺ movements in smooth muscle. Chest, 1980; 78: 157-165.
13. NAYLER W. C. Calcium antagonists. Eur Heart, 1980; 1: 225-237.
14. ALLEN G. S. Cerebral arterial spasms: a discussion of present and future research. Neurosurgery, 1977; 1: 142-148.
15. ALLEN G. S.; GROSS C. J.; HENDERSON L. M.; CHOU S. N. Cerebral arterial spasms: Part 4. In vitro effects of temperature, serotonin analogues, large nonphysiological concentration of serotonin, and extracellular calcium and magnesium on serotonin-induced contractions of the canine basilar artery. J. Neurosurg, 1976; 44: 585-593.
16. SATO M.; NAGAO T.; YAMAGUCHI I.; NAKAJIMA H.; KIYOMOTO A. Pharmacological studies on a new 1,5-benzothiazepine derivative

- (CRD-401). I Cardiovascular actions. *Arzneim Forsch*, 1971; 21: 1338-1343.
17. SANDAHL B.; ANDERSSON K. E.; ARONSEN K. F.; ULMSTEN U. Effect of the calcium antagonist nifedipine on uterine blood flow in non treated and oestradiol-treated rats. *Gynec. Obstet. Invest.*, 1978; 9: 238-243.
 18. TANAKA K.; GOTOH F.; MURAMATSU F.; FUKUCHI Y.; AMANO T.; OKAYASA H.; SUZUKI N. Effects of nimodipine (Bay E 9736) on cerebral circulation in cats. *Arzneim Forsch*, 1980; 30: 1494-1497.
 19. ANGELINO P. F.; TORTORE P.; ALGRANATI R. Hemodynamic studies on the new coronary therapeutic drug nifedipine (Bay A 1040). W. Lochner, W. Braasch, G. Kroneberg (Eds.), in 2nd International Adalat Symposium. New Therapy of ischemic heart disease. New York. Springer Verlag. Pág. 128-139.
 20. GELMERS H. J. Effect of nimodipine (Bay E 9736) on postischemic cerebrovascular reactivity as revealed by measuring regional blood flow (rCBF). *Acta Neurochir*, 1982; 63: 283-290.
 21. WEIR B. Calcium antagonists, cerebral ischemia and vasospasms. *Can J. Neurol. Sci.*, 1984; 11: 239-246.
 22. STAESSEN A. J. Treatment of circulatory disturbances with flunarizine and cinnarizine. *Vasa Band*, 1977; 6: 59-70.
 23. VAN NUETEN, J. M.; VAN BEEK J.; JANSSEN P. A. J. Effect of flunarizine on calcium-induced responses of peripheral vascular smooth muscle. *Arch. Inter. Pharmacodyn. Ther.*, 1978; 232: 42-52.
 24. JAGENEAU A.; HAAG F. Flunarizine in patients with circulation disorders of the lower extremities. *Wed Welt*, 1977; 28: 1050-1055.
 25. TOYODA M.; TAKAGI S.; SEKI T.; TAKEOLA T.; GOTOH D. Effect a new vasociotor (flunarizine) on the cerebral circulation. *J. Neurol. Sci.*, 1975; 25: 371.
 26. AMERY W. K.; WAUQUIER A.; VAN NUETEN J. M.; DE CLERK F.; VAN REEMPTS J. V.; JANSSEN P. A. J. The antimigrainous pharmacology of flunarizine (R 14950), a calcium antagonist. *Drugs Exptl. Clin. Res.*, 1981; 8: 1.
 27. VAN NUETEN J. M.; WALLENS D. Mechanisms of vasodilatation and antivasoconstriction. *Angiology*, 1979; 30: 440-446.
 28. LOUIS P. A. Double-blind placebo-controlled prophylactic study of flunarizine (Sibelium) in migraine. *Headache*, 1981; 21: 235-239.
 29. AMERY W. K. Flunarizine, a calcium channel blocker: a new prophylactic drug in migraine. *Headache*, 1983; 23: 70-74.
 30. DIAMOND S.; SCHENBAUN H. Flunarizine, a calcium channel blocker, in the prophylactic treatment of migraine. *Headache*, 1983; 23: 39.
 31. AZPITARTE ALMAGRO J. Antagonistas del calcio en cardiología. Información terapéutica de la Seguridad Social, 1984; 8: 185-192.
 32. KAWAI C.; KONISHI T.; MATSUYAMA E.; OKAZAKI H. Comparative effects of three calcium antagonists, diltiazem, verapamil and nifedipine, on the sinoatrial and atrioventricular nodes: experimental and clinics studies. *Circulation*, 1981; 63: 1035-1042.
 33. ANTMAN E. M.; STONE P. H.; MULLER J. E.; BRAUNWALD E. Calcium channel blocking agents in the treatment of cardiovascular disorders. Part 1. Basic and clinical electrophysiologic effects. *Ann. Int. Med.*, 1980; 93: 875-885.
 34. SCHWARTZ A.; TAIRA N. Calcium channel-blocking drugs: a novel intervention for the treatment of cardiac disease. *Ciro. Res.*, 1983; 52 (part II) 1-181.
 35. SHIMIZU K.; OTHA T.; TODA N. Evidence for greater susceptibility of isolated dog cerebral arteries to Ca^{++} antagonists than peripheral arteries. *Stroke*, 1980; 11: 261-266.