

## Revista Médica del Hospital General de México

Volumen  
Volume **65**

Número  
Number **2**




Abril-Junio  
April-June **2002**

*Artículo:*




### Tratamiento profiláctico de la migraña con valproato de magnesio y su relación con los niveles plasmáticos

Derechos reservados, Copyright © 2002:  
Sociedad Médica del Hospital General de México, AC

**Otras secciones de  
este sitio:**

-  **Índice de este número**
-  **Más revistas**
-  **Búsqueda**

***Others sections in  
this web site:***

-  ***Contents of this number***
-  ***More journals***
-  ***Search***



**Medigraphic.com**



## Tratamiento profiláctico de la migraña con valproato de magnesio y su relación con los niveles plasmáticos

Ricardo Ramos-Ramírez,\* Minerva López-Ruiz,\*\*  
Edilberto Pérez-Montoya,\*\*\* Eduardo Ramírez-Sanjuan\*\*\*

### RESUMEN

Se realizó un estudio clínico en 19 mujeres para evaluar la eficacia y seguridad terapéutica del valproato de magnesio en la profilaxis de migraña y su relación con los niveles plasmáticos, empleando dos esquemas de dosificación 600 y 1,200 mg de valproato de magnesio en tabletas de liberación prolongada, durante 56 días. Las pacientes fueron distribuidas en dos grupos: grupo I, n = 9; grupo II, n = 10. A los dos grupos se les cuantificó el nivel plasmático de valproato a partir del día ocho hasta el 14 del tratamiento. La frecuencia de ataques de migraña por mes disminuyó de ocho a dos por mes ( $p = 0.008$ , T de Wilcoxon) en el grupo I, y de cinco a dos por mes ( $p = 0.004$ , T de Wilcoxon) en el grupo II. La duración del dolor disminuyó de 20 a 12 horas ( $p < 0.05$ ; T de Wilcoxon) en el grupo II. Los niveles plasmáticos promedio del valproato se encontraron de 38  $\mu\text{g/mL}$  en el grupo I y de 70  $\mu\text{g/mL}$  en el grupo II. El valproato de magnesio redujo significativamente la frecuencia de las crisis de dolor en ambos grupos, en tanto que la duración del dolor sólo disminuyó significativamente en el grupo II; probablemente esto último refleja las diferencias en las dosis administradas y el nivel plasmático alcanzado en cada grupo. Los niveles plasmáticos de ácido valproico en el grupo I fueron menores a los considerados como terapéuticos para el tratamiento de la epilepsia. La forma terapéutica utilizada disminuyó las fluctuaciones que presenta el medicamento en el estado estacionario.

**Palabras clave:** Migraña, profilaxis, ácido valproico.

### ABSTRACT

*We were carried out a clinical study to evaluate the effectiveness and therapeutic security of the valproato of magnesium in the migraine prophylaxis and their relationship with the plasmatic levels using two dosage outlines 600 and 1,200 mg of valproato of magnesium in pills of prolonged liberation during 56 days. Nineteen patients were studied divided in two groups, (group I = 9, group II = 10). Plasmatic level of valproato was determined of the 8 at the 14 days of treatment. The frequency of migraine attacks per month in the group I, diminished from 8 to 2 ( $p = 0.008$ , T of Wilcoxon), the group II of 5 at 2 ( $p = 0.004$ , T of Wilcoxon). The duration of the pain in the group II diminished from 20 to 12 h ( $p < 0.05$ , T of Wilcoxon). The levels plasmatic average of the Valproato were of 38  $\mu\text{g/mL}$  in the group I and of 70  $\mu\text{g/mL}$  in the group II. The adverse effects were epigastralgia, dizziness, vomit, fall of the hair and increment of weight. The valproato of magnesium reduced the frequency of the pain crisis significantly in both groups, the duration of the pain diminished significantly in the group II. The plasmatic levels of valproato in the group I, went smaller to those considered as therapeutic in epilepsy.*

**Key words:** Migraine, prophylaxis, valproato.

\* Neurología Clínica. Hospital General de México (HGM), O.D.

\*\* Neurofisiología Clínica. HGM.

\*\*\* Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional.

## INTRODUCCIÓN

La migraña es un padecimiento frecuente, caracterizado por episodios de cefalalgia intensa, generalmente unilateral, acompañada de náuseas, vómito, fotofobia, fonofobia y algunas veces precedidos de síntomas neurológicos premonitorios.<sup>1,2</sup>

El tratamiento farmacológico de la migraña puede ser abortivo, encaminado a suprimir el evento agudo de dolor, o profiláctico, para prevenir la presentación de las crisis dolorosas. El tratamiento profiláctico puede ser episódico o crónico; el episódico es usado en pacientes que tienen factores desencadenantes conocidos (como: ejercicio, actividad sexual, menstruación o exposición a ascenso o descenso de altitud), tomando la medicación durante la exposición a estas eventualidades.<sup>3</sup>

El tratamiento profiláctico crónico se emplea en el 5 al 10% de los pacientes con migraña severa y está indicado en las siguientes condiciones:

a) cuando ocurran cuatro o más episodios por mes; b) si la medicación sintomática es ineficaz o está contraindicada; c) si se emplea medicación abortiva más de dos veces por semana.<sup>4,5</sup>

En el tratamiento profiláctico de la migraña se han empleado diversos medicamentos, entre los que se encuentran: bloqueadores beta adrenérgicos, antidepresivos tricíclicos, antagonistas serotoninérgicos, bloqueadores de los canales del calcio y antiepilépticos, todos con efectos terapéuticos variables.<sup>6</sup>

Sorensen, en 1988, publicó un estudio clínico abierto, realizado en 22 pacientes, en el que utilizó valproato de sodio a dosis de 1,200 mg diarios, dividido en dos dosis y ajustando la medicación hasta llegar a un nivel de concentración de alrededor de 700  $\mu\text{mol/L}$  en plasma, con una duración media de seguimiento de 6.5 meses y observó que el ácido valproico tuvo efecto notable como profiláctico de la migraña.<sup>7</sup> Posteriormente, otros estudios reportaron resultados similares, utilizando valproato de sodio, con reducción en la frecuencia de las crisis de cefalalgia en proporción mayor o igual al 50% y concentraciones en sangre de 66  $\mu\text{g/mL}$ . Dávila y Ramos realizaron en 1995 un estudio abierto en pacientes migrañosos con y sin aura (protocolo de Tesis),<sup>8</sup> en el que se obtuvo disminución en la frecuencia de los episodios dolorosos mayor del 50% en 73% de los sujetos incluidos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó en la Consulta Externa del Servicio de Neurología y Neurocirugía del Hospital General de México, un estudio en población abierta, prospec-

tivo, aleatorio, en paralelo, no ciego y en fase IV, con la finalidad de valorar la eficacia, seguridad y niveles plasmáticos de ácido valproico en pacientes con migraña.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes portadores de migraña con y sin aura que cumplieran los criterios diagnósticos de la Sociedad Internacional de Cefalalgia y además presentar más de tres episodios por mes, con evolución mínima de un año en mujeres con prueba de embarazo negativa y medidas seguras de anticoncepción, sin enfermedad hepática o renal, que aceptaran participar en el estudio, bajo consentimiento informado.

Criterios de exclusión: cefalalgia diaria, cefalalgia en racimos, otros padecimientos neurológicos, enfermedades psiquiátricas, alcoholismo, tabaquismo, hipersensibilidad al medicamento y abuso o dependencia medicamentosa.

Fueron eliminados de este estudio los pacientes que no cumplieron con el tratamiento o presentaron efectos adversos severos.

La duración total del ensayo fue de ocho semanas, dividido en cuatro fases: a) pretratamiento: selección de la muestra y exámenes paraclínicos básicos; b) tratamiento de impregnación; c) tratamiento de mantenimiento y toma de muestras sanguíneas; d) tratamiento subsecuente.

En la fase de *pretratamiento* los pacientes fueron interrogados y examinados por dos neurólogos. Los datos fueron recolectados en los formatos diseñados ex profeso. Se efectuó examen físico general y neurológico, así como estudios de laboratorio y gabinete: electroencefalograma (EEG), biometría hemática (BH), química sanguínea (QS), perfil hepático, examen general de orina (EGO), prueba de HIV, determinaciones de HbsAg e IgM anti VHA y examen coproparasitológico.

Después de la toma de muestra basal, los pacientes fueron distribuidos en forma aleatoria en dos grupos y se inició la fase de *impregnación* con duración de siete días. En esta fase, el grupo I recibió 600 mg de valproato de magnesio de liberación prolongada cada 24 horas y el grupo II recibió 600 mg cada 12 horas. Sin interrumpir el tratamiento, en el octavo día del ensayo se realizó la fase de muestreo por siete días, para medir el nivel plasmático de ácido valproico. En el día 14 del estudio se efectuó otro perfil hepático. El ensayo clínico continuó con la fase de *tratamiento subsecuente*, con revisión clínica cada dos semanas. Al concluir el estudio, el día 56 se efectuaron pruebas de laboratorio (QS, perfil hepático, EGO y BH).

Las variables que se tomaron en cuenta para evaluar la eficacia terapéutica fueron: frecuencia de las crisis (número de eventos por mes); duración (tiempo en horas) e intensidad del dolor, lo cual fue calificado como: 0 = ausencia del dolor, 1 = no influyó sobre las actividades diarias, 2 = influyó pero no incapacitó y 3 = incapacitó para las actividades diarias. Los pacientes llevaron registros del número, intensidad, duración y frecuencia de los episodios de migraña. La evaluación de la seguridad se realizó a través del registro de los eventos adversos y las posibles alteraciones de los exámenes de laboratorio.

#### Análisis de las muestras

Las concentraciones plasmáticas de ácido valproico fueron determinadas en el Departamento de Farmacia, Sección Biofarmacia, de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional, aplicando el método de Kupferberg modificado.<sup>9</sup>

El método consistió en la precipitación de las proteínas con  $H_2SO_4$  concentrado, adición del ciclohexancarboxílico como estándar interno, extracción con éter etílico, para posteriormente eliminar la capa orgánica y formar la sal con hidróxido de sodio y acidificar para remover el fármaco con cloroformo, al cual se le adiciona acetato de isoamilo para evitar la pérdida del valproico al evaporar la fase clorofórmica con corriente de nitrógeno. Finalmente se inyecta 1  $\mu$ L a la columna del cromatógrafo de gases equipado con detector de ionización a la flama.

El método fue completamente validado y el rango de concentración de la curva de calibración fue de 20 a 100  $\mu$ g/mL, con una recuperación promedio del 80%, los tiempos de retención para el ácido valproico fueron de 3.3 minutos y de 5.6 minutos para ácido ciclohexancarboxílico, que se utiliza como estándar interno.

Para determinar la concentración de ácido valproico en las diferentes muestras problema, se utilizó el método del estándar interno, que consiste en realizar un gráfico de la relación de áreas (variable dependiente) del pico cromatográfico del estándar interno *versus* las diferentes concentraciones adicionadas (variable independiente) a muestras de plasma "blanco" (plasma sin fármaco). Se realizó análisis de regresión lineal a estos datos y se usa la ecuación obtenida para el cálculo de la concentración de cada una de las muestras problema de los pacientes estudiados.

#### Análisis estadístico

El tamaño de la muestra calculado para cada grupo fue de ocho: considerando un diseño experimental bifactorial (día de muestreo x dosis) con medidas repetidas; una diferencia esperada, entre las medias de los grupos, de 20  $\mu$ g/mL de ácido valproico; una desviación estándar de los residuales, esperada, de 10  $\mu$ g/mL; siete determinaciones, en la fase de muestreo, de los niveles plasmáticos en cada grupo, un poder deseado para la prueba de 0.8 y un nivel de significación de  $p < 0.05$ .

Las variables cuantitativas: concentración de valproato de magnesio, perfil hepático, biometría hemática, y química sanguínea, fueron evaluadas con la prueba paramétrica análisis de variancia bifactorial para medidas repetidas (ANDEVA MR), seguida por la prueba de Student-Newman-Keuls (S-N-K) para buscar posibles diferencias significativas entre los grupos. Las variables cualitativas: frecuencia, intensidad, duración del dolor y eventos adversos, fueron evaluadas, según el caso, con la prueba U de Mann-Whitney, prueba T Wilcoxon y chi cuadrada, la prueba exacta de Fisher. En todos los casos se consideró como diferencia significativa cuando la probabilidad encontrada fue menor a 0.05.

#### RESULTADOS

En los 19 pacientes con diagnóstico clínico de migraña severa, todos del sexo femenino, el promedio de edad fue de 34 años (rango de 18 a 45 años). La frecuencia promedio de las crisis dolorosas por mes fue de ocho (rango de cuatro a 12). El tiempo de evolución del padecimiento fue de uno a 31 años (promedio de 14). La duración de los episodios de dolor osciló entre seis y 36 horas (promedio de 16 horas). La intensidad del dolor fue de 1 a 2 (promedio 1.5). Diez (53%) pacientes presentaron migraña con aura y nueve (47%) sin aura.

En el grupo I, que incluyó nueve pacientes, cuatro (44%) tuvieron migraña con aura y cinco (66%) sin aura. En este grupo la edad promedio fue de 34 años (rango: 18 a 44). El promedio de crisis dolorosas mensual fue de siete (rango: seis a 12). La duración promedio de los episodios fue de 16 horas (rango: seis a 36). La intensidad del dolor osciló entre 1 y 3 (promedio: 2). El tiempo promedio de evolución fue de 16 años (rango: dos a 31).

En el grupo II, conformado por 10 mujeres, seis (60%) presentaron migraña con aura y cuatro (40%) sin aura. La edad promedio en este grupo fue de 33

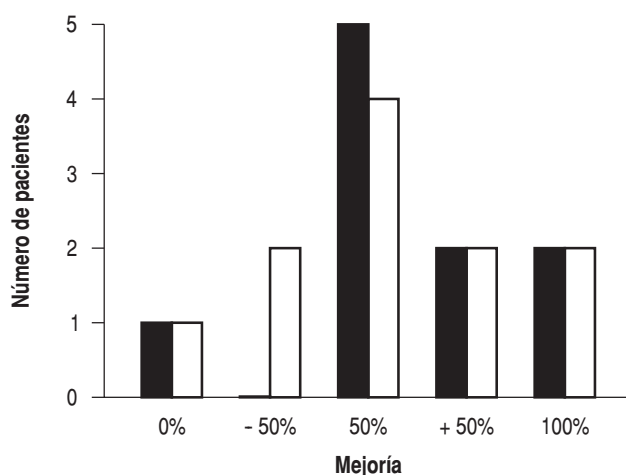
años (rango: 21 a 45). El promedio de crisis dolorosas mensual fue de seis (rango: cuatro a 10). La duración de los episodios fue, en promedio, de 17 horas (rango: ocho a 24). La intensidad del dolor varió entre 1 y 2 (promedio: 1.5). El tiempo promedio de evolución fue de 12 años (rango: tres a 21).

La frecuencia de los episodios de migraña por grupo al inicio del estudio fue mediana de ocho por mes en el grupo I y mediana de cinco por mes en el grupo II. Por otro lado, la mediana de frecuencia de los episodios de cefalalgia en las pacientes de migraña con y sin aura fue de siete y seis, respectivamente.

Quince de las 19 pacientes evaluadas concluyeron el estudio, una mujer del grupo I abandonó el estudio el día 14, otras tres (una del grupo I y dos del grupo II) abandonaron el estudio después del día 32. En todas ellas se efectuó la fase de muestreo diario.

Durante el tratamiento con valproato de magnesio el número de episodios de migraña disminuyó significativamente de ocho a tres por mes. En dos (10.52%) pacientes incluidas en el estudio no se observó modificación en la frecuencia de las crisis; en otras dos la disminución de los episodios fue inferior a 50%; en cuatro (21%) el decremento fue del 50% y en 11 (57.90%) fue superior al 50%. Dos de estas pacientes, una de cada grupo, no volvieron a presentar episodios dolorosos desde la quinta semana de iniciado el tratamiento (*Figura 1*).

La frecuencia de las crisis de cefalalgia en el grupo I se redujo de una mediana basal de ocho a una final de dos ( $p < 0.05$ , prueba T de Wilcoxon, *figura 2*). La

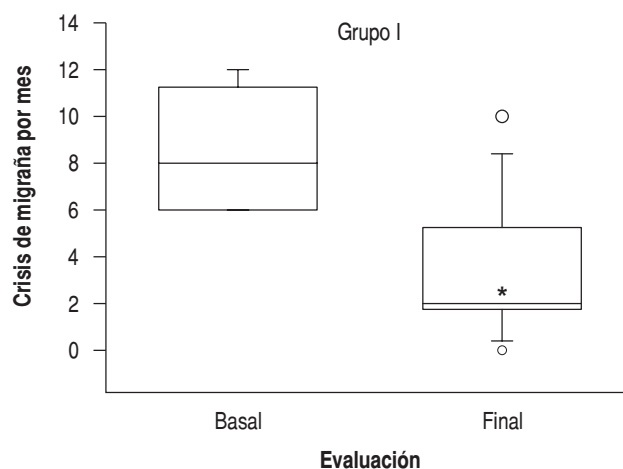


**Figura 1.** Porcentaje de mejoría en todos los pacientes incluidos en el estudio. Las barras oscuras corresponden al grupo I y las blancas al grupo II.

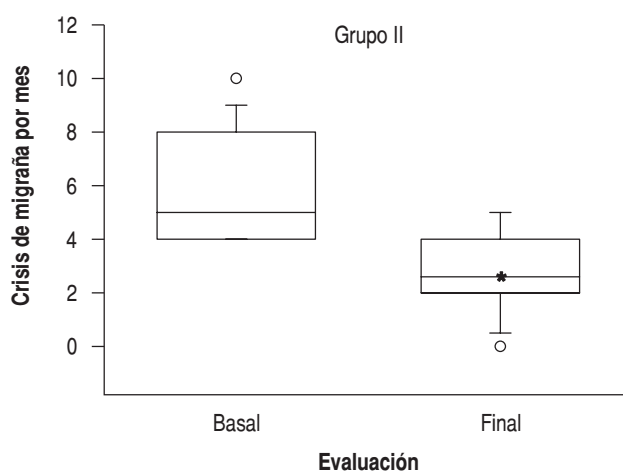
frecuencia de migraña en el grupo II se redujo de cinco a dos al final del tratamiento ( $p < 0.05$ , *figura 3*).

En lo que respecta a la intensidad del dolor, no hubo diferencia estadísticamente significativa en relación con lo observado antes de la administración del medicamento, grupo I mediana basal 1.5 y final de 1.5, grupo II mediana basal 1.5 y final de 1.0.

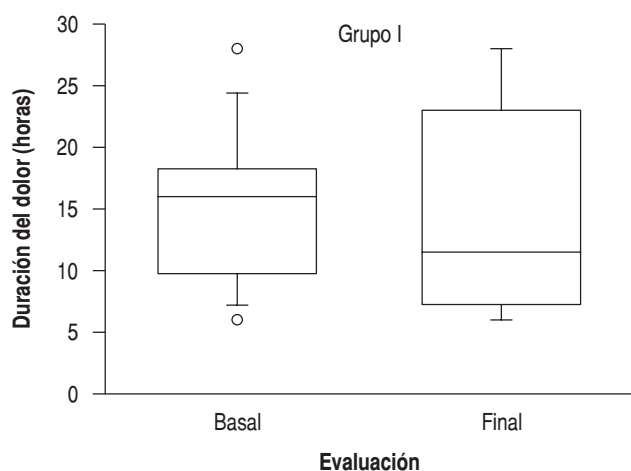
En cuanto a la duración de los episodios de dolor, en el grupo I no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre la evaluación basal y la fi-



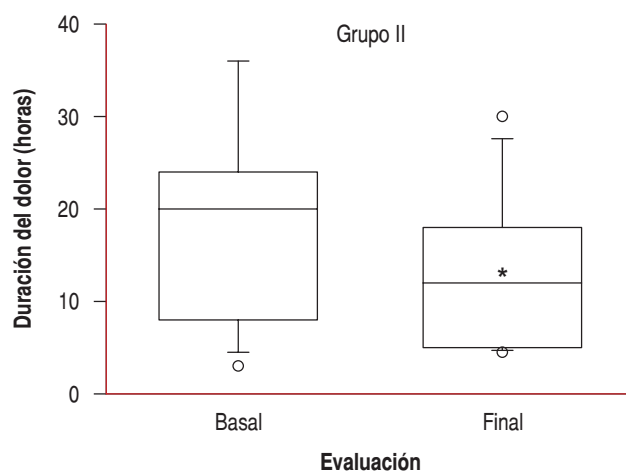
**Figura 2.** Frecuencia de crisis de cefalea en el grupo I al inicio y al final del tratamiento; \*  $p < 0.05$  (prueba T de Wilcoxon); los límites inferior y superior de las cajas representan los percentiles 25 y 75, la línea en el interior de las cajas representa la mediana, las barras de error los percentiles 10 y 90, y los símbolos son datos que caen fuera de estos límites.



**Figura 3.** Frecuencia de crisis de cefalea en el grupo II al inicio y al final del tratamiento; \*  $p < 0.05$  (prueba T de Wilcoxon); el significado de las cajas se explicó en la figura 1.



**Figura 4.** Duración del dolor en las pacientes del grupo I, no hubo diferencia estadísticamente significativa entre la evaluación basal y final.



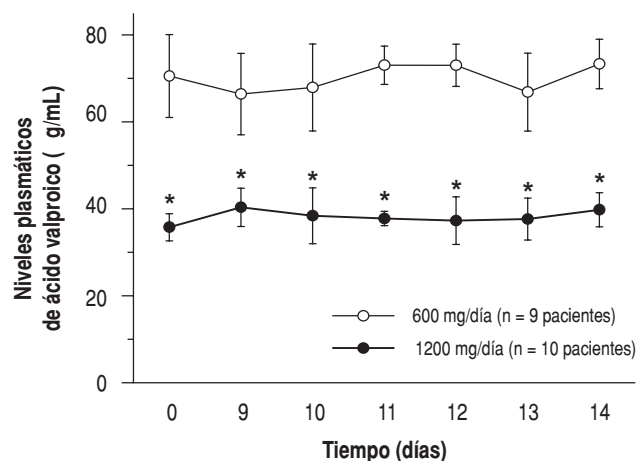
**Figura 5.** Duración del dolor en las pacientes del grupo II; \*  $p < 0.05$  entre la evaluación basal y final (prueba T de Wilcoxon).

nal, mediana basal de 16 horas, mediana final de 11.5 horas. La duración del dolor en las pacientes del grupo II disminuyó de una mediana de 20 horas basal a 12 horas final ( $p < 0.05$ ), estadísticamente significativa (Figuras 4 y 5).

Los efectos adversos observados en las pacientes fueron: dolor abdominal, cefalalgia, náuseas, vómito, vértigo, aumento de apetito, aumento de peso y caída de pelo. Por su intensidad se clasificaron en leves, moderados y severos. Los efectos adversos leves se presentaron en tres de las pacientes del grupo I y en tres del grupo II y sólo requirió tratamiento farmacológico una de las pacientes del grupo II. Efectos adversos moderados se observaron en cinco de las pacientes del grupo I y en ocho del grupo II, requiriendo tratamiento tres y cinco de los casos, respectivamente. Efectos adversos severos aparecieron en una mujer del grupo I y en dos del grupo II, siendo necesaria la administración de medicación en la paciente del grupo I y en una de las mujeres del grupo II. En general, los efectos adversos moderados y severos fueron más frecuentes en el grupo II, probablemente debido a la dosis más alta de valproato de magnesio administrado a las pacientes de este grupo, aunque no fueron estadísticamente significativos.

#### Relación de los niveles plasmáticos alcanzados y la respuesta terapéutica

Como se observa en la figura 6, podemos considerar que el intervalo de las concentraciones entre 38 y 70  $\mu\text{g/mL}$  se relaciona con la respuesta clínica con



**Figura 6.** Fase de impregnación del día uno al siete, fase de muestreo del día ocho al catorce.

respecto a la profilaxis de la migraña, por lo que se puede establecer inicialmente que la concentración terapéutica se encuentra entre estos valores.

También se observa que siete días de impregnación fueron suficientes para disminuir las fluctuaciones de los niveles plasmáticos del ácido valproico en comparación con formas farmacéuticas convencionales.

#### DISCUSIÓN

A pesar de los importantes avances en la investigación sobre la migraña, el mecanismo fisiopatológico fundamental permanece desconocido, habiéndose propuesto diversas hipótesis, como cambios en la

contractilidad vascular cerebral,<sup>10</sup> la inflamación estéril por extravasación de neuropéptidos plasmáticos como la sustancia P, la neurocinina A y la calcitonina,<sup>11,12</sup> la intervención de diversos neurotransmisores involucrados en el tono vascular cerebral, principalmente la serotonina,<sup>13</sup> y la teoría neurogénica que involucra al rafe dorsal, tálamo óptico y corteza visual.<sup>14,15</sup>

Relacionado con los diferentes mecanismos fisiopatológicos que intervienen en la migraña, se han usado diversos medicamentos en su profilaxis, como bloqueadores beta-adrenérgicos, antidepressivos tricíclicos, bloqueadores de los canales del calcio, antagonistas de la serotonina y antiepilépticos, con resultados diversos, considerándose dentro de los más efectivos el propranolol<sup>16-18</sup> (bloqueador beta-adrenérgico), que tiene el inconveniente de estar contraindicado en diversas patologías, principalmente cardiopulmonares y por sus frecuentes efectos adversos serios, a las dosis que se requieren para obtener el máximo beneficio. La flunarizina<sup>19,20</sup> (antagonista de los canales del calcio), que produce somnolencia e incremento del peso corporal, eventos que rara vez son serios, para determinar la suspensión del fármaco; la fenitoína y carbamazepina, medicamentos antiepilépticos se han empleado en la profilaxis de la migraña, con resultados moderados en la infancia y desalentadores en adultos.<sup>5</sup>

Sorensen,<sup>7</sup> en 1989, fue el primero en emplear el valproato de sodio como profiláctico en la migraña, con resultados satisfactorios. En su ensayo él encontró reducción en el número de episodios de migraña en la mayor parte de sus pacientes y 11 (61.1%) de los 18 sujetos que concluyeron el protocolo se vieron libres de episodios dolorosos. Mathew,<sup>21</sup> en 1993, obtuvo también resultados alentadores con este medicamento en la migraña transformada. Posteriormente Hering y Kuritzky<sup>22</sup> demostraron la eficacia del valproato de sodio para reducir la frecuencia y duración de las crisis de migraña con o sin aura, obteniendo mejoría en 25 (86.20%) de 29 pacientes. Jensen R y colaboradores,<sup>23</sup> en un estudio doble ciego controlado con placebo, con intercambio cruzado de grupos en 43 pacientes de migraña sin aura, administraron dos a tres veces al día 500 mg de valproato de sodio, encontraron que fue eficaz como profiláctico, ya que el 50% de los pacientes tuvo mejoría de más del 50% de los días con ataque de migraña. En otro estudio doble ciego multicéntrico que incluyó a 107 pacientes, la disminución en la frecuencia de la cefalalgia migrañosa fue del 50% en 48% de los pacientes tratados con

valproato de sodio.<sup>24</sup> En la mayor parte de estos estudios se señala la reducción de los episodios de migraña, pero no en su intensidad y duración, lo que es similar a lo observado con propranolol y flunarizina.<sup>18,19</sup> Se ha observado que el efecto preventivo del ácido valproico sobre la migraña está relacionado con el nivel sérico del medicamento.<sup>7,25</sup>

Se desconoce el mecanismo exacto por el cual el ácido valproico actúa como profiláctico en la migraña, probablemente por su acción sobre la neurotransmisión excitatoria y estabilización de la membrana.<sup>26</sup> Este fármaco es gabaérgico y tiene acción sobre los receptores de GABA incluyendo aquéllos del núcleo del rafe dorsal, provocando una disminución de la descarga de las neuronas serotoninérgicas y previene la vasodilatación observada en las crisis de migraña.<sup>13</sup> En la migraña también existe un estado de hiperexcitabilidad neuronal causado por aumento de la actividad del glutamato, que es un aminoácido excitador, simultáneamente hay disminución plasmática de GABA.<sup>27-29</sup> Los efectos benéficos del ácido valproico pueden estar relacionados con la reducción de la hiperexcitabilidad que provoca el glutamato, al activar la enzima glutamato descarboxilasa, que es la enzima encargada de la síntesis de GABA.<sup>26</sup>

Recientemente Galtai V y colaboradores<sup>30,31</sup> han demostrado que existe una disminución de magnesio en el plasma, saliva y eritrocitos de pacientes migrañosos jóvenes, durante y fuera de las crisis dolorosas, el cual juega un papel importante en diversos mecanismos fisiopatológicos involucrados con el inicio de los ataques migrañosos, tales como la vasoconstricción, depresión de la onda de propagación cortical, disfunción de la neurotransmisión central e hiperagregación plaquetaria.

Se ha reportado que las sales de sodio, calcio y magnesio del ácido valproico no presentan diferencias en su biodisponibilidad.<sup>32,33</sup> Sin embargo, se ha observado que el valproato de magnesio tiene una mayor eficacia y tolerabilidad que las otras formas químicas del ácido valproico.<sup>34-38</sup>

En este estudio se administró la sal de magnesio considerando que la sal de sodio tiene perfiles plasmáticos muy variables, tanto en dosis única como en el estado estacionario.<sup>39,40</sup> Esta característica de menores fluctuaciones del valproato de magnesio<sup>33</sup> sumada a la forma farmacéutica de liberación lenta, permite que los niveles del medicamento en sangre sean más homogéneos con un régimen de dosificación determinado.<sup>41-43</sup>

Las concentraciones plasmáticas promedio alcanzadas con las dosis de 600 y 1,200 mg fueron de 38

y 70 µg/mL, respectivamente, en este rango de niveles se presentaron efectos significativos en la disminución de las crisis de migraña en los pacientes.

Los niveles plasmáticos obtenidos en el grupo I son menores a los reportados como terapéuticos para el tratamiento de la epilepsia, que se considera entre 50 y 100 µg/mL.<sup>44</sup>

## CONCLUSIONES

Las pacientes del grupo I tratadas con 600 mg de valproato de magnesio alcanzaron niveles plasmáticos promedios de 38 µg/mL, los cuales son menores que los necesarios para el tratamiento de epilepsia. Los pacientes del grupo II tratados con 1,200 mg de valproato de magnesio alcanzaron niveles plasmáticos promedios de 70 µg/mL, los que se encuentran dentro del intervalo de concentración necesarias para el tratamiento de la epilepsia.

El valproato de magnesio redujo significativamente la frecuencia de los episodios de migraña en ambos grupos. La reducción en la duración de los episodios dolorosos fue mayor en el grupo II y estadísticamente significativa, lo que se correlaciona con los niveles plasmáticos de ácido valproico más altos en este grupo.

El uso de tabletas de liberación prolongada permite mantener niveles más estables de ácido valproico.

Se demostró que el valproato de magnesio fue eficaz y bien tolerado por el grupo de mujeres incluido en el estudio, por lo que inferimos que es una buena opción en el tratamiento profiláctico de migraña.

## BIBLIOGRAFÍA

- Headache Classification Committee of the International Headache Society: Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgia's and facial pain. *Cephalalgia* 1988; 8 (suppl 7): 1- 96.
- Silberstein SD, Lipton R, Solomon S. Classification of daily and near daily Headache: Proposed revisions to the IHS Classification. *Headache* 1994; 34: 1-7.
- Schulman EA, Silberstein SD. Symptomatic and prophylactic treatment of migraine and tension type headache. *Neurology* 1992; 42 (suppl 3): 16-21.
- Silberstein SD. Recapitulation diagnostic treatment of migraine. *Neurology* 1994; 44: S6-S16.
- Olesen JA. A review et current drugs for migraine. *J Neurol* 1991; 238: S23-S27.
- Solomon GD. Therapeutic advances in migraine. *J Clin Pharmacol* 1993; 33: 200-209.
- Sorensen KV. Valproate: A new drug in migraine prophylaxis. *Acta Neurol Scand* 1988; 78: 346-348.
- Dávila PJ. Efecto profiláctico del valproato de magnesio en la migraña con y sin aura. *Tesis Profesional para graduarse como neurólogo*. 1995.
- Kupferberg JH. Gas-liquid chromatographic quantitation of valproic acid. In: Pipenger JK, Penry H. Kutt(eds). *Antiepileptic drugs CE. Quantitative analysis and interpretation*. New York, USA: Raven Press, 1978: 147-151.
- Sicuteri F. Headache biochemistry and pharmacology. *Arch Neurobiol* 1974; 57: 27-31.
- Moskowitz MA, Cutrer FH. Sumatriptan: A receptors-targeted ford migraine. *Ann Rev Med* 1993; 44: 145-154.
- Galtai V, Sarchielli P, Floridi A. Vasoactive peptides levels in the plasma of young migraine patients white and without aura assessed both interictally and ictally. *Cephalalgia* 1995; 15: 384-390.
- Nishikawa T, Scatton B. Inhibitory influence of Gaba on central serotonergic transmission: Raphe nuclei as the neuroanatomical site of the GABAergic inhibition of cerebral serotonergic neurons. *Brain Res* 1985; 248: 257-267.
- Goadsby PJ, Zagani AS, Lambert GA. Neural processing of craniovascular pain: a synthesis of the central structures involved in migraine. *Headache* 1999; 31: 365-361.
- Goasby PJ. The pharmacology of headache. *Progr Neurobiol* 2000; 62: 509 -525.
- Weber RB, Reinmuth OM. The treatment of migraine with propranolol. *Neurology* 1972; 22: 366-369.
- Wideroe TE, Vigander T. Propranolol in the treatment of migraine. *BMJ* 1974; 2: 699-701.
- Kuritzky A, Hering R. Prophylactic treatment of migraine with long acting propranolol a comparison with placebo. *Cephalalgia* 1987; 7 (suppl 6): 464.
- Amery WK. Flunarizine, a calcium channel blocker; a new prophylactic drug in migraine. *Headache* 1983; 23: 70-74.
- Louis PA. Double-blind placebo-controlled prophylactic study of flunarizine (Sibelium) in migraine. *Headache* 1981; 21: 235-239.
- Mathew NT. Valproate in the treatment of persistent chronic daily headache. *Headache* 1990; 30: 301.
- Hering R, Kuritzky A. Sodium valproate in the prophylactic treatment of migraine: a double-blind study vs placebo. *Cephalalgia* 1992; 12: 81-84.
- Jensen R, Brinck T, Olesen J. Sodium valproate has a prophylactic effect in migraine without aura: a triple-blind, placebo controlled, and crossover study. *Neurology* 1994; 44: 647-651.
- Silberstein SD, Saper J, Matew N. The safety and efficacy of valproex sodium in the prophylaxis of migraine headache: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 1993; 33: 264-265.
- Sianard-Gainko J, Leanearts M, Bastings E, Sodium valproate in severe migraine and tension-type headache: clinical efficacy and correlations with blood levels. *Cephalalgia* 1993; 13: 252- 254.
- Johannessen PJ. Mechanisms of action of valproate a commentary. *Neurochem Internat* 2000; 37: 103-110.
- Ferrari MD, Odnik J, Bos KD. Neuroexcitatory plasma aminoacids are elevated in migraine. *Neurology* 1990; 40: 1582-1586.
- Welsh KMD, D'Andrea G, Tepley N, Barkly G, Ramadan NM. The concept of migraine as a state of central neuronal hyperexcitability. *Neurol Clin* 1989; 8 (4): 817-828.
- Mc Donald RL. Mechanisms of anticonvulsant drug action. In: Pedley, Meldrum BS. *Recent advances in epilepsy*. I. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1983; 1-23.
- Galtai V, Sarchielli P, Coat G, Firenco A., Morucci P, Abbriti G. Serum and salivary magnesium levels in migraine. *Headache* 1992; 32: 132-135.



31. Galtai V, Sarchielli P, Abbritti G, Morucci P. Red blood cell magnesium levels in migraine patients. *Cephalgia* 1993; 13: 94-99.
32. Lazko JA, Chang T, Daftsios AC, Eiseman I, Smith CT, Buchanan AR. Bioavailability of calcium valproate in normal men compared with free acid and sodium salt. *Ther Drug Monit* 1973; 35: 409 - 417.
33. Balbi A, Sottofattori E, Mazzei M, Sannita GW. Study of bioequivalence of magnesium and sodium valproates. *J Pharmaceut Biomed Analysis* 1991; 9 (4): 317-321.
34. Matera M, Caruso G, Gilotta GMS, Raffaele R. Antiepileptic efficacy of valproic acid. Clinical, electroencephalographic and neuropsychological comparison of the effects of magnesium and sodium salts. *Curret Therap Res* 1990; 48 (2): 356-368.
35. Onofrj M, Colangelo U, Malatesta G, Di Giovanni M. Studio comparativo di preparazioni di valproato (VPA) di sodio e di magnesio nel trattamento di pazienti affetti da crisi epilettiche: *Revista di Neurología* 1998; 58 (6): 224-230.
36. Biondi R, Bella R, Magro E, Marziolo R, Leocata R, Pennisi G. Valproato di magnesio e connotación psihico-compartamentali in soggetti con epilessia medio grave. *Boll Leg It Epil* 1989; 66/67: 329-331.
37. Mazza S, Di Trapini G, Petrella AM, Mennuni G, Azzoni A. Eficacia clinica del Valproato di magnesio nel trattamento delle epilepsie parziali e generalizzate. *Boll Leg It* 1990; 70/71: 373-375.
38. Canger R, Guidolin L. Clinical efficacy and tolerability of magnesium valproate as monotherapy in patients with generalized or partial epilepsy. *Clin Drug Invest* 2000; 20 (4) 215-221.
39. Eadie MJ, Tyrer JH, Smith GA, Mc Kauge L. Pharmacokinetics of drugs used for petit mal absence epilepsy. *Clin Ex Ptl Neurol* 1977; 14: 172-183.
40. Wulff K, Flachs H, Wurtz-Jorgensen A, Gram L. Clinical pharmacological aspects of valproate sodium. *Epilepsia (Amst)* 1971; 18: 149-157.
41. Bialer M, Friedman M, Dubrovsky J. Relation between absorption half-life values of four novel sustained-release dosage form of valproic acid dogs and human. *Biopharm Drug Disposition* 1986; 7: 495-500.
42. Roberts D, Easter D, O'Bryan-Tear G. Epilium® Chrono: A multidose, crossover comparison of two formulations of valproate in healthy volunteers. *Biopharm Drug Disposition* 1996; 17: 175-182.
43. Retzow A, Vens-Capell B, Wangemann M. Influence of food on the pharmacokinetics of a new multiple unit sustained release sodium valproate formulation. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1997; 47: 1347-1350.
44. Rabasseda X. Valproato de magnesio antiepiléptico de amplio espectro: *Drugs of Today* 1994; 30: 3-22.

*Dirección para correspondencia:*

**Dr. Ricardo Ramos-Ramírez**

Hospital General de México

Neurología Clínica.

Dr. Balmis 148

Col. Doctores.

Fax: 5584-3923

E-mail: ricardo-ramos67@hotmail.com