

## NEUROLOGÍA

# EFICACIA DE LA TERAPIA PROFILÁCTICA EN REDUCCIÓN DE LA MIGRAÑA DÍAS/MES CON EL USO DE GABAPENTINA, TOPIRAMATO Y DIVALPROEX

Ana Eugenia Brenes Núñez\*  
Kristel Andrea Chan Grant\*\*

## SUMMARY

Migraine is a common episodic headache disorder. Patients with more than three painful crisis per month require prophylactic treatment, which generally is effective reducing the frequency and intensity of the crisis to about a half. The new options for preventive treatment mostly belong to the field of anti-epileptic drugs. We performed a meta-analysis to show which treatment is most effective in reducing days / month of migraine using three anti-convulsants prophylactically. The results were obtained with Topiramate 100mg/day, Divalproex 500 mg-1.5g/day according to tolerance and Gabapentin 1800mg-2400mg/day. Twelve

publications of the period 2001-2008 concluded that Topiramate was effective against placebo with an average seizure reduction of 3.85 days. Five studies published between 1995-2008 concluded that Divalproex was effective against placebo reducing 2.958 days with migraine and three publications of the years 2001, 2002 and 2008 concluded that Gabapentin reduce an average of 1.9 days with migraine showing its effectiveness against placebo in the prophylaxis of migraine.

## INTRODUCCIÓN

La migraña, se puede definir como un trastorno con base hereditaria,

que se caracteriza por episodios recurrentes de cefalea.<sup>8</sup> Es la causa más frecuente de cefalalgia vascular y corresponde a un síndrome benigno y recidivante de cefaleas moderadas a severas. Aunque se localiza inicialmente en un lado del cráneo, se generaliza posteriormente y es frecuente que se acompañe de manifestaciones digestivas como náuseas y vómitos, así como de sensación de abatimiento y malestar general. En Costa Rica la prevalencia de migraña es de un 16%; siendo mucho más alta en las mujeres (25%) en comparación con los hombres (8%), sin embargo estas cifras pueden estar subestimadas ya que la mayoría de las personas con

\* Médico -Tel. 8315 2383

\*\* Médico -Tel. 8889 0828

este padecimiento se automedican lo que conlleva a un subregistro importante<sup>3</sup>. Se realizó un meta-análisis para demostrar cual tratamiento tiene mayor eficacia en reducción días/mes en la profilaxis de migraña utilizando Divalproex, Gabapentina y Topiramato.

## METODOLOGÍA

En la revisión bibliográfica, se utilizaron fuentes de datos obtenidos por medio de Internet (EBSCO, PubMed, MD Consult, Medline, Cochrane). Se utilizaron los estudios que incluían Topiramato, Divalproex y Gabapentina como anticonvulsivantes efectivos en la profilaxis de migraña. Todos los estudios utilizados fueron prospectivos, ensayos controlados de auto-administración de tratamiento farmacológico profiláctico para disminuir la ocurrencia de ataques de migraña. Sólo se incluyeron ensayos si la asignación a los grupos de tratamiento fue al azar y si los resultados se publicaron en su totalidad. Los participantes de los estudios debían ser mayores de 12 años y cumplir con los criterios diagnósticos de migraña según Ad Hoc Committee<sup>3</sup> o de International Headache Society. Se incluyeron los estudios que comparan Topiramato, Gabapentina y Divalproex con placebo, con otros tratamientos farmacológicos o con ellos mismos pero a diferentes dosis clínica-

mente relevantes. Se incluyeron estudios con pacientes que tuvieran una referencia de los días con migraña y la reducción o no de estos con el anticonvulsivante específico.

## CONTENIDO

Las nuevas opciones de tratamiento preventivo pertenecen mayoritariamente a fármacos antiepilépticos. Estos son un grupo heterogéneo de medicamentos con farmacología y mecanismos de acción diversos. Su capacidad para disminuir la hiperexcitabilidad neuronal y evitar un “sobredisparo neuronal” han sido la base racional para su uso en la profilaxis de migraña. Aún así, no todos los fármacos anticonvulsivantes tienen propiedades preventivas en migraña. De hecho, la FDA sólo ha aprobado dos de ellos: el Divalproex en 1996 y Topiramato en el 2004. Aún hay muy pocos estudios para la Gabapentina. La United States Evidence Based Guidelines for Migraine ha sugerido las circunstancias que requieren tratamiento profiláctico<sup>11</sup>:

1. Migrañas recurrentes que interfieran significativamente con la rutina diaria del paciente, a pesar del tratamiento agudo.
2. Que el tratamiento agudo haya fallado, que esté contraindicado o que produzca muchos efectos adversos.
3. Sobreuso del medicamento

agudo.

4. Circunstancias especiales como la migraña hemipléjica o ataques que generen lesión neurológica permanente.
5. Ataques muy frecuentes de migraña (dos o más a la semana), o un patrón que haya ido incrementando a lo largo del tiempo, o que tengan el riesgo de desarrollar migraña de rebote con el medicamento agudo para la migraña.
6. Deseo del paciente.

Es frecuente que el tratamiento preventivo tarde un mes en producir efectos terapéuticos, por lo que se debe incrementar las dosis lentamente hasta que se logren dichos efectos, hasta alcanzar la dosis máxima del medicamento o hasta que los efectos adversos sean intolerables. En general la duración mínima de la profilaxis tiene que ser seis meses, después de seis a doce meses se valora retirar el medicamento. En caso de reaparición de las crisis se deberá instaurar el medicamento nuevamente durante al menos seis meses.

## DIVALPROEX

El Divalproex constituye una combinación equimolar de Ácido Valproico y Valproato de sodio en una relación 1:1. Es un agonista gabaérgico porque activa la enzima sintética del GABA y el ácido glutámico descarboxilasa, lo que

transforma el ácido glutámico en GABA<sup>6</sup>. En tres ensayos clínicos pivote los efectos adversos que ocurren con más frecuencia son gastrointestinales (náuseas, dispepsia, diarrea, vómito, dolor abdominal, aumento del apetito), astenia, somnolencia, mareos, tremor, ganancia de peso y alopecia<sup>7</sup>.

## GABAPENTINA

Activa el sistema Gabaérgico ya que tiene un efecto parcial sobre los receptores presinápticos del GABA<sup>9</sup>. Se ha reportado que la Gabapentina se une a la subunidad  $\alpha 2\delta$ -1 de los canales de calcio voltaje dependientes lo cual atenúa la excitabilidad postsináptica. A esta acción se le ha atribuido el alivio

de los síntomas de la migraña<sup>9</sup>. Alcanza un equilibrio estable en 2 ó 3 días. Es posible alcanzar dosis eficaces de 900 – 1200 mg /día a partir del tercer día de tratamiento<sup>10</sup>. Los efectos adversos se reportan entre un 10 y 13 % de los pacientes pero en general son menor en número y severidad, estos son: mareo, somnolencia y astenia y tremor<sup>2,4</sup>.

## TOPIRAMATO

El Topiramato es un monosacárido polisustituido, derivado de la D-fructosa, con una estructura diferente a los demás anticonvulsivantes. Modula el receptor del GABA A, aumentando el flujo inhibitor del Cl<sup>-</sup> al interior de la neurona. El resultado de

dicha acción es aumentar la hiperpolarización de la membrana por lo que disminuye las crisis migrañosas<sup>10</sup>. Los principales efectos adversos son parestesias, hipostesias, fatiga, dolor abdominal y náuseas, diarrea, dificultad para concentrarse, alteración en la memoria y el lenguaje, insomnio, somnolencia, disminución del apetito, disgeusia, dispepsia, anorexia, pérdida de peso y depresión<sup>13, 12, 14</sup>. En relación con la pérdida de peso, el mecanismo por el cual el Topiramato lo induce no es claro pero se postula la inhibición de la lipoproteína lipasa como responsable<sup>5</sup>. Se Tabuló el número de días que cada fármaco logró reducir las crisis de migraña en cuatro semanas para establecer cuál fármaco es más efectivo.

La D corresponde a Divalproex, la T a Topiramato y la G a Gabapentina.

Revista	Estudio	Autor	D	T	G
<b>Neurology</b> <b>2002 Vol. 58</b>	Randomized Trial of Divalproex Sodium	F.G. Freitag S.D. Collins	3,2		
<b>Neurología</b> <b>2005 Vol. 20</b>	Estudio observacional del Topiramato	Gracia-Naya M. Jimenez A. Latorre		3,1	
<b>Arch</b> <b>Neurology</b> <b>2004 Vol. 61</b>	Topiramate in Migraine Prevention	Silberstein Neto		2,1	
<b>Headache</b> <b>2001 Vol. 41</b>	Antiepileptic Drugs in Migraine Prevention	Mathew NT	1,7	3,2	1,5

<b>MJA 2008</b> <b>Vol. 189</b>	Migraine Prophylaxis	Richard J Stark Catherine D Stark		2,1	1,5
<b>Cephalalgia</b> <b>2002 Vol. 22</b>	Migraine Preventive Treatment	Silberstein SD Goadsby PJ		1,83	
<b>JAMA 2004</b> <b>Vol. 291</b>	Randomized Controlled Trial Topiramate	Brandes JL Saper JR		2,1	
<b>Revista</b> <b>Mexicana de</b> <b>Neurociencia</b> <b>2005, Vol. 6</b>	Estudio Multicéntrico Eficacia Topiramato	Santos Zambrano Rodríguez Leyva		5,33	
<b>Revista</b> <b>Neurología</b> <b>2002 Vol. 35</b>	Eficacia Gabapentina en la Profilaxis de la Migraña	M.D. Jiménez- Hernández M.D. Torrecillas- Narváez,			2,7
<b>Revista</b> <b>Neurología</b> <b>2007 Vol. 45</b>	Topiramato en cefalea crónica diaria por migraña	Gracia-Naya M. Jimenez A. Latorre		2,7	
<b>Headache</b> <b>2002 Vol. 42</b>	Prophylaxis of Migraine with Topiramate	Mathew NT. Kailasam J.		3,9	
<b>Headache</b> <b>2001 Vol. 41</b>	Topiramate in Migraine Prevention	JR. Storey CS. Calder		3,3	
<b>Cephalalgia</b> <b>1997 Vol. 17</b>	Divalproex Sodium in Migraine Prophylaxis	Klapper, J.	2		
<b>Headache</b> <b>2007 Vol. 48</b>	Divalproex Sodium for Prophylactic Treatment	Andrew M. Blumenfeld, MD	4,39		
<b>Arch</b> <b>Neurol. 1995</b> <b>Vol 52</b>	Migraine prophylaxis with divalproex	Mathew NT Saper JR	3,5		

<b>Headache 2003 Vol. 43</b>	Topiramate as an Adjunctive Treatment in Migraine Prophylaxis	Martínez Londoño		13,8 8	
<b>Neurol Sci 2004 Vol. 25</b>	Topiramate in migraine prophylaxis	D. Mei A. Capuano		2,66	
<b>Total</b>			<b>2,958</b>	<b>3,85</b>	<b>1,9</b>

Los resultados se obtuvieron con Topiramato 100mg/día, Divalproex 500 mg- 1.5g/día según tolerancia y Gabapentina 1800mg-2400mg/día. Doce publicaciones del periodo 2001 al 2008 concluyeron que el Topiramato es eficaz contra placebo en el tratamiento profiláctico de la migraña con

un promedio de reducción de las crisis de 3.85; Cinco publicaciones realizadas entre 1995 al 2008 concluyeron que el Divalproex es eficaz contra placebo ya que redujo a 2,958 días con crisis de migraña y tres publicaciones de los años 2001, 2002 y 2008 concluyeron que la Gabapentina es eficaz

contra placebo en la profilaxis de la migraña ya que logro reducir a 1,9 días con crisis de migraña. Comparamos una prueba no paramétrica de Kruskal Wallis y se obtuvieron promedios estadísticamente diferentes entre sí.

<b>H</b>	24.6
<b>GL</b>	2
<b>P</b>	< 0.0001

## CONCLUSIÓN

Existen diversas opciones farmacológicas y no farmacológicas para la profilaxis de la migraña. Dentro de las primeras los anticonvulsivantes son una opción interesante teniendo en cuenta la fisiopatología de la migraña y la manera cómo se instaura la cronicidad de los ataques con sensibilización central al dolor. Se ha demostrado su efectividad en diversos estudios clínicos con el

Divalproex, Gabapentina y Topiramato que favorecen su empleo. Según la revisión realizada concluimos que el Topiramato es el anticonvulsivante más efectivo en la profilaxis de la migraña ya que la reducción días de crisis de migraña por mes fue superior a los otros fármacos en estudio.

## RESUMEN

La migraña es un desorden común de cefalea episódica. Los pacientes

con más de tres crisis de dolor al mes requieren tratamiento profiláctico, que en general consigue reducir la frecuencia y la intensidad de las crisis a aproximadamente la mitad. Las nuevas opciones de tratamiento preventivo involucran principalmente a los anticonvulsivantes. Se realizó un metaanálisis para demostrar cual tratamiento tiene mayor eficacia en reducción días/mes en la profilaxis de migraña utilizando tres antiepilépticos. Los resultados

se obtuvieron con Topiramato 100mg/día, Divalproex 500 mg-1.5g/día según tolerancia y Gabapentina 1800mg - 2400mg/día. Doce publicaciones del periodo 2001 al 2008 concluyeron que el Topiramato era eficaz contra placebo en el tratamiento profiláctico de la migraña con un promedio de reducción de las crisis de 3.85 días; Cinco publicaciones realizadas entre 1995 al 2008 concluyeron que el Divalproex era eficaz contra placebo ya que redujo 2,958 días con crisis de migraña. Tres publicaciones de los años 2001, 2002 y 2008 concluyeron que la Gabapentina era eficaz contra placebo en la profilaxis de la migraña ya que logró reducir a 1,9 días con crisis de migraña.

## BIBLIOGRAFÍAS

1. Ad Hoc Committee on the Classification of Headache of the National Institute of Neurological Diseases and Blindness. Classification of headache. JAMA 1962; 179:717-718.
2. Chronicle E, Mulleners W. Anticonvulsant drugs for migraine prophylaxis. Cochrane Database Syst REV. 2004;(3): CD003226.
3. Departamento de Farmacoepidemiología. Tratamiento de Cefalea & Migraña. Caja Costarricense del Seguro Social. San José, Costa Rica. Tratamiento de Cefalea y Migraña en el Primer y Segundo Nivel de Atención. [www.cochrane.ihcai.org/programa\\_seguridad\\_paciente\\_costa\\_rica/pdfs/33\\_Tratamiento-de-Cefalea-&-Migraña](http://www.cochrane.ihcai.org/programa_seguridad_paciente_costa_rica/pdfs/33_Tratamiento-de-Cefalea-&-Migraña).
4. Di Trapani G, Mei D, Marra C, Mazza S, Capuano A. Gabapentin in the prophylaxis of migraine: A double-blind randomized placebo-controlled study. Clin Ther. 2000; 151:145-148.
5. D Richard, J Ferland, J Lalonde, P Samson, Deshaies Y. Influence of topiramate in the regulation of energy balance. Nutrition. 2002 Oct; 16 (10): 961-6.
6. J Stark Richard and D Stark Catherine. Migraine prophylaxis. Medical Journal of Australia. 2008; 189: 283-288.
7. Kaniecki Robert. Neuromodulators for Migraine Prevention. Headache 2008; 48: 586-600.
8. Migrañas o Jaquecas. Revista Consumer 2003 mayo: 20-21.
9. Puppe Anja and Limmroth Volker. GABAergic Drugs for the Treatment of Migraine. Drug Targets, 2007;6: 247-250.
10. P. Loreno, A. Moreno, J.C. Leza, I. Lazasoain, M.A. Moro. Farmacología Básica y Clínica/ Velázquez. 17ª ed. Buenos Aires; Madrid: Médica Panamericana 2004.
11. Silberstein SD, Goadsby PJ. Migraine: preventive treatment. Cephalalgia. 2002 Sep, 22(7):491-512.
12. Silberstein SD Topiramate in migraine prevention: evidence-based medicine from clinical trial. Neurol Sci. 2004 Oct; 25 Suppl 3: S 244-5.
13. Storey JR, Calder CS, Hart DE, Potter DL. Topiramate in migraine prevention: a double-blind, placebo-controlled study. Headache. 2001 NOV - DEC; 41(10): 968-75.
14. Topamax® (topiramate) Product Information. Ortho-McNeil Neurologics, Inc, Titusville, New Jersey. Jun