

# Estudio multicéntrico abierto para evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento profiláctico de migraña con topiramato

Santos-Zambrano JA,<sup>1</sup> Rodríguez-Leyva I,<sup>2</sup>  
Salinas-Estebané R,<sup>3</sup> Fernández Alvarado B,<sup>4</sup> Núñez-Orozco L<sup>5</sup>

## RESUMEN

**Antecedentes:** Topiramato (TPM), medicamento antiepiléptico que ha demostrado eficacia en la prevención de la migraña. **Objetivo:** Evaluar la eficacia y seguridad del topiramato en la prevención de la migraña. **Método:** Se realizó un estudio multicéntrico abierto en pacientes de ambos sexos con migraña a los que se les administró TPM a dosis crecientes y seguimiento a seis meses. **Resultados:** Se incluyeron 31 sujetos para intención de tratamiento, cinco masculinos (16%) y 26 femeninos (84%). Edad promedio  $31 \pm 11$  (18-57 años); 21 (68%) con diagnóstico de migraña con aura, y 10 (32%) sin aura. Promedio peso inicial  $61.25 \pm 10.45$  kg (IMC promedio)  $24.21 \pm 3.7$  kg/m<sup>2</sup>; promedio final  $59.17 \pm 10.3$  kg, e IMC promedio  $23.38 \pm 3.4$  kg/m<sup>2</sup> ( $p = 0.008$  y  $p = 0.006$ , respectivamente, prueba t). Dosis promedio final de topiramato  $115 \pm 75$  mg/día. Promedio inicial crisis  $6.13 \pm 5.7$ ; semana cuatro fue  $0.8 \pm 0.3$  ( $p = 0.001$ , prueba t) y al final del estudio  $0.16 \pm 0.5$  ( $p = 0.0001$ ) que indica una disminución significativa de la frecuencia de los ataques. Más del 75% de los pacientes en el primer mes, y el 97% en los meses tres y seis, estuvieron libres de crisis. Eventos adversos reportados: parestesias, tres pacientes (9%), y un paciente (3%) náusea, vómito, mareo y pérdida de peso. La calidad de vida fue evaluada con la prueba MIDAS con un puntaje promedio inicial de  $63 \pm 8$  puntos (impacto severo), 49 puntos (bajo o ninguno) en la cuarta semana, y al final  $36 \pm 11$  puntos (bajo o ninguno). **Conclusión:** En este primer estudio mexicano para la prevención de la migraña con TPM a dosis bajas, se redujo de manera significativa la frecuencia de la migraña y el inicio de la eficacia se observó desde el primer mes de tratamiento.

**Palabras clave:** Medicamentos antiepilépticos MAE; Escala MIDAS; migraña, topiramato.

Rev Mex Neuroci 2005; 6(1):

## Open-label multicenter study to assess efficacy and safety of prophylactic migraine treatment with topiramate

## ABSTRACT

**Background:** Topiramate (TPM), has demonstrated efficacy in migraine prevention in pilot trials. **Objective:** To evaluate efficacy and safety of topiramate in migraine prevention. **Methods:** We conducted a multicenter, open-label study. The primary efficacy measure was the change in mean monthly migraine frequency from baseline through the maintenance phase. **Results:** There were 31 patients in the intent-to-treat population, 5 (16%) male and 26 (84%) female. Mean age  $31 \pm 11$  years (18-57 y), 21 patients (68%) had migraine with and 10 (32%) without aura. Initial weight mean was  $61.25 \pm 10.45$  kg (mean BMI)  $24.21 \pm 3.7$  kg/m<sup>2</sup> and final mean weight  $59.17 \pm 10.3$  kg and mean BMI  $23.38 \pm 3.4$  kg/m<sup>2</sup> ( $p = 0.008$  and  $p = 0.006$ , respectively, t test). Final mean topiramate dose was  $115 \pm 75$  mg/day. The initial mean of migraine attacks was  $6.13 \pm 5.7$  and at week 4 was  $0.8 \pm 0.3$  ( $p = 0.001$ , t test) and at the end of study  $0.16 \pm 0.5$  ( $p = 0.0001$ ). More than 75% of patients in the first month and 97% in month 3 and 6, patients were headache free. The adverse events were: paresthesia 3 (9%), and 1 patient (3%): nausea, vomiting, weight loss, dizziness. The quality of life was assessed by MIDAS with an initial mean score of  $63 \pm 8$  points (severe impairment) and 49 points (low impact) at 4<sup>th</sup> week and was stabilized to a final score of  $36 \pm 11$  points (none or mild impact). **Conclusion:** In this first Mexican trial, TPM significantly reduced migraine frequency at low doses and efficacy was observed since the first month of treatment.

**Key words:** AEDs antiepileptic drugs, MIDAS scale, migraine, topiramate.

Rev Mex Neuroci 2005; 6(1):

1. Neurólogo. Médica Sur. México, DF.
2. Neurólogo. Hospital General "Dr. Morones Prieto". San Luis Potosí.
3. Neurólogo. Clínica 33 IMSS. Monterrey, Nuevo León.
4. Neurocirujano. Hospital Español. México, DF.
5. Neuróloga. Médica Sur. México, DF.

## Correspondencia:

Dr. José Santos Zambrano

Puente de Piedra No. 150, Col. Toriello Guerra, CP 14050. Torre II, consultorio 402. México, DF. Fax 54245291. Correo electrónico: jaszneuro@att.net.mx

## INTRODUCCIÓN

La cefalea es una de las causas más frecuentes de consulta neurológica.<sup>1</sup> La migraña es un padecimiento crónico con una prevalencia en México del 12.9% en las mujeres, 3.1% en los hombres, y en otro estudio de 4% en niños anualmente.<sup>2</sup> La migraña es un desorden neurovascular común, crónico e incapacitante, caracterizado por ataques de cefalea severa, disfunción del sistema autónomo que en ocasiones se acompaña de déficit neurológico.<sup>3</sup> La prevalencia es mayor entre los 25 y 55 años, lo que causa más discapacidad tanto laboral como personal<sup>4</sup> en la etapa productiva de la vida. La migraña genera un alto grado de incapacidad, sólo el 8% de los que la padecen tienen plenas capacidades funcionales, 39% presentan una limitación parcial o leve que no interfiere con sus actividades, y el 53% restante tienen una discapacidad severa, ya sea por más de dos ataques por mes o por la necesidad de reposo en cama.<sup>5</sup>

El topiramato ha demostrado utilidad potencial en otros desórdenes neurológicos.<sup>6,7</sup> Algunos estudios preliminares sugieren que el topiramato podría ser efectivo en la prevención de los ataques de migraña<sup>8,9</sup> por lo que se diseñó este estudio cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad del topiramato en el tratamiento profiláctico de la migraña en población mexicana.

## MÉTODO

Se realizó un estudio abierto, fase IV, multicéntrico para evaluar la eficacia del topiramato como tratamiento profiláctico de migraña, conforme a las Buenas Prácticas Clínicas, nacionales e internacionales. Se incluyeron pacientes de 18 a 60 años, con diagnóstico de migraña con o sin aura que cumplieran los criterios de la Sociedad Internacional de Cefalea (IHS) por más de seis meses y con una frecuencia de dos o más episodios por mes, durante los tres meses anteriores al estudio; las mujeres en edad reproductiva fueron incluidas siempre y cuando tuvieran un método anticonceptivo adecuado. Se excluyeron pacientes embarazadas o en periodo de lactancia, que estuvieran con tratamiento profiláctico hasta dos meses antes de entrar al estudio; pacientes con cefalea en racimos; historia de cualquier enfermedad médica o psiquiátrica o que pudiera confundir la interpretación de los datos; pacientes con abuso de medicación aguda (ergotamina o triptanos) o con uso de antidepresivos tricíclicos, betabloqueadores o antiepilépticos; pacientes con historia personal o familiar de litiasis renal o vesicular.

Después de obtener el consentimiento informado por escrito, se evaluó al paciente para determinar la elegibilidad y se permitía un periodo de lavado de medicamentos profilácticos de cinco vidas medias del medicamento en uso.

El estudio se dividió en dos partes: periodo de titulación (ocho semanas, visitas cada  $14 \pm 2$  días) y periodo de seguimiento (seis meses) con las visitas al primer mes, tercero y sexto, con dosis estables de topiramato.

En la fase de titulación se inició 15 mg por la noche de topiramato, según tolerancia del paciente, aumentando 15 mg o 25 mg, según indicación del médico tratante, hasta alcanzar la dosis óptima o dosis máxima tolerada en dosis repartida dos veces al día. El tiempo máximo para llegar a la dosis óptima fue de ocho semanas. Después de la titulación, inició el periodo de mantenimiento con dosis estables durante seis meses. Se permitió el uso de medicamentos para tratar los ataques agudos tales como analgésicos no esteroideos, ergotamina, triptanos, ácido acetilsalicílico, y combinación de metoclopramida más lisina. Todos los pacientes llevaron un diario de registro de crisis de migraña y llenaron un cuestionario de calidad de vida (MIDAS) cada semana.

- **Mediciones de eficacia:** La variable primaria de eficacia fue la disminución en la frecuencia de ataques de migraña durante la fase de tratamiento. Las mediciones secundarias de eficacia fueron cambios en la calidad de vida medida por la escala MIDAS (Migraine Disability Assessment Score), cuestionario breve diseñado para cuantificar la discapacidad que provoca la cefalea, en un periodo de tres meses.<sup>10</sup>
- **Evaluaciones de seguridad:** Se realizaron exámenes de laboratorio, que incluyeron biometría hemática completa, química sanguínea, examen general de orina, pruebas de función hepática y fosfatasa alcalina. Se registraron todos los eventos adversos serios y no serios durante el estudio.

## Análisis estadístico

Con apoyo del programa estadístico SPSS para Windows se obtuvieron frecuencias simples, proporciones, medidas de tendencia central y dispersión. Los datos categóricos (no paramétricos) se analizaron mediante  $\chi^2$  y los datos continuos con prueba exacta de Fisher, y prueba de t de Student para diferencias entre promedios (prueba de MIDAS y peso). El nivel de significancia estadística será del 95% ( $p < 0.05$ ).

Para la seguridad se reportaron el número y proporción de eventos adversos para tabularlos de acuerdo con la severidad y relación con el medicamento en estudio.

## RESULTADOS

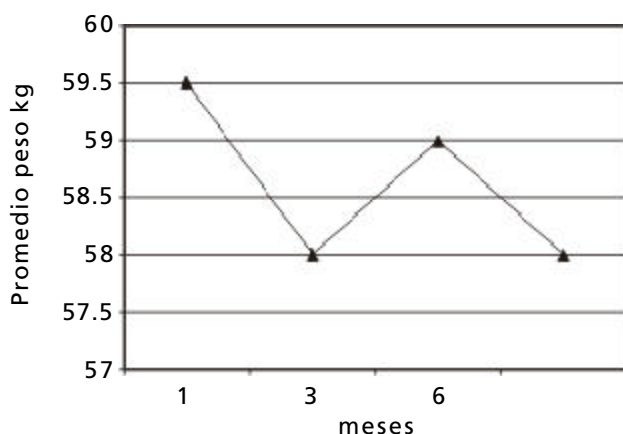
Se incluyeron en el estudio un total de 50 pacientes, 19 lo abandonaron durante el seguimiento, por lo que el análisis final se realizó con 31 pa-

cientes que completaron el estudio. Fueron cinco hombres (16%) y 26 mujeres (84%). La edad promedio fue de  $31 \pm 11$  años (rango de 18 a 57 años), 21 pacientes (68%) con migraña con aura y 10 (32%) sin aura.

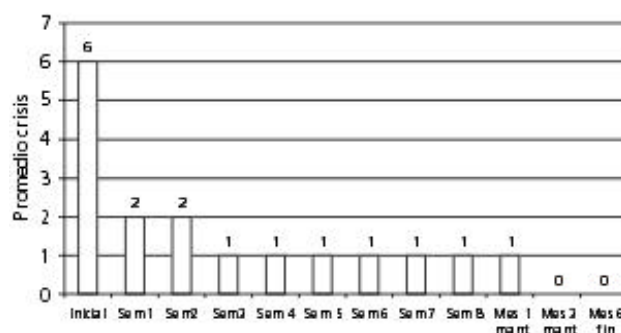
El uso de medicamento para prevenir los ataques agudos al inicio del estudio fue de 19 pacientes que no utilizaban tratamiento (61%) en los tres meses anteriores, y 12 (39%) sí utilizaban entre uno o cuatro medicamentos. Propanolol fue el más frecuente en cinco pacientes (42%); flunarizina, en cuatro (33%); ergotamina combinada con AAS, en dos pacientes (17%), y pizotifeno, en uno (8%).

El promedio de peso inicial fue  $61.25 \pm 10.45$  kg con índice de masa corporal (IMC)  $24.21 \pm 3.7$  kg/m<sup>2</sup> y el peso final después de ocho meses de tratamiento global con topiramato  $59.17 \pm 10.3$  kg e IMC  $23.38 \pm 3.4$  kg/m<sup>2</sup> con diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0.008$  y  $p = 0.006$  respectivamente, prueba t de Student). La evolución del peso se puede ver en la figura 1. El promedio de dosis de topiramato inicial utilizado fue  $45 \pm 15$  mg, y al final del estudio fue  $115 \pm 75$  mg. El número de medicamentos utilizados para el ataque agudo al inicio del estudio (utilizados en las últimas cuatro semanas) fue el siguiente: cuatro pacientes (13%) no habían utilizado ningún medicamento; el resto (87%), hasta seis medicamentos, incluyendo: ibuprofeno, solo o en combinación, 11 (35%); ácido acetilsalicílico (AAS), solo o en combinación, nueve (29%); ergotamina, cinco (17%); triptanos, cuatro (12%); ketorolaco, tres (10%); clonixinato de lisina, dos (6%); metamizol, dos (6%); diclofenaco, dos (6%); naproxeno sódico, dos (6%), y robecoxib, dos (6%).

En cuanto al número promedio de crisis inicial fue  $6.13 \pm 5.7$  y al final de las cuatro semanas tene-



**Figura 1.** Evolución del peso en pacientes con migraña y tratados con topiramato (ocho meses). Promedio de peso.



**Figura 2.** Evolución del número de crisis durante el tratamiento con topiramato como profiláctico. Promedio de crisis.

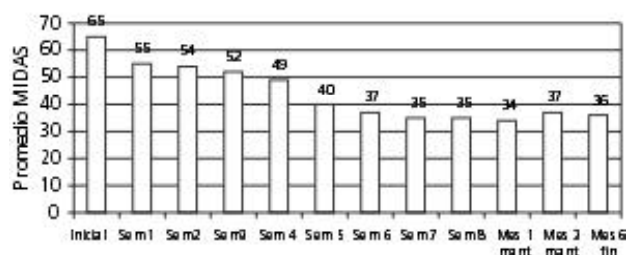
mos  $0.8 \pm .03$  ( $p = 0.001$ , t de Student) y al final del estudio  $0.16 \pm 0.5$  ( $p = 0.001$ , t de Student) y también en cada evaluación la diferencia fue estadísticamente significativa. Estos datos se observan de forma explícita en la figura 2. Observando estos datos, vemos que en el 100% de los pacientes estuvieron libres de crisis a partir del tercer mes, más del 75% lo estuvieron desde el primer mes, con un promedio de una crisis por mes o menos.

Evaluando la disfunción en la calidad de vida, la escala MIDAS (Figura 3), el promedio inicial indica  $63 \pm 8$  puntos (impacto severo en las funciones diarias) y al final de la semana cuatro los pacientes califican 49 puntos (poco impacto), y se estabiliza hasta el final en  $36 \pm 11$  puntos (poco o ningún impacto) por estar sin crisis los pacientes.

Los eventos adversos reportados fueron: parestesias, 11 pacientes (35%); mareos, cuatro (13%); insomnio, dos (6%); depresión, dos (6%), y en un paciente (3%) náusea, vómito, somnolencia, pérdida de peso y astenia.

## DISCUSIÓN

El topiramato (Topamax®) fue aprobado para su uso en la profilaxis de migraña desde el 2004, este es un estudio abierto para valorar la eficacia y seguridad del fármaco como profiláctico de migraña en población mexicana. Debemos insistir que la migraña es un padecimiento mucho más frecuente de los que se piensa, tiene una prevalencia casi igual a la combinación del asma y diabetes mellitus.<sup>11</sup> Lipton reporta que hasta el 53% de los pacientes con migraña tiene algún grado de discapacidad severa y necesidad de reposo en cama, y sólo un 8% tiene un funcionamiento normal ya que el 39% restante tiene limitaciones parciales; pero el dato más alarmante es que menos del 5% de los pacientes recurre a una terapia preventiva.<sup>5</sup> Por esto Silberstein recomienda el uso de tratamiento profiláctico en cualquiera de las siguientes instancias: 1. que la migraña interfiera significativamente con la rutina diaria, independiente del tratamiento agudo; 2.



Escala de evaluación: 60 puntos o más, impacto severo en todas las actividades diarias. 56-59 puntos, impacto importante en todas las actividades. 50-55 puntos, impacto moderado. 49 puntos o menos, poco o ningún impacto.

**Figura 3.** Escala de Midas (Migraine Disability Assessment) en pacientes tratados con topiramato como profiláctico de migraña.

falla del tratamiento agudo, contraindicación del mismo o que éste induzca efectos adversos importantes; 3. sobredosis de medicación aguda; 4. circunstancias especiales, como migraña hemipléjica o que haya riesgo de daño neurológico permanente; 5. que el paciente experimente dos episodios de cefalea por semana; 6. preferencias del paciente en la elección del tratamiento preventivo.<sup>12</sup>

El manejo de las cefaleas en general puede ser difícil, las razones por las cuales los pacientes abandonan el tratamiento a largo plazo son: diagnóstico incompleto o incorrecto; exacerbación importante de la frecuencia e intensidad del dolor; farmacoterapia inadecuada; tratamiento no farmacológico inadecuado; otros factores incluyen expectativas no realistas y comorbilidad. Un número considerable de pacientes con migraña tiende a cambiar de médico, cambiar de medicamentos o abandonar tratamientos tanto agudos como profilácticos.<sup>13</sup>

En este estudio de diseño abierto, no comparativo, se analizó la dosis-respuesta de topiramato como profiláctico de migraña. Se pudo comprobar por el número de pacientes que abandonan, que el tratamiento de los pacientes migrañosos es difícil por la falta de adherencia ante un tratamiento a largo plazo.

El topiramato mostró una gran eficacia en disminuir la frecuencia de los ataques de migraña y que además fue seguro, sin observar efectos adversos importantes, de éstos, las parestesias fueron bien toleradas gracias a la titulación lenta y progresiva que se realizó en todos los pacientes.

Estos resultados –aunque se deben tomar con reserva por ser un estudio abierto, sin un grupo controlado con placebo– nos demuestran que este antiepiléptico, tiene gran utilidad en el tratamiento profiláctico de la migraña con o sin aura, gracias a los múltiples mecanismos de acción del medicamento.<sup>14</sup>

Se puede concluir que el topiramato es una buena alternativa terapéutica en la prevención de migraña, con buena tolerancia cuando se hace una titulación lenta adecuada para cada paciente (incremento de 25 mg cada semana hasta llegar a 100 mg/día).

## REFERENCIAS

1. Linet MS, Celentano DD, Stewart WF. Headache characteristics associated with physician consultation: a population-based survey. *Am J Prev Med* 1991; 7: 40-6.
2. Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ. *Headache in Clinical Practice*. 2nd ed. Oxford, England: Martin Dunitz; 2002.
3. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine. Current understanding and treatment. *NEJM* 2002; 346 (4): 257-70.
4. Dahlöf CG, Dimanäs E. Migraine patients experience poorer subjective well-being/quality of life even between attacks. *Cephalalgia* 1995; 15: 31-6.
5. Lipton RB, Reed M, Diamond S, Diamond ML, Reed M. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. *Headache*. 2001; 41: 646-57.
6. Connor GS. A double-blind placebo-controlled trial of topiramate treatment for essential tremor. *Neurology*. 2002; 59:132-4.
7. Johnson BA, Ait-Daoud N, Bowden CL, et al. Oral topiramate for treatment of alcohol dependence: a randomized controlled trial. *Lancet*. 2003; 361: 1677-85.
8. Von Seggern RL, Mannix LK, Adelman JU. Efficacy of topiramate in migraine prophylaxis: a retrospective chart analysis. *Headache*. 2002; 42: 804-9.
9. Young WB, Hopkins MN, Shechter AL, Silberstein SD. Topiramate: a case series study in migraine prophylaxis. *Cephalalgia*. 2002; 22: 659-63.
10. Stewart WF, Lipton RB, Kolodner KB, Sawyer J, Lee C, Liberman JN. Validity of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) score in comparison to a diary-based measure in a population sample of migraine sufferers. *Pain* 2000; 88: 41-52.
11. Data from the Centers for Disease Control and Prevention, US Census Bureau, and the Arthritis Foundation. <http://www.cdc.gov/nedss>; <http://www.arthritis.org>; <http://www.census.gov>.
12. Silberstein SD. Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): report of the Quality y Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2000; 55: 754-62.
13. Lipton RR, Silberstein SD, Saper JR, Bigal ME, Goadsby PJ. Why headache treatment fails. *Neurology* 2003; 60: 1064-70.
14. Faught E, Wilder BJ, Ramsay E, Reife R, Kramer L, Pledger G, et al. Topiramate controlled dose ranging trial in refractory partial epilepsy using 200, 400 y 600 mg daily dosages. *Neurology* 1996; 46: 1684-90.