



ES ÚTIL EL TOPIRAMATO PARA PREVENIR LA MIGRAÑA?

Palabras claves: topiramato, migraña, profilaxis.

La migraña es un desorden neurológico asociado con una significativa incapacidad y alteración en la calidad de vida, afectando adversamente la actividad y la productividad en el trabajo diario en muchas personas. Aproximadamente el 11% de la población en los EE. UU. experimenta migraña, y una similar prevalencia es evidenciada en otros países industrializados.

Muchos pacientes migrañosos no consultan a médicos para su tratamiento, y de los que son tratados, menos de un tercio reportan resultados de control efectivo con el tratamiento farmacológico prescrito, la mayoría incluyen analgésicos de venta libre.

Además, la mayoría de los pacientes con migraña requieren reposo en cama en adición a la medicación, indicando que la migraña afecta significativamente sus vidas.

Las metas del manejo de la migraña son reducir la frecuencia, severidad y discapacidad, reducir la confianza en farmacoterapias pobremente toleradas, poco efectivas o no indicados en el ataque agudo; mejorar la calidad de vida, reducir el estrés relacionado a la cefalea y síntomas psicológicos; educar a los pacientes y capacitarlos para el manejo de su enfermedad; y evitar el aumento de las dosis de las medicaciones agudas.

Recientes estudios sugieren que el sobre-uso habitual de las medicaciones agudas, incluyendo triptanos, ergots, y otros analgésicos, pueden conducir al desarrollo de cefaleas crónicas diarias.

Las medicaciones preventivas pueden jugar un rol importante en el tratamiento de la migraña por reducir la frecuencia de la migraña y por disminuir el incremento de las dosis y el potencial sobre-uso de farmacoterapias agudas.

El topiramato es un antiepiléptico de amplio espectro, indicada como tratamiento adyuvante y monoterapia en pacientes adultos y pediátricos y ha mostrado eficacia en el tratamiento de otras enfermedades neurológicas y psiquiátricas, incluyendo desórdenes alimentarios, bulimia, y temblor esencial.

En pequeños estudios controlados con pacientes adultos sugieren que el topiramato puede ser efectivo para la prevención de la migraña. El topiramato presenta múltiples mecanismos de acción que podrían contribuir a la prevención de la migraña incluyendo inhibición de el estado de dependencia de los canales de sodio operados por voltaje, inhibición de los canales de calcio activados por alto voltaje, inhibición de la neurotransmisión mediado por

glutamato del ácido amino-hidroxi-metilisoxazole-propiónico y subtipos de receptores de kainato, e incremento del receptor de ácido aminobutírico mediado por flujo de cloruros. No se conoce cuál de estos mecanismos (o combinación de ellos) es el más importante en la prevención de la migraña, pero investigaciones básicas en la fisiopatología y genética de la migraña sugieren que este desorden pueden desarrollar una disfunción de múltiples sistemas. Recientes investigaciones sugieren que el topiramato puede modular el sistema trigémino-vascular, el cuál podría afectar la patogénesis de la migraña.

En base a estos datos, Brandes JL y col. diseñaron un estudio a 26 semanas, randomizado, doble-ciego, placebo-controlado, en pacientes ambulatorios bajo tratamiento en 52 centros de Norte América. Los pacientes presentaban de 12 a 65 años de edad y tenían una historia de 6 meses de migraña, según los criterios de la International Headache Society y 3 a 12 migrañas al mes pero no más de 15 días de cefalea al mes durante 28 días.

Después de un período de lavado, los pacientes que presentaban los criterios fueron randomizados a topiramato (50, 100, o 200 mg/d) o placebo. El topiramato fue titulado 25 mg/semana por 8 semanas y asignado a la máxima dosis tolerada, Los pacientes continuaron recibiendo esa dosis por 18 semanas.

La medición de la eficacia primaria fue el cambio del promedio de la frecuencia mensual de episodios de migraña. La medición de la eficacia secundaria incluyó el porcentaje de respondedores (proporción de pacientes con $\geq 50\%$ de reducción en la frecuencia mensual de migraña), reducciones en el promedio de días de migraña mensual, severidad, duración, y días al mes que requieren medicación de rescate, y eventos adversos. El mes de comienzo de acción del tratamiento preventivo fue evaluado.

Resultados: de los 483 pacientes randomizados, 468 proporcionaron al menos 1 evaluación de eficacia post-basal y abarcaron la población a tratar. El promedio mensual de la frecuencia de migraña disminuyó significativamente para los pacientes que recibieron topiramato en 100 mg/día ($-2,1$, $P=.008$) y topiramato en 200 mg/día ($-2,4$, $P<.001$) vs placebo ($-1,1$). Las reducciones estadísticamente significativas ($P<.05$) ocurrieron dentro del primer mes con topiramato 100 y 200 mg/día.

El porcentaje de respondedores fue significativamente mayor con topiramato 50 mg/d (39% , $P=.01$), 100 mg/d (49% , $P<.001$), y 200 mg/d (47% , $P<.001$) vs placebo (23%). Las reducciones en los días de migraña fueron significativos para los grupos de topiramato 100-mg/d ($P=.003$) y 200-mg/d ($P<.001$). La necesidad de medicación de rescate fue reducida en los grupos de topiramato 100-mg/d ($P=.01$) y 200-mg/d ($P=.005$). Los eventos adversos que resultaron en la discontinuación del grupo topiramato incluidos parestesias, fatiga, y náuseas.

Como conclusión el topiramato mostró una significativa eficacia en la prevención de migraña dentro del primer mes de tratamiento, un efecto mantenido durante la duración del estudio.

Para evaluar la eficacia y seguridad de bajas dosis de topiramato vs propranolol en la profilaxis de la migraña; Ashtari y col. diseñaron otro estudio randomizado, doble ciego, donde incluyeron a 62 pacientes con cefalea migrañosa frecuente (≥ 3 ataques o crisis por mes) durante un periodo de 8 semanas. Los pacientes fueron randomizadamente divididos en 2 grupos de tratamiento: tratados con topiramato 50 mg/día y propranolol 80 mg/día, respectivamente, y fueron evaluados a las 0, 4, y 8 semanas del estudio.

Los resultados obtenidos fueron que en el grupo topiramato mostraron una reducción en el promedio (\pm -SD) de la frecuencia de las crisis migrañosas por mes de 6,07 (\pm -1,89) a 1,83 (\pm -1,39), la intensidad de la cefalea de 7,1 (\pm -1,45) a 3,67 (\pm -2,1) basado en la Visual

Analog Scale, y la duración de la cefalea de 16,37 (+/-7,26) a 6,23 (+/-5,22) horas ($P < 0.001$). En los pacientes tratados con propranolol, la media (+/-SD) de la frecuencia de la s cefaleas disminuyó de 5,83 (+/-1,98) a 2,2 (+/-1,67) por mes, la intensidad de la cefalea disminuyó de 6,43 (+/-1,6) a 4,13 (+/-1,94) y la duración de la cefalea disminuyó de 15,10 (+/-6,84) a 7,27 (+/-6,46) horas ($P < 0.001$).

Como conclusión, en este estudio demostraron que tanto las bajas dosis de topiramato y propranolol disminuyen significativamente la frecuencia, la intensidad y la duración de la migraña. Sin embargo, comparado con el propranolol, las bajas dosis de topiramato mostraron mejores resultados.

DIC-08

Bibliografía:

1. Brandes JL, Saper JR, Diamond M, Couch JR, Lewis DW, Schmitt J, Neto W, Schwabe S, Jacobs D; MIGR-002 Study Group. Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004 Feb 25;291(8):965-73.
2. Ashtari F, Shaygannejad V, Akbari M. A double-blind, randomized trial of low-dose topiramate vs propranolol in migraine prophylaxis. *Acta Neurol Scand*. 2008 Nov;118(5):301-5.