

Eficacia del ácido valproico en la profilaxis de la migraña

Autores:

Lucrecia Compen Kong: Médico-neurólogo. Maestro en Medicina.

Esmidio Rojas Rodríguez: Médico-neurólogo-neurocirujano.

Institución donde se realizó el estudio:

Hospital Base "Víctor Lazarte Echegaray" EsSalud-Trujillo-Perú.



Resumen

Antecedentes y objetivos:

Desde 1970, los fármacos antiepilépticos se utilizan para la profilaxis de la migraña, siendo el ácido valproico, el más empleado en los últimos 15 años.

El objetivo de este trabajo es determinar la eficacia del ácido valproico en la profilaxis de la migraña y sus efectos adversos durante la terapia.

Material y métodos:

Se estudiaron 20 pacientes (6 varones y 14 mujeres) con edad promedio de 35 +12 años de edad con diagnóstico de migraña con y sin aura con 2 a 8 episodios mensuales. Se administró 1 tableta 500 mg de ácido valproico dos veces al día, vía oral por 8 semanas. Se evaluó las características clínicas (frecuencia, días-migraña, horas-migraña, índice de severidad de la cefalea), el uso de sintomáticos y los efectos adversos del medicamento.^a

Resultados:

La frecuencia de la migraña, los días-migraña, horas-migraña, el índice de severidad de la migraña disminuyeron en forma estadísticamente significativa en: 22,33%, 52,04%, 46,97% y 66,54%, respectivamente. Los efectos adversos fueron leves.

Conclusiones: Los pacientes migrañosos presentaron buena respuesta al ácido valproico como tratamiento preventivo.

ABSTRACT

BACKGROUND: Anticonvulsivant drugs have been used in migraine prophylaxis since 1970. The most used during over last 15 years was valproex sodium.

OBJETIVE: To determinate the efficacy of valproex in the prophylaxis of migraine and to determinate its side effects during the treatment.

DESIGN: This study had 3 phases: baseline (4 weeks- patients

were free from prophylactic medication), treatment (8 weeks), evaluation period.

SETTINGS: Neurological outpatients hospital.

PATIENTS: 20 patients aged 18-50 years old with migraine with and without aura, with two to eight episodes a month.

INTERVENTIONS: Treatment period with one 500 mg valproex tablet twice a day for eight weeks.

MAIN OUTCOME MEASURES: Number of migraine attack per month, number of hours with migraine, number of days with migraine, headache severity index, use of drugs for symptomatic relief.

RESULTS:

Migraine frequency, migraine-days, hours with migraine, headache severity index were significantly reduced in 22, 33%, 52,04%, 46,97% and 66,54%, respectively.

The drug was well tolerated and no marked side effects were noted.

CONCLUSIONS:

The valproex has a clinically importance prophylactic effect in migraine.

PALABRAS CLAVES: Migraña, ácido valproico, tratamiento profiláctico.

Introducción

La migraña es un trastorno neurovascular frecuente, incapacitante de evolución crónica que se caracteriza por la presencia recidivante de crisis de cefalea con duración entre 2 a 72 horas y que están separadas por intervalos asintomáticos más o menos prolongados^(1, 2).

La migraña es la causa más frecuente de las cefaleas recurrentes severas, cuya prevalencia se mantiene aún alta a nivel mundial. A pesar de los recientes avances en el terreno de la terapéutica especialmente para abortar las crisis de cefalea, muchos pacientes continúan con episodios incapacitantes que impactan en su calidad de vida, en su capacidad para laborar, disminuyendo la productividad y afectando su economía. Por lo que estos pacientes son candidatos a una terapia profiláctica, cuyos objetivos son (a) reducir la frecuencia, severidad y duración de las crisis, (b) mejorar la respuesta al tratamiento de las crisis (c) disminuir la incapacidad⁽³⁾.

Durante las tres últimas décadas se han realizado numerosos estudios documentados de la eficacia de la medicación en la prevención de la migraña. En la actualidad existe una gran variedad de agentes farmacológicos para la profilaxis, entre ellos figuran los agentes beta-bloqueadores como el propranolol, antagonistas del calcio, antidepresivos tricíclicos, antagonistas serotoninérgicos, agentes antiinflamatorios no esteroideos e inhibidores de la monoaminoxidasa. Otro grupo de fármacos son los anti-convulsivantes como el gabapentin que parece ser eficaz, seguro y bien tolerado⁽⁴⁾ así como también el ácido valproico⁽³⁾. A la fecha existen diversos estudios randomizados, estadísticamente comprobados que evidencian que el ácido valproico es efectivo en la profilaxis de la migraña^(1, 2, 3, 4).

A pesar del uso de los fármacos convencionales, muchos pacientes continúan con crisis de cefalea severas; esto sucede ya sea por poca efectividad o por la presencia de efectos adversos o contraindicaciones para su uso prolongado, lo que nos motiva a realizar estudios para encontrar el fármaco eficaz y con buena tolerancia. En este estudio nos proponemos a evaluar al ácido valproico como fármaco profiláctico para la migraña, planteándonos el siguiente problema: ¿Cuál es la eficacia del ácido valproico para la profilaxis de la migraña y cuáles son sus efectos adversos?

Los objetivos del presente estudio son:

1. Determinar la eficacia del ácido valproico para la profilaxis de la migraña.
2. Determinar los efectos adversos del ácido valproico durante la terapia profiláctica de la migraña.

Material y métodos

El grupo de estudio estuvo constituido por 20 pacientes con diagnóstico de migraña con o sin aura, atendidos en el Servicio de Neurología del Hospital IV «Víctor Lazarte Echegaray» de EsSalud- Trujillo- Perú, de 1º de enero de 2004 al 31 de octubre de 2004.

Los criterios de inclusión al estudio fueron:

1. Cuadro clínico de migraña con o sin aura, en base a los criterios de la International Headache Society⁽¹⁰⁾.
2. Historia de migraña entre 6 a 12 meses antes de ingresar al estudio.
3. Pacientes de ambos sexos, con edad entre 18 a 50 años, en buen estado general.
4. Frecuencia de migraña 2 a 8 por mes, con máximo de 15 días de cefalea al mes.

Los criterios de exclusión fueron:

1. Que hayan recibido tratamiento profiláctico previo 4 semanas antes del inicio del estudio.
2. Uso de analgésicos más de 15 días al mes.
3. Que padezca enfermedad psiquiátrica o médica severa (hepática, renal, cardíaca).
4. Pacientes con hipersensibilidad reconocida a componentes químicamente relacionados.
5. Uso de alcohol o drogas.
6. Portador de varios tipos de cefalea.
7. Gestación.

A los pacientes que reunieron los criterios de inclusión, se les realizó lo siguiente:

1. Evaluación clínica integral: anamnesis, en la que se detalló las características de la cefalea, y exploración física incluyendo neurológico.
2. Estudio de laboratorio: recuento leucocitario, hemoglobina, perfil hepático.
3. Los exámenes paraclínicos: electroencefalograma y tomografía axial computarizada cerebral; se individualizó sobre la base de los datos de anamnesis y examen físico.
4. Información a los pacientes sobre el estudio.
5. Obtención del consentimiento para el ingreso al grupo de estudio.

Este estudio comprendió tres etapas:

A. Etapa Basal: (4 semanas)

- Se recolectó toda la información basal, mientras que el paciente estuvo libre de medicación profiláctica, pudiendo usar medicación antimigrañosa si la necesitaba.
- A cada paciente se le entregó una tarjeta para anotar todas las características de las cefaleas del mes: tipo, frecuencia, duración en horas o días, intensidad del dolor. La presencia y severidad de los síntomas asociados: náuseas, vómitos, fotofobia. Y el uso de medicamentos sintomáticos.
- La intensidad del dolor se basó en una escala de 4 puntos:
 - 1: Leve, ausencia de efecto sobre la actividad diaria.
 - 2: Moderado, inhibición parcial de la actividad diaria.
 - 3: Severo, incapacidad para la actividad diaria.
 - 4: Insoportable.

B. Etapa de tratamiento (8 semanas)

Se administró ácido valproico, en tabletas de 500 mg cada 12 horas vía oral, con las comidas.

C. Etapa de evaluación del tratamiento

Se evaluó a los pacientes al final del tratamiento, considerando lo siguiente:

- Las características de la migraña que hubiere presentado con los mismos criterios de la primera fase. Se consideró la frecuencia, las horas y días de cefalea, la intensidad del dolor y el índice de severidad.
- Se comprobó la regularidad de la administración del medicamento.
- Se detallaron los medicamentos sintomáticos y antimigrañosos utilizados.
- Se determinó la presencia y severidad de los efectos adversos del fármaco.

Los datos se recopilaron en fichas de registro elaboradas para este fin y se aplicaron las pruebas estadísticas correspondientes.

Definiciones operacionales

Días migrañosos: Definido según los criterios de la International Headache Society, como los días de migraña que presenta al menos el nivel 1 de la escala de intensidad del dolor.

Ataque migrañoso: Definido como cualquier número de días migrañosos que ocurren en sucesión. Se considera también la severidad y el tratamiento sintomático.

Índice de severidad de la cefalea: Mide la severidad del dolor de los episodios de migraña. Se obtiene multiplicando las horas de cefalea con el reporte de la severidad de dicho día (grado 1 a 4) y luego los resultados para todos los días de cefalea durante las 8 semanas de tratamiento.

Eficacia: Se expresa en porcentaje de respuestas, que es la proporción de pacientes en los que la gravedad de la cefalea se ha reducido a un carácter leve o a la ausencia de dolor en una escala de 4 puntos, durante el período de tratamiento.

Respuesta completa al tratamiento profiláctico: Definido como una reducción de la frecuencia promedio de migraña (crisis o ataques de migraña por 4 semanas) o promedio de días migraña (días migraña por 4 semanas) de igual o mayor del 50% de los datos basales⁽¹⁾.

Resultados

Del total de pacientes, 14 fueron del sexo femenino y 6 del sexo masculino, cuya edad promedio fue de 35 + 12 años.

Cinco pacientes tuvieron el diagnóstico de migraña con aura y 15 de migraña sin aura.

La duración de las crisis osciló desde 1 hora a 5 días de cefalea continuos, con un promedio de 17,6 horas por crisis.

Características de la migraña

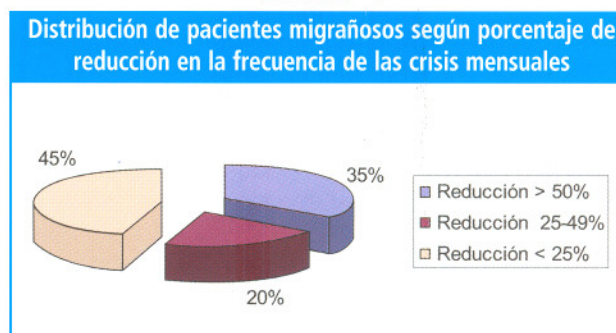
Cuadro N° 1

Parámetros de eficacia del tratamiento profiláctico con ácido valproico en pacientes con migraña			
Variables	Basal	Post tratam.	% de reducción
Duración de la crisis (horas)	17,6	12,35	29,82
Frecuencia/ mes	5,15	4,0	22,33
Días migraña	3,64	1,93	52,04
Horas migraña	93,45	54,30	46,97
Índice severidad	299,45	100,20	66,54
Frecuencia de ataques	4	2	50

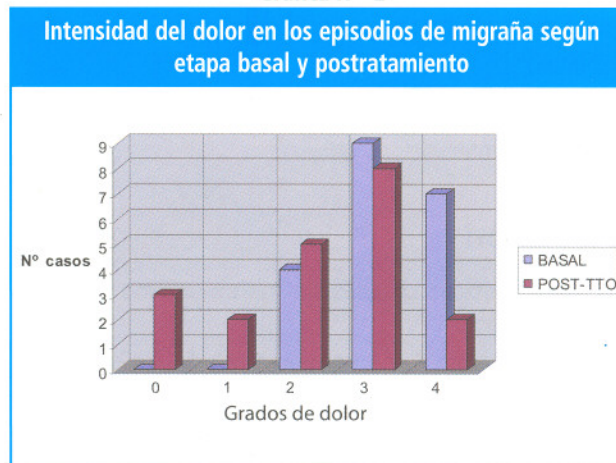
Cuadro N° 2

Significancia estadística de la eficacia del tratamiento profiláctico con ácido valproico en pacientes con migraña		
Variables	t	Significancia
Frecuencia/ mes	2.055	0.054
Días migraña	2.981	0.008
Horas migraña	2.694	0.014
Índice severidad	2.605	0.017

Gráfica N° 1

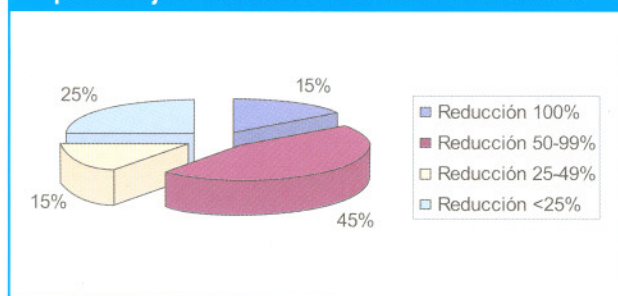


Gráfica N° 2



Gráfica N° 3

Distribución de pacientes migrañosos según porcentaje de reducción del índice de severidad



Medicamentos complementarios utilizados durante los episodios de migraña

Cuadro N° 3

Medicamentos utilizados durante episodios de migraña según etapas de tratamiento

Medicamentos utilizados	Basal N° casos*	Etapas de tratamiento N° casos
Derivados de ergotamina	8	6
Derivados de triptanos	2	1
AINEs	10	6

* No excluyentes

Efectos adversos del ácido valproico

Cuadro N° 4

Efectos adversos de ácido valproico observados durante el estudio

Efectos adversos	N° casos*
Ardor y epigastralgia	08
Hiporexia	06
Inestabilidad	02

* No excluyentes

Discusión

I. Características clínicas de los episodios de migraña

El ácido valproico fue aprobado por la FDA (Federación Americana de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos) en 1978; años más tarde, en mayo de 1995 fue aprobado para el tratamiento del desorden bipolar; y

en marzo de 1996 fue aprobado para la prevención de la migraña^(3,4), aunque las drogas anticonvulsivantes ya han sido utilizadas en la profilaxis de la migraña desde 1970⁽¹²⁾. Desde entonces, se reportaron estudios sobre este fármaco orientados a la terapia preventiva de la migraña.

Sørensen y col⁽¹³⁾ fueron los primeros en utilizar el ácido valproico en la profilaxis de la migraña, mejorando 17 de sus 18 pacientes en un estudio realizado en 1988. Estudios posteriores como Hering y Kuritzky (1992)⁽¹⁴⁾, Jensen y colaboradores (1994)⁽¹⁵⁾, Mathew y colaboradores (1995)⁽¹⁶⁾, Kaniecki (1997)⁽⁴⁾ han demostrado en sus respectivos trabajos una eficacia entre 48 al 65% del ácido valproico como fármaco profiláctico de la migraña.

El mecanismo de acción del valproato en la prevención de la migraña es aun desconocido. El ácido valproico o valproato es un agente mimético del GABA (ácido gammaaminobutírico) que se piensa que eleva los niveles de GABA en el Sistema Nervioso Central mediante la inhibición del GABA transaminasa.

El incremento de la actividad del sistema GABAérgico puede influenciar en la generación de la migraña directa o indirectamente a través de varios mecanismos. Los mecanismos indirectos potenciales incluye la disminución de la frecuencia de disparos (*firing*) de las neuronas serotoninérgicas en el núcleo dorsal del rafe que está influenciado por el ritmo circadiano gobernado por el hipotálamo, inhibiendo la liberación de prolactina a nivel de la hipófisis anterior y contrabalanceándose con la hiperexcitabilidad modulada por el exceso de glutamato. Este fármaco atraviesa con facilidad la barrera hematoencefálica e incrementa la concentración de GABA en las diversas partes del Sistema Nervioso Central, incluyendo el hipotálamo; por tanto, la droga sería un agente profiláctico atractivo para la migraña, probablemente, debido a su efecto GABAérgico sobre el ritmo circadiano y en las arterias cerebrales.

Días y horas migrañosos

Los días promedio de migraña se redujeron en un 52,04% y las horas de migraña en 46,97% con respecto a los datos basales, presentando una diferencia estadísticamente muy significativa (Cuadro N° 2). Igua- les hallazgos fueron encontrados por otros autores^(4, 12, 13, 14, 15, 16, 17).

Frecuencia de crisis

La frecuencia de ataques, definidos como el número de días migrañosos que ocurren en sucesión, se redujo en un 50% después del tratamiento en comparación a los datos iniciales (Cuadro N° 1).

El 35% de los pacientes presentó una reducción de más del 50% de la frecuencia de crisis de migraña (Gráfica N° 1); cifra mayor fue encontrada por Jensen y colaboradores⁽¹⁵⁾ quienes reportaron que el 50% de sus

pacientes respondió al tratamiento y la frecuencia inicial de ingreso se redujo a la mitad. Cifra cercana fue observada por Mathew y colaboradores⁽¹⁶⁾ en que el 48% de sus pacientes tuvo una reducción de más del 50% en cuanto a la frecuencia de cefalea. Kaniecki⁽⁴⁾ observó que el 66% de sus pacientes disminuyó tanto en la frecuencia como en los días promedio de migraña mensuales.

Severidad de la cefalea

En relación al grado de intensidad del dolor (Gráfica N° 2), se observó que existe una mayor frecuencia de los grados de menor intensidad (0: ausencia, 1: leve) en el grupo de postratamiento en comparación al grupo basal, lo que nos está indicando que también hubo mejoría en el aspecto del grado de dolor.

El índice de severidad que mide el grado de severidad del dolor de los episodios de migraña, disminuyó en el 60% de los pacientes en más de la mitad del índice promedio de la severidad que presentaron antes de iniciar el tratamiento (Gráfica N° 3).

Eficacia

En nuestro trabajo se apreció mejoría en todos los parámetros de eficacia del tratamiento (Cuadro N° 1). Esta reducción se observó en un rango de 22,33% a 6,59%, siendo estadísticamente significativa en la reducción de los días, horas-migraña e índice de severidad de la cefalea después de 8 semanas de tratamiento en comparación con los datos basales (Cuadro N° 2). Estos resultados también coinciden con los observados en otros estudios^(4, 12, 13, 14, 15, 16, 17).

Respuesta al tratamiento

La respuesta al tratamiento, definido como la reducción de la frecuencia o días promedio de migraña en igual o mayor del 50% de las cifras basales, podemos afirmar que la respuesta al fármaco ha sido buena por cuanto la reducción de los días migraña fue del 52,04%.

Referencias bibliográficas

- Ferrari MD. Migraña. *Lancet* 1998; 33(2): 123-131.
- Goadsby RJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraña-Current Understanding and Treatment. *N Engl J Med* 2002; 346(4): 257-268.
- Silberstein S. Evidence based guidelines for migraine headaches. *Neurology* 2000; 55:754-763.
- Kaniecki RG. A Comparison of Divalproex with Propranolol and Placebo for the Prophylaxis of Migraine without aura. *Arch Neurol* 1997; 54:1142-1145.
- Jiménez MD, Frieria G, Morales A, Cuartero F, Morralla C y col. Gabapentina en la profilaxis de la migraña. Estudio Piloto. *Neurología* 1999; 14(10):478.
- Ramadan NM, Silbertein SD, Freitag FG, Gilbert T, Frishberg BM. Evidence based guidelines for migraines headache in the primary care setting pharmacological management for prevention of migraine. <http://www.neurology.org>. accessed April 25, 2000.
- Pascual J, Castro ME. Fisiopatología de la Migraña. *Neurología* 1998; 13(1):29-32.
- Zavala HA, Saravia BH. Propuesta para sistematizar el tratamiento de la Migraña. *Rev Neurol Arg* 1993; 18(2):62-67.
- Nelly AM. Migraine: Pharmacotherapy in the emergency department. *Medicine* 2000; 173: 189-193.
- Headache Classification Committee of International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia*, 1988; 8 (suppl 7): 1-96.
- Diener HC, Limmroth V. Advances in pharmacological treatment of migraine. *Expert Opin Invest Drug* 2001; 10(10):1831-1845.
- Frediani F. Anticonvulsant drugs in primary headache prophylaxis. *Neurol Sci* 2004; suppl3 : S1 61-66.
- Sorensen KV. Valproate: A new drug in migraine prophylaxis. *Acta Neurol Scand*. 1988; 78:346-348.
- Hering R, Kuritzky A. Sodium valproate in the prophylactic treatment of migraine: a double-blind study versus 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 crossover study. *Neurology* 1994; 44: 647-651.
- Mathew N, Saper J, Silberstein S et al. Migraine prophylaxis with divalproex. *Arch Neurol* 1995; 52: 281-286.
- Izquierdo JA, Sánchez Megallo- Díaz MJ, Higes Paseualt F, Vázquez Miralles DM. Migraña. Estatus migrañosos. Variantes Migrañosos. *Medicine* 2003; b (93): 5021-5032.

II. Medicamentos complementarios utilizados durante los episodios de migraña

La presencia de episodios de cefalea durante la terapia profiláctica ha determinado el uso de medicamentos sintomáticos, mejorando las molestias agudas. Los fármacos utilizados fueron la ergotamina, derivados de los triptanes y antiinflamatorios no esteroideos (Cuadro N° 3). Cabe mencionar que este estudio fue realizado en un hospital de Seguridad Social y los fármacos prescritos se ciñen a un petitorio farmacológico. La cantidad y frecuencia del uso de éstos sintomáticos fueron también menor en comparación a lo utilizado antes de iniciar el tratamiento.

III. Efectos adversos del ácido valproico

El medicamento fue bien tolerado. Los efectos adversos reportados fueron pocos y leves que no ameritó suspender la medicación (Cuadro N° 4). Iguales hallazgos fueron reportados por otros autores^(12, 13, 14, 15, 16, 17). Kaniecki⁽⁴⁾ reportó el retiro del 11% de su casuística por presentar náuseas, fatiga marcada y caída de pelo; mencionando que la dosis utilizada fue de 1500 mg al día.

Conclusiones y recomendaciones

- Los pacientes migrañosos presentaron buena respuesta al uso del ácido valproico como tratamiento preventivo.
- Los efectos adversos al uso del ácido valproico fueron leves y no requirieron la suspensión del fármaco.

Los hallazgos de este estudio sugieren que este fármaco puede ser útil como tratamiento preventivo en la migraña, confirmando lo reportado por otros autores; sin embargo deben efectuarse ensayos controlados con placebo con un mayor número de pacientes para establecer adecuadamente el lugar que ocuparía este fármaco en el tratamiento profiláctico de la migraña.