Revista Mexicana de Neurociencias
Noviembre-Diciembre, 2008; 9(6): 475-479

Ensayo controlado por sorteo, cruzado, para evaluar la eficacia y seguridad de amitriptilina contra topiramato en la prevención de la migraña

Cázares Miriam,* Leal Raúl,** Cardiel Mario,* Ibarra Octavio,* García Marcela***

RESUMEN

Introducción: En la fisiopatología de la migraña se ha aceptado cada vez más la hiperexcitabilidad del SNC, es por ello que el tratamiento profiláctico con anticonvulsivos se ha indicado para mejorar calidad de vida. **Objetivo:** Comparar la eficacia y seguridad de amitriptilina contra el topiramato en la profilaxis de la migraña mediante evaluación clínica y conocer así los costos y beneficios de ambos fármacos. **Material y métodos:** Estudio prospectivo, comparativo, cruzado, experimental y aleatorizado. Se incluyeron pacientes de la Consulta Externa de Neurología con diagnóstico establecido de migraña de acuerdo con los criterios y clasificación de la Internacional Headache Society 2005 (IHS). **Resultados:** Se incluyeron 20 pacientes, de los cuales dos eran hombres. Se asignaron por sorteo inicialmente ocho a amitriptilina y 12 a topiramato). La frecuencia e intensidad de los ataques disminuyeron desde el inicio, sin diferencia en eficacia entre ambos; al iniciar el segundo periodo se observó un efecto piso-techo. Todos los pacientes con topiramato presentaron parestesias, efecto relevante en la decisión de suspensión de tratamiento. **Conclusiones:** Tanto amitriptilina como topiramato son fármacos efectivos para el tratamiento preventivo de la migraña; La amitriptilina fue preferida por los pacientes (costo-beneficio) por su seguridad, efecto a más largo plazo y menor costo.
No existieron conflictos de interés, ya que los pacientes compraron su medicamento.
Palabras clave: migraña, amitriptilina, topiramato, parestesias.

Essay controlled by drawing, crossed, to evaluate the efficiency and safety of amitriptyline against topiramate in the prevention of the migraine

ABSTRACT

Introduction: *In the pathophysiology of migraine has been increasingly accepted hiperexcitability the CNS, which is why prophylactic treatment with anticonvulsants has indicated to improve quality of life.* ***Objectives:*** *To compare the efficacy and safety of Amitriptyline against Topiramate in migraine prophylaxis through clinical evaluation and know well the costs and benefits of both drugs.* ***Material and methods:*** *Prospective studies, comparative, cross, and randomized trial. We included ambulatory patients in the neurology service with established diagnosis of migraine according to the criteria and classification of the 2005 International Headache Society (IHS).* ***Results:*** *We included 20 patients, 2 of whom were men. It was initially allocated by lottery to 8 Amitriptyline and 12 to Topiramate. The frequency and intensity of attacks fell from the start, with no difference in effectiveness between the two, to start the second period saw a floor-ceiling effect. All patients presented with Topiramate paresthesias, significant effect on the decision to suspend treatment.* ***Conclusions:*** *Both Amitriptyline Topiramate as are drugs effective in the preventive treatment of migraine; Amitriptyline, was preferred by patients (cost-benefit), its security, longer-term effect and lower cost.There were not interest conflict because patients bought their own medicine.*
Key words: *Migraine, amitriptyline, topiramate, paresthesias.*

INTRODUCCIÓN

La migraña es una enfermedad neurológica frecuente, afecta a 12% de las mujeres y 4% de los varones con cefalalgia en México.[1] Puede producir discapacidad y pérdida de productividad, por lo que se coloca como un problema de salud pública.

Se define como un algia de episodios recurrentes, con disfunción neurológica. Es un fenómeno bien conocido de dolor de cabeza que puede ser pungitivo, hemicránea, acompañado de fotofobia, fonofobia, náusea y vómito dura entre cuatro y 72 horas.

El tratamiento preventivo debe ser considerado, si la migraña interfiere con la función diaria, si los medicamentos para el tratamiento agudo son insuficientemente efectivos o existe una contra indicción específica para tratamiento abortivo, la preferencia del paciente, costo a largo plazo y en caso de dos o más ataques agudos al mes.[2]

El tratamiento profiláctico se inició con la dosis más baja de tolerabilidad, se incrementó cada semana hasta obtener beneficio y evitar los efectos adversos. La eficacia se determinó como la disminución de intensidad y duración de los ataques o la frecuencia en 50%.[3,4] El beneficio clínico puede tardar de seis a ocho semanas.[5,6]

Después de un periodo de estabilización de seis a 12 meses, se consideró la descontinuación del tratamiento.[7,8]

* Hospital General Dr. Miguel Silva. Morelia, Michoacán.
** Departamento de Neurología y Medicina Interna del Hospital Dr. Miguel Silva. Morelia, Michoacán.
*** Hospital de la Mujer, Secretaría de Salud de Michoacán.

El propósito de este estudio es comparar la eficacia y seguridad mediante la evaluación clínica. Así como determinar el costo y beneficio de ambos fármacos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Desde octubre de 2006 hasta marzo de 2007 se incluyeron los pacientes diagnosticados con migraña de acuerdo con los criterios actuales de migraña de la IHC (International Headache Committee 2005),[9,10] que acudieron a la consulta de Neurología.

Los pacientes elegidos fueron aquellos que presentaban 2 o más ataques al mes, con migraña refractaria a tratamiento agudo, ataques esporádicos que tuvieran cefalea incapacitante; complicaciones o riesgo de complicaciones de la migraña, ni patologías que condicionaran patologías de carácter migrañoso. Se excluyeron a los que se conocían con susceptibilidad o intolerancia a efectos adversos de los fármacos profilácticos. Otras patologías o uso de fármacos que condicionan migraña. Pacientes que tomaran amitriptilina o topiramato un mes previo. Historia de nefrolitiasis, glaucoma, enfermedad hepática, cardiaca o hipertrofia prostática, embarazo conocido.

Se calculó el tamaño de la muestra con base en información descrita en la literatura sobre la eficacia de amitriptilina y topiramato en la profilaxis de la migraña. Se incluyeron 20 pacientes y mediante asignación aleatoria recibieron tratamiento: en una primera fase de 12 semanas se inicio dosis baja hasta obtener respuesta clínica o la aparición de signos de intolerancia: amitriptilina de 25 a 50 mg al día o topiramato desde 50 hasta 200 mg al día; posterior a un lavado de una semana, en una segunda fase se cambió el medicamento y lo recibieron por otras 12 semanas En estos periodos las crisis de dolor fueron controladas con ibuprofeno 600 mg.

Se realizó el análisis de la eficacia a través del registro de un diario y se llevaron a cabo evaluaciones clínicas cada cuatro semanas durante seis meses.

La eficacia se definió como disminuir la frecuencia de los ataques en 50% o más, intensidad y/o duración de los mismos.

Análisis estadístico

Descriptivo de los valores expresados en media y desviación estándar. Variables iniciales y finales expresadas en media, pruebas de χ^2 y t de Student; cálculo de delta, U de Mann-Whitney. Comparación intra e intergrupo con análisis antes y después de la intervención terapéutica en relación con la frecuencia e intensidad de crisis El nivel de significancia estadística se marcó en 0.05.

En un registro paralelo se indicó costo dosis y total de cada tratamiento, efectos secundarios y tolerabilidad para evaluar costo-efectividad y seguridad.

RESULTADOS

En la valoración inicial se reclutaron 26 pacientes, de los cuales seis no se incluyeron. De los 20 que se estudiaron dos fueron hombres.

La distribución inicial asignó ocho pacientes al grupo de amitriptilina y 12 al grupo de topiramato. El fármaco se asignó en la visita 0. Las características demográficas y clínicas para cada grupo no mostraron diferencias (Tabla 1). Las características de la migraña en ambos grupos no mostraron diferencias estadísticamente significativas. De los 20 pacientes, 50% tenían historia familiar positiva para migraña.

Las comorbilidades encontradas no mostraron diferencias estadísticamente significativas.

Para evaluar la eficacia en el primer ciclo de tratamiento se analizaron la frecuencia de ataques al mes y la intensidad de los ataques del cero al diez, tanto de la visita basal como de las tres primeras visitas mensuales.

Tabla 1
Características basales de pacientes en ambos grupos

Variable	*Amitriptilina n = 8*	*Topiramato n = 12*	*Valor de p*
Edad en años(x/DE/min-max)	*35.4/4.6/16-47*	*32.2/2.92/17-52*	*0.56*
Género (fem/masc)	*7/1*	*11/1*	*1,0*
Escolaridad en años (x/DE/min-max)	*9.5/2.1/0-17*	*11.6/1.4/2-17*	*0.42*
Evolución en años (x/DE/min-max)	*13/4.4/2-35*	*11.2/2.1/2-24*	*0.72*
Frecuencia de ataques por mes (x/DE/min-max)	*5.4/1.0/2-8*	*6.9/1.4/2-20*	*0.39*
Intensidad de ataques del 0 al 10 (x/DE/min-max)	*8.9/0.5/6-10*	*8.9/0.2/8-10*	*0.94*
Talla en metros (x/DE/min-max)	*1.6/0.0/1.4-1.7*	*1.6/0.0/1.5-1.7*	*0.48*
Peso en kg.(x/DE/min-max)	*59.3/4.2/45-79*	*64.3/3.0/48-78*	*0.35*
Índice de masa corporal (x/DE/min-max)	*24.0/1.6/17.8-30.9*	*24.7/32.0/20.9-32.0*	*0.74*

Tabla 2
Evaluación global del paciente en primer ciclo

Evaluación	*Visita 1*		*Visita 2*		*Visita 3*	
	AMT	*TPM*	*AMT*	*TPM*	*AMT*	*TPM*
Mala	*0*	*1*	*0*	*1*	*1*	*0*
Regular	*3*	*3*	*3*	*3*	*0*	*6*
Buena	*5*	*8*	*5*	*8*	*7*	*6*
Valor de P	*0.6*		*0.6*		*0.04*	

El grupo de amitriptilina inició con una frecuencia promedio de 5.4 con una DE de 2.9 (p = 0.4). Se observó que disminuyó la frecuencia de los ataques de migraña desde el primer mes y a lo largo de todo el primer ciclo de tratamiento con amitriptilina.

El grupo de topiramato inició con una frecuencia de 6.9 ataques al mes DE 4.9 (p = 0.4) se encontró diferencia estadísticamente significativas en las visitas 2 y 3, con una p = 0.001 y 0.003 (Figura 1).

Dentro del análisis de eficacia del primer ciclo se incluyó la discapacidad de los ataques de migraña, no hubo diferencias significativas entre ambos profilácticos. Otro punto en el análisis de eficacia fue la evaluación global del paciente con respecto a cada fármaco en las visitas, con diferencia estadísticamente significativa al final del primer ciclo del estudio (p = 0.04) a favor de amitriptilina (Tabla 2).

La intensidad de los ataques de migraña con la que iniciaron en el grupo de amitriptilina fue de 8.9, hubo diferencias estadísticamente significativas en todas las visitas, tal y como se observa en la figura 2.

En el segundo ciclo los pacientes que habían tomado topiramato iniciaron con un promedio de frecuencia de crisis de 2.2 por mes. Para la quinta visita la frecuencia disminuyó a 1.7 con DE 1.7 (p = 0.8). En la visita 6, la frecuencia disminuyó hasta 0.7 con DE 1.0 (p = 0.3). (Figura 3).

El grupo de que había tomado amitriptilina inició con una frecuencia de 1.4 ataques al mes con DE 3.5 (p = 0.5); en la visita 5 la frecuencia fue de 1.4 con DE 2.7 (p = 0.8) y en la sexta visita fue de 1.6 con DE 2.7 (p = 0.4). La frecuencia de los ataques no disminuyó al menos 50% en ninguna visita de este ciclo con topiramato.

La intensidad de los ataques de migraña con la que inició el grupo de amitriptilina en el segundo ciclo fue de 5.7 con DE 3.8 (p = 0.008). En la quinta visita disminuyó a 3.6 con DE 3.1 (p = 0.6). En la visita 6, la intensidad disminuyó a 2.4 con DE 3.8 (p = 0.8). (Tabla 3).

El grupo de topiramato inició con una intensidad de 1.2 con DE 2.5 (p = 0.006), en la visita 5 aumentó a 2.7 con DE 4.1 (p = 0.6), para la visita 6 fue de 2.1 con DE (p = 0.8).

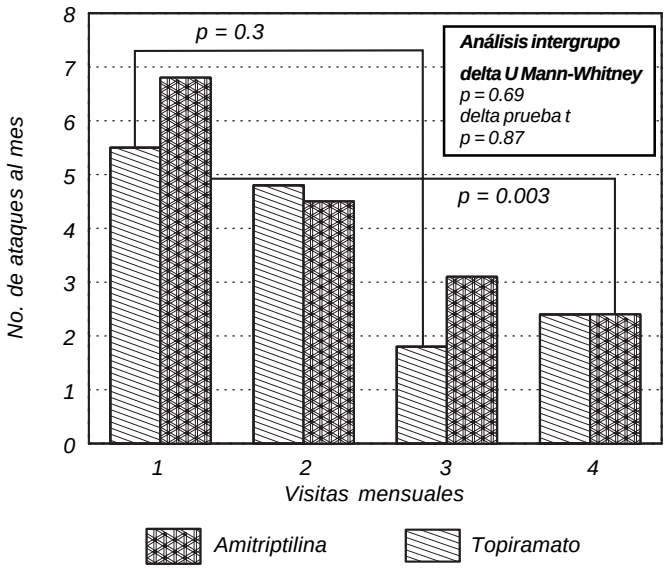

Figura 1. Frecuencia de ataques en primer ciclo de tratamiento.

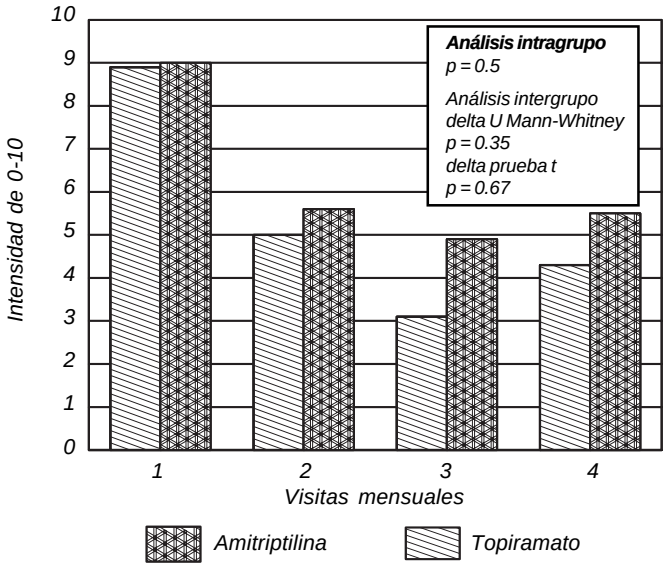

Figura 2. Intensidad de ataques en primer ciclo de tratamiento.

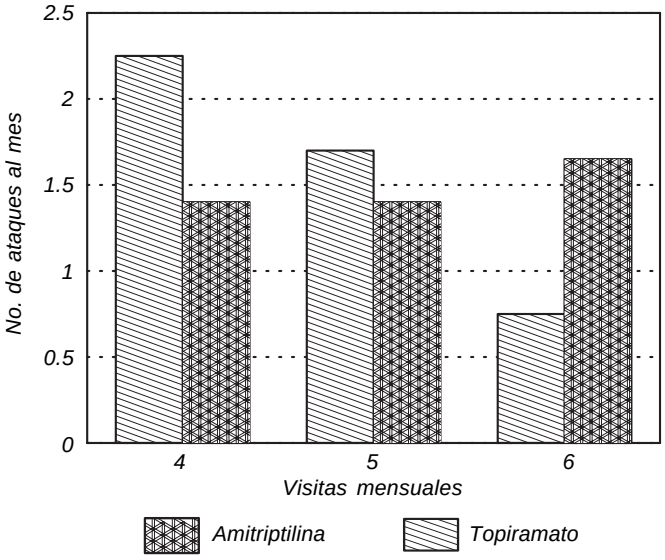

Figura 3. Frecuencia de ataques en segundo ciclo de tratamiento.

Tabla 3
Efectos secundarios

Efecto	*Amitriptilina n = 20*	*Topiramato n = 20*	*Valor de p*
Sequedad de boca	*5/25%*	*0*	*0.2*
Constipación	*7/35%*	*1/5%*	*0.06*
Parestesias	*0*	*20/100%**	*0.002*
Somnolencia	*2/20%*	*0*	*0.4*
Disminución del libido	*1/5%*	*0*	*1.0*
Mareo	*0*	*1/5%*	*1.0*

** Cuatro pacientes abandonaron el tratamiento por este efecto .*

Dentro del análisis de eficacia del segundo ciclo se incluyó la discapacidad de los ataques de migraña. La evaluación global del paciente en este segundo ciclo no mostró diferencia significativa.

Para el análisis de seguridad se evaluó la toxicidad de los fármacos con la presencia de efectos secundarios. En la tabla 3 se enlistan los efectos secundarios, a lo largo del estudio hubo diferencia estadísticamente significativa para parestesias con topiramato, cuatro pacientes abandonaron el tratamiento por este efecto.

El análisis de costo-efectividad reportó balance a favor de amitriptilina hasta en cinco veces mejor.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio se encontró disminución en la frecuencia e intensidad de los ataques de migraña en más de 50% con el uso tanto de amitriptilina como de topiramato. Aunque el diseño de este estudio se planteó como estudio cruzado, los datos encontrados al finalizar el primer ciclo de tratamiento invalidan el diseño, ya que la intensidad con la que inician el segundo ciclo no fue comparable con la que iniciaron el primer ciclo. Lo anterior habla a favor del efecto a largo plazo que confiere amitriptilina después de un periodo de lavado.

La evaluación global del paciente permitió demostrar sobretodo en el primer ciclo de tratamiento que para el paciente fue mejor amitriptilina. En cuanto a la seguridad, se encontraron efectos secundarios con ambos fármacos desde el primer ciclo de tratamiento; sin embargo, con topiramato todos los pacientes tuvieron parestesias.

Cabe destacar que en nuestro estudio una ventaja fue el uso del mismo medicamento abortivo (ibuprofeno) para todos los pacientes en ataque agudo de migraña sin que existiera la necesidad de otro analgésico de rescate.

CONCLUSIONES

Tanto la amitriptilina como topiramato son fármacos efectivos en el tratamiento preventivo de la migraña. La amitriptilina es más segura, tiene un mejor costo-efectividad en pacientes en quien está indicado su uso.

REFERENCIAS

1. *Santos-Zambrano JA, Rodríguez LI, Salinas ER. Estudio multicéntrico abierto para evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento profiláctico de migraña con topiramato. Rev Mex Neuroci 2005; 6(1): 38.*
2. *Cady R, Schreiber C, Farmer K, et al. Primary headaches: a convergence hypothesis. Headache 2002; 42: 204-16.*
3. *Couch J, Taylor K, Hilliard B. Migraine in the primary care population: prevalence, severity, and disability. Headache 2003; 43: 570-1.*
4. *Lipton RB, Diamond S, Reed M, et al. Migraine diagnosis and treatment: results from the American Migraine Study II. Headache 2001; 41: 638-45.*
5. *Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ. Headache for the primary care physician. Oxford, England: ISIS Medical Media Ltd; 2000, p. 40.*
6. *Kelman L. The premonitory symptoms (prodrome): a tertiary care study of 893 migraineurs. Headache 2004; 44: 865-72.*
7. *Silberstein SD. Preventive treatment of migraine: an overview. Cephalalgia 1997; 17: 67-72.*
8. *Giffin NJ, Ruggiero L, Lipton RB, et al. Premonitory symptoms in migraine: an electronic diary study. Neurology 2003; 60: 935-40.*
9. *Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ. Headache in Clinical Practice. 2nd. Ed. New York: Martin Dunitz; 2002.*
10. *Headache Classification Committé of the International Headache Society. Classification and diagnostic for headache disorders, cranials neuralgias and facial pain. Cephalalgia 2004; 24(Suppl. 1); 1-160.*
11. *Storey JR, Calder CS, Potter DL. Role of topiramate for refractory migraine prophylaxis: a retrospective pilot study. Ann Neurol 1999; 46: 495.*
12. *Silberstein SD. Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2000; 55(6): 754-62.*
13. *Raskin NH. Headache. 2nd. Ed. New York: Churchill Livingstone; 1988.*
14. *Tronvik E, Stovner LJ, Helde G, et al. Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker: a randomized, placebo controlled, cross over study. JAMA 2003; 289: 65-9.*

15. *Ozyalcin SN, Talu GK, Kiziltan E, et al. The efficacy and safety of venlafaxine in prophylaxis of migraine. Headache 2005; 45: 144-52.*
16. *Couch JR, Ziegler DK. Amitryptiline in the prophylaxis of migraine. Neurology 1976; 26(2): 121-7.*
17. *Mathew NT, Hulihan JF, Rothrock JF. Anticonvulsants in migraine prophylaxis. Neurology 2003; 60(Suppl. 2): S45-S49.*
18. *Brandes JL, Saper JR, Diamond M, et al. Topiramate for migraine prevention a randomized controlled trial. JAMA 2004; 291: 965-73.*
19. *Storey JR, Calder CS, Potter DL. Role of topiramate for refractory migraine prophylaxis: a retrospective pilot study. Ann Neurol 1999; 46: 495.*
20. *Shuiab A, Ahmed F, Muratoglu M, Kochanski P. Topiramate in migraine prophylaxis: a pilot study. Cephalalgia 1999; 19: 379-80.*
21. *Storey JR, Calder CS, Potter DL. Potential role of topiramate (TPM) in the treatment of intractable daily headache: a retrospective pilot study. Neurology 1999; 52(Suppl. 1): A21.*
22. *Potter DL, Hart DE, Calder CS, Storey JR. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel study to determine the efficacy of topiramate in the prophylactic treatment of migraine. Neurology 2000; 54(Suppl. 2): A15.*
23. *Edwards KR, Glantz MJ, Norton JA, Cross N. Prophylactic treatment of episodic migraine with topiramate: a double-blind, placebo-controlled trial in 30 patients. Cephalalgia 2000; 20: 316.*
24. *Wheeler SD, Carrazana EJ. Topiramate-treated cluster headache. Neurology 1999; 53: 234-6.*
25. *Weder-Cisneros ND, Téllez-Zenteno JF, Cardiel MH, Guibert-Toledano M, Cabiedes J, Velásquez-Paz AL, García-Ramos G, Cantú C. Prevalence and factors associated with headache in patients with systemic lupus erythematosus. Cephalalgia 2004; 24: 1031-44.*
26. *Ducros A, Joutel A, Vahedi K, et al. Mapping of a second locus for familial hemiplegic migraine to 1q21-q23 and evidence of further heterogeneity. Ann Neurol 1997; 42: 885-90.*
27. *Krusz JC, Scott V. Topiramate in the treatment of chronic migraine and other headaches. Headache 1999; 39: 363.*
28. *Silbertein S. Shared mechanims and comorbidities in neurologic and psychiatric disorders. Headache 2001: (Suppl.): S11-S17.*
29. *Morillo L, Alarcon F. Clinical, characteristics and patterns, of medication use of migraneus in Latin America from 12 cities in 6 countries. Headache 2005; 45: 118-26.*
30. *Silbersein MD, Freitag DO. Preventive treatment of migraine. Neurology 2003: 60(Suppl. 2): S38-S44.*
31. *Gracia NM, Latorre JAM. Topiramato o Flunarizina en el tratamiento preventivo de la migraña: estudio comparativo de dos series de casos. Rev Neurol 2005; 41(12): 705.*
32. *Rodríguez LI, Hernández SJ, Sánchez AM. Ensayo clínico controlado para evaluar la eficacia del topiramato contra amitriptilina en el tratamiento profiláctico de la migraña. Rev Mex Neuroci 2006; 7(5): 467.*

Correspondencia: Dr. Raúl Leal
Hospital General "Dr. Miguel Silva" Morelia, Michoacán.
Correo electrónico: raull61@hotmail.com, omibarra@hotmail.com.