

Actualidades en la Prevención de la Migraña.

Dr. Luis Ernesto Gonzalez Sanchez
NEUROLOGO - NEUROFISIOLOGO

Fisiopatología de la migraña

Implementando la fisiopatología al tratamiento

- En casos de manejo de episodios de migraña, el énfasis se había concentrado en la terapia contra el ataque agudo.
- Los avances recientes en fisiopatología han transformado el concepto que define la migraña:
 - La migraña es un **Trastorno del Sistema Nervioso Central**.
 - Predisposición genética.
- Lo cual ha sentado las bases para la optimización del tratamiento:
 - El tratamiento de la migraña vista como un trastorno.
 - Énfasis en la prevención del ataque agudo.

Genética (Historia Familiar en >50%):

ADN mitocondrial

Canal de Calcio

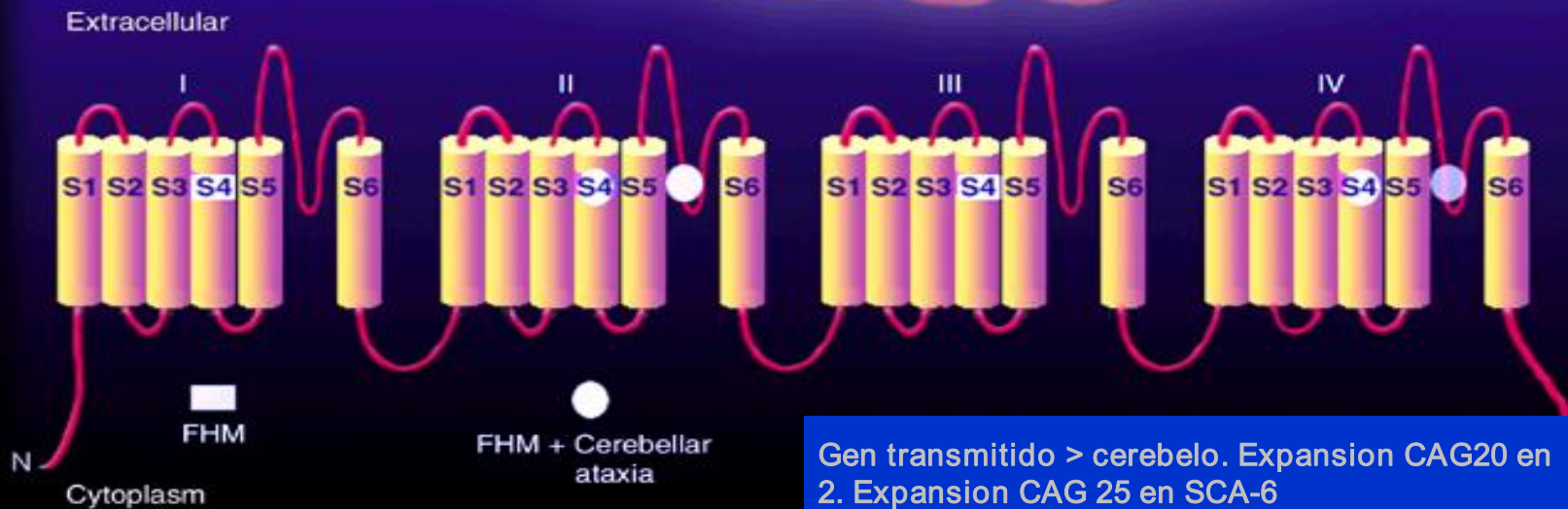
Cromosoma 19p13: migraña hemipléjica familiar

Cromosoma 1

Cromosoma X, DRD2

Gen Sub unidad 1A del canal de calcio
(CACNA1A) Ophoff, 1996

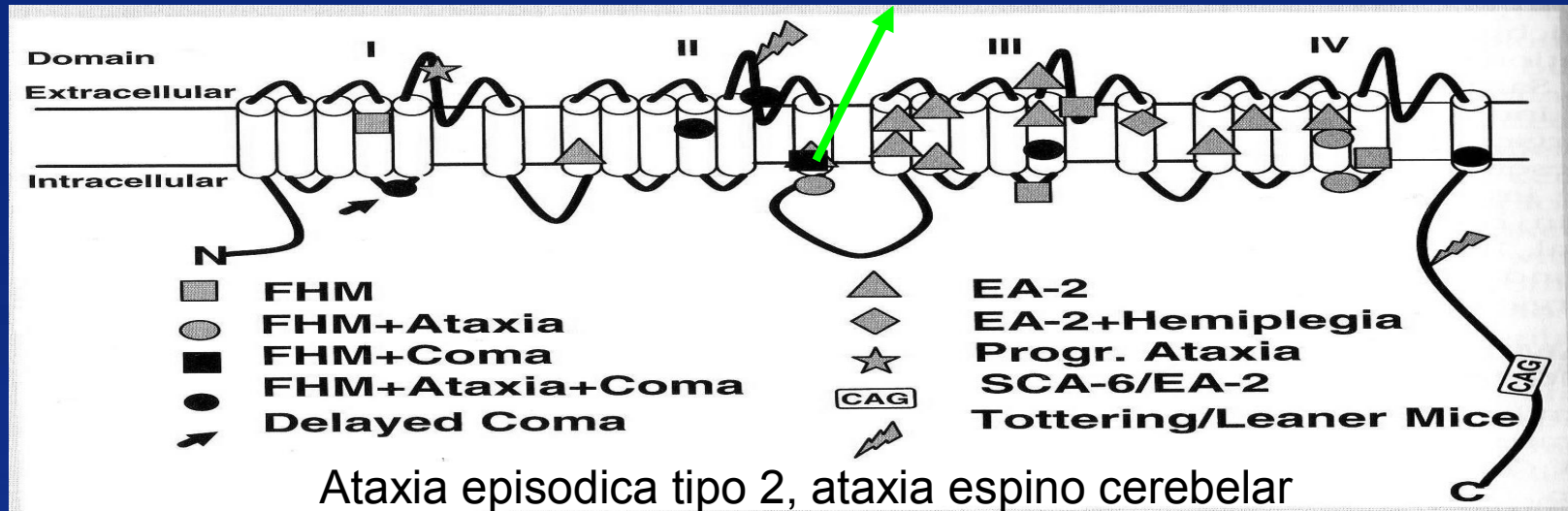
CHROMOSOME 19



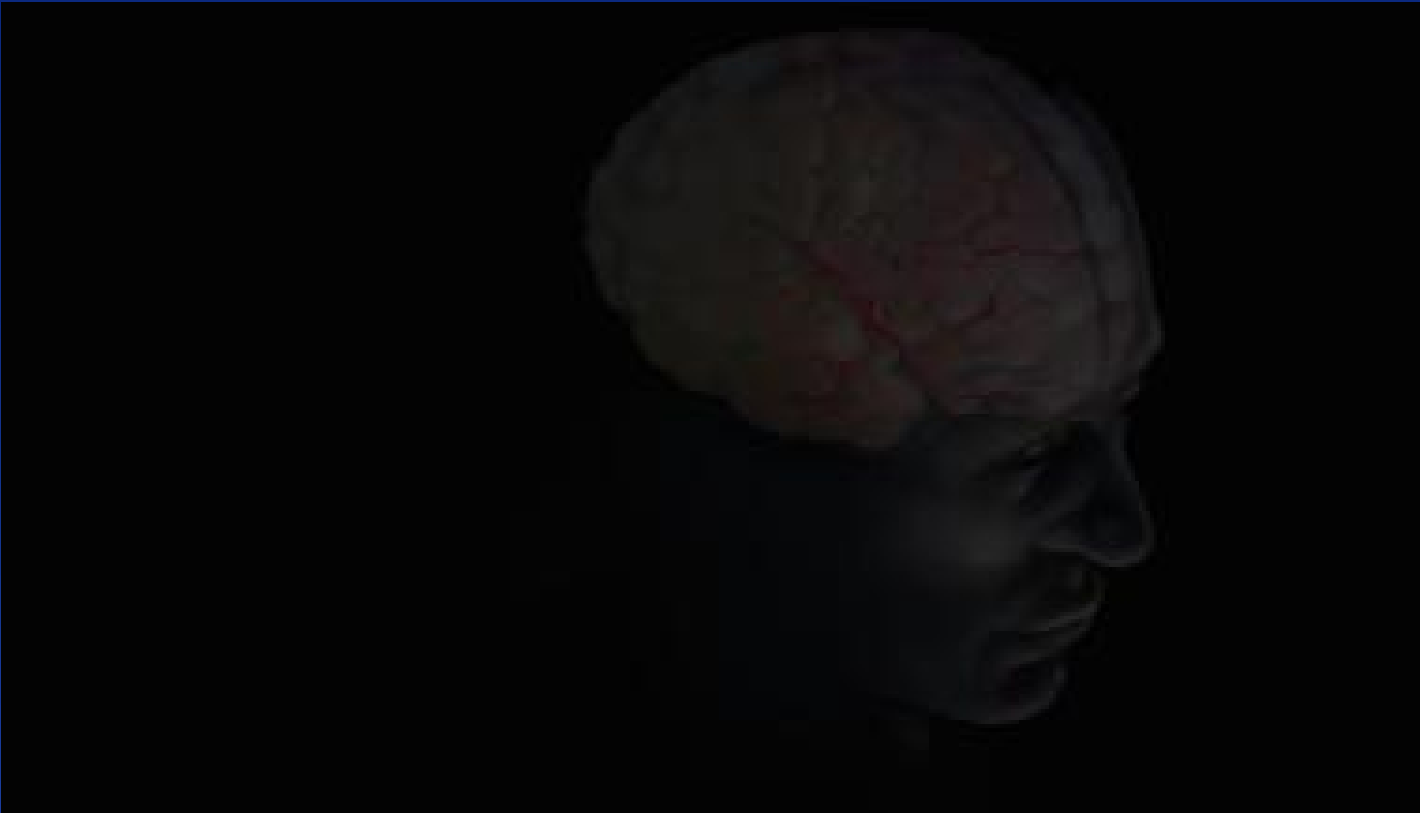
Gen transmitido > cerebello. Expansion CAG20 en EA-2. Expansion CAG 25 en SCA-6

Migraña y Herencia

Montagna, 2000 mutacion T666M en CACNA1A



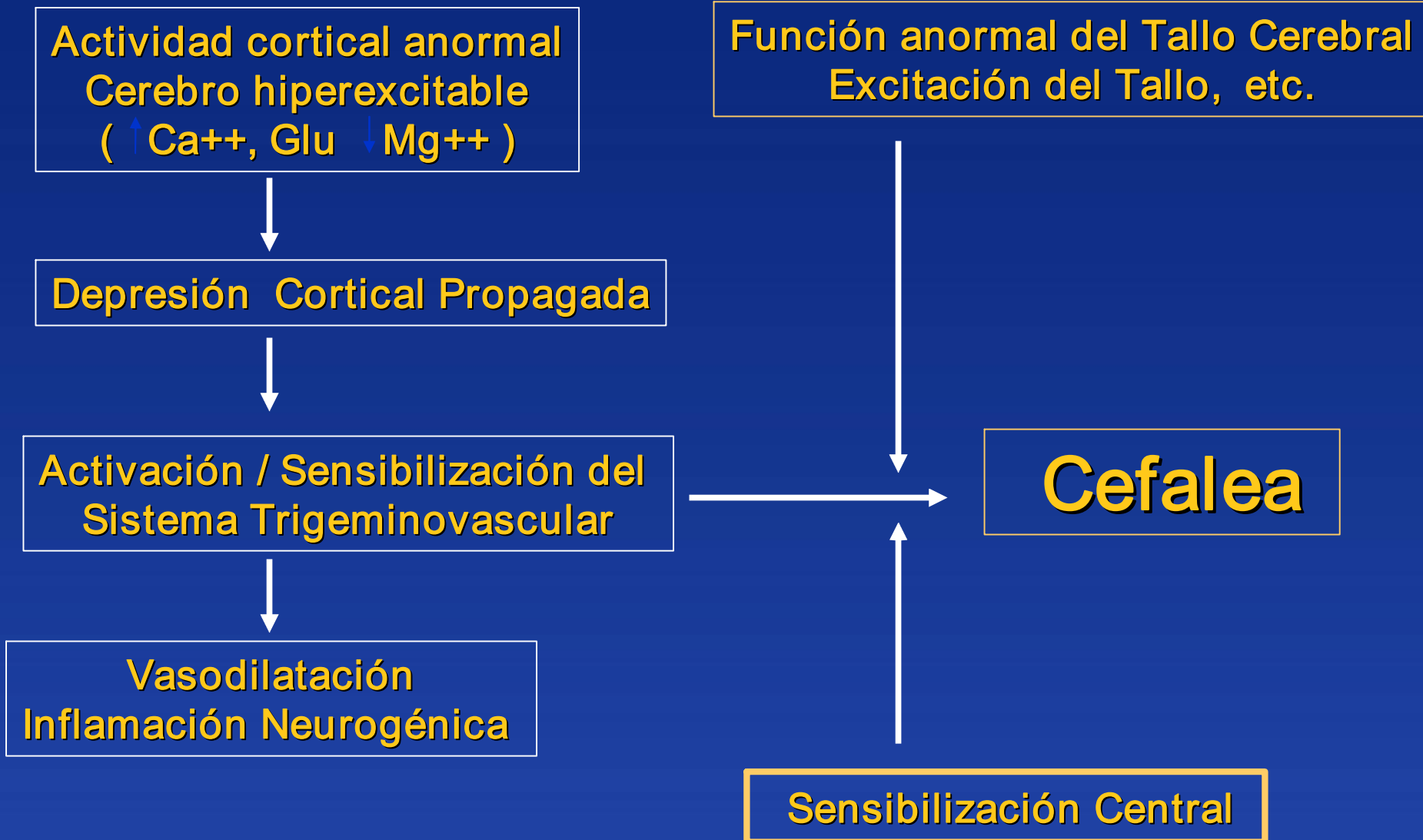
- Riezo elevado en descendientes de 1er grado
- Elevada concordancia en gemelos monocigotos
- Clara forma autosomica dominante en FHM
- Migraña y CADASIL, MELAS y temblor esencial
- Analisis de hermanos compromiso de Locus en FHM p19
- Locus en migraña con y sin aura
- Relacion con familias con MA / MSA y del locus de FHM19p13 y el cromosoma X, gen del receptor dopamina D2 (DRD2), repeat CAG

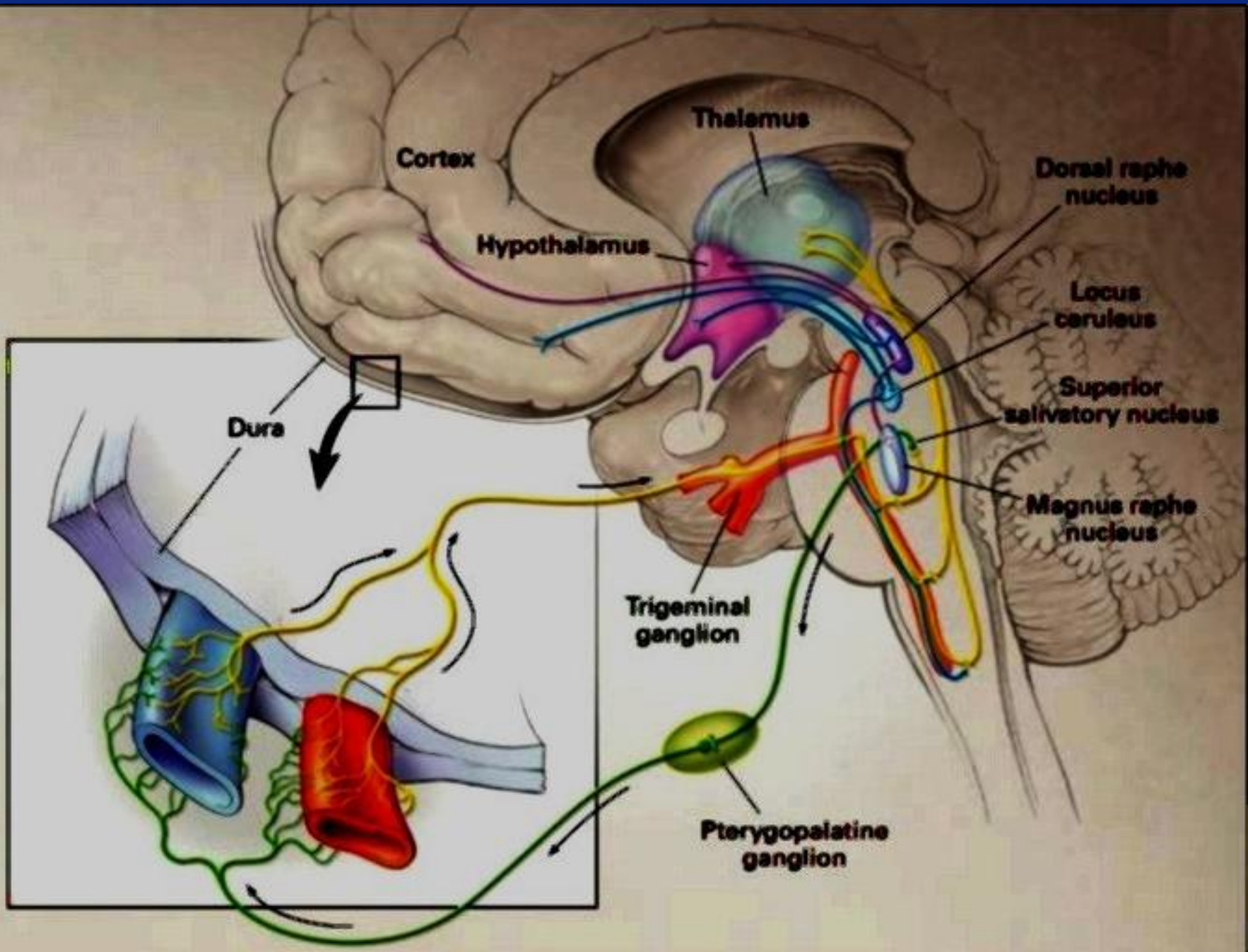


Fisiopatología:

- **Vascular** (explica en parte el dolor):
 - Inflamación aséptica: histamina, bradicinina, óxido nítrico, sustancia P.
 - Vasodilatación extracraneal: edema facial
- **Neurogénica** (explica aura y dolor):
 - Trigémino (ganglio Gasser) *sensibilización periférica*
 - Central: núcleo caudal del trigémino, locus coeruleus, tálamo, corteza cerebral
 - *Sensibilización Central = Alodinia Cutánea*
 - *Depresión Cortical Propagada = Aura*

Fisiopatología:





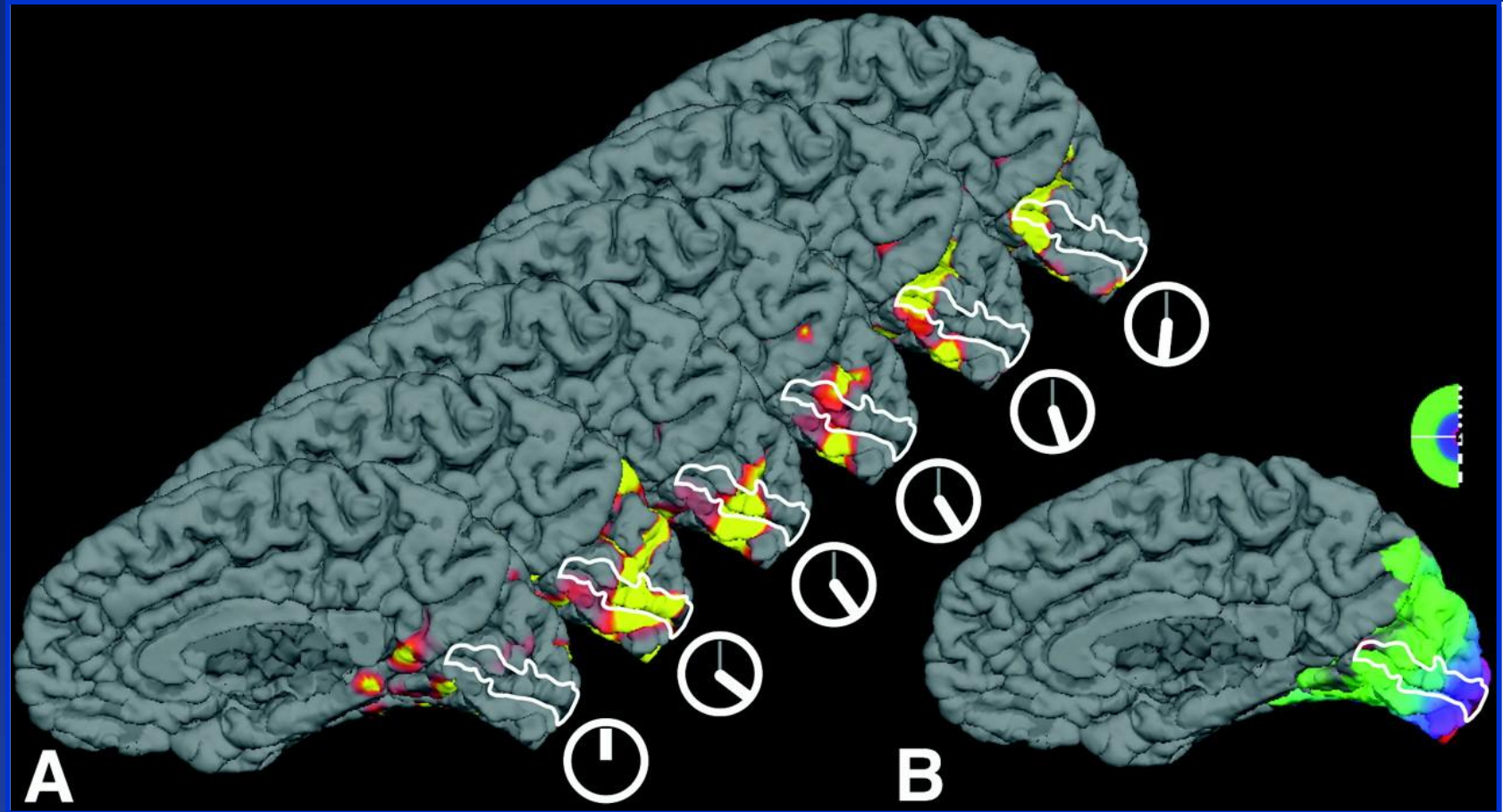
Depresión Cortical Propagada

- La *DCP* inicia en el lóbulo occipital y se extiende frontalmente
 - Aumenta el K^+ , el H^+ y el glutamato extracelular
 - Aumenta el Ca^{++} y el Na^+ intracelular
- Previo a la *DCP* se presenta una hiperemia y posterior a la *DCP*, el flujo cerebral cortical disminuye en un 20% a 30% por 2 a 6 horas
- Esta progresión ventral de la *DCP* puede causar una inflamación neurogénica y una sensibilización sensitivo-dolorosa de las fibras. INICIO DEL DOLOR

Lauritzen M. In: Olesen et al, eds. *The Headaches*. 2nd ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2000:189-94. Olesen J, Goadsby PJ. In: Olesen et al, eds. *The Headaches*. 2nd ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2000:331-36.

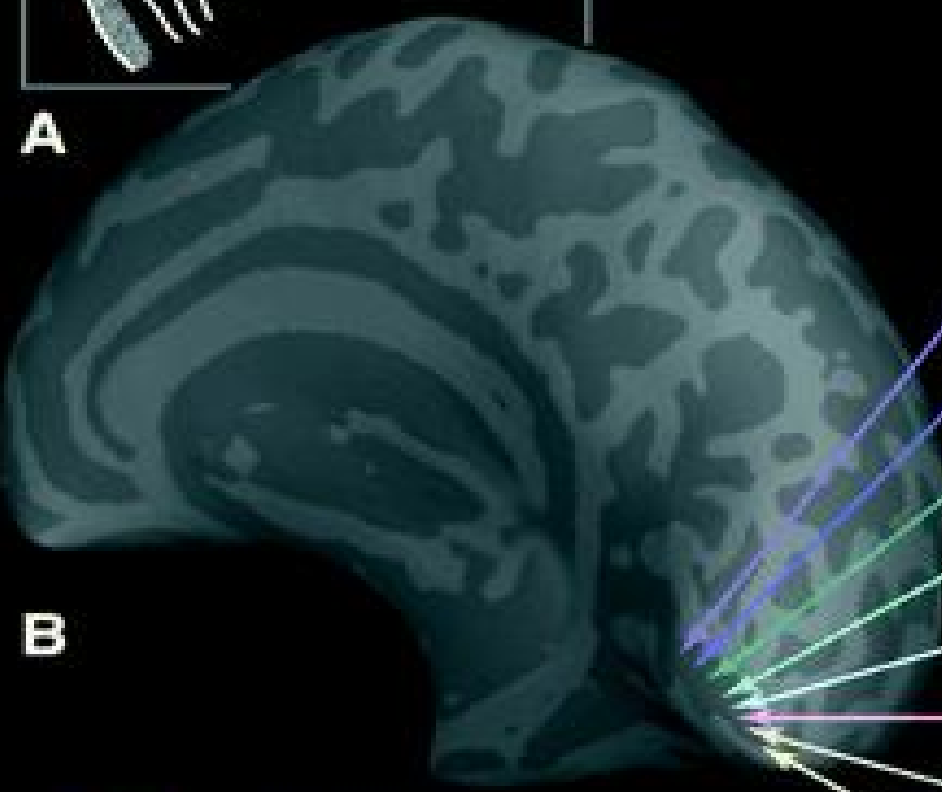
Fisiopatología de la migraña

Imagen de una depresión cortical propagada (DCP)

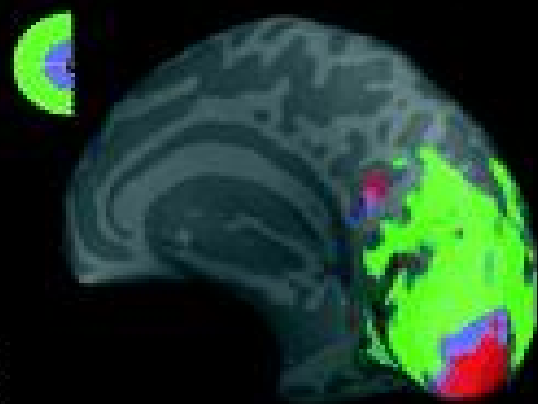




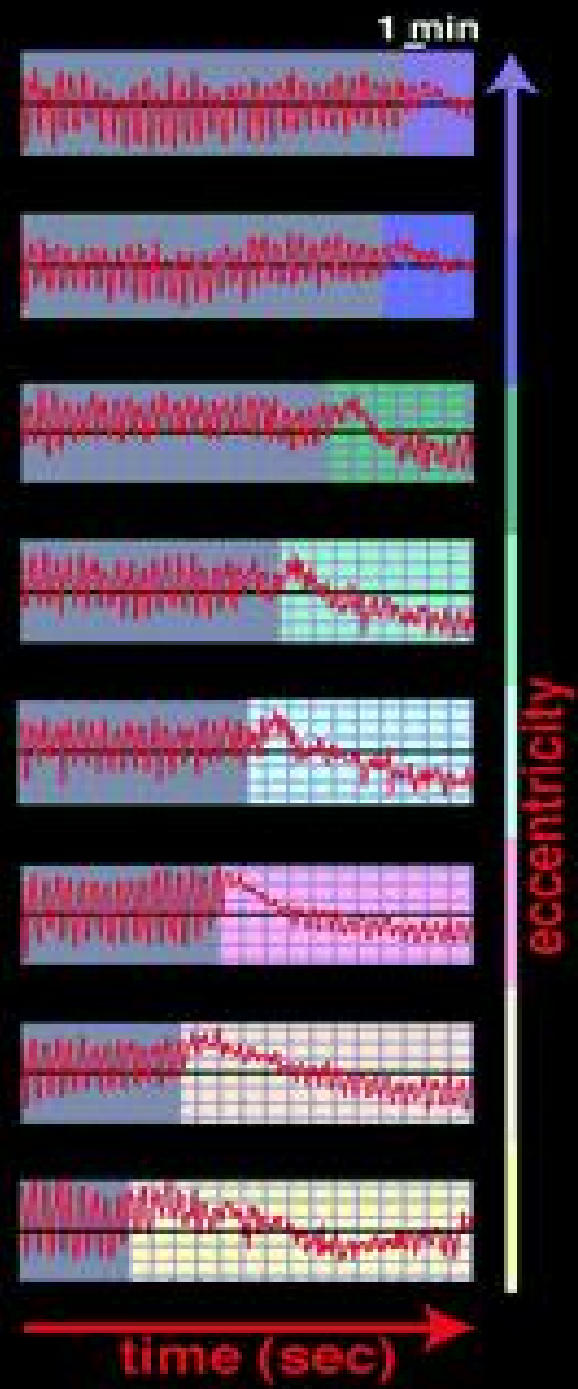
A

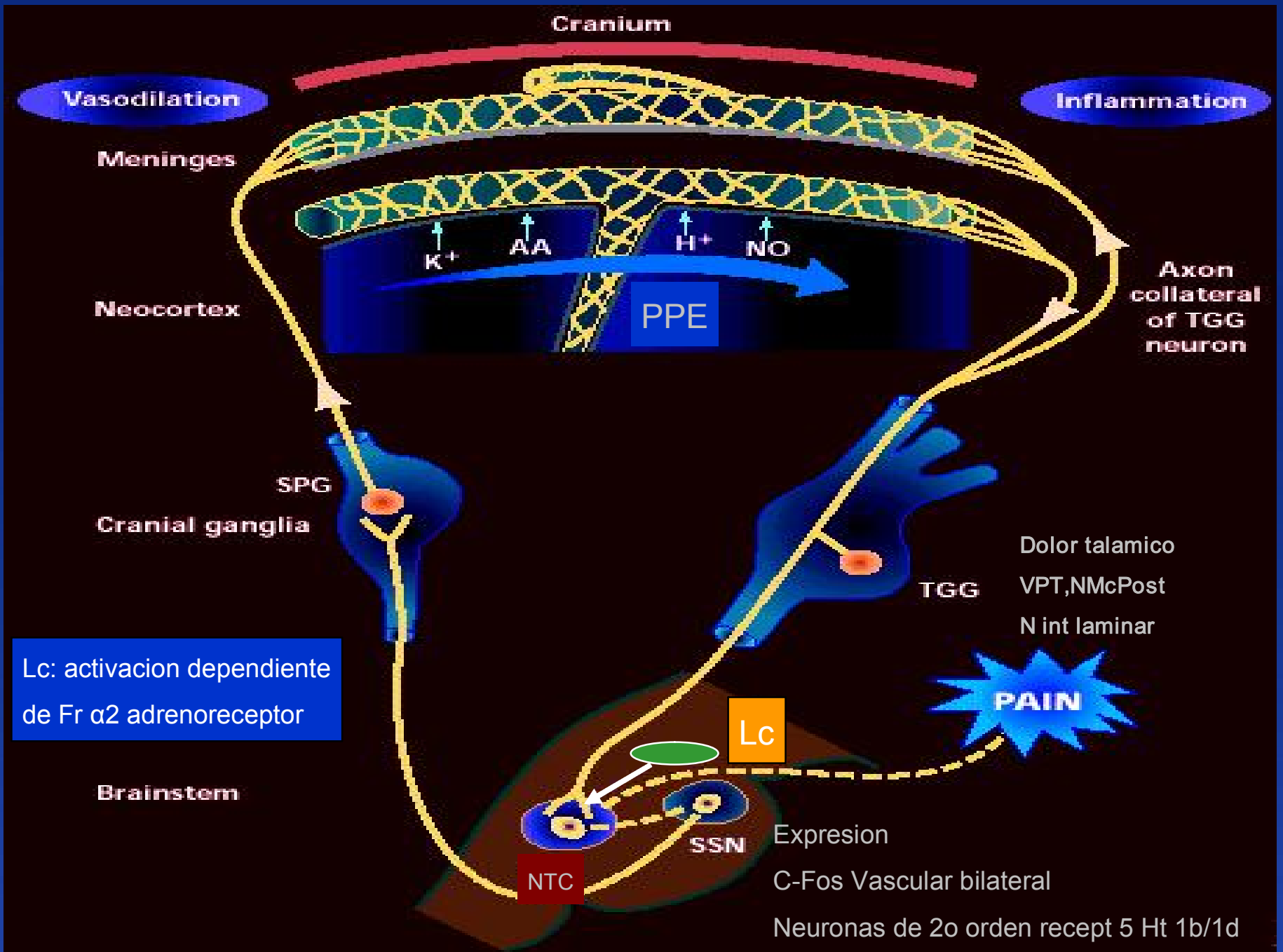


B



C





Hiperexcitabilidad Neuronal en Migraña:

- La hiperexcitabilidad neuronal predispone a los individuos a sufrir migraña
- La hiperexcitabilidad neuronal puede ser multifactorial
 - Alteración en los canales de calcio que favorece la liberación del neurotransmisor presináptico
 - Alteración en el metabolismo del glutamato
 - Deficiencia de magnesio sistémico y cerebral
- La migraña puede prevenirse al reducir la hiperexcitabilidad neuronal
 - Inhibición de los neurotransmisores excitatorios (canales de Na⁺)
 - Potencializar los neurotransmisores inhibitorios (GABA)
- Welch, et al. *Neurol Clin*, 1990;8:817-28; Aurora SK, Wekcg KMA, *Curr Opin Neurol* 1998; 11:205-9; Cutrer, et al. *Cephalalgia*, 1997;17:93-100

Migraña: Un Trastorno Neurovascular:

- La patogenia de la migraña es neurogénica
- La hiperexcitabilidad del SNC confiere susceptibilidad a los ataques de migraña
- La reducción regional del flujo sanguíneo cerebral es un epifenómeno.
- La depresión cortical propagada (*DCP*), es un fenómeno neuronal primario
- El sistema trigémino-vascular esta involucrado en la producción del dolor en la migraña

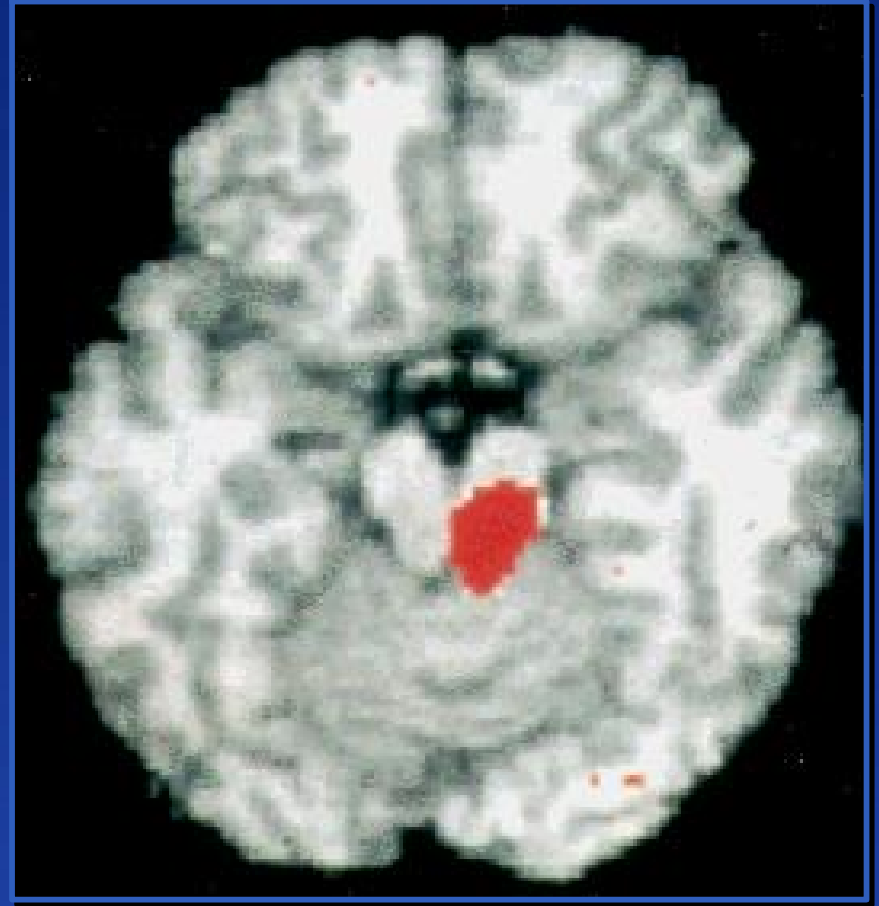
Aurora SK, Welch KMA. *Curr Opin Neurol*, 1998; 11:205-209;
Aurora SK, welch KMA, *Curr Opin Neurol*, 2000; 13:273-78.

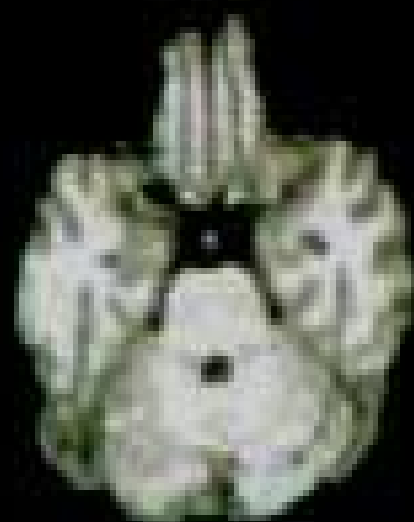
El papel del tallo cerebral en la migraña

El núcleo aminérgico del tallo cerebral puede modificar el proceso de dolor trigeminal.

El PET demuestra activación del tallo cerebral en ataques espontáneos de migraña, ésta persiste aún después del tratamiento exitoso de la cefalea

Tallo cerebral: ¿generador o modulador?





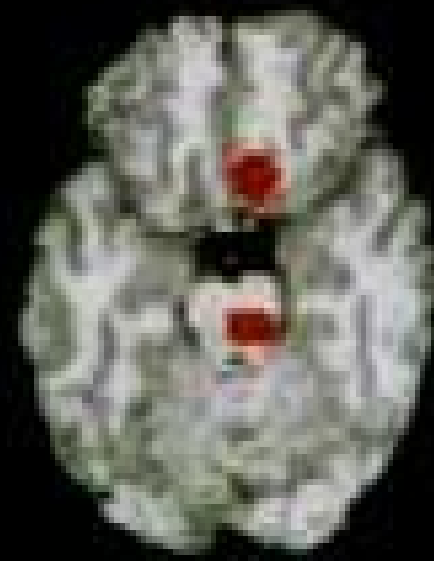
-25 mm



-23 mm



-20 mm



-18 mm



-16 mm



-14 mm



-11 mm

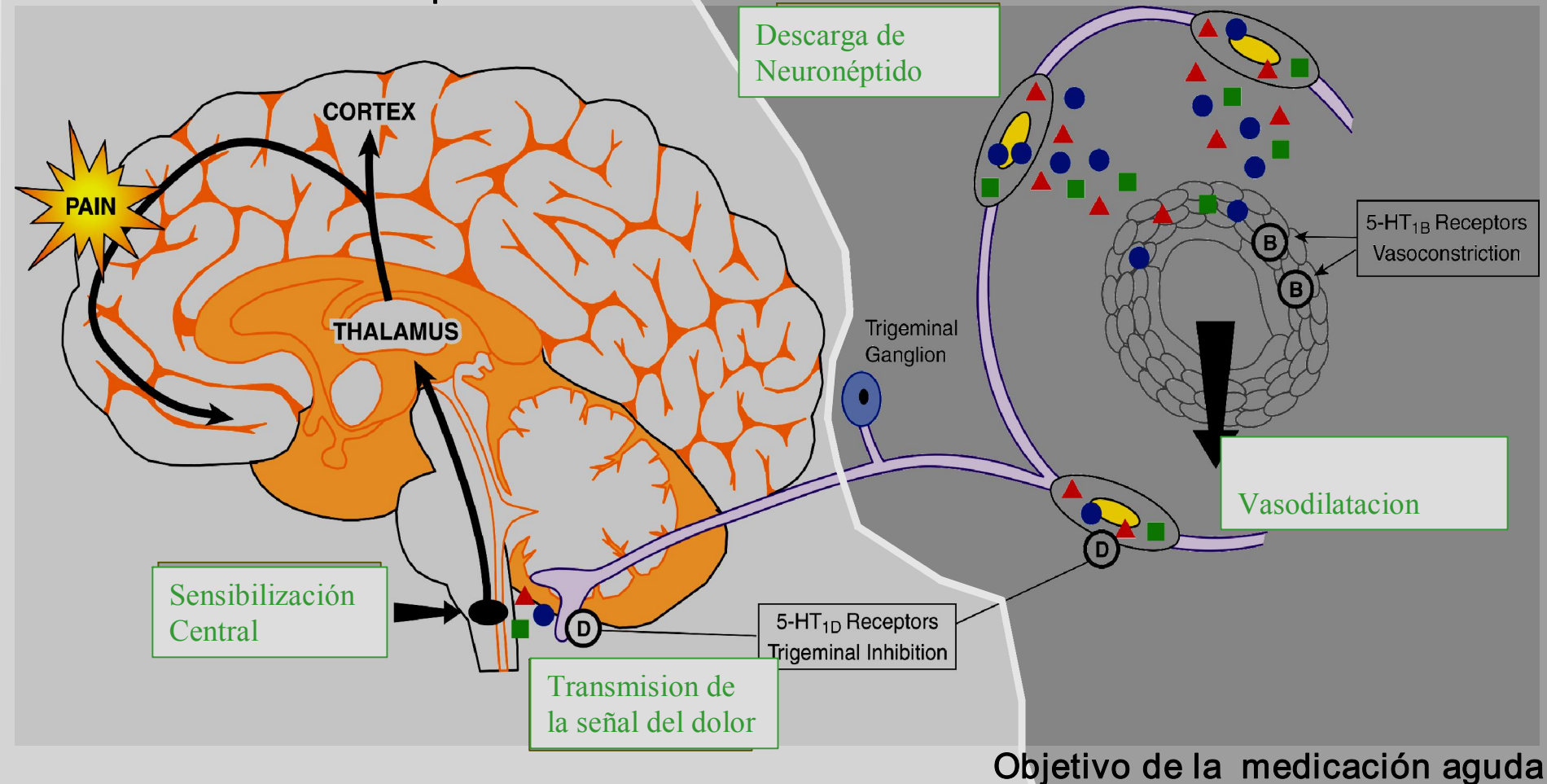


-9 mm

Fisiopatología de la migraña

Teoría Trigeminovascular

Blanco del medicamento preventivo

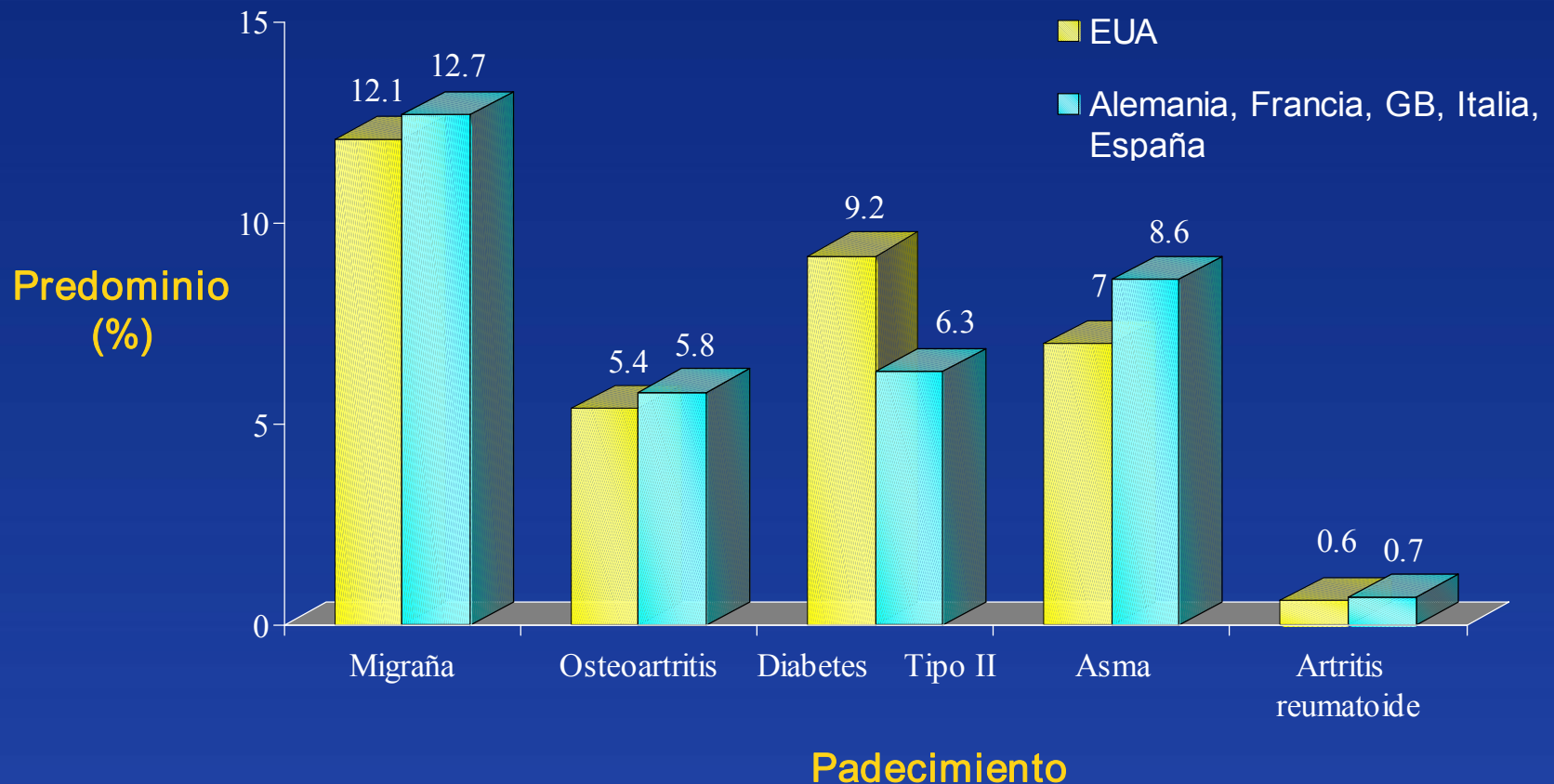


Fundamentos de la prevención

Fundamentos de la prevención

Epidemiología de la migraña

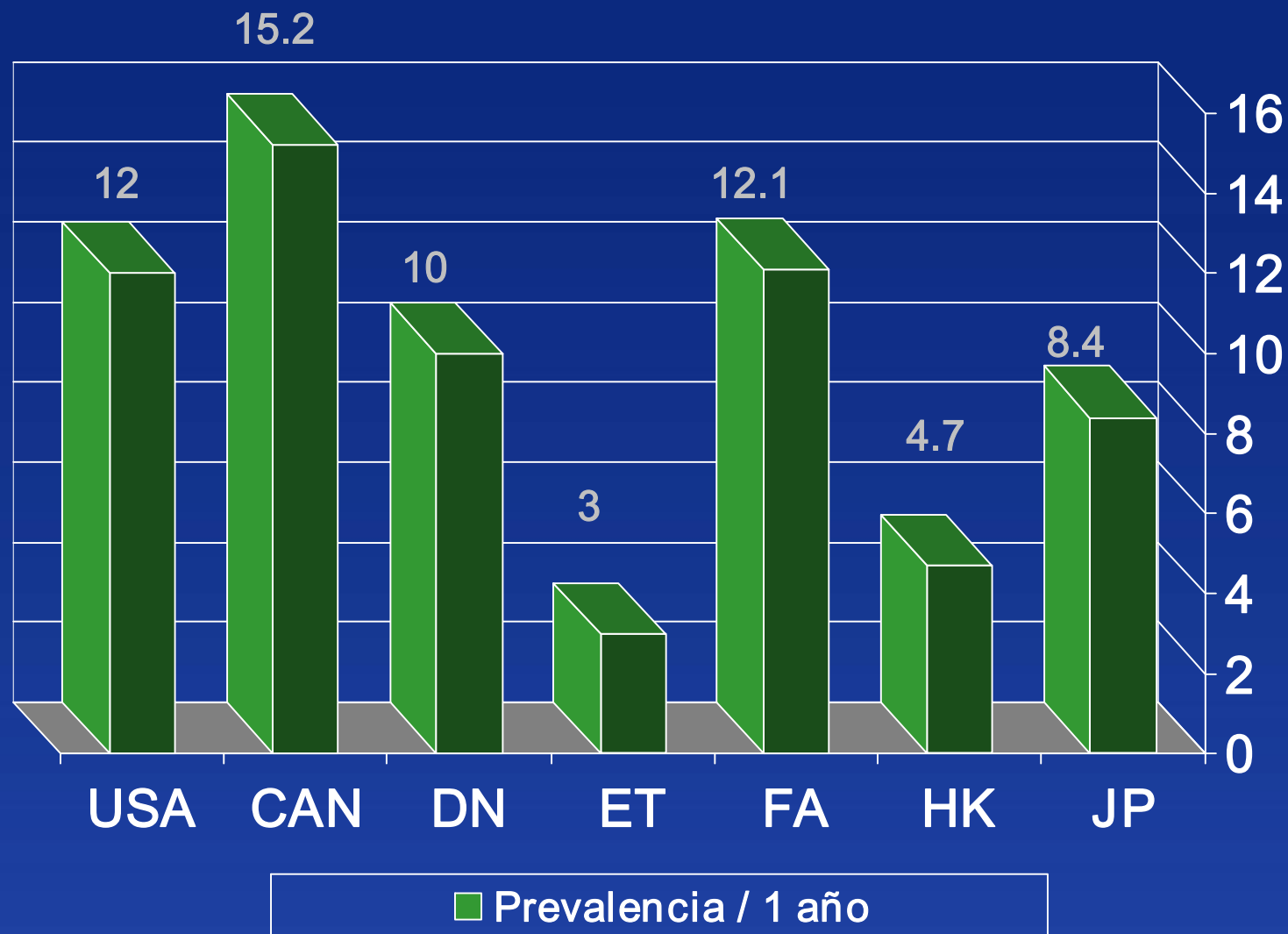
La migraña es más frecuente que la artritis, el asma o la diabetes



EPIDEMIOLOGIA. INCIDENCIA

- 17 casos nuevos entre los 21 a 30 años por 1000 personas por año
 - Breslau y col, 1996
- 370 casos/10,000 personas/año
 - Estudio danés. Rasmussen, 1995
- 2 a 3 veces mas alta en mujeres que hombres.
- Incidencia pico de migraña con aura relacionada a la edad de inicio:
 - 5 a 9 años en varones y
 - 12 a 13 años en hembras.
 - Stewart y col, 1991
- Incidencia pico de migraña sin aura relacionada a la edad de inicio:
 - 10 a 11 años en varones y
 - 14 a 17 años en hembras.
 - Rosen y col, 1999
- Ha aumentado en mujeres
 - Estudio de la ciudad de Olmsted , Minnesota 1979, 1981, 1989 y 1990.

EPIDEMIOLOGIA. PREVALENCIA POR 100 PERSONAS / AÑO

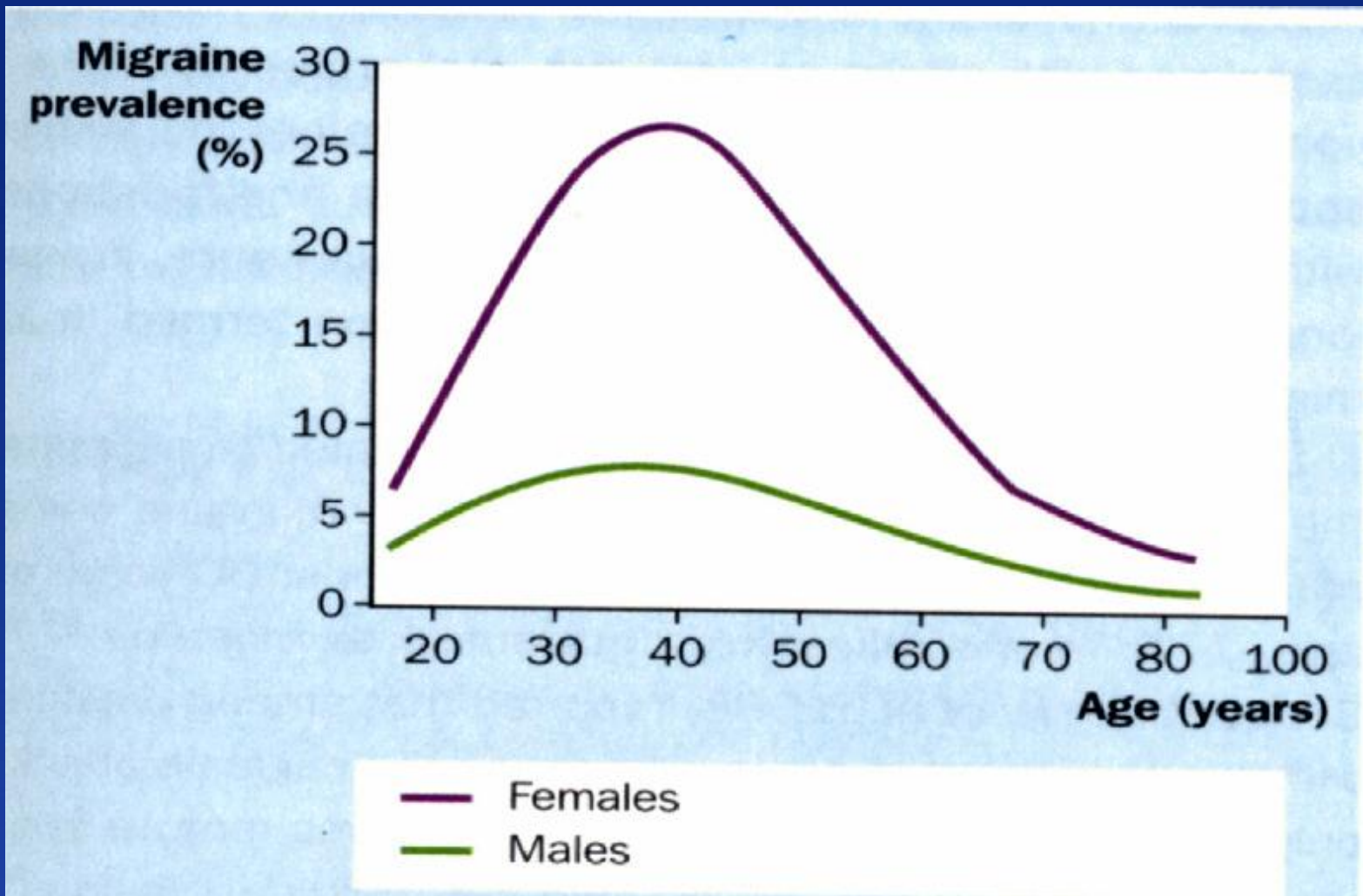


Epidemiología

- Mujeres: 15 a 25 %
- Hombres: 6 a 10 %
- En México 12 millones de pacientes
- Generalmente antes de los 40 años.
- Co-morbilidad con epilepsia, ansiedad, depresión y obesidad.

Género

Prevalencia de Migraña



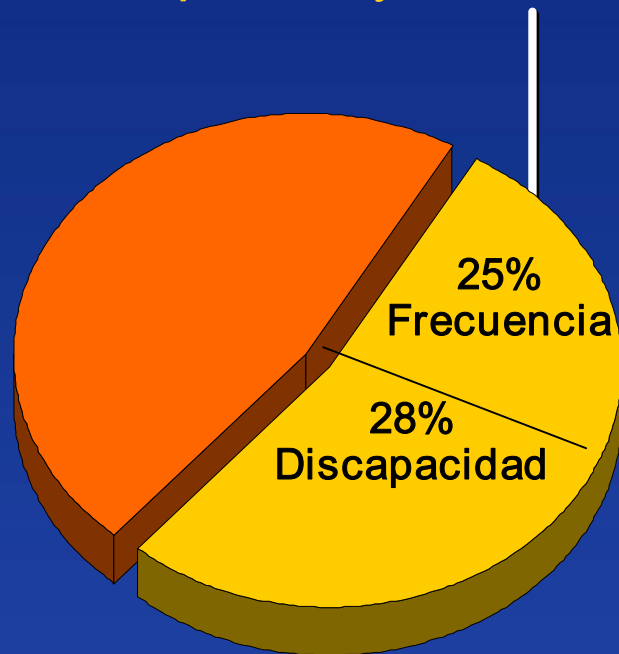
1 Hombre por cada 2 a 3 mujeres

Fundamentos de la prevención

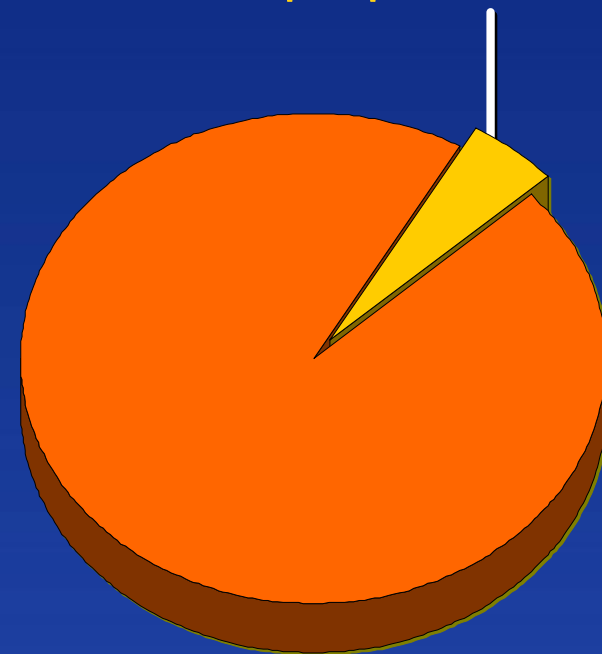
Epidemiología de la migraña

Utilización de la terapia preventiva de la migraña

53% de los pacientes con migraña cubren los criterios para la prevención según los rubros de discapacidad y frecuencia



Menos del 5% de los pacientes con migraña recurren a la terapia preventiva

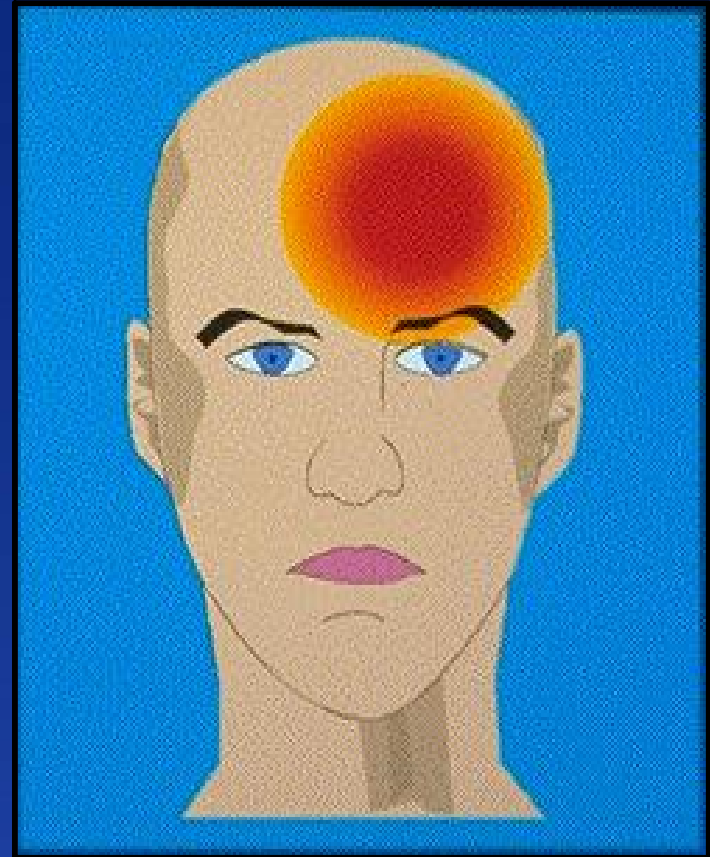


Migraña sin aura

8

Diagnóstico

- 70% de todas las migrañas
- Duración: 4 a 72 horas
- Caracterizadas por ≥ 2 de las siguientes aspectos:
 - Hemicránea
 - Pulsátil
 - Moderada a severa
 - Se agrava con el movimiento
- 1 de los siguientes
 - Náusea
 - Vómito
 - Fotofobia y fonofobia
- No atribuibles a otro trastorno

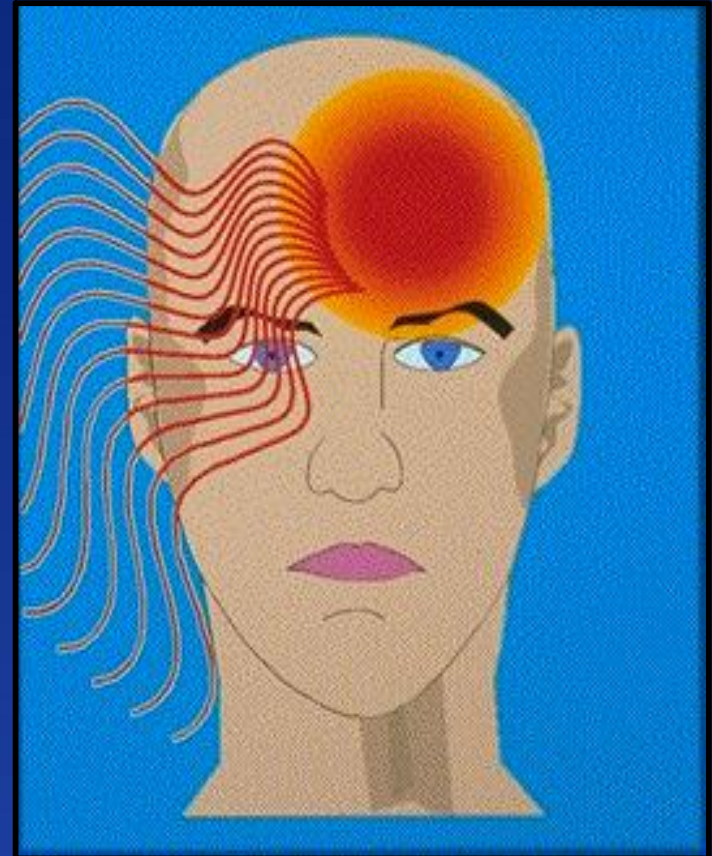


Migraña con aura

Diagnóstico

Aproximadamente 30% de todas las migrañas

- Visual
 - Escotoma centelleante
 - Teicopsia
 - Fotopsia
- Sensorio
 - Entumecimiento
 - Parestesia
- Otro
 - Debilidad
 - Afasia
- No atribuibles a otro trastorno



IMPACTO SOCIAL DE LA MIGRAÑA COSTO DIRECTO = \$ 1.7 billones (Osterhaus, 1992)

- Visitas a clínicas
- Visitas a salas de emergencia
- Hospitalizaciones
- Prescripción de medicamentos
- Abuso de medicamentos
- Tratamientos alternativos
- Estudios de investigación
- Medicina natural

IMPACTO SOCIAL DE LA MIGRAÑA COSTO INDIRECTO

Desempleo

- 5 veces mas alta que el promedio general en USA que es del 4%
- Índice de días ausente + días con dolor de cabeza x (1 - % de eficiencia): 51% de mujeres y 38% de hombres con mas de 6 puntos/año. Índice de días perdidos de trabajo (LWDE) en no migrañosos es de 1 a 2 .
- Ausencias de trabajo
- Reduccion de eficiecia de trabajo
- Tiempo y dinero perdido por errores de trabajo por crisis
- Retraso o cancelacion de actividades sociales y laborales
- Costos de co-morbilidad

IMPACTO DE LA MIGRAÑA EN LAS ACTIVIDADES DIARIAS DE CASA

● Actividad	% de ptes con reportes
● Limpieza de casa	81
● Compras, lavandería	79
● Cocina	76
● Relaciones conyugales	69
● Relaciones familiares	62
● Conducción vehicular	38
● Todas	18
● Headache 1998;(38):423-426	

COMOBILIDAD

● Enfermedad	Evidencia	Intervalo de confianza 95%
● Alergias	+++	1.7
● Ansiedad	+++	2.4
● Asma	++	2.0
● Colitis (EInfl)	++	2.3
● Depresion	+++	2.7
● Epilepsia	++	2.4
● Stroke	+++	1.6
● Ulcera	++	2.2

- Merikangas Kr, Rasmussen, 2000

- Los migrañosos son mas propensos a enf. Neuropsiquiatricas y sistemicas
- Fuerte evidencia entre migraña y depresión, ansiedad, stroke (migraña con aura, bajo 45 años) y enf. respiratoria

¿Es progresiva la migraña?

La migraña: enfermedad crónica

28 millones

Migraña episódica

10 millones

Migraña crónica



- 4% a 5% de la población padece Cefalea Crónica Diaria (CCD)
- En el 75% de los casos, la causa subyacente es la transformación de la migraña episódica en crónica
- 30% a 50% de la CCD pudiera estar vinculado con el uso excesivo de medicamentos
- 50% a 70% de los casos no tienen explicación alguna

¿Es progresiva la migraña?

La migraña: enfermedad crónica

La Migraña puede ser un Trastorno Progresivo

- Entre los factores de riesgo se encuentran
 - La frecuencia de los ataques
 - Uso desmedido de medicamentos para el tratamiento de la fase aguda
 - Duración de la enfermedad
 - Obesidad, roncopatía
 - Sucesos estresantes
- ¿Puede el tratamiento preventivo modificar el avance de la migraña?



¿Es progresiva la migraña?

Perspectiva de ataque y modificación de la enfermedad

- Estrategias para la modificación del ataque
 - Tratamiento temprano del ataque agudo
 - ¿Tratamiento preventivo?
- Estrategias potenciales para la modificación de la enfermedad
 - Modificación del ataque
 - Alteración de los factores de riesgo: frecuencia del ataque, obesidad, uso excesivo de medicamentos, sucesos estresantes y roncopatía
- ¿Es posible modificar la enfermedad?
 - En individuos con predisposición alta, se requiere de estudios longitudinales para evaluar los beneficios de la intervención en casos de ataque y de progresión de la enfermedad

Fundamentos de la prevención

Manejo de la migraña

Enfoque de tratamiento integral



Fundamentos de la prevención

Manejo de la migraña

Objetivos del tratamiento preventivo

- Reducir
 - La frecuencia, severidad y duración de los ataques.
 - El uso de medicamentos para el ataque agudo, las posibilidades de cefalea por rebote y el abuso de medicamentos contra la cefalea
 - La discapacidad atribuible a la migraña (mejoramiento de la calidad de vida)
 - La posibilidad de que la enfermedad progrese
 - Los costos

Fundamentos de la prevención

Crterios

Considérese la prevención si se cumple con *alguno* de los siguientes indicadores:

1. La migraña interfiere de manera significativa en la rutina cotidiana de los pacientes, a pesar de que se le tenga bajo tratamiento para el ataque de tipo agudo
2. La frecuencia de los ataques (2-3 / mes) con riesgo de abuso de medicamentos.
3. Los fármacos para el ataque de tipo agudo no surten efecto, están contraindicados, provocan efectos indeseables o uso excesivo
4. La preferencia del paciente
5. La presencia de padecimientos infrecuentes propios de la migraña
 - Migraña hemipléjica
 - Migraña de la arteria basilar
 - Migraña con aura prolongada
 - Infarto migrañoso

EAs=eventos adversos.

Fundamentos de la prevención

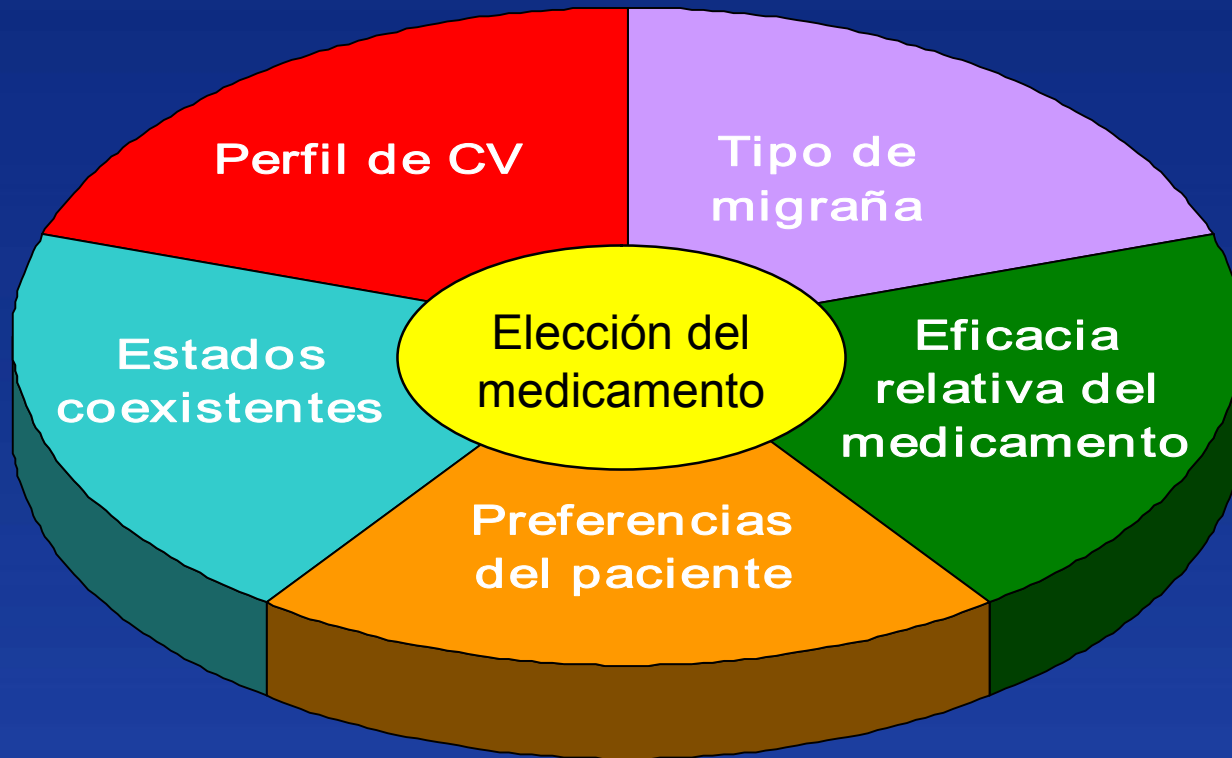
Farmacoterapia

Principios para el uso del medicamento

- Iniciar con dosis bajas e ir incrementando paulatinamente
- Evitar el abuso de medicamentos, así como terapias que interfieren con el tratamiento.
- Evaluar la terapia
 - Uso de calendario
 - Titular dosis (y ¿suspender?) si la cefalea se controla.
- Evitar el embarazo
 - Adecuado control de la natalidad

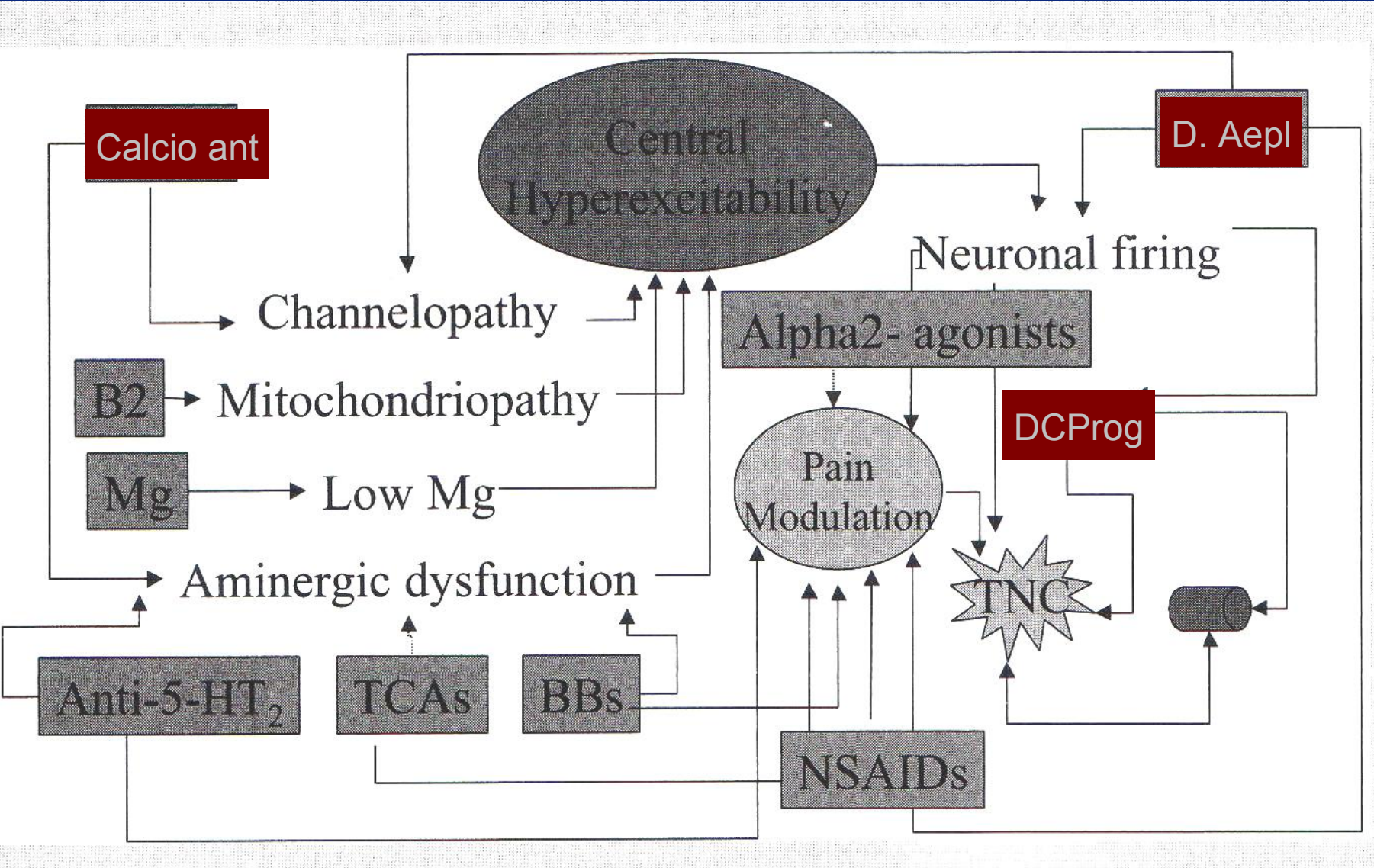
Fundamentos de la prevención

Factores que influyen en la elección del medicamento



**Medicina basada la fisiopatología
y evidencia
en la prevención de la migraña**

Fisipatologia y genetica en prevencion



Guías Generales de prevención

- Establezca el diagnóstico IHS
- Valore el impacto general de migraña
- Identifique comorbilidad
- Involucre al paciente en el manejo
- Enfatique el apego al tratamiento
- Comience bajo y despacio
- Cambie de terapia de preferencia luego de un adecuado ensayo terapéutico y efecto adverso
- Analice el potencial abortivo y preventivo de una interacción de droga
- Aliente a minimizar el Tx abortivo (reduce la eficacia preventiva)

CONDICIONES DE COMORBILIDAD

- Enf Psiquiatricas:
 - Depresión, ansiedad, ataques de pánico, abuso de sustancias, suicidio, neurosis
- Enf Neurologica
 - Epilepsia, infartos izquemicos, esclerosis multiple, apnea del sueño
- Enf Sistemicas
 - Enf de Raynaud, asma, hta, hipotension, colon irritable, enfermedad peptica, renal

EFICACIA

DROGA	RANGO TERAPEUTICO	MEDIA DE EFICIENCIA TERAPEUTICA
AMT		42%
Divalproato	39 a 43%	40%
Propranolol	16 a 76%	33%
Verapamilo	17 a 49%	28%

SSC: Score científico: 1 a 5:(1: bajo rigor científico y 5 exelente rigor científico. Ramadan concluyo luego de una revision de estudios controlados que los beta Bloqueadores (metoprolol y timolol) amitriptilina y divalproato son buenos.

Ramadan, Cephalalgia, 1997;17:73 – 80

Ramadan, 2000

Agrupamiento de medicamentos preventivos

Grupo	1	2	3	4	5
Efectos adversos	Buena	Baja	Buena	Buena	Baja
Score científico	Buena	Limitada	Concenso a buena	Buena	Buena
Rango terapeutico	Leve a moderada	Leve a moderada	Leve a preocupantes	preocupantes	
Ejemplos	Amt Valproato Propranolol Timolol	Asa Atenolol Metoprolol Nadolol Aines Gabapentin B12 Mg Fluoxetina verapamilo	a.Leve Ea Nortriptilin Doxepin Venlafaxin Topiramato Botox Ciproheptadina b.Preocupantes Phenilzine	Methysegide	CBZ Nefedipine Nabumetona Lamotrigine Pindolol Clonacepan

Tratamiento preventivo

Tratamiento con fármacos: opciones

Medicamento	Eficacia	EAs	Estados comórbidos	
			Contraindicaciones relativas	Indicaciones relativas
Neuromoduladores				
Valproato de sodio	++++	++	Enfermedad hepática, trastornos de sangrado	Manía, epilepsia, trastornos de ansiedad
Topiramato	++++	++	Cálculos renales	Epilepsia, Dolor Neur. riesgo de aumento de peso
Antidepresivos				
ADTCs	++++	++	Manía, retención urinaria, bloqueo cardiaco	Otros trastornos del dolor, depresión, trastornos de ansiedad, insomnio
β -bloqueadores	++++	++	Asma, depresión, trastorno de Raynaud, diabetes	Hipertensión, angina, insuficiencia cardiaca congestiva
Antagonistas del canal de ca	++	+	Constipación, hipotensión	Migraña con aura, hipertensión, angina, asma

Prevención de la migraña: opciones de tratamiento

Considerar la evidencia

Aspectos a considerar cuando se evalúen las opciones de tratamiento preventivo de la migraña:

- Eficacia probada en estudios a gran escala, placebo controlados, estrictos en su conducción y con la duración suficiente
- Experiencias positivas basadas en evidencias proporcionadas por poblaciones numerosas de pacientes
- Buena tolerabilidad del producto y perfil de seguridad para una amplia gama de pacientes
- Inicio rápido del efecto profiláctico (<1 mes)
- Eficacia sostenida
- Preferencias del paciente y apego al tratamiento (ejm: aumento de peso, etc.)

Prevención de la migraña: opciones de tratamiento

Evaluación de los estudios clínicos en migraña

- Considerar el *diseño del estudio*
 - Paralelo / cruzado / placebo-controlado
- Considerar el *tamaño del estudio*
 - N= ? / el mayor estudio
- Considerar el *análisis del estudio*
 - ¿Está basado en el número de pacientes que lo completaron?
 - ¿Está basado en la población de intención de tratamiento (PIT), que toma en cuenta a todos los participantes en el estudio (tanto a los que lo terminaron como que se retiraron)?
 - ¿El análisis abarca la fase doble-ciego en su totalidad o solamente las semanas finales del tratamiento?
- Considerar la *duración del estudio*
 - ¿Cuántas semanas o cuántos meses abarcó el periodo de tratamiento?
- ¿Es el resultado *clínicamente relevante?*
 - 50% de la reducción en la frecuencia de migraña es un excelente parámetro
 - Otros análisis clínicamente relevantes incluyen frecuencias de respuesta de 75% y 100%

MEDICAMENTOS PREVENTIVOS

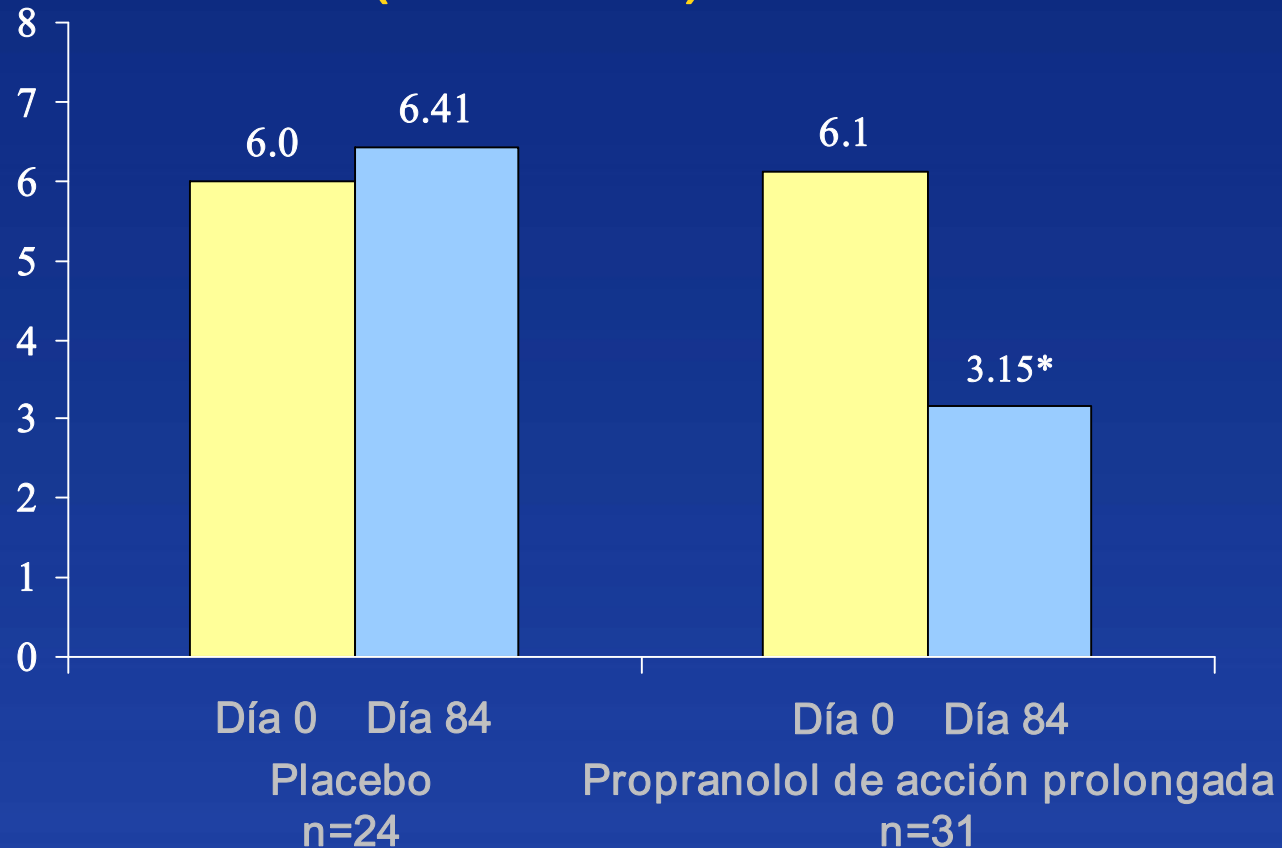
- **Betabloqueadores:**
- **Terapia de escogen en asociacion con HTA, ansiedad, temblor esencial.**
- **Dosis efectiva:**
 - **Propranolol 240 mg**
 - **Metoprolol 200 mg**
 - **Timolol 30 mg**

Prevención de la migraña: opciones de tratamiento

Evaluación de los estudios clínicos en migraña

Propranolol de acción prolongada: *Frecuencia de migraña* (PIT: N=55)

Ataques de migraña al mes durante un periodo de tratamiento de 3 meses de duración



* $P < .01$.

Pradalier A et al. *Cephalalgia*. 1989;9:247-253.

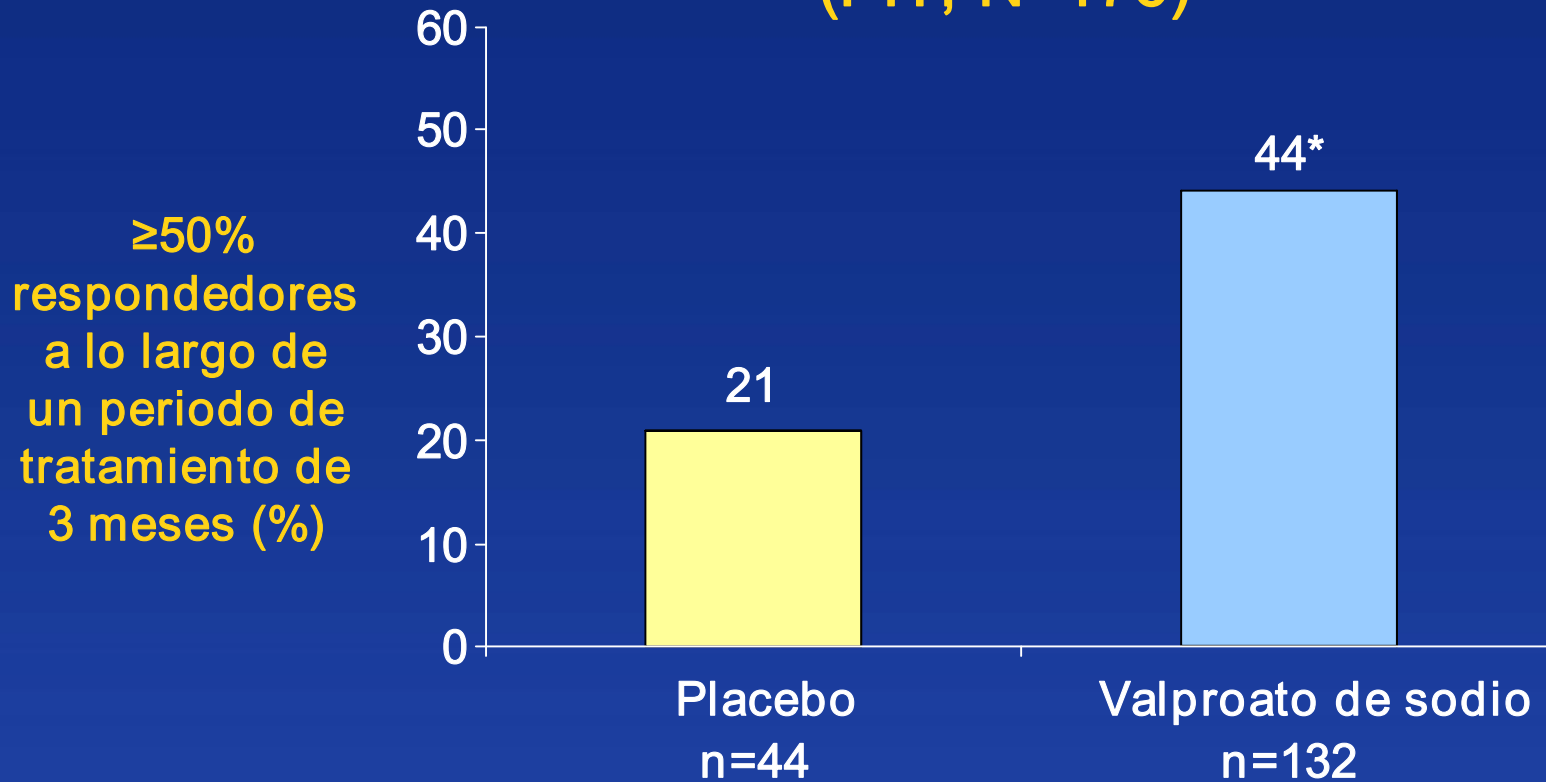
- **Divalproato sodico larga y corta accion.**
 - **Exelente escoge**
epilepsia, transtorno
bipolar
 - **Dosis 500 a 1500 mg/día**

Prevención de la migraña: opciones de tratamiento

Evaluación de los estudios clínicos en migraña

Valproato de sodio:

≥50% frecuencia general de respondedores (%)
(PIT; N=176)



* $P < .01$ ácido valproico 500/1000/1500 mg/d vs placebo.

Klapper J and the Divalproex Sodium in Migraine Prophylaxis Study Group.

Cephalalgia. 1997;17:103-108.

MEDICAMENTOS PREVENTIVOS

- Amitriptilina

- Excelente elección en depresión, migraña con cefalea crónica diaria, cefalea cervicogénica
- Nortriptilina teórico beneficio por bloqueo de serotonina y norepinefrina.
- Dosis 30 a 150 mg/día
- Menos de 30 mg es placebo.
- SSRIS no han mostrado utilidad

MEDICAMENTOS PREVENTIVOS

- Verapamilo
 - Buena alternativa en atletas
 - Migraña con aura
 - Migraña infarto
 - Dosis de 240 mg/día.
- AINES
 - Util en migraña y artritis
- Medicina no convencional
 - Dicitrato de magnesio en 36 pacientes con 42% de pacientes con respuesta adecuada
 - 24 mmol/día
 - Aspartato de magnesio no es util al momento.
 - B2 Rivoflavina respuesta de 56% en 28 ptes.

MEDICAMENTOS PREVENTIVOS

- Feverfew

- Pittler, 2000, Ramadan, 2000, Vogler, 1998.

- Modesto beneficio

- Seguro

- Puede producir úlceras orales y rebote de cefalea

MEDICAMENTOS PREVENTIVOS

- Gabapentina
- Silberstein, 2002
- 1800 a 2400 mg en 99 pacientes y 46 en placebo
- 36% de pacientes tratados tuvieron una respuesta con reducción de al menos un 50% de la frecuencia la final de 3 meses.
- Media de reducción de frecuencia de cefaleas de 1.6 en gabapentina versus 0.8 en placebo.

MEDICAMENTOS PREVENTIVOS

- Vigabatrina

- Ghose, 1996
- Superior a placebo
- Pero 30% se retiro de estudio prematuramente
- Existe asociacion con severos y permanentes defectos visuales.

- Lamotrigina

- Steiner, 1997
- Superior a placebo sobre todo en migraña con aura

MEDICAMENTOS PREVENTIVOS

- Toxina botulinica del tipo A 25 unidades vrs placebo
- Silberstein, 2000
- Mejoria de 45% de respuesta al mes y 3 meses
- Dosis de 75 mg no ha sido establecida al momento.

Medicamentos preventivos

- Dotarizine:
- Afin quimicamente a la flunarizina.
Pero es antagonista de receptores de serotonina del tipo 2.
- Se ha sugerido que no tiene los efectos adversos de la FNR.
- Un estudio doble ciego ramdomizado aleatorio de 50 a 100 mg 2v/d, mostro una reduccion de ataques de migraña.

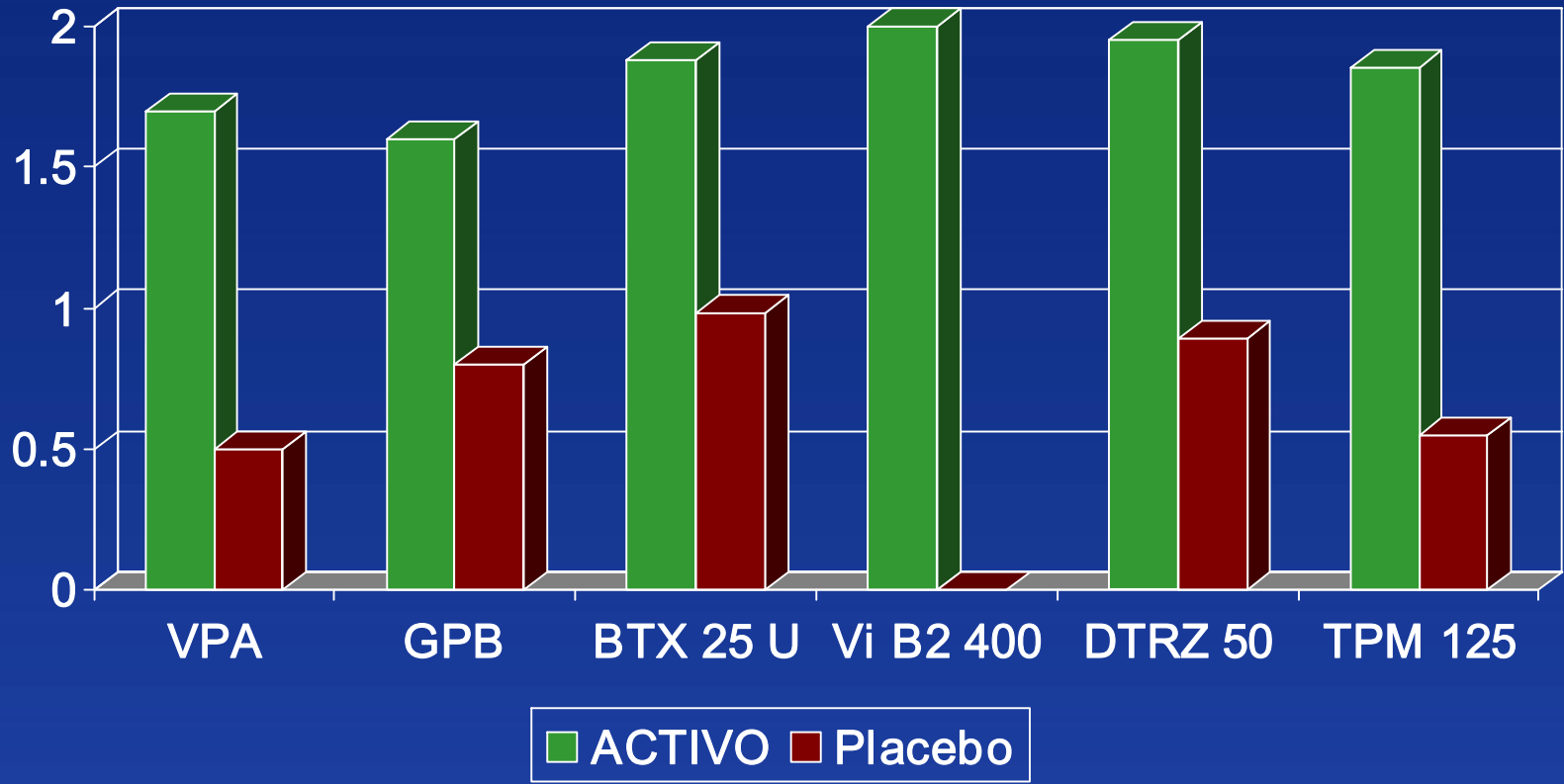
Medicamentos preventivos

- Histamina subcutanea agonista de la histamina 3.
- ensayo randomizado controlado con placebo
- Guerrero y col, 1999
- Mostraron una reduccion de ataques, intensidad, duracion despues de 4 semanas posterior al tx.

MEDICAMENTOS PREVENTIVOS

- Otros estudios al momento anecdoticos tiene reportes de eficacia.
- TODOS EN GENERAL NO HAN DEMOSTRADO SUPERIORIDAD A LA TERAPIA PREVENTIVA ESTÁNDAR
- Ciclooxygenaza 2 (COX2) inhibidores
- Olanzapina
- Inhibidores de ACE
- Coenzima Q10
- Vitamina B12
- Glucosamina
- Levetiracetan (Keppra)
- Zonizamiada
- Agonistas $\alpha 2$ adrenergicos
- Tizanidina
- Venlafaxina

MEDICAMENTOS PREVENTIVOS



Prevención de la migraña: opciones de tratamiento

Evaluación de los estudios clínicos en migraña

Criterios para evaluar los estudios	Tamaño del estudio	Población del estudio	Periodo de tratamiento
	Estudio citado (N)*	PIT/Completaron	# de semanas
Topiramato	568	PIT	26 semanas
Valproato de sodio	176	PIT	12 semanas
Amitriptilina	162	Completaron (N=100)	12 semanas
Flunarizina	58	PIT	12 semanas
Propranolol	55	PIT	12 semanas
Pizotifeno	30	PIT	6 semanas

*Estudio doble-ciego, controlado por placebo, de mayor alcance, reportado o citado con mayor frecuencia.

Topiramato en la prevención de la migraña

Topiramato en la prevención de la migraña

Generalidades del programa clínico de topiramato

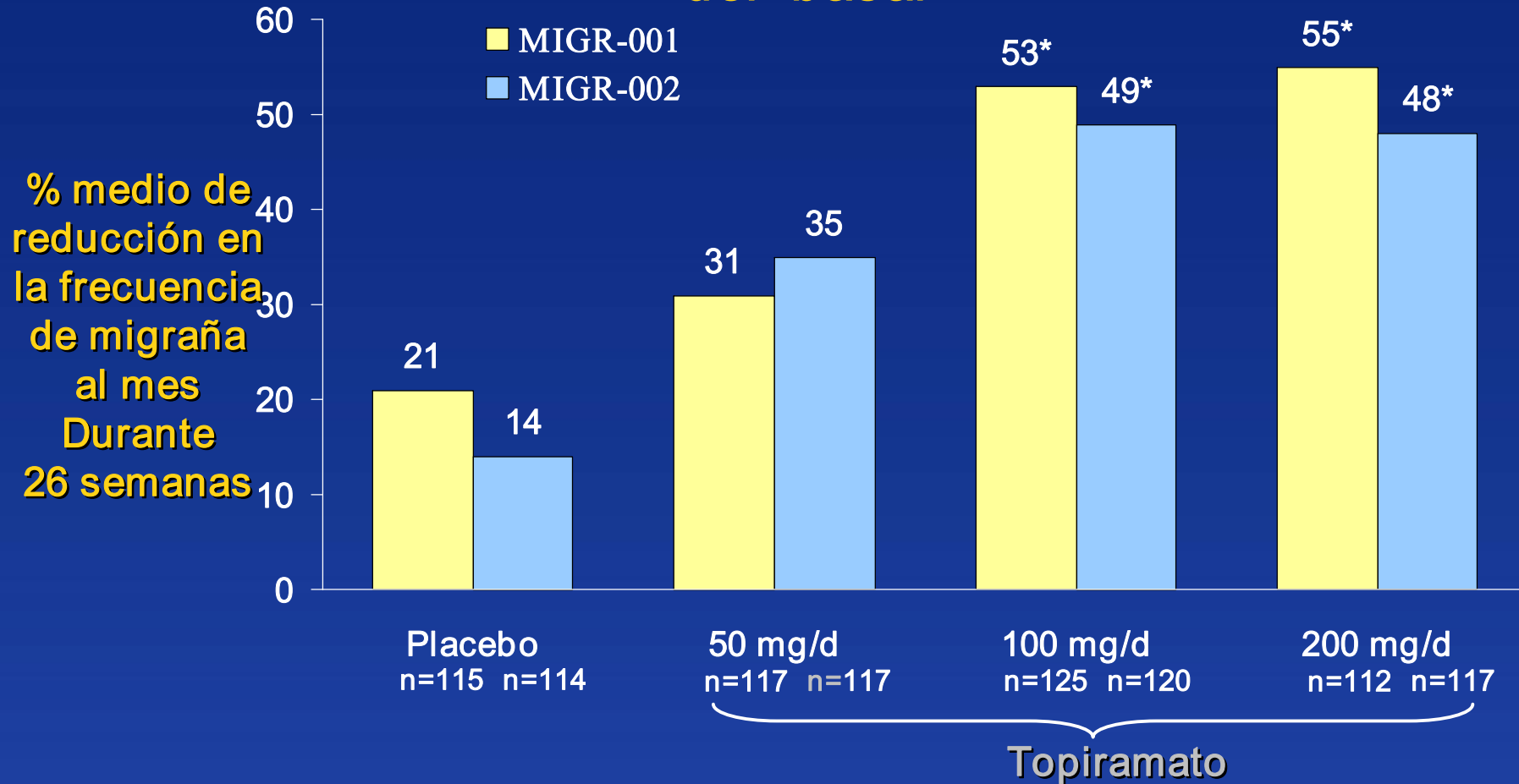
Programa Clínico de Topiramato



Topiramato en la prevención de la migraña

MIGR-001 y MIGR-002

Reducción de la frecuencia de migraña al mes a partir del basal



% medio de reducción en la frecuencia de migraña al mes Durante 26 semanas

MIGR-001 / MIGR-002

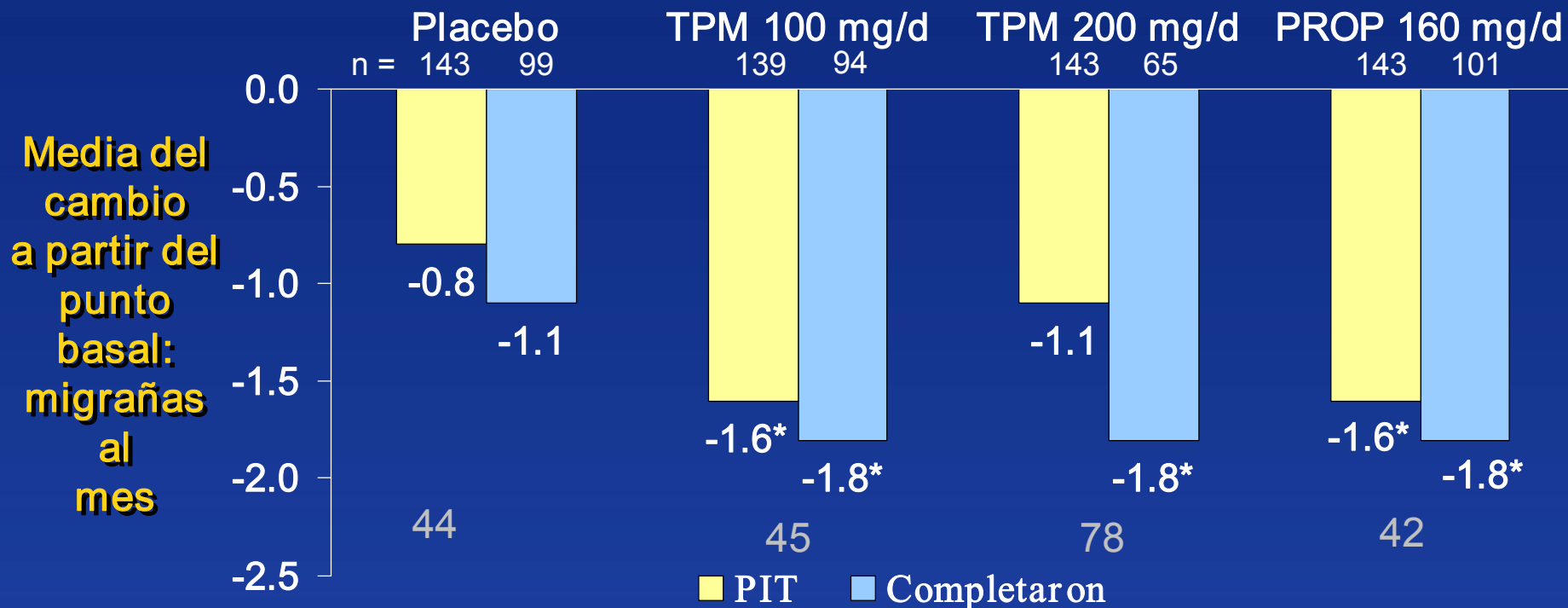
*P < .001.

Mathew N. Presented at: American Academy of Neurology Congress; March 2003; Honolulu, Hawaii. 2. Brandes JL et al. *JAMA*. 2004;291: in press.

Topiramato en la prevención de la migraña

Eficacia

Frecuencia de migraña: cambio a partir de La basal
(PIT vs Pacientes que completaron el estudio)



* $P < .05$.

Least squares mean.

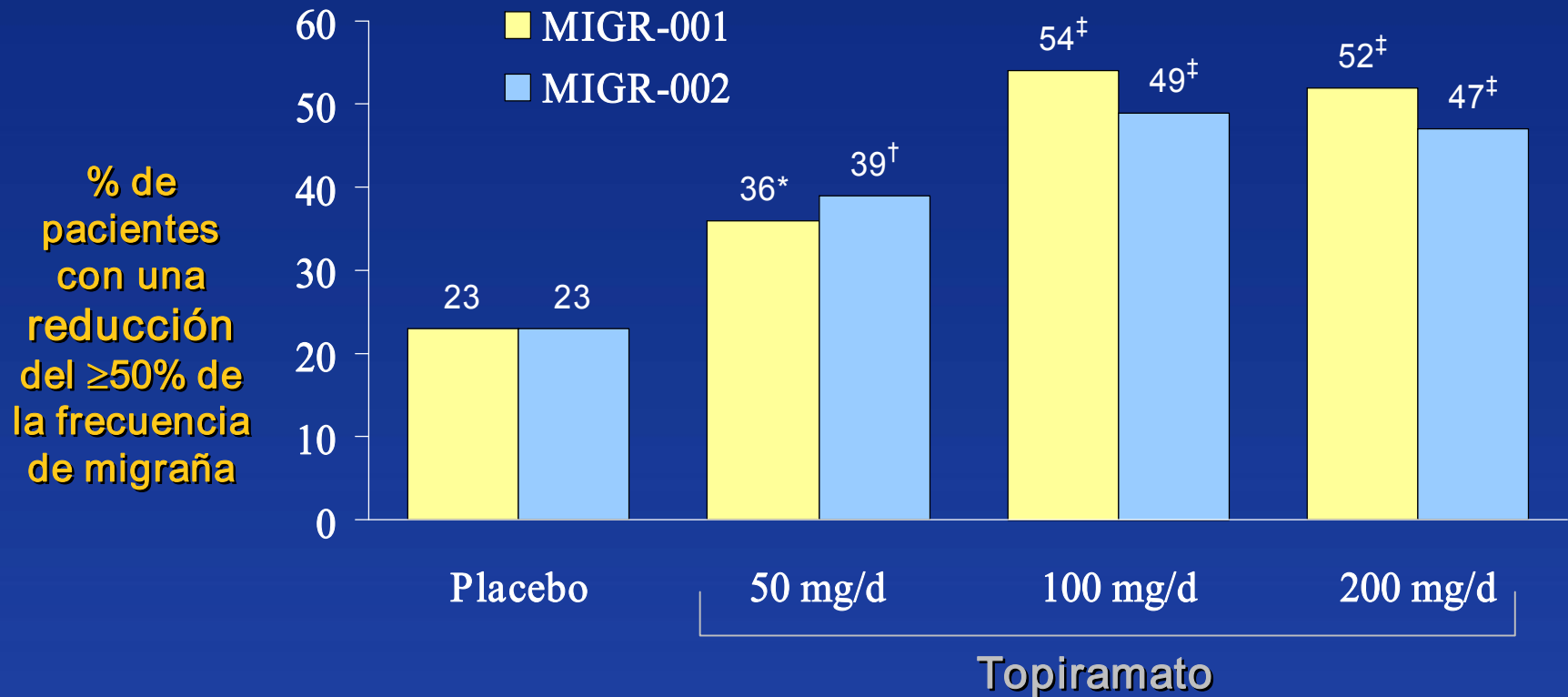
PROP=propranolol.

Diener HC et al. Poster presented at: XI International Headache Congress;
September 13-16, 2003; Rome, Italy.

Topiramato en la prevención de la migraña

Estudios piloto—Eficacia

Respuesta a la terapia con topiramato (50% de frecuencia de respondedores)



MIGR-001 / MIGR-002

* $P < .05$; † $P < .01$; ‡ $P < .001$.

Mathew N et al. *Neurology*. 2003;60(suppl 1):A336; Brandes JL. et al. *JAMA*. 2004;291: in press.

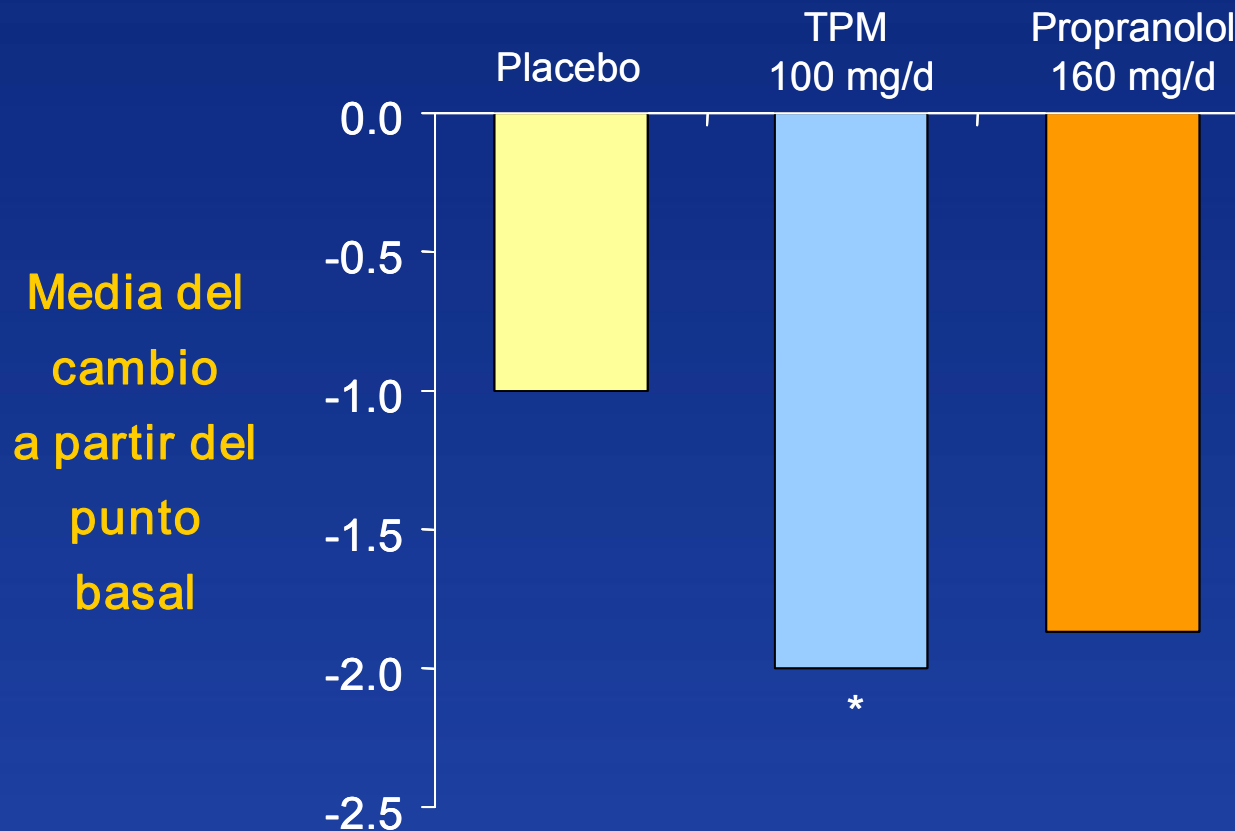
Topiramato en la prevención de la migraña

Dosis objetivo: 100 mg/d

Topiramato en la prevención de la migraña

Dosis objetivo: 100 mg/d

Reducción a partir de la basal:
frecuencia de migraña al mes



* $P < .001$, topiramato vs placebo.

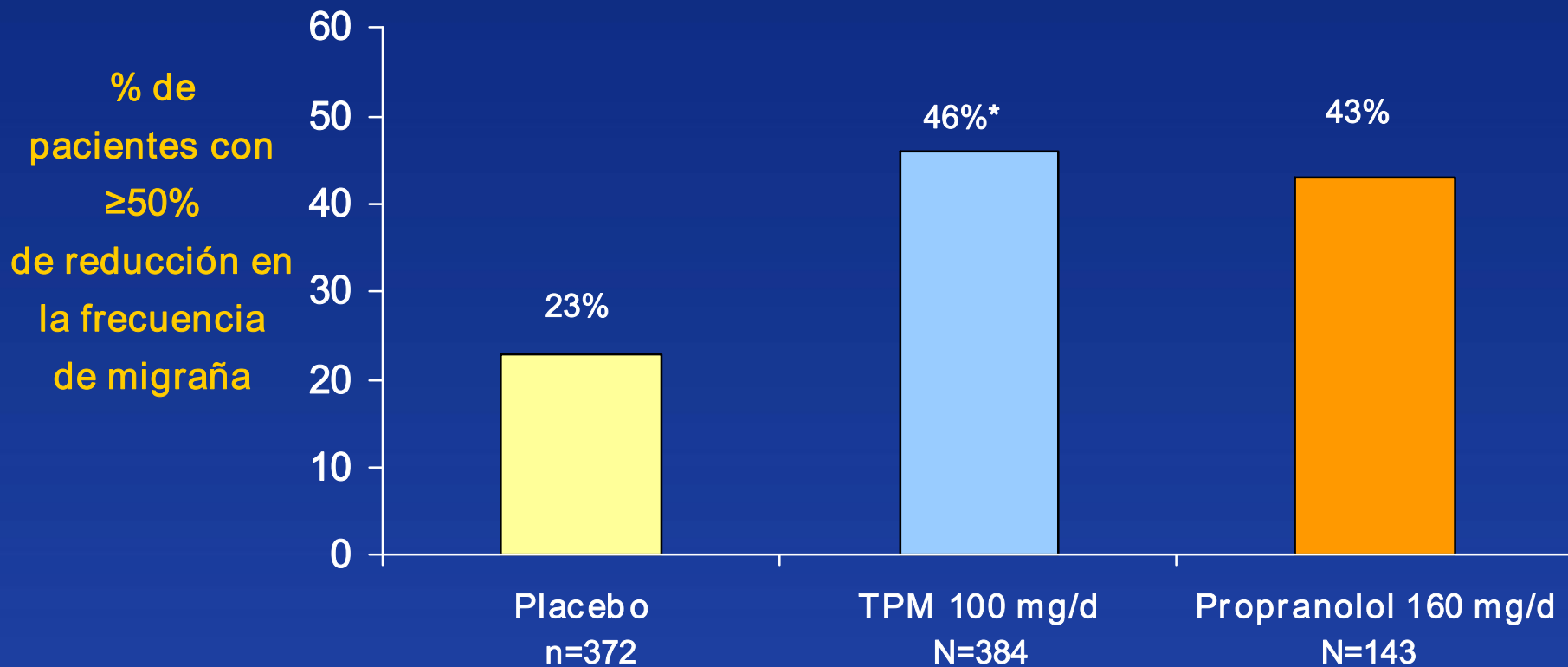
MIGR-001 / MIGR-002 / MIGR-003
(acumulado)

Mathew N et al. *Neurology*. 2003;60(suppl 1):A336; Brandes JL et al. *JAMA*. 2004;291: in press; Diener HC et al. Poster presented at: XI International Headache Congress; September 13-16, 2003; Rome, Italy.

Topiramato en la prevención de la migraña

Dosis objetivo: 100 mg/d

**Respuesta a la terapia
(50% frecuencia de respuesta)**



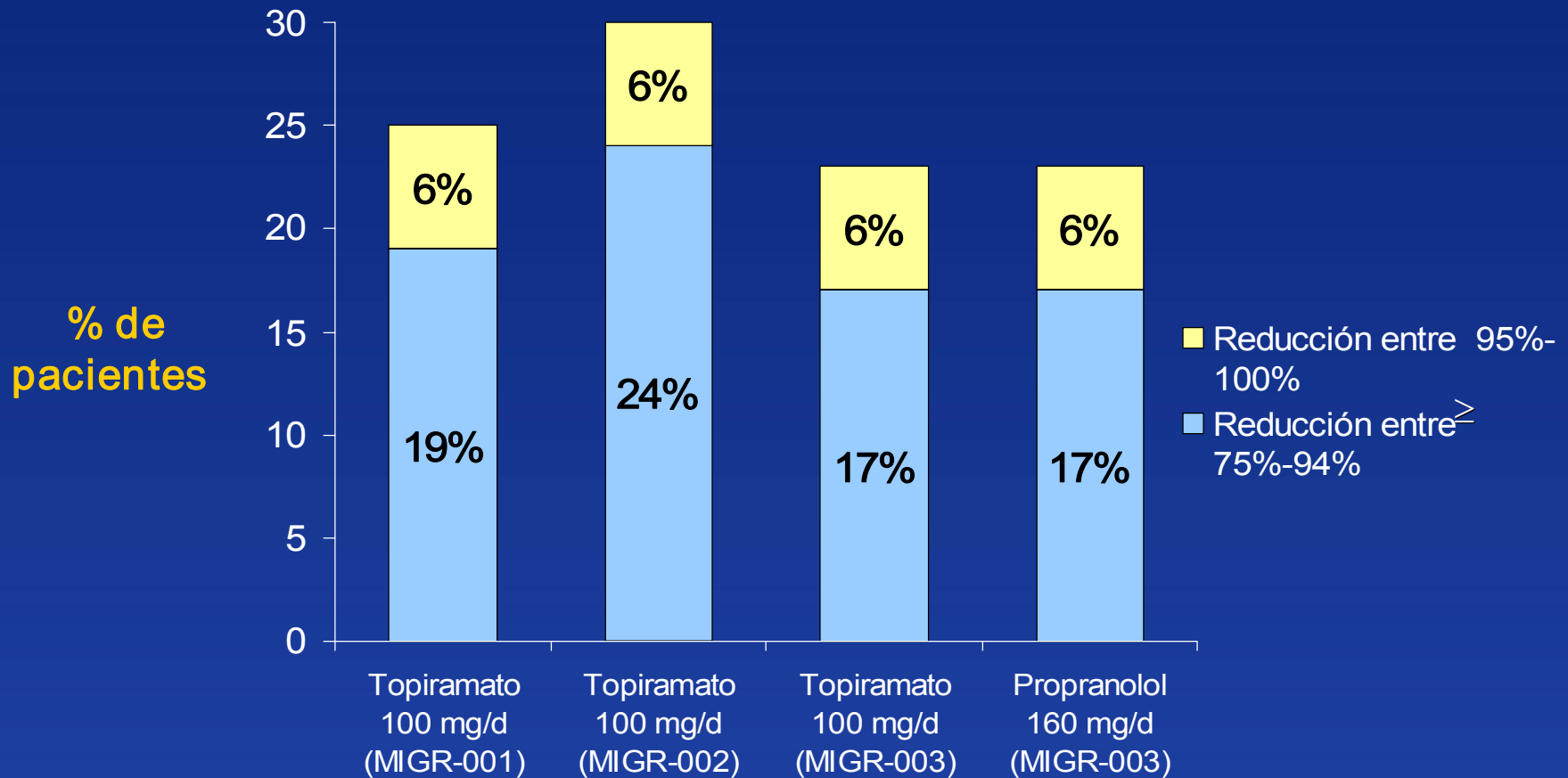
MIGR-001 / MIGR-002 / MIGR-003
(acumulado)

* $P < .001$
Mathew N et al. *Neurology*. 2003;60(suppl 1):A336; Brandes JL et al. *JAMA*. 2004;291: in press; Diener HC et al. Poster presented at: XI International Headache Congress; September 13-16, 2003; Rome, Italy.

Topiramato en la prevención de la migraña

Eficacia

75% y 95% de frecuencia de respondedores

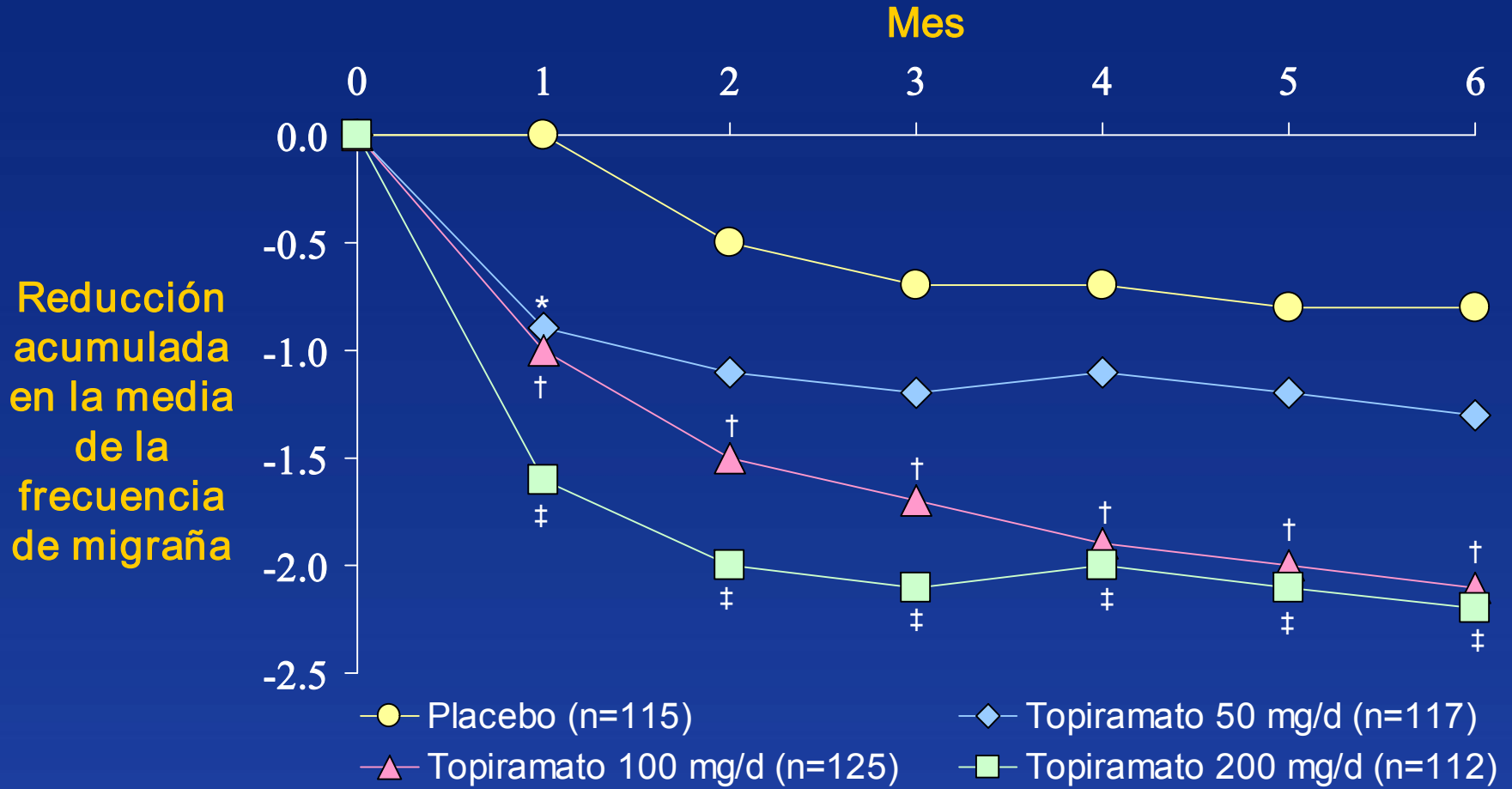


MIGR-001 / MIGR-002 / MIGR-003

Mathew N et al. *Neurology*. 2003;60(suppl 1):A336; Brandes JL et al. *JAMA*. 2004;291: in press; Diener HC et al. Poster presented at: XI International Headache Congress; September 13-16, 2003; Rome, Italy.

Topiramato en la prevención de la migraña

Inicio de acción

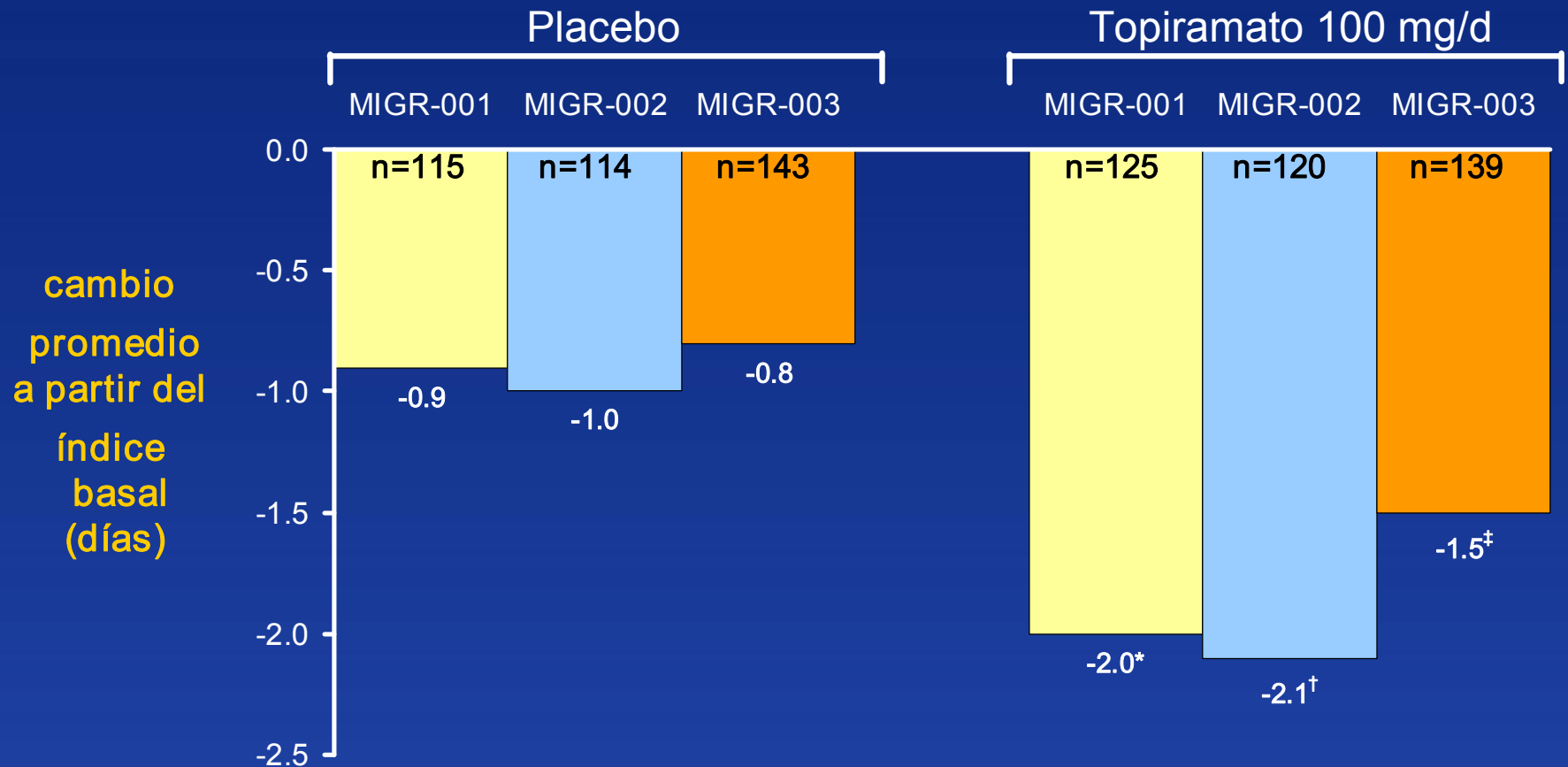


* $P=.032$; † $P\leq.015$; ‡ $P<.001$.

Topiramato en la prevención de la migraña

Dosis a alcanzar: 100 mg/d

Reducción del uso promedio mensual de medicamentos abortivos de migraña



Least squares mean; * $P=.005$; † $P=.011$; ‡ $P=.029$.

MIGR-001 / MIGR-002 / MIGR-003

Mathew N et al. *Neurology*. 2003;60(suppl 1):A336; Brandes JL et al. *JAMA*. 2004;291: in press; Diener HC et al. Poster presented at: XI International Headache Congress; September 13-16, 2003; Rome, Italy.

Eventos adversos

	Placebo (n=445)	50 mg/d (n=235)	TPM	
			100 mg/d (n=386)	200 mg/d (n=514)
Parestesia	6	35	51	49
Fatiga	11	14	15	19
Pérdida del apetito	6	9	15	14
Náusea	8	9	13	14
Diarrea	4	9	11	11
Pérdida de peso	1	6	9	11
Alteraciones en el sentido del gusto	1	15	8	12
Hipoestesia	2	6	7	8
Dolor abdominal	5	6	6	7

MIGR-001 / MIGR-002 / MIGR-003
& CAPPSS-155 (acumulado)

*Porcentaje de pacientes: $\geq 5\%$ en el grupo de 100-mg, $>$ placebo en los grupos de 100- y de 200-mg.

Mathew N et al. *Neurology*. 2003;60(suppl 1):A336; Brandes JL et al. *JAMA*. 2004;291: in press; Diener HC et al. Poster presented at: XI International Headache Congress; September 13-16, 2003; Rome, Italy.

Eventos adversos SNC (%)

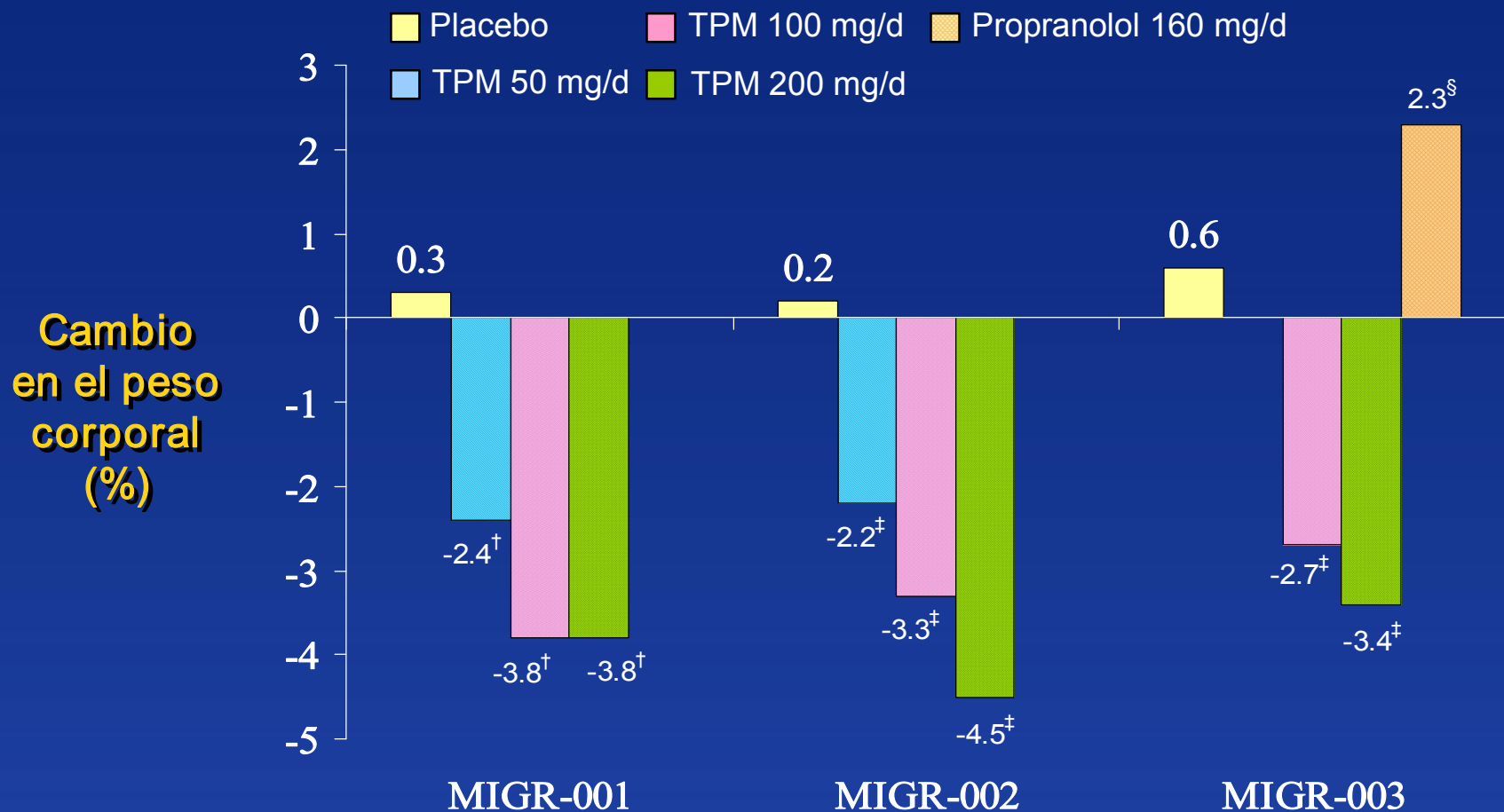
	Placebo (n=445)	50 mg/d (n=235)	TPM	
			100 mg/d (n=386)	200 mg/d (n=514)
Somnolencia	5	8	7	10
Insomnio	5	6	7	6
Problemas de memoria	2	7	7	11
Problemas de lenguaje	2	7	6	7
Dificultades para concentrarse	2	3	6	10
Problemas anímicos	2	3	6	5
Ansiedad	3	4	5	6

*Porcentaje de pacientes: $\geq 5\%$ en el grupo de 100-mg, > placebo en los grupos de 100- y de 200-mg.

MIGR-001 / MIGR-002 / MIGR-003
& CAPPSS-155 (acumulado)

Mathew N et al. *Neurology*. 2003;60(suppl 1):A336; Brandes JL et al. *JAMA*. 2004;291: in press; Diener HC et al. Poster presented at: XI International Headache Congress; September 13-16, 2003; Rome, Italy.

% Cambio en la media del peso corporal



MIGR-001 / MIGR-002 / MIGR-003 & CAPSS-155

*Least squares mean; [†] $P=.004$; [‡] $P\leq.001$; [§] $P=.025$.
Mathew N et al. *Neurology*. 2003;60(suppl 1):A336; Brandes JL et al. *JAMA*. 2004;291: in press; Diener HC et al. Poster presented at: XI International Headache Congress; September 13-16, 2003; Rome, Italy.

Topiramato en la prevención de la migraña

Estudio clínico. Resumen.

- Diseño sólido del estudio clínico
 - Aleatorio, doble-ciego, de grupos paralelos, placebo-controlado, con 26 semanas de duración
 - ITT evaluada a lo largo de la fase doble-ciego
- El programa clínico de más grande en profilaxis de migraña, con >1700
- Eficacia consistente en los 3 estudios
- Eficacia demostrada: reducción en la frecuencia media de migraña >50%
- Rápido inicio de acción: dentro de las primeras 4 semanas
- Datos sobre eficacia a largo plazo
 - Seguimiento a pacientes hasta 1 año
- Seguridad y tolerabilidad establecidas a lo largo de numerosos estudios
 - En algunos pacientes, se observaron efectos colaterales limitantes surgidos a causa del tratamiento (por ejemplo, parestesia, dificultades para concentrarse)
 - En términos generales, la dosis objetivo (100 mg) fue bien tolerada
- No induce aumento de peso

Tratamiento preventivo

Tratamiento con fármacos: opciones

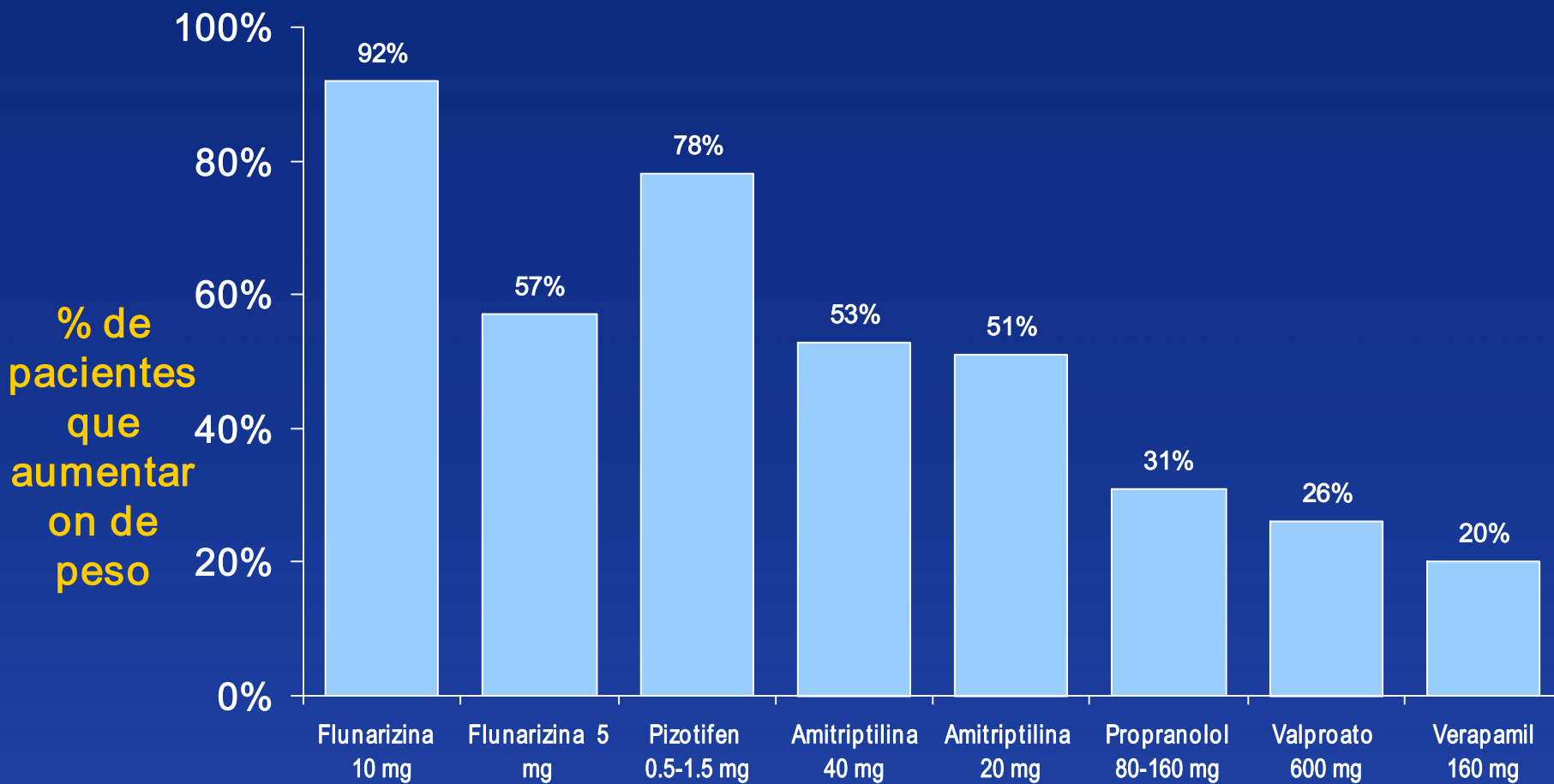
Medicamento	Eficacia	EAs	Estados comórbidos	
			Contraindicaciones relativas	Indicaciones relativas
Neuromoduladores				
Valproato de sodio	++++	++	Enfermedad hepática, trastornos de sangrado	Manía, epilepsia, trastornos de ansiedad
Topiramato	++++	++	Cálculos renales	Epilepsia, Dolor Neur. riesgo de aumento de peso
Antidepresivos				
ADTCs	++++	++	Manía, retención urinaria, bloqueo cardiaco	Otros trastornos del dolor, depresión, trastornos de ansiedad, insomnio
β -bloqueadores	++++	++	Asma, depresión, trastorno de Raynaud, diabetes	Hipertensión, angina, insuficiencia cardiaca congestiva
Antagonistas del canal de ca	++	+	Constipación, hipotensión	Migraña con aura, hipertensión, angina, asma

**Aumento de peso inducido por
medicamentos y riesgos asociados**

Peso corporal

Aumento de peso inducido por el tratamiento profiláctico de la migraña

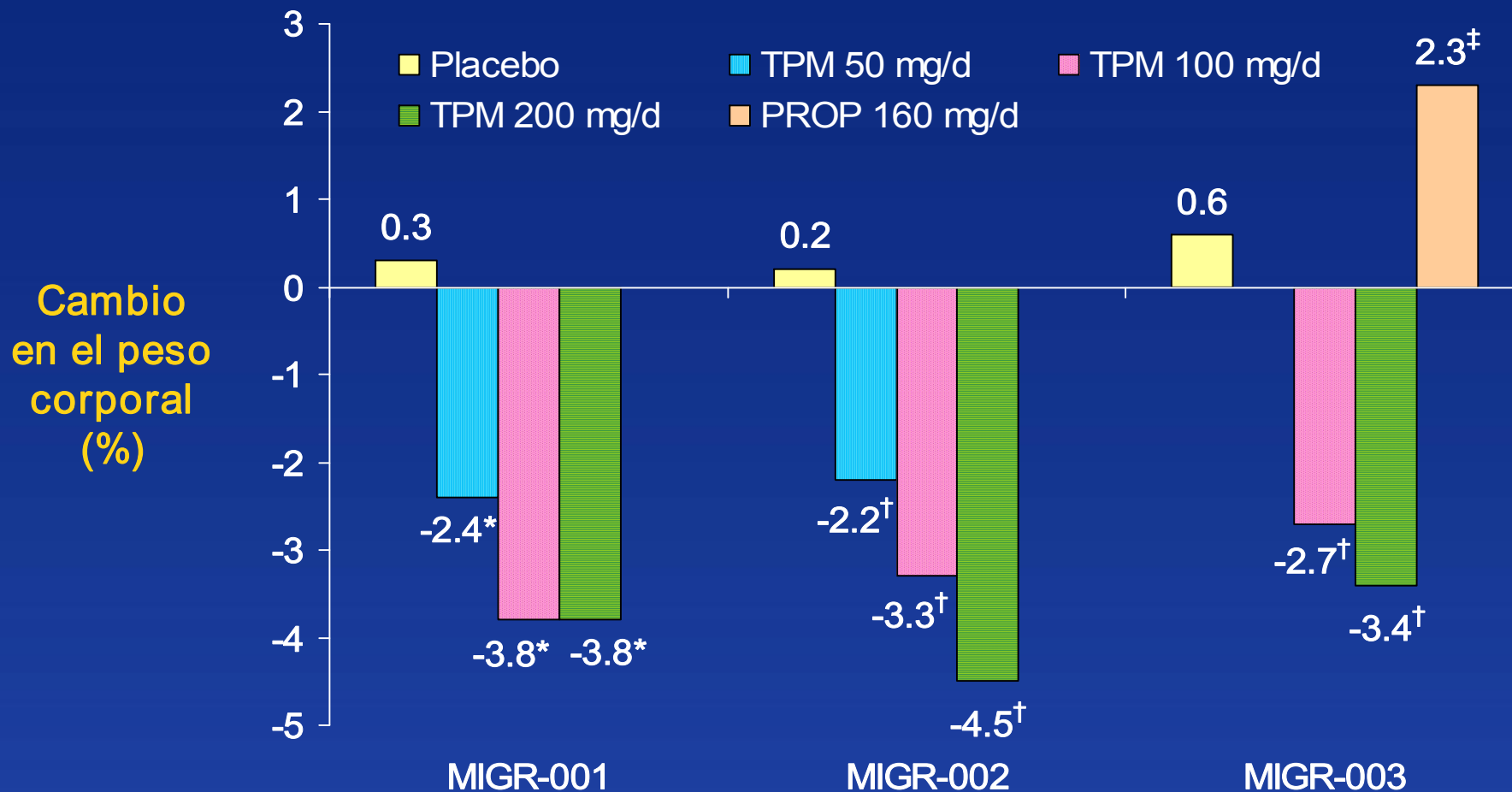
% de pacientes con aumento de peso en un lapso de 3 meses



Peso corporal

Análisis de Seguridad y Tolerabilidad

Cambio % en el peso corporal promedio



* $P \leq .004$; [†] $P \leq .001$; [‡] $P = .025$.

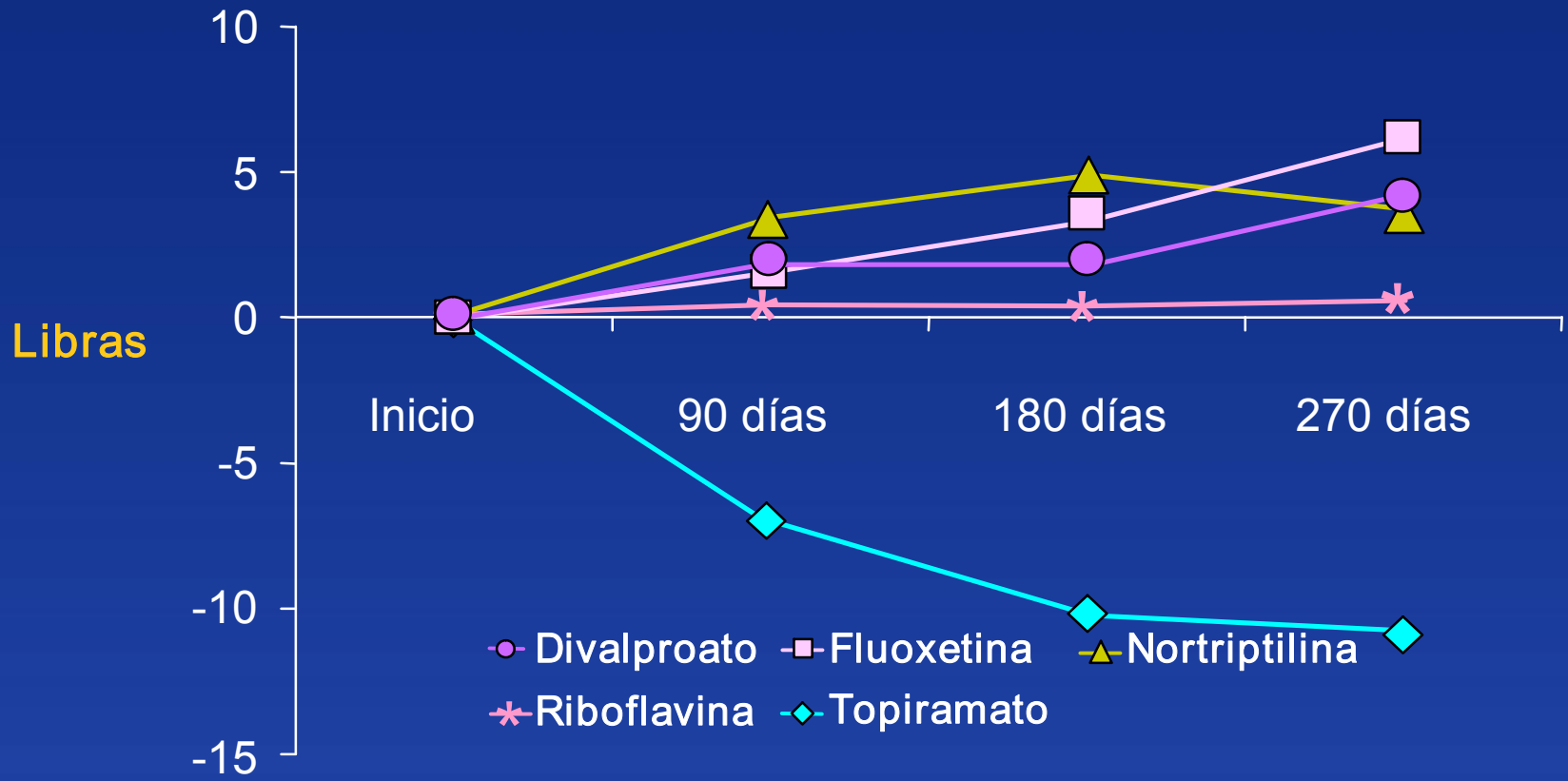
TPM=topiramato; PROP=propranolol.

Silberstein SD et al. Migraine Trust Symposium; September 2002; London, UK; Data on file. Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development.

Peso corporal

Cambio en el peso corporal a largo plazo

Cambio en el peso a largo plazo



Topiramato en la práctica clínica

Titulación: Migraña

Dosificación y titulación de Topiramato

- Frecuencia de titulación recomendada

	Dosis AM	Dosis PM
Semana 1	Ninguna	25 mg
Semana 2	25 mg	25 mg
Semana 3	25 mg	50 mg
Semana 4	50 mg	50 mg

- La dosis objetivo es de 100 mg/d en dos tomas al día
- Algunos pacientes pudieran responder a la dosis de 50 mg/d
- Se han evaluado dosis de 200 mg/d
- La dosis y la titulación serán de acuerdo al resultado clínico

Topiramato en la práctica clínica

Pacientes embarazadas

Topiramato en el embarazo

- Categoría C en embarazo
 - Existen registros prospectivos sobre embarazo en EU y Europa
- Usar sólo si los beneficios exceden a los riesgos
- La categoría C es similar a muchos otros agentes de la migraña (gabapentina, propranolol, verapamil, amitriptilina, codeína)
 - Valproato/Ácido valproico/divalproato (categoría D)

Topiramate en la Práctica Clínica

Interacciones Farmacológicas

- Sumatriptan
 - Amitriptilina
 - Propranolol
- } Sin Interacción

- Anticonceptivos Orales

Dosis ≤ 200 mg/d no muestran interacción significativa con los componentes estrogénico y progestágeno de anticonceptivos orales de tercera generación.

AUC=area under the curve.