



# UTMACH

UNIDAD ACADÉMICA DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA  
SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

ACTUALIZACIÓN DE LA EFICACIA TERAPÉUTICA DE LOS  
FÁRMACOS ANTIEPILEPTICOS EN LA PROFILAXIS DE MIGRAÑA  
EPISÓDICA EN ADULTOS.

ORELLANA VÉLEZ ANGEL FABRICIO  
MÉDICO

MACHALA  
2017



# UTMACH

UNIDAD ACADÉMICA DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA  
SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

ACTUALIZACIÓN DE LA EFICACIA TERAPÉUTICA DE LOS  
FÁRMACOS ANTIEPILEPTICOS EN LA PROFILAXIS DE  
MIGRAÑA EPISÓDICA EN ADULTOS.

ORELLANA VÉLEZ ANGEL FABRICIO  
MÉDICO

MACHALA  
2017



# UTMACH

UNIDAD ACADÉMICA DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA  
SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

EXAMEN COMPLEXIVO

ACTUALIZACIÓN DE LA EFICACIA TERAPÉUTICA DE LOS FÁRMACOS  
ANTIEPILÉPTICOS EN LA PROFILAXIS DE MIGRAÑA EPISÓDICA EN ADULTOS.

ORELLANA VÉLEZ ANGEL FABRICIO  
MÉDICO

OJEDA CRESPO ALEXANDER OSWALDO

MACHALA, 23 DE NOVIEMBRE DE 2017

MACHALA  
23 de noviembre de 2017

**Nota de aceptación:**

Quienes suscriben, en nuestra condición de evaluadores del trabajo de titulación denominado ACTUALIZACIÓN DE LA EFICACIA TERAPÉUTICA DE LOS FÁRMACOS ANTIEPILEPTICOS EN LA PROFILAXIS DE MIGRAÑA EPISÓDICA EN ADULTOS., hacemos constar que luego de haber revisado el manuscrito del precitado trabajo, consideramos que reúne las condiciones académicas para continuar con la fase de evaluación correspondiente.



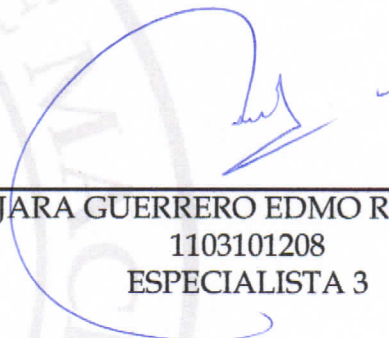
---

OJEDA CRESPO ALEXANDER OSWALDO  
0700915085  
TUTOR - ESPECIALISTA 1



---

AGUIRRE FERNANDEZ ROBERTO EDUARDO  
1756661045  
ESPECIALISTA 2



---

JARA GUERRERO EDMO RAMIRO  
1103101208  
ESPECIALISTA 3

Fecha de impresión: lunes 20 de noviembre de 2017 - 14:01

## Urkund Analysis Result

**Analysed Document:** ACTUALIZACION DE LA EFICACIA TERAPEUTICA DE LOS FARMACOS ANTIEPILEPTICOS EN LA MIGRAÑA EPISODICA.docx (D32208285)  
**Submitted:** 11/8/2017 2:02:00 PM  
**Submitted By:** aforellanav\_est@utmachala.edu.ec  
**Significance:** 0 %

Sources included in the report:

Instances where selected sources appear:

0

## CLÁUSULA DE CESIÓN DE DERECHO DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL

El que suscribe, ORELLANA VÉLEZ ANGEL FABRICIO, en calidad de autor del siguiente trabajo escrito titulado ACTUALIZACIÓN DE LA EFICACIA TERAPÉUTICA DE LOS FÁRMACOS ANTIEPILEPTICOS EN LA PROFILAXIS DE MIGRAÑA EPISÓDICA EN ADULTOS., otorga a la Universidad Técnica de Machala, de forma gratuita y no exclusiva, los derechos de reproducción, distribución y comunicación pública de la obra, que constituye un trabajo de autoría propia, sobre la cual tiene potestad para otorgar los derechos contenidos en esta licencia.

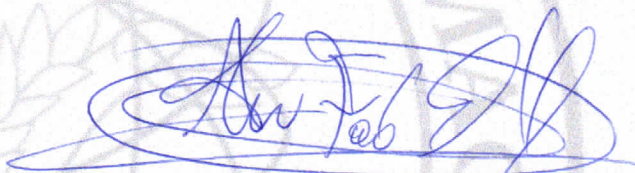
El autor declara que el contenido que se publicará es de carácter académico y se enmarca en las disposiciones definidas por la Universidad Técnica de Machala.

Se autoriza a transformar la obra, únicamente cuando sea necesario, y a realizar las adaptaciones pertinentes para permitir su preservación, distribución y publicación en el Repositorio Digital Institucional de la Universidad Técnica de Machala.

El autor como garante de la autoría de la obra y en relación a la misma, declara que la universidad se encuentra libre de todo tipo de responsabilidad sobre el contenido de la obra y que asume la responsabilidad frente a cualquier reclamo o demanda por parte de terceros de manera exclusiva.

Aceptando esta licencia, se cede a la Universidad Técnica de Machala el derecho exclusivo de archivar, reproducir, convertir, comunicar y/o distribuir la obra mundialmente en formato electrónico y digital a través de su Repositorio Digital Institucional, siempre y cuando no se lo haga para obtener beneficio económico.

Machala, 23 de noviembre de 2017



ORELLANA VÉLEZ ANGEL FABRICIO  
0706021144

## **Resumen.**

**Introducción:** La migraña es una de las enfermedades neurológicas más frecuentes e incapacitantes actualmente. Se considera migraña episódica a aquella que dura menos de 15 días al mes y su tratamiento abarca un sinnúmero de fármacos que se utilizan de forma aguda o como profilaxis. Dentro del aspecto preventivo se encuentran englobados los fármacos antiepilépticos, presentando algunos de ellos gran eficacia. **Objetivo:** El objetivo de esta investigación es conocer la eficacia que presentan distintos fármacos antiepilépticos mediante la revisión de la literatura existente para demostrar su aplicación en la práctica clínica. **Materiales y métodos:** Para evaluar la eficacia de los fármacos antiepilépticos en la profilaxis de la migraña episódica, se realizó una búsqueda sistemática en bases de datos como Pubmed, Chocrane, ScientDirect, donde se extrajeron estudios de los últimos 5 años. **Conclusiones:** Existen una gran variedad de antiepilépticos destinados a la profilaxis de la migraña algunos considerados dentro del tratamiento de primera línea mientras que otros presentan actividad moderada; dentro de los que más eficacia presentan, desempeñan un papel clave el topiramato y el ácido valproico. Podrían ser útiles los antiepilépticos carbamazepina, levetiracetam y gabapentina ya que los estudios demuestran ser superiores al placebo. Por otra parte la oxcarbazepina, clonazepam, lamotrigina y vigabatrina no demostraron ninguna utilidad en la profilaxis de la migraña.

**Palabras clave:** migraña, tratamiento, profilaxis, eficacia, antiepilépticos

## **Abstract.**

**Introduction:** Migraine is one of the most frequent and incapacitating neurological diseases currently. Episodic migraine is considered to be that which lasts less than 15 days a month and its treatment covers a number of drugs that are used acutely or as prophylaxis. Within the preventive aspect are included the antiepileptic drugs, presenting some of them great effectiveness. **Objective:** The objective of this research is to know the efficacy of different antiepileptic drugs by reviewing the existing literature to demonstrate its application in clinical practice. **Materials and methods:** To evaluate the effectiveness of antiepileptic drugs in the prophylaxis of episodic migraine, a systematic search was performed in databases such as Pubmed, Chocrane, and ScientDirect, where studies of the last 5 years were extracted. **Conclusions:** There is a wide variety of antiepileptic drugs for the prophylaxis of migraine, some considered as first line treatment while others have moderate activity; Among the most effective, key and topiramate and valproic acid play a key role. The antiepileptics carbamazepine, levetiracetam and gabapentin may be useful as the studies prove to be superior to placebo. On the other hand, oxcarbazepine, clonazepam, lamotrigine and vigabatrin did not prove useful in the prophylaxis of migraine.

**Key words:** migraine, treatment, prophylaxis, efficacy, antiepileptic



## CONTENIDO

	Pág.
<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>3</b>
<b>DESARROLLO</b>	<b>5</b>
Generalidades de la migraña	5
Epidemiología	6
Evolución de los antiepilépticos con el tiempo	7
Prevención de la migraña	8
Topiramato	9
Valproato de sodio	10
Lamotrigina	12
Clonazepam	12
Carbamazepina	12
Oxcarbazepina	13
Levetiracetam	13
Vigabatrina	14
Gabapentina	15
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>16</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>17</b>

## INTRODUCCIÓN

En el conocimiento de las cefaleas un gran porcentaje son de tipo primaria, entre ellas está la migraña siendo la segunda cefalea en importancia luego de la tensional. La migraña es una enfermedad incapacitante, con prevalencia alta, que afecta a nivel social, económico y tiene gran impacto en la calidad de vida de quien la padece. (1)

La migraña podría tener su origen en los núcleos del tronco del encéfalo que se encargan de la sensibilidad nociceptiva, debido a que una disfunción a este nivel se estaría relacionando de manera implícita en su desarrollo, el dolor tiene fuentes múltiples y todos están sujetas a relacionarse entre sí, siendo los componentes principales el nervio trigémino y los vasos sensibles al dolor.(2)

La migraña afecta a todas las regiones y en la actualidad se estima que aquejan a novecientos cincuenta millones de individuos en todo el mundo. La Carga Global de Enfermedad (GBD) 2013 considera a la migraña colectivamente como la tercera causa más importante de años de vida perdidos por discapacidad.(3); las distintas fuentes sugieren que la migraña posee el 14.7% en prevalencia a nivel mundial, representando el 18.8% las mujeres y el 10.7% los hombres.(4)

La migraña tiene presente un subgrupo de pacientes en los que el tratamiento sintomático no es eficaz a tal grado de que aumenta la sintomatología y las crisis se hacen más frecuentes, por tanto es fundamental el tratamiento preventivo para disminuir la frecuencia e intensidad de estas crisis, optando por fármacos profilácticos tales como betabloqueantes, antiepilépticos, antidepresivos tricíclicos, etc. Existen muchos fármacos antiepilépticos algunos de los cuales han demostrado tener cierta eficacia y otros no significativamente.(5)

El futuro nos trae esperanza pero también tenemos que tener esperanza en el presente, es decir, en el mundo actual poseemos diferentes tratamientos, de tal modo que si se hace un tratamiento adecuado la mayoría de los pacientes van a tener una vida normal. Se intenta reducir no solo los años de vida perdidos por discapacidad sino también

eliminar el estigma de que la migraña es solo un dolor de cabeza más, ya que no solo se observa reflejada en sus síntomas; se debe hacer conciencia en el asunto a pesar de que es la causa neurológica más común de discapacidad, es lamentable en poco aporte de investigación.(6)

## DESARROLLO

### Generalidades de la migraña

Sin duda alguna la migraña constituye un estado que altera la calidad de vida; siendo considerado dentro de las cefaleas primarias formando parte de más del 90% junto con las cefaleas tipo tensión, con cierto componente hereditario, siendo el sexo femenino el que predomina llegando a ser 2-3 veces más frecuente.(2)

En su fisiopatología parece ser que el generador de la migraña tiene su origen en el tronco del encéfalo, específicamente en la zona que participan el locus coeruleus y los núcleos del rafe (2). La fase de aura de la migraña está relacionada con una disminución del flujo sanguíneo en la sustancia gris de la corteza cerebral en las áreas posteriores del hemisferio contralateral al campo visual afectado. La reducción del flujo se propaga a través de la corteza como si fuese una onda a una velocidad lenta (3 mm por minuto) con una dirección caudal rostral.(1)

Una vez activado el tronco da lugar a que se active el denominado sistema trigémino-vascular que formado por el nervio trigémino y la porción parasimpática del nervio facial. Al activarse, las terminaciones de este complejo dilatan los vasos craneales sensibles al dolor, en general vasos leptomenínges, y liberan neuropéptidos, principalmente el nervio trigémino liberando el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), y por parte del sistema autonómico parasimpático, el péptido intestinal vasoactivo, que inducen su dilatación e inflamación; estos fenómenos son los responsables del dolor migrañoso y están controlados por 2 receptores de la serotonina, el receptor 5-HT<sub>1B</sub>, localizado postsinápticamente en la pared vascular y responsable del control de la vasodilatación, y el 5-HT<sub>1D</sub>, localizado en los terminales presinápticos del nervio trigémino que se encarga del control de la liberación de péptidos.(2)

La migraña se divide, principalmente, en dos subtipos: 1. Migraña sin aura. Caracterizado por ser un síndrome clínico con episodios recurrentes de cefalea de 4-72 h de duración. El dolor suele ser pulsátil, unilateral, y se asocia a náuseas, fotofobia y/o fonofobia. Posee una intensidad de moderada a severa y empeora con la actividad física y 2. Migraña con aura. Generalmente solo el 15-30% de las migrañas presentan aura,

cuenta con una serie de síntomas neurológicos, transitorios y generalmente unilaterales, que pueden ser visuales (siendo los más frecuentes), motores, sensitivos, del habla o lenguaje, troncoencefálicos y retinianos. Estos síntomas están presentes entre 5 a 60 minutos y el aura precede o acompaña a la cefalea.(7)

The National Headache Foundation, realizó una división según el tiempo en que esta dura, definiendo la migraña en episódica (<15 días) o crónica ( $\geq 15$  días por mes durante al menos 3 meses), cabe aclarar que en este apartado nos dedicaremos exclusivamente a estudiar la migraña de tipo episódica.(8)

## **Epidemiología**

La Carga Global de Enfermedad (GBD) 2013 estableció a la migraña como la tercera causa más importante de años de vida perdidos por discapacidad. En la actualidad se estima que afecta a novecientos cincuenta millones de personas en todo el mundo, emerge por una larga distancia como el trastorno de cefalea más incapacitante a nivel de población. No puede haber duda alguna de que la migraña constituye un importante problema de salud en todos los países, climas y culturas.(3)

Es de admirable consideración el impacto que presenta y es particularmente atrayente de observar los informes más recientes que logran afirmar que la migraña sola es responsable de casi el 3% de la discapacidad atribuible a una enfermedad específica en todo el mundo, también es de atención su comorbilidad. Según los datos obtenidos del informe de la GBD sitúa a la migraña como la octava enfermedad más grave, la séptima entre las enfermedades no transmisibles y la primera entre los trastornos neurológicos más frecuentes. (9)

La migraña presenta una gran carga a nivel mundial siendo su prevalencia del 14.7%, representando el 18.8% las mujeres y el 10.7% los hombres.(4) Siendo el grupo de edad entre los 30 y 40 años donde mayormente está presente. La media de frecuencia de las crisis de migraña es de 1,5 al mes y la duración media es de 24 horas. Según los análisis el 90% presentan el primer ataque migrañoso antes de los 40 años de edad, con la mitad de estos apareciendo cerca de la adolescencia.(1)

## **Evolución de los antiepilépticos con el tiempo**

Los fármacos antiepilépticos se remontan desde 1857 con el descubrimiento del bromuro de potasio para tratar la epilepsia, con el pasar del tiempo estos fármacos fueron utilizados en algunas patologías donde muestran efectos favorecedores, entre ellas la migraña. Al momento se han descubierto un sinnúmero de fármacos que son reconocidos en las últimas décadas un eslabón dentro del tratamiento preventivo de esta entidad (10)(11).

A continuación se expone un cuadro de su historia cronológicamente desde su origen hasta la actualidad.

Cuadro 1. Evolución de los fármacos antiepilépticos

Fármaco antiepiléptico	Origen
Bromuro de potasio	1857
Fenobarbital	1912
Fenitoína	1938
Etosuximida	1958
Carbamazepina	1960
Valproato de sodio	1963
Diazepam	1965
Clonazepam	1971
Vigabatrina	1989
Lamotrigina	1990
Gabapentina	1990
Oxcarbazepina	1993
Felbamato	1993
Topiramato	1995
Tiagabina	1998
Zonisamida	1989
Levetiracetam	2000
Pregabalina	2004
Lacosamida	2008
Perampanel	2012

Fuente: Angel Orellana.

## **Prevención de la migraña**

A pesar de ser uno de los trastornos primarios incapacitantes más comunes, la migraña sigue siendo subdiagnosticada e insuficientemente tratada. La migraña no solo desafía al paciente que la padece, sino también a los médicos; especialmente al momento de reconocer a los candidatos que necesitan de la profilaxis y la selección de la medicación preventiva que mejor se acople al paciente. (12)

En algunos pacientes, la migraña episódica puede evolucionar a crónica y esto genera un problema debido al mal tratamiento de esta. Opinión de expertos actual aconseja el tratamiento profiláctico para la migraña en la siguientes escenarios: (a) cefaleas muy frecuentes, más de dos por semana; (b) migraña que interfiere significativamente con el paciente a diario a pesar del uso de medicamentos sintomáticos; (c) falla, contraindicación o efectos secundarios problemáticos de medicamentos sintomáticos; (d) uso excesivo de medicamentos agudos, por automedicación o por prescripción médica; (e) migraña hemipléjica; (f) y por último de acuerdo a la preferencia del paciente. (13)

La profilaxis tiene un gran desenlace en los pacientes con migraña en el mundo; sin embargo, muchos candidatos para la profilaxis no están recibiendo un tratamiento profiláctico. La migraña, como lo indican los datos disponibles, no solo está subdiagnosticada, sino que también es poco tratada. Lipton et al, de considerable admiración informa que solo el 13% de 38% de pacientes migrañosos que califican para la profilaxis se encuentran recibiendo terapia preventiva respectiva. Se estima que uno de cada 4 migrañosos que son candidatos para la profilaxis de la migraña no lo está obteniendo(12)

Para el manejo preventivo, son numerosos los fármacos que han demostrado tener eficacia: betabloqueantes (atenolol, nadolol, propranolol y metoprolol); antiepilépticos (topiramato y ácido valproico); bloqueantes de los canales de calcio (flunarizina); antidepresivos (amitriptilina y venlafaxina); antihipertensivos (lisinopril y candesartán)(7)

Aunque gran parte de los medicamentos preventivos disponibles hasta la fecha no fueron fabricados para el tratamiento de la migraña sino para tener una indicación

primaria para otros trastornos médicos, y por casualidad surgieron efectos favorecedores para ser utilizados en la actualidad. Los antiepilépticos actúan a través de diferentes mecanismos de acción, que finalmente modulan los sistemas neuronales involucrados en la fisiopatología de la migraña. Interesantemente, no todos brindan la misma eficacia a tal forma que se tiene que demostrar cuales son efectivos y cuáles no.(14)

En el mercado ya se encuentran disponibles fármacos antiepilépticos específicamente destinados a la profilaxis de la migraña. La Federación Europea de Sociedades Neurológicas ( EFNS; Evers 2009 ) y el Subcomité de Estándares de Calidad de la Academia Estadounidense de Neurología y la Sociedad Estadounidense de Cefalea ( Silberstein 2012 ) enumeran el topiramato y el ácido valproico entre los profilácticos de primera línea para la migraña.(4)

A continuación se resumen algunos antiepilépticos para estudiar su eficacia.

### **Topiramato**

Es considerado como una de las drogas de primera línea en el tratamiento de la migraña. En una revisión de Chocrane que abarca nueve ensayos (1737 participantes) mostró que el topiramato redujo la frecuencia de la cefalea en aproximadamente 1,2 ataques por 28 días en comparación con el placebo. La mediana de la frecuencia de cefalea en los grupos con topiramato de los ensayos controlados con placebo fue de 5,6 ataques por 28 días (media 7,0, rango: 4,8 a 11,6).(15)

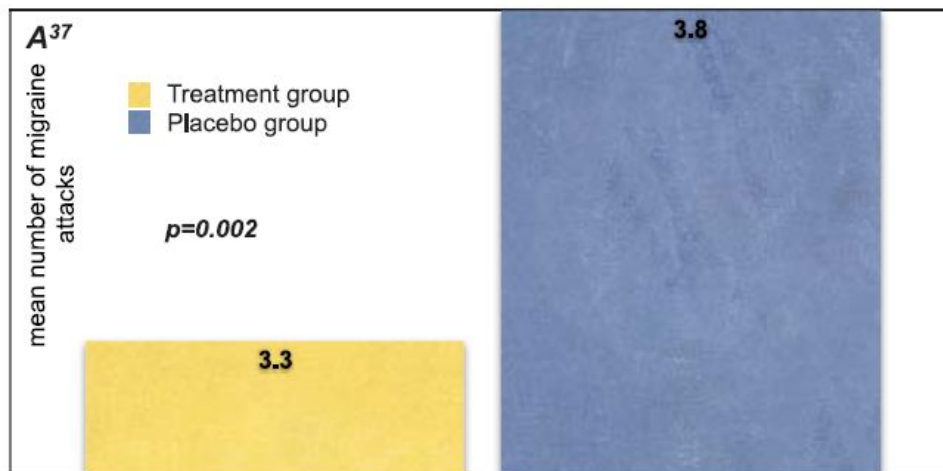
Además este mismo estudio comparó diferentes dosis (50mg, 100mg, 200mg) con placebo para saber cuál es la dosis que mejores resultados terapéuticos proporciona, llegando a la conclusión de que todas las dosis fueron superiores al placebo significativamente, y que la dosis de 100 mg es más aconsejable que las otras dosis. (15)

En otro estudio de carácter doble ciego, que incluyó a 40 pacientes para recibir TPM (topiramato) o placebo, diseñado con dos fases: una fase inicial prospectiva de cuatro semanas seguida de un período de titulación de ocho semanas (incrementos semanales de 25 mg) hasta 200 mg TPM por día o hasta la dosis tolerada máxima y una fase de mantenimiento adicional de ocho semanas. Los pacientes que fueron tratados mantuvieron una frecuencia de migraña a los 28 días menor, con los siguientes resultados: la reducción del 50% en la frecuencia de la migraña se dió en el 26% de los



pacientes en el grupo tratado mientras que solo un 9,5% en los pacientes del grupo placebo. Durante un período de cuatro semanas, la frecuencia de la migraña se redujo en un 36% en pacientes que recibieron TPM y en un 14% en pacientes que recibieron placebo .(13)

Figura 1. Comparación del Topiramato versus Placebo



Fuente: Bagnato F, Good J. The Use of Antiepileptics in Migraine Prophylaxis. Headache.2016;56(3):603-615. Resultados de ensayos clínicos que llevaron a la clasificación de TPM como nivel A preventivo por American Academy of Neurology/ American Headache Society (AAN/AHS)(13)

### Valproato de sodio

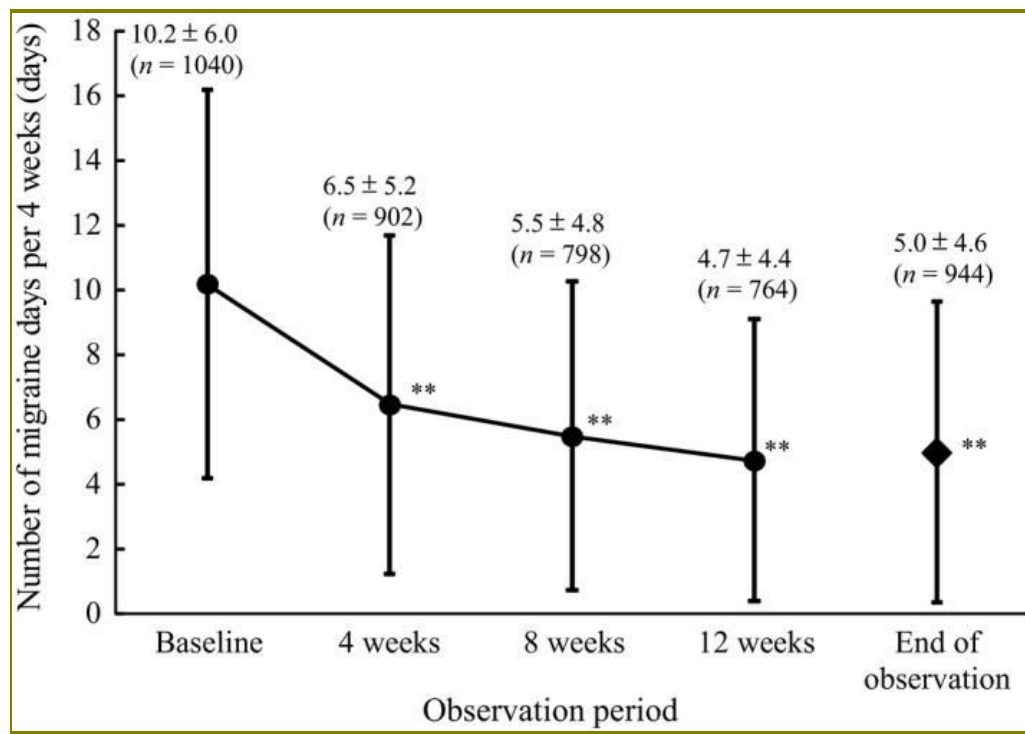
El valproato de sodio resulta eficaz y es razonablemente bien tolerado en pacientes adultos con migraña episódica y actualmente es considerado entre los profilácticos de primera línea.(16)

Al menos 6 estudios clínicos, revisados en las recientes guías AHS y AAN, proporcionaron pruebas consistentes de la efectividad del valproato en la reducción de la frecuencia de cefaleas a una dosis de 500 a 1000 mg / día.(12)

Por otra parte en Japón, se realizó un estudio de observación, prospectivo, y no intervencionista en la práctica clínica de rutina. De los 1072 pacientes incluidos en el grupo de análisis, el 17.3% eran hombres y el 82.7% eran mujeres con edad promedio de  $40.9 \pm 14$  años, siendo observado con una media de  $72.1 \pm 22.8$  días. La dosis diaria inicial media y la dosis diaria máxima de la tableta de liberación prolongada de

valproato sódico fueron  $366,2 \pm 105,1$  mg y  $383,9 \pm 120,5$ , respectivamente: el 76,7% de las dosis iniciales y el 77,2% de las dosis máximas fueron de 400 mg por día. La frecuencia de la migraña por 4 semanas se redujo significativamente de  $10,2 \pm 6,0$  días a  $5,0 \pm 4,6$  días al final del período de observación. ( $43,6 \pm 51,0\%$ ;  $P < 0,001$ ). (17)

Figura 2. Cambios en el número de días de migraña por 4 semanas (media  $\pm$  DE ).

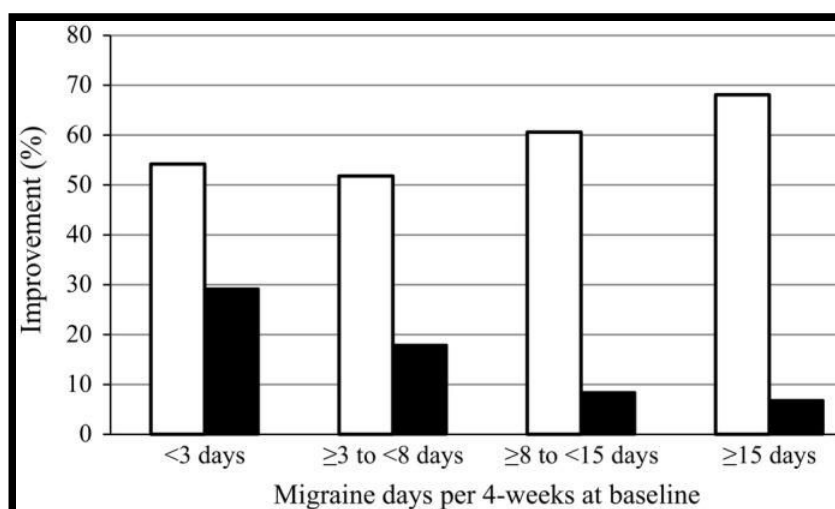


Fuente: Takeshima T, Suzuki N, Matsumori Y, Shimmoto N, Kurihara Y, Gunji R, et al. Effectiveness and safety of an extended-release tablet of sodium valproate for the prophylactic treatment of migraine. Japan. Neurol Clin Neurosci. 2016;4(4):134–41.

La figura muestra que el tratamiento con comprimidos de liberación prolongada de valproato de sodio redujo el número de días de migraña en forma dependiente del tiempo.  $P < 0,001$ .(17).

Es de interés de este estudio informar que el valproato de sodio no solo puede reducir la frecuencia de la migraña, sino también que puede ocasionar una remisión completa de los ataques de migraña, este estudio logró obtener un 29,2% de resultado en sus pacientes cuyos días migraña por períodos de 4 semanas eran menos de 3 días al inicio del estudio(17)

Figura 3. Remisión de la migraña.



Fuente: Takeshima T, Suzuki N, et al. Effectiveness and safety of an extended-release tablet of sodium valproate for the prophylactic treatment of migraine. Japan. Neurol Clin Neurosci. 2016;4(4):134–41. La figura muestra que la tasa más alta de remisión completa se observó al inicio del estudio. (□) remisión  $\geq 50\%$ , (■) remisión completa.(17)

### Lamotrigina

La lamotrigina no ha demostrado ser útil en la prevención de la migraña.(12). Específicamente, dos estudios de Clase I demostraron que no es más efectiva que el placebo y que al compararlo con el topiramato resultó ser por mucho menos efectivo que este en la reducción frecuencia de la migraña.(13)

### Clonazepam

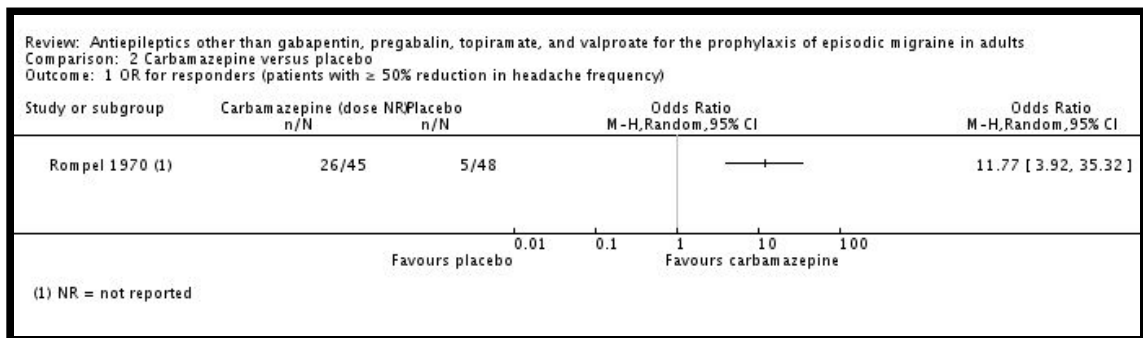
En un solo ensayo cruzado por Stensrud 1979 (37 pacientes), clonazepam no fue significativamente diferente del placebo en la reducción de la frecuencia de dolor de cabeza por un periodo de 28 días durante el tratamiento (MD -4,10, IC del 95% -8,68 a 0,48) (18)

### Carbamazepina

La Carbamazepina puede tener un efecto débil en la prevención de la migraña, como lo sugiere la revisión del Consenso de cefalea de los Estados Unidos. (12)

Un ensayo comparó carbamazepina (dosis no informada) y placebo ( Rompel 1970 , 48 pacientes). La carbamazepina fue significativamente mejor que el placebo en la proporción de pacientes que respondieron (OR 11.77, IC 95% 3.92 a 35.32;). La proporción de pacientes que respondieron con carbamazepina fue del 58% (26/45) mientras que las que respondieron con placebo fue del 10% (5/48). Sin embargo este estudio no es tan sólido como para validar su uso.(18)

Figura 4. Comparación de Carbamazepina versus placebo



Fuente: Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Antiepileptics other than gabapentin, pregabalin, topiramate, and valproate for the prophylaxis of episodic migraine in adults (Review). Cochrane Database Syst Rev. 2013;(6). Pacientes con una reducción del 50% en la frecuencia de cefalea).

### Oxcarbazepina

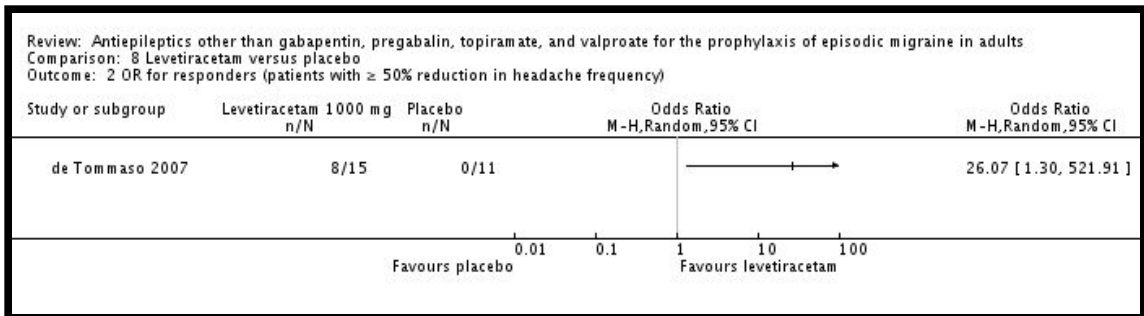
Con respecto a la evidencia de un único ensayo de Clase II no mostró diferencias ni cambio significativo en el número de ataques de migraña durante el tratamiento en pacientes tratados diariamente con 1,200 mg de oxcarbazepina vía oral y aquellos que recibieron el placebo.(13)

### Levetiracetam

En un único ensayo donde se comparó 1.000 mg de levetiracetam versus placebo, se produjo una reducción de la frecuencia de cefalea (MD -2,40, IC del 95% -4,52 a -0,28; 26 pacientes). El efecto observado corresponde a una reducción en la frecuencia de cefalea de más de dos días de dolor de cabeza con levetiracetam. Este estudio sugiere que los pacientes tienen 13 veces más probabilidades de experimentar una reducción  $\geq$  50% en la frecuencia de cefalea con levetiracetam que con placebo. La proporción de

respondedores con levetiracetam fue del 53% (8/15); la proporción de encuestados con placebo fue 0% (0/11).(18).

Figura 5. Comparación de Levetiracetam versus placebo.

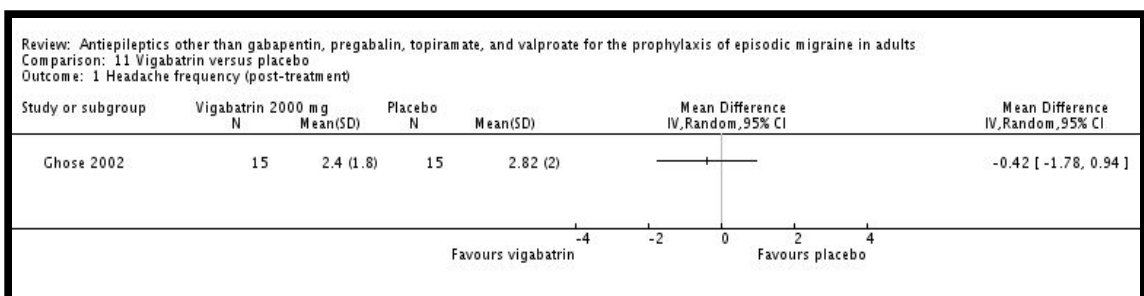


Fuente: Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Antiepileptics other than gabapentin, pregabalin, topiramate, and valproate for the prophylaxis of episodic migraine in adults (Review). Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2013;(6). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD010609> Pacientes con una reducción  $\geq 50\%$  en la frecuencia de cefalea.(18)

### Vigabatrina

Otro de los fármacos antiepilépticos estudiados es la vigabatrina; en un solo ensayo cruzado (ghose 2002 ; 15 pacientes, todos los cuales cruzó al segundo tratamiento) vigabatrina no muestra ser de gran superioridad al placebo (md -0,42, IC del 95% -1,78 a 0,94) con respecto a frecuencia de cefalea durante el período de 28 días durante el tratamiento, aunque esto no es posible asegurar debido a la escasa cantidad de pacientes utilizados para este estudio y al poco seguimiento.(18)

Figura 6. Comparación de Vigabatrín versus placebo.



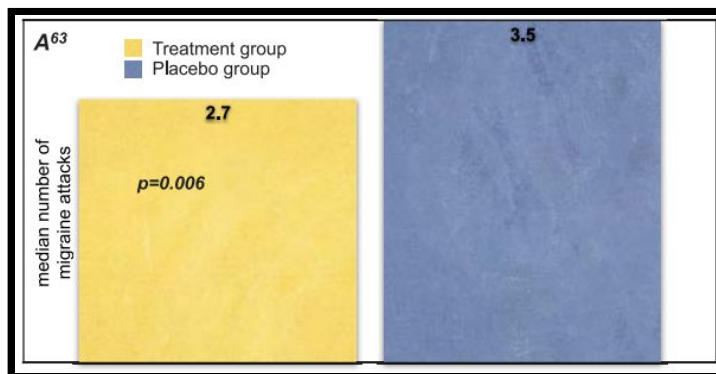
Fuente: Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Antiepileptics other than gabapentin, pregabalin, topiramate, and valproate for the prophylaxis of episodic migraine in adults (Review). Cochrane Database Syst Rev 2013;(6). Frecuencia de dolor de cabeza post-tratamiento. (18)

## Gabapentina

Los estudios clínicos sobre el uso de gabapentina para la prevención de la migraña proporcionan resultados contradictorios. Las nuevas pautas de Estados Unidos menciona un solo estudio reciente que respalda su uso a una dosis de 2400 mg / día, mientras que las guías canadienses lo consideran un fármaco preventivo de calidad moderada de la evidencia a una dosis de 1200 mg / día.(12)

En un estudio que evaluó la eficacia de la gabapentina; se asignó que los pacientes reciban una dosis estable de 2.400 mg vía oral diario durante las primeras cuatro semanas de tratamiento. El estudio incluyó 143 pacientes aleatorizado 2: 1 a placebo o tratamiento. La mediana del cambio que surgió en la tasa de migraña entre el tratamiento previo y posterior fueron mayores en el grupo tratado. Los resultados obtenidos fueron que el 46.4% de todos los pacientes tratados lograron un 50% de reducción en la tasa de migraña en cuatro semanas y solo 16.1% en el grupo placebo. (13)

Figura 7. Comparación de Gabapentina vs placebo.



Fuente: Bagnato F, Good J. The Use of Antiepileptics in Migraine Prophylaxis. Headache. 2016;56(3):610–611. Resultados de la eficacia de la gabapentina en la migraña.(13)

## CONCLUSIONES

La profilaxis de la migraña incluye un sinnúmero de fármacos, y el médico tiene el difícil camino de saber elegir cuál de ellos es el más óptimo para el paciente.

Se concluye que existen algunos fármacos antiepilépticos presentan buena eficacia terapéutica pero otros no, dentro de los que en la literatura demuestra; el ácido valproico y el topiramato son de gran beneficio y se engloban como tratamiento de primera línea en la profilaxis de la migraña; los antiepilépticos carbamazepina, levetiracetam y gabapentina podrían ser útiles ya que los estudios demuestran ser superiores al placebo, sin embargo al momento ninguna guía garantiza que pueden ser utilizados como tratamiento de primera línea; y por otro lado otros fármacos no demostraron ninguna utilidad tales como oxcarbazepina, clonazepam, lamotrigina y vigabatrina.

Se necesitan de mejores ensayos e investigación para conocer a fondo la eficacia de los fármacos estudiados, entonces tal vez haya muchas drogas que funcionen para mejorar a los pacientes, pero no podemos probarlo o refutarlo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Yusta Izquierdo A, Cubilla Salinas MA, Sánchez Palomo MJ, Higes Pascual F. Cefalea (II). Migraña. Med [Internet]. 2015;11(70):4155–66. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0304-5412\(15\)70894-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0304-5412(15)70894-2)
2. Riesco N, García-Cabo C, Pascual J. Migraña. Med Clin (Barc) [Internet]. 2016;146(1):35–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025775315004492>
3. Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T. GBD 2015: migraine is the third cause of disability in under 50s. J Headache Pain [Internet]. 2016;17(1):104. Available from: <http://thejournalofheadacheandpain.springeropen.com/articles/10.1186/s10194-016-0699-5>
4. Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Gabapentin or pregabalin for the prophylaxis of episodic migraine in adults. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2013;(6). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD010609>
5. Diener H-C, Charles A, Goadsby PJ, Holle D. New therapeutic approaches for the prevention and treatment of migraine. Lancet Neurol [Internet]. 2015;14(10):1010–22. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442215001982>
6. Lai C. Flashing lights and poor funding: more than a headache. Lancet Neurol [Internet]. 2017;4422(17):30285. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442217302855>
7. Magán Tapia P, Escuredo Bergua MT, de la Viuda SE. Tratamiento de la migraña aguda y crónica y aspectos preventivos. FMC Form Medica



- Contin en Aten Primaria [Internet]. 2017;24(3):157–65. Available from:  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.fmc.2016.10.004>
8. Shamliyan TA, Choi JY, Ramakrishnan R, Miller JB, Wang SY, Taylor FR, et al. Preventive pharmacologic treatments for episodic migraine in adults. *J Gen Intern Med*. 2013;28(9):1225–37.
  9. Leonardi M, Raggi A. Burden of migraine: International perspectives. *Neurol Sci*. 2013;34(SUPPL. 1):117–8.
  10. Brodie MJ. Antiepileptic drug therapy the story so far. *Seizure* [Internet]. 2010;19(10):650–5. Available from:  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2010.10.027>
  11. Magiorkinis E, Diamantis A, Sidiropoulou K, Panteliadis C. Highlights in the History of Epilepsy: The Last 200 Years. *Epilepsy Res Treat* [Internet]. 2014;2014:582039. Available from:  
<http://www.hindawi.com/journals/ert/2014/582039/>
  12. Al-Quliti KW, Assaedi ES. New advances in prevention of migraine: Review of current practice and recent advances. *Neurosciences*. 2016;21(3):207–14.
  13. Bagnato F, Good J. The Use of Antiepileptics in Migraine Prophylaxis. *Headache*. 2016;56(3):603–15.
  14. Hoffmann J, Akerman S, Goadsby PJ. Efficacy and mechanism of anticonvulsant drugs in migraine. *Expert Rev Clin Pharmacol* [Internet]. 2014;7(2):191–201. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24494792>

15. Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP MD. Topiramate for the prophylaxis of episodic migraine in adults (Review). Cochrane Database Syst Rev Topiramate. 2013;90(1):24.
16. Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Valproate (valproic acid or sodium valproate or a combination of the two) for the prophylaxis of episodic migraine in adults. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2013;(6). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD010611>
17. Takeshima T, Suzuki N, Matsumori Y, Shimmoto N, Kurihara Y, Gunji R, et al. Effectiveness and safety of an extended-release tablet of sodium valproate for the prophylactic treatment of migraine: Postmarketing surveillance in Japan. *Neurol Clin Neurosci* [Internet]. 2016;4(4):134–41. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed18&AN=611148417%0Ahttp://library.ncl.ac.uk/openurl/?sid=OVID&isbn=&issn=2049-4173&volume=4&issue=4&date=2016&title=Neurology+and+Clinical+Neuroscience&atitle=Effectiveness+and+safety>
18. Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Antiepileptics other than gabapentin, pregabalin, topiramate, and valproate for the prophylaxis of episodic migraine in adults (Review). Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2013;(6). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD010609>