

THE MEDICAL LETTER - Vol. 37 No. 943 - Marzo 3 de 1995

MEDICAMENTOS PARA LA MIGRAÑA

En la migraña se utilizan fármacos tanto para prevenir como para tratar los síntomas. La eficacia de su empleo puede ser difícil de valorar, incluso en estudios controlados a doble ciego, debido a que la migraña es episódica, la respuesta al placebo es frecuente y la respuesta de los pacientes a un mismo agente es variable (KMA Welch, N Engl J Med 1993; 329: 1476; SD Silberstein y RB Lipton, Neurology 1994; 44 (Suppl. 7): S6).

Algunos fármacos para el tratamiento de la migraña en los Estados Unidos

Fármaco	Dosificación ¹	Costo ² (US\$)
Ácido acetilsalicílico (325 mg)-cafeína (40 mg)- butalbital (50 mg) genérica (comprimidos) genérica (cápsulas) <i>Florinal</i> (Sandoz)	1-2 comp. o cáp. c/4 h (máx 6 c/24 h)	0,31 2,06 2,87
Butorfanol <i>Stadol NS</i> (Bristol-Myers Squibb)	Una inhal./fosa nasal (puede repetirse una vez en 3-5 h)	7,66-14,36 ³
Dihidroergotamina <i>D.H.E. 45</i> (Sandoz)	1 mg i.m. (puede repetirse dos veces con intervalos de 1 h)	29,07
Ergotamina (1 mg)-cafeína (100 mg) genérica	2 comp. p.o. + 1 comp. p.o. c/30 min x 4 (máx. 6 mg/ataque) mientras sea necesario	2,86
Ergotamina (2 mg)-cafeína (100 mg) genérica <i>Cafergot</i> (Sandoz)	Un supositorio (puede repetirse una vez en 1 h)	5,48 7,88
Paracetamol (325 mg)-isometepteno (65 mg)- dicloralfenazona (100 mg) genérico <i>Midrin</i> (Carrick)	2 cáp. + 1 cáp. c/1 h (máx. 5 cáp c/12 h) mientras sea necesario	0,88 1,85
Sumatriptán — <i>Imitrex</i> (Cerenex)	6 mg s.c.	35,34

1. Recomendada por el fabricante.
2. Costo del tratamiento de un ataque de migraña a la dosis máxima recomendada según las listas de precios al por mayor (AWP) de *Red Book* de 1994 y actualizadas en febrero de 1995.
3. Cada frasco de 2,5 ml contiene 25 mg de butorfanol y proporciona 8 a 15 dosis de 1 ml según la frecuencia de utilización.

TRATAMIENTO

Analgésicos. El tratamiento con cualquiera de los diversos tipos de analgésicos puede ser suficiente para los ataques leves o moderados de migraña. El **ácido acetilsalicílico** puede ser eficaz; se utiliza ampliamente

como tratamiento de la migraña en asociaciones con otros fármacos como cafeína y butalbital. El **paracetamol** se ha utilizado en la migraña solo o asociado a isometepteno, un simpaticomimético suave, e hidrato de cloral y fenazona (dicloralfenazona), un complejo sedante. Los **antiinflamatorios no esteroideos** (AINE) también han sido eficaces para

aliviar el dolor en algunos ataques de migraña. En un estudio, el naproxeno sódico (*Anaprox*) fue al menos tan eficaz como el tartrato de ergotamina para controlar la cefalea aguda en 79 pacientes con migraña (TA Treves y cols., *Headache* 1992;32:280). La disminución de la motilidad gástrica durante un ataque agudo de migraña puede interferir con la absorción de los analgésicos, y el uso demasiado frecuente (a diario o casi cada día) de asociaciones analgésicas puede agravar la cefalea («rebote analgésico»). La **metoclopramida** (*Reglan* y otros) puede potenciar la absorción del ácido acetilsalicílico y otros medicamentos orales debido al aumento de la motilidad gástrica, y también puede prevenir las náuseas asociadas a muchos ataques de migraña, especialmente si empieza a administrarse rápidamente al aparecer los síntomas. Sin embargo, en casos raros puede provocar una reacción distónica aguda. En un estudio controlado a doble ciego en 96 pacientes con migraña se observó que el nebulizador nasal **debutorfanol** (*Stadol*), un agonista-antagonista opioide, era más eficaz que un placebo o la metadona (*Dolophine*) i.m. para aliviar la cefalea migrañosa moderada a intensa (S Diamond y cols., *Headache Quarterly* 1992; 3: 164). No obstante, los efectos adversos opioides, como somnolencia, pueden ser molestos y se han producido reacciones psiquiátricas.

El tartrato de **ergotamina**, un agonista serotoninérgico, se ha utilizado ampliamente para tratar la cefalea migrañosa moderada a intensa (B Baumel, *Neurology* 1994; 44 (Suppl. 3): S13). Es más eficaz si se toma pronto al presentarse un ataque, pero puede seguir siendo eficaz aunque se retrase el tratamiento. Si se utiliza más de dos días en una semana puede provocar dependencia (cefalea de rebote). Los fabricantes de ergotamínicos han tenido recientemente problemas de producción; actualmente la ergotamina en los Estados Unidos se encuentra disponible solamente en asociaciones. Las náuseas y los vómitos son relativamente frecuentes con la ergotamina, pero pueden prevenirse administrando simultáneamente un antiemético. Los efectos adversos graves, incluyendo oclusiones vasculares y gangrena, son raros, pero pueden presentarse en caso de sobredosificación (más de 6 mg en 24 horas o 10 mg por semana). Estos efectos pueden potenciarse con bloqueadores adrenérgicos β , dopamina (*Intropin* y otros), eritromicinas o troleandomicina (*Tao*) (*The Medical Letter*, Compendio de Interacciones Adversas de Medicamentos 1994). Las hepatopatías y la fiebre pueden acelerar la presentación de síntomas de ergotismo.

La **dihidroergotamina** (*D.H.E. 45*), un derivado de la ergotamina, puede inyectarse subcutánea, intramuscular o intravenosamente y pronto se encontrará disponible en forma de nebulizador nasal (D Ziegler y cols., *Neurology* 1994; 44: 447). Al igual que

la ergotamina, ha sido eficaz para tratar los ataques agudos de migraña que no han respondido a los analgésicos (AK Scott, *Clin Neuropharmacol* 1992;15:289). La dihidroergotamina es mucho más débil como vasoconstrictora que la ergotamina y provoca menos efectos adversos; puede ocasionar diarrea y calambres musculares, pero aparentemente no produce dependencia (cefalea de rebote).

El **sumatriptán** (*Imitrex*) se ha comercializado en los Estados Unidos en una formulación que el paciente se inyecta subcutáneamente a sí mismo; pronto se comercializará una formulación oral que ya se encuentra disponible en Europa y Canadá. En los Estados Unidos se está usando experimentalmente un nebulizador nasal que ya se expende en algunos países (R Salonen y cols., *J Neurol* 1994; 241: 463). Este agonista serotoninérgico de acción corta parece ser más eficaz que la ergotamina en el tratamiento de los ataques agudos de migraña, pero no se han publicado estudios clínicos controlados que comparen ambos fármacos. En un estudio a doble ciego controlado con placebo en 171 pacientes se observó que la administración subcutánea de sumatriptán durante el aura migrañosa antes del inicio de la cefalea no tenía efecto sobre la duración del aura y no retrasaba ni prevenía el desarrollo de la cefalea (D Bates y cols., *Neurology* 1994; 44:1587).

Con el preparado inyectable pueden aparecer hormigueo, rubor y escozor en la zona de inyección, sensación general de languidez o presión torácica. Se han descrito casos de angina con el inyectable y con la preparación oral en pacientes con arteriopatía coronaria. Un paciente que se autoinyectó una dosis de 6 mg de sumatriptán s.c. para un ataque de cefalea y presentó dolor torácico tras la primera y la segunda inyecciones, separadas por un intervalo de un día, desarrolló un infarto agudo de miocardio tras una tercera inyección administrada una semana después (JP Ottervanger y cols., *Lancet* 1993; 341: 861). El prospecto vigente del fármaco indica que «no debe administrarse a pacientes con posibilidad de arteriopatía coronaria no diagnosticada sin un estudio previo de la cardiopatía subyacente. Este grupo de pacientes incluye mujeres postmenopáusicas, varones mayores de 40 años y pacientes con factores de riesgo como hipertensión, hipercolesterolemia, obesidad, diabetes, fumadores o con antecedentes familiares». Sin embargo, los síntomas torácicos del sumatriptán suelen ser benignos y en ocasiones pueden tener un origen esofágico (LA Houghton y cols., *Lancet* 1994; 344: 985).

La dosis oral de sumatriptán en Canadá es de un comprimido de 100 mg. La dosis subcutánea es de una inyección de 6 mg administrada preferentemente en la cara lateral del muslo o el deltoides. Normalmente una segunda dosis no es eficaz si el dolor no responde a la primera, pero se recomienda para el tratamiento de un

ataque recurrente de migraña. La dosis máxima en un período de 24 horas es de tres comprimidos o dos inyecciones; las inyecciones deben separarse por un intervalo mínimo de una hora. El sumatriptán no debe utilizarse en un plazo de 24 horas después de cualquier tratamiento con fármacos ergotamínicos ya que la vasoconstricción puede ser aditiva, y debe advertirse a los pacientes que no tomen ergotamínicos hasta seis horas o más después del sumatriptán.

Comparación entre dihidroergotamina y sumatriptán.

En un estudio multicéntrico controlado no publicado se compararon inyecciones subcutáneas únicas de dihidroergotamina y sumatriptán como tratamiento de la migraña moderada a intensa en 295 pacientes. Tras dos horas, el dolor se había aliviado en el 73% de los pacientes tratados con dihidroergotamina y el 85% de los tratados con sumatriptán, una diferencia estadísticamente significativa. No obstante, a las cuatro horas el porcentaje de pacientes con alivio era aproximadamente el mismo con los dos fármacos (85% y 83%) y a las 24 horas el dolor se había reducido en el 90% de los pacientes tratados con dihidroergotamina y el 77% de los tratados con sumatriptán. La cefalea reapareció en 24 horas en el 18% de los pacientes tratados con dihidroergotamina y el 45% de los tratados con sumatriptán (R Ricalder y cols., estudio presentado en el Annual Meeting of the American Academy of Family Physicians celebrado en Boston en septiembre de 1994).

PROFILAXIS

En los pacientes con cefalea migrañosa frecuente o intensa o los resistentes al tratamiento sintomático puede ser necesaria una profilaxis. Los ataques menstruales u otras migrañas predecibles pueden prevenirse en ocasiones con un tratamiento corto con ergotamina o un AINE como el naproxeno administrado durante varios días antes y durante los primeros días de la menstruación (G Sances y cols., *Headache* 1990; 30: 705).

En la profilaxis continua los fármacos más frecuentemente utilizados son los **bloqueadores adrenérgicos β** . El propranolol (*Inderal* y otros) y el timolol (*Blocadren* y otros) son los únicos bloqueadores β autorizados con esta indicación por la *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos. La dosis recomendada de propranolol para la profilaxis de la migraña es de 80 a 240 mg/día, pero algunos pacientes pueden beneficiarse y tolerar dosis mayores; la formulación de liberación mantenida (*Inderal LA*) puede administrarse en monodosis diaria (KA Halroyd y cols., *Headache* 1991;31:333). El timolol se suele administrar en dosis de 10 mg dos veces al día, pero puede tomarse en una monodosis de 20 mg. El nadolol

(*Corgard*) y el metoprolol (*Lopresor* y otros), también han sido eficaces en la prevención de la migraña según los consultores de *The Medical Letter*. Algunos otros bloqueadores β , especialmente los que tienen actividad simpaticomimética intrínseca, no han sido eficaces en la profilaxis de la migraña. Todos los bloqueadores β pueden provocar fatiga, depresión, hipotensión ortostática y otros efectos adversos; están contraindicados en los pacientes con asma o insuficiencia cardíaca congestiva.

Lametisergida (*Sansert*), otro ergoalcaloide, es eficaz en la prevención de la migraña pero puede provocar un aumento de peso, edema periférico y fibrosis retroperitoneal, pleuropericárdica y subendocárdica con su empleo prolongado (más de seis meses). Raramente se han descrito casos de constricción de grandes vasos, fibrosis vascular mesentérica e infarto intestinal. La utilización simultánea de otros ergoalcaloides, bloqueadores adrenérgicos β , eritromicinas, dopamina o troleandomicina puede aumentar el riesgo de espasmos arteriales y oclusión (*The Medical Letter*, Compendio de Interacciones Adversas de Medicamentos 1994). La metisergida debe reservarse para la migraña grave recurrente y resistente; muchos clínicos recomiendan un intervalo sin el fármaco de cuatro semanas cada seis meses, pero no se ha demostrado que esta práctica disminuya la toxicidad.

Los **calcioantagonistas** también se han estudiado como profilaxis de la migraña. El verapamilo (*Calan*, *Isoprin*, y otros) ha sido moderadamente eficaz en algunos estudios controlados con placebo (GD Solomon, *Headache* 1989; 29: 425), pero el nifedipino (*Procardia* y otros) ha dado resultados discrepantes utilizado tanto en tratamientos como en profilaxis (KE Andersson y E Vinge, *Drugs* 1990; 39: 355; MJ Hoffert y cols., *Cephalalgia* 1992; 12: 323). La flunarizina (*Sibelium*), disponible en Canadá pero no en los Estados Unidos, fue al menos tan eficaz como el propranolol o el metoprolol para reducir el número de ataques (MJ Gawel y cols., *Can J Neurol Sci* 1992; 19: 340; P Soelberg Sørensen y cols., *Headache* 1991; 31: 650). Ningún calcioantagonista ha recibido la autorización de la FDA para la prevención de la migraña.

Los **antiinflamatorios no esteroideos** (AINE), especialmente el naproxeno sódico, se han utilizado tanto para prevenir como para tratar los ataques agudos de migraña; su eficacia no está bien establecida. En un estudio en más de 22.000 hombres se observó que 325 mg de **ácido acetilsalicílico** en días alternos reducían un 20% la frecuencia de cefaleas migrañosas (JE Buring y cols., *JAMA* 1990; 264: 1711).

Los **antidepresivos** pueden prevenir la migraña en algunos pacientes y pueden administrarse simultáneamente con otros agentes profilácticos. La amitriptilina

(*Elavil* y otros), un tricíclico, en dosis de 10 a 200 mg/día se ha utilizado probablemente más con este objetivo que cualquier otro antidepresivo (DK Ziegler y cols., *Arch Neurol* 1993; 50: 825). No se ha establecido si la fluoxetina (*Prozac*) u otros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina podrían ser útiles en esta indicación.

El ácido valproico (valproato semisódico—*Depakote*; valproato sódico—*Depakene* y otros), un antiepiléptico utilizado también en el tratamiento del trastorno bipolar, en dosis de 800 a 1.500 mg/día también ha sido eficaz en la prevención de la migraña en algunos estudios controlados (R Hering y A Kuritzky, *Cephalalgia* 1992; 12: 81; R Jensen y cols., *Neurology* 1994; 44: 647).

CONCLUSIÓN

Un analgésico puede ser eficaz como tratamiento de la migraña leve o moderada. El sumatriptán o la dihidroergotamina son los fármacos de elección en la cefalea migrañosa intensa; aunque actualmente en los Estados Unidos solo se encuentran disponibles en formulación parenteral, pronto se comercializarán el sumatriptán en comprimidos orales y la dihidroergotamina en nebulizador nasal. Un bloqueador β es la elección mejor establecida para la prevención de los ataques de migraña.

Algunos fármacos para la prevención de la migraña en los Estados Unidos

Fármaco	Dosificación ¹	Costo ² (US\$)
Metisergida — <i>Sanser</i> (Sandoz)	2-4 mg 2×/día	93,02
Propranolol genérico	40-120 mg 2×/día	6,09
<i>Inderal</i> (Wyeth-Ayerst)		24,86
Timolol genérico	10-15 mg 2×/día	20,24
<i>Blocadren</i> (Merck)		30,06

1. Recomendada por el fabricante.

2. Costo para el farmacéutico de 30 días de tratamiento a la dosis diaria menor según las listas de precios promedio al por mayor (AWP) de *Red Book* de 1994 actualizadas en febrero de 1995.

THE MEDICAL LETTER - Vol. 37 No. 945 - Marzo 31 de 1995

MEDICAMENTOS DE ELECCIÓN PARA LA QUIMIOTERAPIA ANTICANCEROSA

Las tablas siguientes presentan una enumeración de los fármacos utilizados en los Estados Unidos y el Canadá para el tratamiento del cáncer, junto con sus efectos secundarios principales. La elección de los fármacos en la Tabla I se basa en las opiniones de los consultores de The Medical Letter. Algunos fármacos se citan para indicaciones que no han recibido la autorización de la Food and Drug Administration de los Estados Unidos. Los fármacos anticancerosos y sus efectos adversos se enumeran en la Tabla II.