

Nota Farmacológica

Flunarizina y migraña: ¿mito o realidad?

Resumen

En la presente nota farmacológica se evalúa la evidencia existente para el uso de la flunarizina, un bloqueante de los canales de calcio, en el tratamiento de la migraña. En los pacientes que tienen indicación de tratamiento profiláctico de la migraña (por ataques frecuentes o severos), la flunarizina puede ser una opción si las drogas habitualmente recomendadas (los beta bloqueantes) están contraindicados o no logran su objetivo profiláctico.

Introducción

La flunarizina es un bloqueante de los canales de calcio que ha sido estudiada en varios ensayos clínicos controlados, demostrando su eficacia en las siguientes patologías:

- Tratamiento profiláctico de la migraña, tanto en adultos¹⁻⁶ como en niños^{7,8}
- Tratamiento de las convulsiones parciales, parciales complejas y generalizadas⁹
- Tratamiento de los ataques agudos de migraña¹⁰
- Tratamiento de las úlceras y síndrome postflebitico (leve eficacia en disminución de los síntomas)¹¹

Por el contrario, otros estudios aleatorizados y controlados la encontraron inefectiva en el temblor esencial¹² y como tratamiento inicial en el accidente cerebrovascular isquémico¹³.

En la presente nota farmacológica analizaremos el efecto más estudiado, que es el antimigrañoso.

La migraña es el desorden neurológico más frecuente en la práctica ambulatoria y afecta alrededor del 15 % de la población adulta y 7% de la población pediátrica. En el cuadro 1 se pueden repasar los criterios diagnósticos de esta entidad según la Sociedad Internacional de Cefaleas (ISH en inglés).

Cuadro 1: Criterios diagnósticos modificados para Migraña sin aura

Definición: Ataques de cefalea de 4 a 72 hs de duración

Con 2 de los siguientes síntomas

Dolor unilateral

Que late

Que agrava con el movimiento

Dolor de moderada a severa intensidad

Acompaña con uno de los siguientes síntomas

Nauseas o vómitos

Foto o fonofobia

Fuente: International Headache Society 23

Un porcentaje importante de pacientes tienen indicación clínica de profilaxis y son aquellos que tienen más de 3 crisis de cefalea por mes. También se indica en los pacientes con menos episodios, si estos son prolongados, inhabilitantes, no responden bien al tratamiento abortivo o éste no es bien tolerado o alteran francamente la calidad de vida del paciente entre las crisis¹⁴. En el cuadro 2 se observa como ejemplo, una traducción de las preguntas de un cuestionario validado en idioma inglés que evalúa el impacto de la migraña en la calidad de vida.

Cuadro 2: Cuestionario de evaluación de la Incapacidad causada por Migraña (MIDAS, Migraine Disability Assessment Score)

Instrucciones: conteste las siguientes preguntas acerca de su cefalea en los últimos tres meses. Escriba el número en días

- 1.- ¿Cuántos días en los últimos tres meses no fue al trabajo o a la escuela debido a su cefalea?
 - 2.- ¿Cuántos días en los últimos tres meses su productividad en el trabajo o escuela se redujo a la mitad debido a su cefalea? (sin contar los días de la pregunta anterior)
 - 3.- ¿Cuántos días en los últimos tres meses ud. no hizo las tareas en su casa debido a su cefalea?
 - 4.- ¿Cuántos días en los últimos tres meses su productividad en las tareas de la casa se redujo a la mitad debido a su cefalea? (no incluya los días de la pregunta anterior)
 - 5.- ¿Cuántos días en los últimos tres meses ud dejó de realizar actividades sociales, familiares o de placer por su cefalea?
- A. ¿Cuántos días en los últimos tres meses tuvo cefalea?
B. En la escala de 1 a 10, cuánto dolieron en promedio las cefaleas? (0: no dolor y 10: el peor dolor)

(Traducido de referencia 25)

Las medicaciones más ampliamente probadas para la profilaxis de esta entidad son los beta bloqueantes sin actividad simpaticomimética intrínseca, de los cuales el propranolol y metoprolol son los más utilizados. Las guías de práctica clínica recomiendan el uso de beta bloqueantes como primera línea de tratamiento preventivo en la migraña. Otras drogas que cuentan con evidencia son el valproato, la flunarizina y otros bloqueantes cálcicos (verapamilo, nimodipina), la amitriptilina y los anti-inflamatorios no esteroides (AINEs). Los antagonistas de los receptores serotoninérgicos (metisergida, pizotifeno, lisurida) tienen menor utilidad clínica debido a sus mayores efectos adversos. La dihidroergotamina no está disponible en Argentina. Poco conocemos los médicos de atención primaria sobre la flunarizina, probablemente porque es una droga que no se comercializa en los EEUU¹⁵⁻¹⁹. La elección del agente se basa en el perfil de efectos adversos o en la patología acompañante (por ejemplo amitriptilina en caso de cefalea tipo tensional o depresión asociadas)¹⁴⁻¹⁹. La utilidad del tratamiento se evalúa en los primeros 1 a 3 meses y se mantiene entre 3 a 6 meses¹⁴⁻¹⁵.

Estudios de eficacia

En el tratamiento profiláctico de la migraña la flunarizina ha sido comparada con propranolol^{2,3,5}, valproato⁴, nimodipina²⁰, nifedipina¹ y con la acupuntura⁶ en ensayos clínicos controlados aleatorizados a corto plazo. En general, ha demostrado ser tan eficaz como las otras drogas en disminuir la frecuencia y la intensidad de los ataques. Un estudio en fase IV de equivalencia recientemente publicado evaluó la eficacia y tolerabilidad de dos dosis de flunarizina (5 y 10 mg por día) en la profilaxis de la migraña, en comparación con propranolol de liberación sostenida (160 mg/día)². Se aleatorizaron 808 pacientes para recibir alguno de los tratamientos durante un período de 16 semanas; 142 suspendieron por efectos adversos. La frecuencia media de ataques durante el período doble ciego fue de 2 para flunarizina 5 mg; 1,9 para flunarizina 10 mg por día y 1,9 para propranolol. La frecuencia media de ataques en el último mes del período doble ciego fue de 1,8; 1,6 y 1,7 respectivamente. Ambos grupos fueron al menos tan eficaces como propranolol en disminuir la frecuencia de los ataques ($p < 0,001$). El porcentaje de respondedores (definido como sujetos que reducen sus cefaleas con respecto al período previo al tratamiento en un 50%) en el último mes del período doble ciego fue del 46% (118/259); 53% (141/264) y 48% (125/258) para flunarizina 5mg, 10mg y propranolol respectivamente. La mejor dosis de flunarizina fue 10 mg. Globalmente, 190 pacientes tuvieron 1 o más efectos adversos, 54 (20,5%); 76 (27,7%) y 60 (22,3%) para flunarizina 5 y 10, y propranolol respectivamente.

Otro estudio analiza los efectos del tratamiento luego de suspendida las drogas (fue comparado con Nimodipina) y encuentra que el efecto positivo termina 8,4 +/- 4,0 meses después de la discontinuación del tratamiento con flunarizina y 4,9 +/- 3,5 meses después de Nimodipina ($p < 0,05$)¹⁹.

Indicaciones

Tratamiento profiláctico de la migraña en pacientes con tres o más episodios por mes, o con menos de tres episodios pero con alteración de la calidad de vida (ver cuestionario MIDAS validado para la evaluación de este aspecto)^{19,25}

Efectos adversos

decaimiento, depresión, parkinsonismo²¹⁻²³

Conclusión

La flunarizina parece ser tan eficaz como tratamientos previamente demostrados para la reducción de la incidencia e intensidad de las crisis de migraña en pacientes candidatos a la profilaxis. Tiene un perfil de efectos adversos y costo aceptable y en general no mayor que otros tratamientos.

Comentario

La migraña es un problema clínico habitual en la práctica ambulatoria y es muchas veces causa de un importante impacto en la calidad de vida. Muchos pacientes con migraña desconocen su diagnóstico (ellos creen que "sufren del hígado") y mucho menos lo referente al tratamiento preventivo¹⁴. La utilidad de los tratamientos abortivos se limita a controlar los síntomas una vez aparecidos, pero no modifican la incidencia futura de episodios y provocan efectos adversos. Pocos pacientes utilizan AINEs como tratamiento abortivo inicial o lo hacen en dosis insuficientes; la mayoría en nuestra región usan ergotamínicos. Estas drogas producen además de otros efectos, cefalea inducida por drogas. El otro gran grupo, muy eficaz, lo constituyen los triptanes, drogas que pocos pacientes pueden pagar.

El tratamiento preventivo disminuye la frecuencia e intensidad de las crisis y disminuye significativamente la utilización de drogas abortivas. Los beta bloqueantes son el tratamiento de primera línea para esta entidad, pero aproximadamente un tercio de los pacientes no responderán a estas drogas. La flunarizina ha demostrado ser tan eficaz como los beta bloqueantes en la profilaxis de la migraña y es una droga segura que también se puede administrar en niños. Los otros bloqueantes cálcicos, si bien más utilizados en la práctica cotidiana, tienen menos cuerpo de evidencia de efectividad (verapamilo) o son menos eficaces (nifedipina)^{1,14-19}. Si bien otros tratamientos cuentan con evidencia de eficacia, su utilidad es limitada por el perfil de efectos adversos (ácido valproico, amitriptilina, metisergida, pizotifeno). El perfil de efectos adversos de la flunarizina es una posible limitación a su utilización. Teniendo en cuenta que con el tratamiento preventivo se tiende a disminuir la incapacidad que generan los ataques frecuentes, así como la utilización de medicación de ataque y con ello la cefalea inducida por drogas (frecuente en esta entidad), la balanza riesgo beneficio favorece su uso en pacientes con indicación. Por esto creímos de utilidad esta nota. El objetivo es colaborar con el médico de atención primaria y dar a conocer una alternativa útil para este problema de salud tan habitual en nuestro consultorio, cuando la primera opción de profilaxis (beta bloqueantes) no es efectiva o está contraindicada.

Dra. Marcela Botargues [Unidad de Medicina Familiar y Preventiva, Hospital Italiano de Buenos Aires]