

La migraña constituye un desorden neurovascular crónico e incapacitante, caracterizado por ataques recurrentes de cefalea severa asociada a disfunción autonómica y, en hasta un tercio de los pacientes, síntomas neurológicos relacionados con el aura¹. Para el manejo del paciente con migraña aguda existen varias opciones terapéuticas, entre ellas los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), los derivados del ergot y los más nuevos agonistas selectivos de los receptores de serotonina. La evidencia de la eficacia de los AINEs en el manejo de la migraña leve a moderada es ya conocida^{2-3,4,7}; la evidencia es menos contundente en relación a los ergotínicos administrados por vía oral^{2,5,7}. Ha surgido una nueva clase de antimigrañosos denominados selectivos, los agonistas del receptor serotoninérgico 5HT1b-d, con buena eficacia en el tratamiento de la migraña aguda moderada a severa, con buen perfil de tolerancia y escasos efectos adversos.

¿Qué son los agonistas serotoninérgicos o triptanes?

Son agonistas selectivos de los receptores 5 HT1 b y d. Estos receptores se localizan a nivel neuronal y vascular, tanto en el sistema nervioso central como en el periférico, y también a nivel de la circulación coronaria².

Se han postulado tres mecanismos para mediar la supresión del ataque doloroso: la vasoconstricción craneal, la inhibición de la transmisión periférica y la inhibición de la transmisión de la vía trigeminoespinal, complejo neuronal que se cree estaría vinculado a las aferencias nociceptivas durante el ataque de migraña².

Existen cinco triptanes actualmente en uso: sumatriptán, naratriptán, rizatriptán, zolmitriptán y almotriptán; los primeros cuatro se encuentran disponibles en Argentina. Eletriptán ha sido aprobado recientemente en Europa y frovatriptán se encuentra en fase de aprobación².

El sumatriptán se presenta en forma de comprimidos, en forma inyectable para administración subcutánea y como spray nasal; el naratriptán, rizatriptán y zolmitriptán se encuentran disponibles como comprimidos^{6,7}.

¿Qué ventajas ofrecen los triptanes frente a otros tratamientos para la migraña aguda?

A diferencia de los derivados ergotínicos, los triptanes poseen una farmacología selectiva, con mecanismo de acción que responde a la fisiopatología de la enfermedad. Además poseen parámetros farmacocinéticos simples y con escasa variación interpersonal, lo que facilita la dosificación. Pero sobre todo existe evidencia contundente, a través de múltiples ensayos clínicos, que avala su eficacia y su adecuada dosificación².

En relación a los efectos adversos, los triptanes son mejor tolerados que los ergotínicos y su perfil de seguridad es mayor. Las ventajas de los triptanes en el tratamiento de la migraña leve a moderada no son tan claras en relación a los AINEs, aunque los agonistas serotoninérgicos parecen más eficaces para suprimir el ataque doloroso severo². La combinación de aspirina y metoclopramida por vía oral ha demostrado en un estudio ser tan efectiva como el sumatriptán, sin diferencia en la tasa de recurrencia de la cefalea⁴. Sin embargo, luego de la realización de este estudio han aparecido nuevos triptanes, algunos de los cuales parecen ser más eficaces que el sumatriptán. Aún no contamos con ensayos clínicos que comparen los nuevos triptanes con la combinación de metoclopramida-aspirina u otros AINEs, por lo que se plantea el interrogante sobre la eficacia relativa de estos nuevos fármacos.

¿Cuáles son las desventajas de los triptanes?

La más importante es su mayor costo y en segundo lugar la contraindicación de su utilización en pacientes con enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial no controlada y enfermedad cerebrovascular, por el riesgo potencial de provocar eventos isquémicos a nivel cardíaco y cerebral. El número de eventos isquémicos reportados ha sido escaso, a pesar de la extensa utilización sobre todo del sumatriptán². Además, los efectos vasoconstrictores de los ergotínicos son más potentes y presentan mayor duración de acción que el de los triptanes, por lo tanto se encuentran también contraindicados en este tipo de pacientes.

¿Cuál es la evidencia de la eficacia de los triptanes?

Una revisión sistemática sobre la eficacia de 6 mg de sumatriptán subcutáneo, 100 mg vía oral y 20 mg intranasal encontró que la administración subcutánea era eficaz en un 69% de los pacientes (NNT de 2; IC95% 1,9 a 2,1) para disminuir el grado de cefalea de moderada-severa a leve o sin dolor luego de una hora de la administración; la oral fue eficaz en un 58 % (NNT de 3; IC95% 2,8 a 3,4) y la intranasal 61% (NNT de 3,1; IC95% 2,7 a 3,8) para disminuir el grado de cefalea a dos horas de la administración³.

Otro meta-análisis evaluó la respuesta clínica a las dos horas (pasaje de cefalea moderada o severa a leve o sin dolor) de la administración de sumatriptán 6 mg subcutánea, 50 y 100 mg vía oral y 20 mg intranasal; y de rizatriptán 10 mg, zolmitriptán 2,5 mg y naratriptán 2,5 mg vía oral. Este estudio mostró que todos los triptanes son eficaces, aunque el sumatriptán subcutáneo presentó una respuesta superior (NNT de 2; IC95% 1,8 a 2,3); y entre los triptanes orales el de mayor eficacia fue el rizatriptán (NNT de 2,2; IC95% 1,8 a 2,7).

Este estudio también demostró que el sumatriptán subcutáneo a una dosis de 6 mg fue superior para alcanzar la meta de supresión del dolor a las dos horas (NNT de 2,6; IC95% 1,8 a 4,8) y el rizatriptán fue el más eficaz entre los orales (NNT 3,2; IC95% 2,9 a 3,5)⁵.

Un metanálisis de 53 ensayos clínicos controlados y randomizados evaluó la eficacia de varios triptanes orales en 24.089 pacientes que padecían migraña moderada o severa y que habían comenzado con dolor dentro de las ocho horas anteriores a la administración¹. Las dosis de triptanes utilizadas fueron las recomendadas habitualmente en la práctica clínica y la mayoría de los trabajos presentaban un diseño similar, lo que facilitó la realización del meta-análisis. Se tomó la dosis de 100 mg de sumatriptán como dosis de referencia y se utilizó la diferencia en la tasa de respuesta entre el grupo placebo y el de triptanes, o ganancia terapéutica, como otra forma de comparar resultados.

El punto final primario fue la mejoría del dolor severo o moderado a leve o sin dolor al cabo de dos horas de la administración.

Todos los triptanes fueron más eficaces que el placebo, pero comparando con 100 mg de sumatriptán (59 % mejoría a las dos horas, IC95% 57 a 60), 10 mg de rizatriptán (68 % de mejoría, IC95% 66 a 71) y 80 mg de eletriptán (67% de mejoría, IC95% 63 a 68) fueron significativamente más eficaces.

En relación al porcentaje de pacientes libres de dolor a las dos horas y que no necesitaron medicación de rescate en las 24 horas posteriores, 10 mg de rizatriptán y 80 mg de eletriptán, así como 12,5 mg de almotriptán parecen ser más eficaces que 100 mg de sumatriptán.

Otro punto que se evaluó en este estudio fue la eficacia del fármaco para mejorar el dolor en al menos dos de tres crisis migrañosas; también aquí 10 mg de rizatriptán parecen ofrecer la mayor eficacia.

Un punto a destacar es que la dosis de 100 mg de sumatriptán no parece según este estudio ser más eficaz que la de 50 mg para mejorar el dolor, aunque la dosis de 25 mg de sumatriptán, así como 2,5 mg de naratriptán son menos eficaces.

¿Qué sucede con los eventos adversos?

La administración subcutánea de sumatriptán se asocia a más eventos adversos que la administración oral (número necesario a dañar [NND] de 3 vs 8,3)³. Entre los triptanes orales la tasa de eventos adversos fue similar a la observada con 100 mg de sumatriptán (13% más que con el placebo) en todos los triptanes evaluados, salvo con la dosis de 2,5 mg de naratriptán y 12,5 mg de almotriptán, donde no se encontraron diferencias significativas en eventos adversos frente al placebo^{1,2}.

Los efectos adversos más frecuentes de los triptanes son las parestesias, la sensación de calor facial y en cuello; y menos frecuentemente cervicalgia y mareos. Otro efecto adverso es la sensación de opresión torácica que puede asemejarse a la angina de pecho, que en estos estudios no se asoció a isquemia cardíaca.

Comentario

Todos los triptanes han demostrado ser eficaces para mejorar y suprimir el dolor en la crisis aguda de migraña, aunque el rizatriptán a dosis de 10 mg vía oral parece tener una eficacia mayor que otros triptanes orales para lograr ese efecto.

Por otra parte el sumatriptán 6 mg por vía subcutánea es el que demuestra una eficacia mayor para inhibir la crisis dolorosa, así como la mayor rapidez y comienzo de acción. Es la vía de administración más efectiva en pacientes con intolerancia a la vía oral o náuseas o cuando se requiere máxima rapidez de acción. Esta vía es la que presenta también mayor incidencia de efectos adversos, pero se ha sugerido que una dosis de 3 mg subcutáneos sería suficiente para aliviar el dolor con menos efectos adversos, aunque esta dosis no ha sido probada en ensayos clínicos.

La administración de sumatriptán intranasal no ha probado beneficios con respecto a la administración de 100 mg vía oral de

la misma droga, salvo en adolescentes; en esta población es el único triptan que ha demostrado eficacia².

Los triptanes difieren en la tolerancia individual, o sea los eventos adversos molestos para el paciente pero que no ponen en riesgo su salud; pero no difieren en el perfil de seguridad. Son todos fármacos seguros si se respetan las contraindicaciones en pacientes coronarios, vasculares cerebrales o hipertensos severos no controlados.

Ante una crisis de migraña se debería evaluar el grado de afectación de la calidad de vida y magnitud del dolor para decidir el tratamiento inicial, ya que la probabilidad de respuesta al tratamiento con aspirina y metoclopramida disminuye a medida que el dolor es más severo y produce más limitación funcional. En un estudio sólo el 26 % de los pacientes con migraña severa y puntajes altos en las escalas de afectación de la calidad de vida tratados con la combinación de aspirina y metoclopramida respondió al tratamiento².

En pacientes con poca limitación funcional derivada del dolor se podría iniciar el tratamiento con analgésicos convencionales asociados o no a metoclopramida y pasar a triptanes si no se obtiene respuesta a la hora del tratamiento. Si el paciente presenta desde el inicio una marcada limitación secundaria al dolor estaría indicado comenzar directamente con triptanes.

La respuesta individual a un triptán no puede predecirse, por lo que si se fracasa con uno, otro puede resultar eficaz¹. La principal limitación en el uso de los triptanes es su elevado costo: el sumatriptán en comprimidos de 100 mg por dos unidades cuesta \$55,7; la preparación intranasal de 20 mg cuesta por dos aplicaciones \$66,11; el rizatriptán 5 mg por dos comprimidos cuesta \$46,32; y el naratriptán 2,5 mg por ocho comprimidos cuesta \$98,5.

Conclusiones

Se ha demostrado la eficacia de todos los triptanes en el tratamiento de la crisis aguda de migraña, aunque estos fármacos tienen la desventaja de su elevado costo en relación a los AINEs, que por otro lado son también eficaces en las migrañas leves y moderadas. De ahí la recomendación de comenzar con AINEs si el paciente no se encuentra muy limitado por el dolor e ir progresando a triptanes como segunda opción, reservando a los triptanes para tratar las migrañas severas desde su inicio o las refractarias a AINEs.

Dra. Victoria Wurcel [Unidad de Medicina Familiar y Preventiva. Hospital Italiano de Buenos Aires]

Referencias

- 1-Ferrari et al. Oral triptans in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet* 2001;358:1668-75
- 2-Goadsby et al. Migraine-current understanding and treatment. *N. Engl. J. Med* 2002, vol 346.N 4:257-70
- 3-Tfelt-Hansen. Efficacy and adverse events of subcutaneous, oral and intranasal sumatriptan used for migraine treatment. *A systematic review. Cephalgia* 1998.18:532-8
- 4-Therapeutics letter-treatment of acute migraine headaches, Dec 1997.
- 5-Gawel et al. A systematic review of the use of triptans in acute migraine. *Canadian Journal of neurological science* 2001.28:30-41
- 6-Revista Kairos, 2002
- 7-Vademecum Vallory, 2001



THISIGN