

## MANEJO FARMACOLOGICO DE LA MIGRAÑA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES. Parte II.

**Autor: Dr. Alexander Recabarren B. Residente Medicina Familiar PUC**

**Editora: Dra. Pamela Rojas G. Docente Departamento Medicina Familiar PUC**

Fecha: 7 de mayo de 2019

**Resumen Portada:** En el artículo anterior revisamos el enfrentamiento de la migraña aguda. En esta oportunidad profundizaremos en el desafío que significa su profilaxis, y el importante rol del efecto placebo en esta patología.

Palabras Clave: Cefalea, migraña, ibuprofeno, profilaxis, efecto placebo, Medicina Familiar, APS.

### INTRODUCCIÓN:

La cefalea es un síntoma frecuente en la población pediátrica y, por ende, motivo de consulta habitual por parte de pacientes y cuidadores. El exponente más característico de las cefaleas primarias es la migraña, que tendría una prevalencia de 12,4%, según una revisión sistemática con metanálisis de estudios poblacionales <sup>1,2,3</sup>.

El manejo agudo de la migraña incluye alternativas tales como el ibuprofeno y los triptanes, con bajo a moderado nivel de certeza en la evidencia, y un efecto clínico más bien limitado <sup>4,5</sup>.

En este artículo revisaremos la evidencia que sustenta su enfrentamiento farmacológico crónico, o sea, aquel que pretende disminuir la recurrencia de episodios de migraña, a través de estrategias profilácticas.

### PROFILAXIS FARMACOLÓGICA DE LA MIGRAÑA

Una Síntesis amplia, que contempla diversas revisiones sistemáticas y estudios primarios<sup>6</sup>, se abocó a analizar las diversas alternativas para el manejo profiláctico de la migraña infantil. Los resultados se pueden resumir de la siguiente forma:

- I. **Propranolol versus placebo:** Una revisión sistemática de 3 estudios clínicos randomizados con diseño *crossover*<sup>7</sup> concluyó que no habría diferencias estadísticamente significativas entre el uso de propranolol y placebo, en cuanto al promedio de eventos de migraña por mes durante un período de seguimiento a 3 meses (DM -1,38 IC 95% -4,41 – 1,65, n= 171, GRADE muy bajo)
- II. **Propranolol versus topiramato:** Si bien no se encontraron revisiones sistemáticas respecto de esta comparación, la Síntesis Ampla incluye 2 estudios clínicos randomizados que la analizan.
  - o El primer estudio<sup>8</sup>, que incluye 100 pacientes entre 5 y 15 años, concluye que el topiramato sería mejor que propranolol en el promedio de frecuencia mensual de migrañas luego de 3 meses de tratamiento (8.8 episodios/mes para propranolol contra 4,1 episodios/mes con topiramato) en la duración promedio de los eventos (1,35 horas con propranolol, comparado con 0,56 horas con topiramato) y en

severidad de la migraña medida con EVA (4,2 con propanolol versus 2.8 con topiramato); todos estos resultados con un GRADE muy bajo.

- El segundo estudio<sup>9</sup>, que incluye 88 pacientes entre 3 y 15 años, no encuentra diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los desenlaces mencionados, con un GRADE muy bajo.

Con esta información, no es posible dilucidar si topiramato efectivamente presenta una performance mejor que propanolol para el manejo profiláctico de la migraña en población infantil

**III. Flunarizina versus placebo:** La síntesis amplia menciona dos revisiones sistemáticas que analizan esta comparación, las que se remiten al mismo estudio primario que se realizó con un diseño *crossover*. Llama la atención que en la primera revisión<sup>10</sup>, que no generó un metanálisis, se concluye que no existirían diferencias estadísticamente significativas entre flunarizina y placebo en cuanto a la duración de los episodios de migraña (Diferencia estandarizada de medias -0,41, IC 95% -1,02 – 0,20), sin embargo, la segunda revisión sistemática<sup>11</sup>, que sí habría realizado metanálisis de los resultados reportados en el mismo estudio primario, concluye que flunarizina sí sería mejor que placebo en términos de la frecuencia de migrañas por mes, luego de 3 meses de tratamiento, con una DM de -3,52 (IC 95% -4,91 – -2,13). Para todos estos resultados, la síntesis amplia los reporta con un GRADE muy bajo.

**IV. Flunarizina versus propanolol:** Una revisión sistemática<sup>10</sup> concluye, con datos de un estudio clínico randomizado de 33 pacientes, que no habría diferencia estadísticamente significativa en términos de la proporción de niños con mejora mayor al 75% de frecuencia de migrañas luego de 4 meses de tratamiento (OR 0,81, IC 95% 0,15 – 4,40, GRADE muy bajo).

**V. Topiramato versus placebo:** Una revisión sistemática<sup>7</sup> analiza esta comparación, incluyendo dos estudios primarios, con un N de (al menos) 268 pacientes. Concluye que topiramato sería mejor que placebo en la frecuencia de migrañas por mes, con una DM de -0,71 (IC 95% -1,19 – -0,24), sin embargo, no habría diferencias estadísticamente significativas si se evalúa la proporción de pacientes con una disminución mayor al 50% de frecuencia de migrañas (RR 1,3, IC 95% 0,93 – 1,84). Todos estos resultados con un GRADE muy bajo.

Esta misma síntesis amplia evalúa efectos adversos en esta comparación, encontrándose que topiramato presentaría mayores efectos adversos en general (RR 1,53 IC 95% 1,05 – 2,24). Entre los efectos adversos reportados se incluye anorexia, insomnio, fatiga y mareos. Es importante destacar que, al analizar cada efecto adverso por separado, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

La síntesis amplia reporta este análisis con un GRADE muy bajo.

## **¿CÓMO UTILIZAMOS ESTA EVIDENCIA PARA SUGERIR UN TRATAMIENTO PROFILÁCTICO PARA UN NIÑO CON MIGRAÑA?**

Atendiendo la importante incertidumbre en cuanto al manejo profiláctico de la migraña en niños, un grupo de investigadores de la Universidad de Cincinnati generaron el estudio CHAMP (Childhood and Adolescent Migraine Prevention)<sup>11</sup>, tomando en consideración las recomendaciones de la Guía de Estudios Clínicos de la Sociedad Internacional de Cefaleas<sup>12</sup>. Este estudio intentó evaluar dos de los medicamentos más usados para el manejo profiláctico de migrañas: amitriptilina y topiramato. El estudio tuvo que ser detenido precozmente, puesto que, a las 24 semanas de iniciado, se evidenció que las alternativas terapéuticas no resultaron ser mejores que placebo. En resumen,

- la reducción relativa de más del 50% de la frecuencia de migrañas fue de un 52% en amitriptilina, 55% para topiramato y 61% para placebo (no hubo diferencias estadísticamente significativas al comparar cada uno de estos grupos).
- las intervenciones propuestas presentaron una mayor tasa de efectos adversos: amitriptilina se asoció con fatiga y sequedad bucal, en cambio topiramato se asoció con parestesias y baja de peso entre los participantes. Inclusive se reportaron efectos adversos graves, tales como alteración del ánimo y síncope en el grupo de amitriptilina, e intento de suicidio en el grupo de topiramato.

Los autores del estudio discuten que el nulo efecto observado en los resultados expuestos se debería a una alta tasa de respuesta al placebo, asunto que habría sido visualizado en otros estudios de cefalea y otros tipos de dolor. Más aun, sugieren que, de haber continuado y completado el reclutamiento de pacientes estimado para el estudio, las diferencias estadísticas entre las diversas intervenciones terapéuticas y placebo habrían cobrado significancia.

## **EL ROL DEL PLACEBO EN LA CEFALEA INFANTIL**

Tanto en el caso del manejo agudo de la migraña, como en su profilaxis, se observa un efecto clínico bajo de las intervenciones estudiadas, cuando son comparadas con placebo. Específicamente en la profilaxis, el efecto es tal, que las alternativas farmacológicas estudiadas definitivamente no logran superar el efecto del placebo.

Esta situación es analizada en detalle en un artículo bibliográfico<sup>13</sup>, que comenta que en el entorno terapéutico, la exploración de las expectativas y los sistemas de creencias juegan un rol relevante en el efecto clínico del placebo. Esto, cobra especial relevancia en población infantil, en atención a un estado de ingenuidad que se supedita por una natural falta de vivencias y eventual ausencia de control prefrontal. La revisión postula tres estrategias que permitirían desencadenar el efecto terapéutico del placebo: (1) manejo e inducción de expectativas a través de sugestión verbal en el momento de la indicación, (2) aprendizaje a través de condicionamiento clásico, e (3) inducción de analgesia por medio de aprendizaje vicario. Todas estas estrategias fueron observadas en estudios de efecto placebo para manejo de Síndrome de Intestino Irritable (SII)<sup>14</sup> y Trastorno por Déficit Atencional e Hiperactividad (TDAH)<sup>15</sup>.

El uso clínico del efecto placebo abre la puerta a un debate ético importante, puesto que supondría un engaño/ ocultamiento por parte del tratante al paciente y sus cuidadores. El artículo comentado, señala, sin embargo, que en los estudios descritos previamente se utilizó el placebo en modalidad

*open label*, vale decir, con el conocimiento del paciente de que se trataba de placebo, presentando efecto clínico en el manejo de SII<sup>14</sup>, y una reducción en la farmacoterapia en hasta un 50% en el caso del TDAH<sup>15</sup>. Así las cosas, parece plausible plantear que el acto médico propiamente tal tiene un efecto terapéutico, en cuanto permite acoger las preocupaciones de los pacientes y sus cercanos, en forma independiente al efecto clínico que pudiese presentar una intervención en específico.

## RESUMEN

Existen diversas alternativas para conducir una profilaxis farmacológica de migraña en niños, sin embargo, al comparar con placebo, su efecto parece nulo o muy pobre, todo esto con un nivel muy bajo de certeza en la evidencia.

Parte importante de este bajo efecto clínico se debería a que el propio placebo podría presentar un efecto clínico relevante, lo que es algo a tener en consideración al momento de interpretar estudios, y de enfrentarnos clínicamente al desafío de sugerir una intervención farmacológica de tipo profiláctico.

## REFERENCIAS:

- 1) Abu-Arafeh I, Razak S, Sivarama B, Graham C. Prevalence of headache and migraine in children and adolescents: a systematic review of population-based studies. *Dev Med Child Neurol.* (2010) 52:1088–97
- 2) Woldeamanuel YW, Cowan RP. Migraine affects 1 in 10 people worldwide featuring recent rise: a systematic review and meta-analysis of community-based studies involving 6 million participants. *J Neurol Sci.* 2017;372:307–315
- 3) Tsze, D. S., Ochs, J. B., Gonzalez, A. E., & Dayan, P. S.. Red flag findings in children with headaches: Prevalence and association with emergency department neuroimaging. *Cephalalgia*, (2019) 39(2), 185–196.
- 4) Richer L, Billinghamurst L, Linsdell MA, Russell K, Vandermeer B, Crumley ET, Durec T, Klassen TP, Hartling L. Drugs for the acute treatment of migraine in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 4. Art. No.: CD005220.
- 5) Jeric, M., Surjan, N., Jelacic Kadic, A., Riva, N., & Puljak, L.. Treatment of acute migraine attacks in children with analgesics on the World Health Organization Essential Medicines List: A systematic review and GRADE evidence synthesis. *Cephalalgia*, (2018) 38(9), 1592–1607
- 6) Barnes N. P. (2015). Migraine headache in children. *BMJ clinical evidence*, 2015, 0318.
- 7) El-Chammas K, Keyes J, Thompson N, et al. Pharmacologic treatment of pediatric headaches: a meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2013;167:250–258
- 8) Fallah R, Divanizadeh MS, Karimi M, et al. Topiramate and propranolol for prophylaxis of migraine. *Indian J Pediatr* 2013;80:920–924
- 9) Tonekaboni SH, Ghazavi A, Fayyazi A, et al. Prophylaxis of childhood migraine: topiramate versus propranolol. *Iran J Child Neurol* 2013;7:9–14
- 10) Victor S, Ryan SW. Drugs for preventing migraine headaches in children. In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2010. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. Search date 2002.
- 11) Powers SW, Coffey CS, Chamberlin LA, Ecklund DJ, Klingner EA, Yankey JW, Korbee LL, Porter LL, Hershey AD. Trial of Amitriptyline, Topiramate, and placebo for pediatric migraine. *N Engl J Med.* 2017;376(2):115–124.

- 12) Tfelt-Hansen P, Pascual J, Ramadan N, et al. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: third edition — a guide for investigators. *Cephalalgia* 2012; 32:6-38.
- 13) Faria V, Linnman C, Lebel A, Borsook D. Harnessing the placebo effect in pediatric migraine clinic. *J Pediatr*. 2014;165(4):659–665.
- 14) Kaptchuk TJ, Friedlander E, Kelley JM, et al. Placebos without deception: a randomized controlled trial in irritable bowel syndrome. *PLoS One*. 2010;5(12):e15591.
- 15) Sandler AD, Glesne CE, Bodfish JW. Conditioned placebo dose reduction: a new treatment in attention-deficit hyperactivity disorder?. *J Dev Behav Pediatr*. 2010;31(5):369–375.