

# Uso de triptanes en la cefalea infantil

JOSEP ARTIGAS

Unitat de Neuropediatria. Hospital de Sabadell. Corporació Sanitària Parc Taulí. Sabadell. Barcelona. España.



## Puntos clave

Los triptanes, ampliamente usados para tratar los episodios agudos de migraña en adultos, han merecido poca atención en el niño y el adolescente.

La eficacia de los triptanes está ampliamente documentada en el adulto.

No existen argumentos teóricos para pensar que los triptanes puedan comportar riesgos significativos para la edad pediátrica.

Los triptanes por vía oral no han mostrado grandes ventajas para tratar la migraña infantil.

Para valorar la eficacia de los triptanes en la infancia es necesario tomar en consideración el uso de formas de presentación que, por su modo de administración y farmacodinamia, puedan aportar ventajas.

En los últimos 20 años la prevalencia de la migraña en la edad infantil se ha triplicado. En nuestro medio, entre el 4,4 % y el 11,1% de los niños entre los 3 y 15 años padecen migraña<sup>1</sup>.

En general, el tratamiento de las crisis de migraña en el niño y en el adolescente no suele presentar demasiadas dificultades, puesto que en la mayor parte de las ocasiones el niño muestra una buena respuesta a los analgésicos convencionales. Sin embargo, es necesario racionalizar su uso con el fin de evitar el desarrollo de resistencias, e incluso evitar la aparición de cefalea crónica secundaria al abuso de los mismos. También es necesario tener en cuenta que a veces las crisis migrañosas limitan seriamente la calidad de vida del niño, al no tener una respuesta óptima a las medidas terapéuticas convencionales. A diferencia de la población adulta, hacia la cual se han orientado la mayor parte de estudios sobre el tratamiento de las crisis migrañosas, para la población pediátrica se han destinado muchos menos recursos de investigación.

El mayor avance producido en los últimos diez años en el tratamiento de la fase aguda de la migraña ha sido la introducción de los triptanes. Sin embargo, es escaso el número de tra-

bajos que se han realizado sobre la eficacia de los triptanes en niños, en comparación con los adultos.

Las primeras experiencias sobre el uso de triptanes en edad pediátrica se realizaron con un número bajo de pacientes y sin grupo control. Puesto que la primera presentación de sumatriptán que salió al mercado fue la vía subcutánea, los estudios iniciales en niños se realizaron utilizando esta vía de administración. Si bien los resultados fueron favorables, la administración por vía inyectable puede resultar mal aceptada por los niños, que, de entrada, pueden preferir tener dolor de cabeza a recibir una inyección.

El sumatriptan por vía oral prometía ser una buena opción para la migraña infantil, pero en los ensayos no ha conseguido superar al placebo. Ello no se contradice con el hecho de que, en un estudio cruzado, la opinión de los pacientes sobre qué fármaco preferían se decantaba en favor del sumatriptán oral sobre el placebo<sup>2</sup>, con una elevada significación estadística.

A partir de estas constataciones revisamos la posible eficacia del sumatriptan en forma de spray nasal, para tratar los episodios agudos de migraña infantil.

*Winner P, Rothner AD, Saper J, Nett R, Asgharnejad M, Laurenza A, Austin R, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of sumatriptan nasal spray in the treatment of acute migraine in adolescents. Pediatrics 2000;106:989-97.*

## Resumen

Se comparó la eficacia y la tolerancia del sumatriptan spray nasal (sumatriptan SN) (5, 10 y 20 mg) con placebo para tratar la migraña en adolescentes. Fue un estudio aleatorizado, doble ciego, con grupo control placebo en 653 adolescentes de 12 a 17 años. Se valoró la mejoría de la cefalea a las 2 h, la desaparición de cefalea, la presencia o ausencia de síntomas asociados, la recurrencia de la cefalea y el uso de medicación de rescate. Se valoró la tolerancia y la inocuidad de acuerdo con la presentación de efectos adversos, cambios en el ECG, signos vitales, examen físico y análisis de laboratorio. La mejoría tras 1 h de la administración de sumatriptan SN era del 56%, comparada con el 41% en el placebo. La mejoría, a las 2 h, también fue significativamente mejor con sumatriptan SN que con placebo (66% frente a 53%, respectivamente). La desaparición completa de la cefalea también fue significativamente mejor con sumatriptan SN que con placebo (36% frente al 25%, respectivamente).

El mal sabor de boca fue el efecto adverso más común (2, 19, 30 y 26% para placebo, 5, 10 y 20 mg, respectivamente). No se informó de efectos secundarios importantes.

*Rothner AD, Winner P, Nett R, Asgharnejad M, Laurenza A, Austin R, et al. One-year tolerability and efficacy of sumatriptan nasal spray in adolescents with migraine: results of a multicenter, open-label study. Clinical Therapeutics 2000;22:1533-46.*

## Resumen

Se realizó un estudio prospectivo, multicéntrico, abierto, de 1 año de duración en crisis de migraña múltiple, en adolescentes de 12 a 17 años. Después del tratamiento inicial con sumatriptan 10 mg, podía ajustarse la dosis reduciéndola a 5 mg o aumentándola a 20 mg, a criterio del investigador, para optimizar la tolerancia o la eficacia. Se evaluaron las reacciones adversas, las constantes vitales, los signos ECG, físicos y las variables de laboratorio. Se computó la mejoría de la cefalea a las 2 h (reducción del dolor moderado/intenso, previo a la dosis, a un dolor leve/ausente después de la dosis) y la ausencia de dolor (desaparición del dolor moderado/intenso). Un total de 437 pacientes recibieron tratamiento para 3.272 episodios, con 3.675 exposiciones a la medicación. La mayoría de las reacciones adversas fueron alteraciones del gusto (33 %). El 4 % de los pacientes abandonaron la medicación prematuramente a causa de las reacciones adversas. Se produjo una reacción adversa grave, consistente en una isquemia del nervio facial. El 76 % de los pacientes tratados con 10 mg notificaron mejoría de la cefalea a las 2 h. La ausencia de dolor a las 2 h se produjo en un 43 % de los pacientes del grupo de 10 mg. Los autores concluyen que el sumatriptan SN fue bien tolerado y resultó eficaz en el tratamiento durante 1 año de episodios múltiples de migraña en adolescentes.

## Comentario

Las causas que se consideraron responsables del fracaso del sumatriptan por vía oral en los ensayos clínicos fueron las siguientes:

1. Las crisis de migraña en el niño tienen una menor duración que en el adulto; por tanto, si se medían los resultados a las 2 h ocurría que en el grupo placebo existía una elevada tasa de mejoría, puesto que la crisis había cedido simplemente por su evolución natural.
2. El sueño interrumpe y aborta la crisis con mayor facilidad en el niño que en el adulto.
3. En el niño o adolescente los ataques suelen ser menos graves.
4. En los niños el efecto placebo es mayor.

Para obviar estos inconvenientes se probó una fórmula de acción más rápida y se seleccionó a los pacientes de forma más restrictiva por lo que respecta a los criterios diagnósticos de migraña y gravedad de las crisis. También se controlaron las condiciones del paciente durante la crisis, impidiéndole dormir durante dos horas. A partir de esta nueva estrategia, Alan Rapoport dirigió el estudio SUMA 3005<sup>3</sup>. En 46 centros de Estados Unidos se utilizó un diseño doble ciego con sumatriptan en spray nasal en dosis de 5, 10 y 20 mg y spray nasal de placebo. Se trató de este modo a 653 pacientes. En esta ocasión los resultados fueron favorables, con significación estadística en casi todos los parámetros medidos. El sumatriptan nasal tenía un efecto superior al placebo en cuanto a mejoría de la cefalea a las 2 h de la administración, desaparición de la crisis a las 2 h, y desaparición de la fotofobia y fonofobia. El único efecto secundario significativo fue el mal sabor de boca, que aparecía en el 20-30% de los pacientes. A partir de esta evidencia, Michael A. Ueberall llevó a cabo dos estudios abiertos en Erlangen (Alemania)<sup>4,5</sup>, el primero con 14 niños prepuberales y el segundo con 58 niños de edades entre 4 y 11 años. En ambos estudios se seleccionó a pacientes con migraña refractaria a otras medicaciones convencionales. Los resultados fueron similares en los dos trabajos. La tasa de mejoría a las dos horas se situaba alrededor del 80% y la desaparición total de la crisis alcanzaba algo más del 60%. La desaparición de náuseas, vómitos, fonofobia y fotofobia oscilaba entre el 70 y el 80%. Un estudio más reciente con 10 niños de 5 y 12 años también ha mostrado resultados positivos<sup>6</sup>. Sin embargo, a los estudios de Ueberall<sup>4,5</sup> y de Hershey<sup>6</sup> se podría objetar el escaso número de pacientes que entraron en sus estudios y, en el segundo caso, la ausencia de un grupo control.

El estudio de Winner<sup>7</sup>, que abarca un número importante de pacientes, se basa en un diseño aleatorizado y doble ciego con placebo. Ello permite intuir que sus conclusiones son sólidas. Los datos más importantes que pueden destacarse son la buena tolerancia del sumatriptan SN y la mejor respuesta que con el placebo, aunque no deja de sorprender que las diferencias con el placebo tampoco son espectaculares: el 56, frente al 41% para una mejoría parcial al cabo de 1 h, y el 66 frente al 53%, respectivamente, para la remisión completa a las 2 h.

El trabajo de Rothner<sup>8</sup> es un intento de replicar los datos anteriores y ampliar la información a partir de una muestra más grande. Cabe objetar que en este caso no se utilizó grupo control con placebo, aunque como dato positivo debe señalarse que se pudieron valorar 3.675 exposiciones a la medicación, además de tomar en consideración el efecto a largo plazo, durante un año. Las conclusiones son similares al estudio anterior tanto pa-

Tabla 1. Tratamiento abortivo de la crisis de migraña en el niño

**Primera opción: cualquiera de las siguientes:**

- Ibuprofeno (10 mg/kg/dosis)
- Naproxeno (10 mg/kg/dosis)
- Ácido acetilsalicílico (10 mg/kg/dosis)

Si no mejora, añadir a cualquiera de los anteriores: metoclopramida (0,2 mg/kg/dosis)

**Segunda opción:**

- Sumatriptan nasal (20 mg)

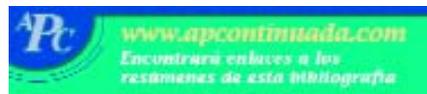
**Estado migrañoso: cualquiera de las siguientes:**

- Sumatriptan subcutáneo (6 mg)
- Clorpromacina (1 mg/kg/día i.m. o i.v.)
- Dexametasona (1 mg/kg/día i.m. o i.v.)

ra su eficacia como para su tolerancia, y además se pone en evidencia que la eficacia no tiende a reducirse con el uso repetido del fármaco. El único efecto secundario importante registrado fue una isquemia del nervio facial que se había resuelto a los 10 meses. Sin embargo, no quedó claro que dicha reacción adversa estuviera relacionada con el sumatriptan SN, puesto que dicho paciente padecía simultáneamente una sinusitis esenoidea.

Nuestra conclusión, a la vista de los datos, es que los triptanes han demostrado en niños y adolescentes unas cifras de respuesta favorables, similares a las del adulto. La tolerancia es muy buena, y qué duda cabe de que progresivamente se irán incorporando al arsenal terapéutico del neuropediatra o pediatra. Sin embargo, dado el carácter más leve de las migrañas infantiles con respecto a las del adulto y la buena respuesta que suelen tener los niños tanto a los placebos como a los analgésicos convencionales, los triptanes deberían reservarse para los casos en los que han fracasado otras medidas. En la tabla 1 se incluye la pauta de tratamiento para los episodios agudos de migraña en la infancia, con la inclusión de los triptanes, a la luz de los conocimientos actuales.

## Bibliografía



- Ensayo clínico controlado    ■ Epidemiología

1. Artigas J, Grau R, Canosa P, Esclusa F. Prevalence and characteristics of infantile headache in a selected area. *Cephalalgia* 1997;17:293.
2. Hamalainen ML, Hoppu K, Santavuori P. Sumatriptan for migraine attacks in children: a randomized placebo-controlled study. Do children with migraine respond to oral sumatriptan differently from adults? *Neurology* 1997;48:1100-3.
3. Rapoport A. The sumatriptan nasal spray: a review of clinical trials. *Cephalalgia* 2001;21(Suppl 1):13-5.
4. Ueberall MA, Wenzel D. Intranasal sumatriptan for the acute treatment of migraine in children. *Neurology* 1999;52:1507-10.
5. Ueberall MA. Nasal sumatriptan in prepubertal children with migraine. IV International Congress on Headache in Childhood. Turku, Finland, 1999.
6. Hershey AD, Powers SW, LeCates S, Benti AL. Effectiveness of nasal sumatriptan in 5- to 12-year-old children. *Headache* 2001;41:693-7.
7. Winner P, Rothner AD, Saper J, Nett R, Asgharnejad M, Laurenza A, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of sumatriptan nasal spray in the treatment of acute migraine in adolescents. *Pediatrics* 2000;106:989-97.
8. Rothner AD, Winner P, Nett R, Asgharnejad M, Laurenza A, Austin R, et al. One-year tolerability and efficacy of sumatriptan nasal spray in adolescents with migraine: results of a multicenter, open-label study. *Clin Ther* 2000;22:1533-46.