



BOLETIN DE INFORMACIÓN FARMACOTERAPÉUTICA



COMISIONES DE USO RACIONAL DEL MEDICAMENTO DE LAS GERENCIAS
DE ATENCIÓN PRIMARIA DE CARTAGENA, LORCA Y MURCIA

Vol. 1 - N.º 3/2000

Sumario: NUEVOS AGONISTAS SEROTONINÉRGICOS (TRIPTANES) EN LA MIGRAÑA

La migraña es un trastorno neurológico caracterizado por ataques recurrentes de cefalea, de intensidad moderada o severa, unilateral y pulsátil que lleva asociado una serie de síntomas entre los que se encuentran: náuseas, vómitos, fotofobia, fonofobia, desasosiego y visión borrosa⁽¹⁾.

La enfermedad afecta aproximadamente al 14% de la población adulta, siendo hasta 3 veces más frecuente en las mujeres.

La elevada frecuencia en las consultas médicas, los altos costes de medicación y el absentismo laboral revelan que las cefaleas representan un problema socio-sanitario de primer orden.

Los síntomas de la migraña son atribuidos a una vasodilatación craneal local y a la liberación de péptidos vasoactivos y proinflamatorios por las terminaciones nerviosas sensoriales del sistema trigémino⁽²⁾.

El ataque de migraña puede presentarse con o sin aura entendiéndose por aura el conjunto de síntomas previos que generalmente son de naturaleza visual: imágenes deformadas, destellos luminosos... El aura suele presentarse entre 4 y 72 horas antes del ataque propiamente dicho.

En general existen dos grandes grupos de cefaleas atendiendo a su perfil temporal y al origen lesional de las mismas⁽³⁾:

- Cefaleas primarias (crónicas- recurrentes) que suponen casi el 95% de todas las cefaleas y cuyos ejemplos más significativos serían la jaqueca, la cefalea tensional y la cefalea en racimo (cluster).

- Cefaleas secundarias (agudas- recientes), que se asocian a procesos orgánicos cerebrales (cefalea orgánica) como meningitis, tumores, etc.

El objetivo del tratamiento de la fase aguda de la migraña es que el dolor desaparezca o quede en un cuadro leve dentro de las dos horas de administrar el medicamento⁽⁴⁾. Debe iniciarse lo más pronto posible y utilizar los medicamentos

con menos efectos adversos y con menor capacidad de adicción.

1. *Los analgésicos no opiáceos* son considerados como de primera elección. Son eficaces sobre todo si se toman al comienzo del ataque. Acido acetilsalicílico y paracetamol tienen una eficacia muy parecida en esta indicación.

También se usan AINES de comienzo rápido de acción como ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno...

Se puede administrar metoclopramida antes que el analgésico para aliviar las náuseas y los vómitos.

2. *Los derivados ergotamínicos* fueron los primeros fármacos específicos y eficaces contra la migraña.

A pesar de las contraindicaciones la ergotamina es eficaz en casos severos que no responden a analgésicos.

La efectividad puede ser alrededor del 50%. La cafeína potencia el efecto.

El inconveniente principal es la toxicidad (ergotismo).

No exceder los 10- 12 mg a la semana ni repetir tratamientos con un intervalo inferior a los 3 días.

La dihidroergotamina es menos potente que la ergotamina, pero también tiene menos efectos adversos.

3. *Los triptanes*. Actúan sobre los receptores serotoninérgicos de las paredes de los vasos sanguíneos intracraneales (5HT₁).

Como representantes de este grupo se encuentra el sumatriptan, naratriptan, zolmitriptan, rizatriptan. En fase de estudio se encuentran otros dos potentes agonistas 5HT₁ como son el almotriptan y eletriptan.⁽⁵⁾

El sumatriptan fue el primer agonista selectivo de los receptores 5HT_{1B/D}, utilizado en el tratamiento de la crisis aguda de migraña.

La activación de estos receptores tiene

como resultado una constricción de los vasos, la inhibición de la liberación de neuropéptidos y una reducción de la transmisión de las vías dolorosas del trigémino.

En caso de urgencia suele utilizarse la vía subcutánea ya que por vía oral la acción es más lenta y el índice de respuesta es inferior.

Tanto el sumatriptan como los nuevos triptanes han demostrado limitaciones. El 25-35 % de los casos tratados abandonan la medicación ya sea por falta de respuesta (7-29 %), recurrencia de la cefalea aproximadamente a las 24 horas (hasta el 50%), presencia de efectos adversos (15-24 %) y coste elevado.⁽⁶⁾

Sumatriptan representa la referencia comparativa en los ensayos clínicos con otros triptanes.

INDICACIÓN AUTORIZADA.

Tratamiento agudo de la fase de cefalea en la crisis de migraña con o sin aura.

NUEVOS AGONISTAS 5HT₁.

Los llamados "triptanes de 2ª generación" presentan mejores condiciones farmacocinéticas por vía oral que el sumatriptan. Su biodisponibilidad es mayor (45-75 %) y los niveles plasmáticos terapéuticos son alcanzados más rápidamente (30-60 min.).

Las semividas de eliminación son también mayores.

Los perfiles farmacológicos básicos (tabla I) son similares al del sumatriptan, excepto en que presentan una mayor actividad sobre los receptores 5HT_{1B/D}, así como una más elevada lipofilia y penetración cerebral.

TABLA I
FARMACOCINETICA DE LOS

COMPUESTO	Tmax (h)	BIODISP. ORAL(%)	T1/2 (h)	METABOLITOS ACTIVOS
Sumatriptan (Imigran®)	2-3	14	2	No
Naratriptan (Naramig®)	2-3	63-74	6	No
Zolmitriptan (Zomig®)	1-1,5	40-46	3	Sí
Rizatriptan (Maxalt®)	1-1,5	40-45	2	Sí

AGONISTAS 5-HT₁

De esta manera, adicionalmente a la vasoconstricción y a la inhibición periférica de las terminales trigéminas, estos nuevos triptanes actúan directamente atenuando la excitabilidad de las células dentro del núcleo trigémino.

No obstante, todo esto parece tener escasas repercusiones en eficacia, recurrencia de los ataques y efectos adversos.

Los efectos adversos de los triptanes son frecuentes aunque generalmente de carácter leve como mareos y somnolencia.

Todos estos fármacos pueden provocar la contracción de la arteria coronaria, pero en dosis terapéuticas es poco probable que lleguen a provocar una isquemia miocárdica en sujetos sanos (pero no así en pacientes con patologías coronarias previas).

Otra característica que tienen en común estos nuevos triptanes, es que los pacientes que no responden al tratamiento con una dosis no deben repetir en esa misma crisis.

Sin embargo aunque no exista respuesta en una crisis sí puede haberla en crisis posteriores.

Si responden parcialmente al tratamiento pueden tomar una segunda dosis a las dos horas para el zolmitriptan y rizatriptan y 4 horas en el caso del naratriptan.

No se ha apreciado interacción con fluoxetina u otros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina pero se ha descrito un síndrome serotoninérgico que consiste en debilidad, hiperreflexia y descordinación como resultado de la hiperactivación de los receptores 5HT₁ en el sistema nervioso central.⁽⁷⁾

Los triptanes no deben utilizarse en 24 horas de administrar otro fármaco de la misma clase o ergotamínico debido a que la vasoconstricción puede ser aditiva.

Están contraindicados, excepto el naratriptan, en pacientes que toman o han tomado un inhibidor de la monoaminoxidasa hace menos de dos semanas.

El propranolol aumenta las concentraciones séricas de rizatriptan y zolmitriptan.

En el embarazo y la lactancia no se ha determinado la seguridad de su empleo por lo que sólo deberán utilizarse cuando sea claramente necesario.

No se recomienda su empleo en menores de 18 años ni en mayores de 65 años.

RIZATRIPTAN.

Es un análogo estructural del sumatriptan, con una elevada afinidad sobre los receptores 5HT_{1B} y 5HT_{1D}.

Su acción se desarrolla de forma rápida y con la dosis de 10 mg (considerada como estándar).

dar) un 70-75% de los pacientes experimentan mejoría (frente a un 30-35% con placebo).

El porcentaje de recurrencias (reaparición de una cefalea en las 24 horas siguientes de haber tomado la dosis inicial) es del 42%. De estos el 72% responde a una segunda dosis a las 2 horas.

El efecto es dosis dependiente y la dosis de 10 mg es más efectiva que la de 5 mg aunque algunos pacientes deben recibir la dosis mínima (5 mg) en particular aquellos que sigan un tratamiento con propanolol o sufran una insuficiencia renal o hepática tanto leve como moderada.

Rizatriptan (Maxalt®) ha sido comercializado bajo dos formas orales sólidas diferentes.⁽⁸⁾

Podemos encontrar por una parte los clásicos comprimidos que deben ser administrados con agua y por otra parte los liotabs, una forma de tableta de disolución en la boca (sobre la lengua) que no necesita de la administración de ningún líquido.

En definitiva un buen fármaco aunque sin ninguna particularidad especial, que se añade a un grupo consolidado de medicamentos que sirve de referencia terapéutica en la migraña.

ZOLMITRIPTAN

Es un agonista selectivo de los receptores 5HT_{1D}.

Actúa sobre el núcleo caudal del trigémino y además posee efecto antiemético al actuar sobre el núcleo del tracto solitario.

Se absorbe bien por vía oral y su absorción no es afectada por los alimentos.

A diferencia del sumatriptan atraviesa la barrera hematoencefálica.

La dosis recomendada para tratar un ataque de migraña es de 2,5 mg a 5 mg en dosis única. Si es necesario una segunda dosis no administrarla hasta dentro de 2 horas de la dosis inicial.

En caso de alteración hepática grave se debe limitar a una dosis máxima de 5 mg en un periodo de 24 horas.⁽⁹⁾

En un ensayo multicéntrico de 999 pacientes con migraña de moderada a grave, las tasas de respuesta (mejora de la migraña) con 2,5 mg de zolmitriptan fueron de 44% a la hora, 65% a las 2 horas y 75% a las 4 horas, frente a una tasa de un 30% con placebo. La respuesta es proporcional a la dosis aunque la mejor relación dosis-eficacia se logra con 2,5 mg.

Las reacciones adversas normalmente son leves-moderadas y aparecen a las 2 horas de la toma.

Se han observado interacciones con moclobemida, anticonceptivos orales y cimetidina.

Los resultados preliminares de un estudio controlado comparativo de zolmitriptan (5 mg) y sumatriptan (100 mg) indican una eficacia pareci-

da a las 2 y 4 horas.

Zolmitriptan es un antimigrañoso con buen perfil farmacocinético pero de eficacia comparable a la del sumatriptan.⁽¹⁰⁾

Puede ser efectivo en pacientes que no respondan al tratamiento con sumatriptan.

Es necesario que se realicen más estudios comparativos para establecer las posibles ventajas de uno sobre el otro.⁽¹¹⁾

NARATRIPTAN

Actúa de forma selectiva como agonista de los receptores 5HT_{1B/D}.⁽¹²⁾

Se absorbe bien por vía oral aunque su comienzo de acción es lento.

Presenta mayor biodisponibilidad oral que el sumatriptan.

Su semivida de eliminación es prolongada (6-7h).

La dosis es de 2,5 mg administrándose una sola vez y no debe administrarse una segunda dosis para el mismo ataque.

Su eficacia en los ataques agudos de migraña ha sido demostrada en varios ensayos clínicos, randomizados, doble ciego, multicéntricos y controlados frente a placebo donde se obtuvieron tasas de alivio del dolor a las 4 horas.

En tres ensayos doble ciego y paralelos comparando naratriptan frente a sumatriptan se observó que naratriptan era menos efectivo pero ocasiona menos efectos secundarios, por lo que está indicado en pacientes que no toleran los efectos secundarios del sumatriptan.

La eficacia clínica de naratriptan es significativa después de 1 hora con una dosis única de 2,5 mg, es máxima a las 4 horas y persiste durante 24 horas.

A diferencia de los otros triptanes no ha presentado interacción con los IMAO.

Por el momento la única ventaja es que es el más barato dentro de los fármacos de su grupo.

TABLA I
DOSIS Y COSTE DE LOS AGONISTAS
5HT₁

PRINCIPIO	PRESENTACIÓN COMERCIAL	D.D.D.	COSTE D.D.D.
Sumatriptan	Imigran®	50-100 mg	1.216-2.430pts
Rizatriptan	Maxalt®	5-10 mg	1.430-2.860pts
Zolmitriptan	Zomig®	2,5-5 mg	1.216-2.430pts
Naratriptan	Naramig®	2,5 mg	1.034pts

CONCLUSIONES

Los triptanes son fármacos de segunda elección en el tratamiento de la crisis de migraña, por lo cual su uso debe reservarse para aquellos casos en que fracasen los de primera elección (analgésicos), al disponerse de menor experiencia clínica que con el resto de alternativas terapéuticas tradicionales.

- Las cifras económicas que aseguran que el tratamiento con los triptanes supone una disminución de costes por mejora en la productividad laboral de las personas que sufren migraña son de difícil aplicación en un individuo aislado.

- Zolmitriptan y rizatriptan pueden tener un inicio de acción más rápido que el sumatriptan oral pero faltan estudios comparativos adecuados.

- Con los nuevos triptanes se mejoran las condiciones farmacocinéticas, por vía oral, que se conseguían con el sumatriptan, mayor biodisponibilidad, mayor lipofilia, penetración cerebral, etc; sin embargo todo esto parece tener escasas repercusiones en eficacia, recurrencia de ataques

y efectos adversos.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Rodríguez D, García Cubero MC, Pérez Talavera AE, Duran ER. Nuevos fármacos antimigrañosos. *Fármacos al día* 1999; 1(3): 1-3
- 2) Anónimo. Rizatriptan. *PAM* 1999 Jul; 23(225): 480-84
- 3) García-Albea Ristel E. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud* 1999; 23(5): 132-39
- 4) Diener HC, Kanbe H, Limmroth V. A practical guide to the management and prevention of migraine. *Drugs* 1998; 56: 811-24
- 5) Anónimo. Managing migraine. *Drugs and Therapeutics Bulletin* 1998; 36: 41-47
- 6) Visser VH, de Uriend RH, Jaspers NH, Ferrari MD. Sumatriptan- no responders a survey in 366 migraine patients. *Headache* 1996; 36: 471-75
- 7) Anónimo. Nuevos triptanes y otros fármacos para la migraña. *The medical letter. Ed. Española* 1998; 20: 111-13
- 8) Ficha técnica de la especialidad Maxalt. Ministerio de Sanidad y Consumo 1998
- 9) Ficha técnica de la especialidad Zomig. Ministerio de Sanidad y Consumo 1998
- 10) Tepper S, Ward T, Maurer C. Patient reported tablet utilization of Zolmitriptan and Sumatriptan.
- 11) Anónimo. Zolmitriptan y migraña. *PAM* 1998; 22(212): 167-71
- 12) Anónimo. Naratriptan. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud* 1999; 23: 15-16.

El Boletín Informativo de Medicamentos es una publicación dirigida y abierta a los profesionales sanitarios de Atención Primaria de la Comunidad Autónoma de Murcia, cuyo objetivo es proporcionar información objetiva y contrastada sobre medicamentos, bajo la supervisión de las Comisiones del Uso Racional del Medicamento. Cualquier profesional interesado en enviar su correspondencia, trabajos y/o sugerencias, puede dirigirse a:

Unidad de Farmacia: CARTAGENA

Secretaría de la Comisión de Uso Racional del Medicamento.
Gerencia de Atención Primaria - CARTAGENA
Telf.: 968 50 68 85 - Ext.: 233
C/. Cabrera, s/n. • 30203 CARTAGENA

Unidad de Farmacia: LORCA

Secretaría de la Comisión de Uso Racional del Medicamento.
Gerencia de Atención Primaria - LORCA
Telf.: 968 46 89 00
C/. Floridablanca, 1 • 30800 LORCA

Unidad de Farmacia: MURCIA

Secretaría de la Comisión de Uso Racional del Medicamento.
Gerencia de Atención Primaria - MURCIA
Telf.: 968 50 68 85 - Ext.: 233
C/. Cabrera, s/n. • 30005 MURCIA