



Instituto de Seguridad y  
Servicios Sociales de  
los Trabajadores del  
Estado



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE



**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA**

REGISTRO: 3192015

**CENTRO MÉDICO NACIONAL  
"20 DE NOVIEMBRE"  
ISSSTE**

**"Título: Tratamiento Profiláctico de Migraña con  
Flunarizina y Topiramato. Experiencia de 10 años del  
Servicio de Neurología Pediátrica del Centro Médico  
Nacional "20 de Noviembre".**

**Tesis de postgrado para obtener el título de médico  
especialista en Neurología Pediátrica**

**Presenta:**

Dr. Humberto Jesús Bórquez Arce

**Asesor de tesis:**

Dr. José Antonio Venta Sobero

Dr. Guillermo Vargas López

México, D.F Noviembre 2015



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



---

## APROBACIÓN DE TESIS

---

DRA. AURA ARGENTINA ERAZO VALLE SOLIS  
SUBDIRECTORA DE ENSEÑANANZA E INVESTIGACIÓN  
CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

---

DR. JUVENAL GUTIERREZ MOCTEZUMA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA  
CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

---

DR. JOSE ANTONIO VENTA SOBERO  
DIRECTOR Y ASESOR DE TESIS

---

DR. HUMBERTO JESUS BORQUEZ ARCE  
AUTOR DE TESIS



## AGRADECIMIENTOS

A Dios por permitir realizar mis estudios y desarrollarme como persona hasta este momento en mi vida.

A mi esposa Ángeles que sin ella nada de esto habría sido posible. Su apoyo incondicional, el mantener nuestra familia unida a pesar de la distancia y el cuidado de nuestros hijos trasciende mas allá de cualquier apoyo que recibido en mi carrera. A mis hijos que son el impulso para seguir desarrollándome.

A mis compañeros de residencia que estuvieron apoyándome desde un inicio, especialmente a Zuri que fue paciente y tuvo la nobleza de extenderme su mano en los momentos mas difíciles de la travesía. Gracias a ella y su apoyo he concluido esta etapa de mi vida, además de brindar su amistad que es lo más importante de este tiempo que estuve con ella. A Guillermo que desde que nos conocimos ha sido piedra angular en la búsqueda de conocimiento en conjunto brindando su experiencia en este proyecto. A su vez agradezco a todos los residentes amigos que estuvieron conmigo en el Hospital 20 de Noviembre de los Distintos servicios con los que conviví y a los ex egresados de Neurología Pediátrica que cuando requerí su consejo me lo dieron sin pensarlo y me guiaron de manera correcta.

Finalmente agradezco a mis maestros Dr. Juvenal Gutiérrez, Dr. José Antonio Venta y la Dra Elsa Solórzano que me guiaron durante estos dos años y compartieron su sabiduría y experiencia conmigo además de la tolerancia continua de mi persona, sus conocimientos y enseñanzas en algún momento espero yo logre transmitirla a futuras generaciones. Además de su amistad y tolerancia a mi persona. Y a la Dra Margarita que fue la que me inició en este largo recorrido.

Y a todos aquellos que durante mi vida han aportado su amistad, apoyo, sabiduría y conocimiento para que hoy en día yo este redactando esto.

No solo hubiera sido nada sin ustedes, si no con todos aquellos que estuvieron alrededor en su momento y algunos siguen hasta hoy. Gracias totales.

## Resumen

**Introducción:** La migraña es una cefalea primaria frecuente e incapacitante, y los estudios epidemiológicos han documentado su alta prevalencia y enorme impacto socioeconómico. Conforme al estudio Global Burden of Disease Survey 2010, es el tercer trastorno más frecuente desde el punto de vista neurológico y la séptima causa de incapacidad en el mundo. Su prevalencia aumenta conforme aumenta la edad siendo el pico máximo en la adolescencia. En la edad preescolar es de 3%, en la etapa escolar 11% y en los adolescentes es de 8-23%.

**Objetivo:** Comparar la disminución en la frecuencia mensual de ataques de migraña en pacientes tratamiento profiláctico con topiramato o flunarizina.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio observacional, descriptivo, longitudinal, retroelectivo de cohorte retrospectiva de pacientes pediátricos entre 6 a 17 años de edad con diagnóstico de migraña con y sin aura que están bajo tratamiento profiláctico con flunarizina o topiramato. en el servicio de neurología pediátrica del CMN "20 de Noviembre, ISSSTE", durante el periodo que comprende el 1 de enero de 2005 al 1 de octubre de 2014.

**Resultados:** De los 56 pacientes reclutados, el 62.5% (35) cuentan con un diagnóstico de migraña sin aura mientras que el 37.5% (21) contaban con una migraña con aura. La edad media de diagnóstico para ambos grupos fue de 10.86 años ( $\pm 3.22$ ), la media de edad de inicio del tratamiento fue de 12.04 años ( $\pm 2.67$ ), No encontramos diferencias significativas entre topiramato o flunarizina a los 3 o 6 meses después de iniciar tratamiento en lo que respecta al número total de eventos, disminución en el número y porcentaje de eventos así como aquellos que cumplieron el criterio de respondedor.

**Conclusiones:** En el tratamiento profiláctico de migraña en pediatría; la flunarizina y topiramato son igual de efectivos para disminuir el número de eventos de cefalea migrañosa en pediatría

**Palabras clave:** Migraña con aura, migraña sin aura, migraña en pediatría, tratamiento profiláctico, topiramato, flunarizina



## Abstract/summary

### Abstract/summary

**Introduction:** Migraine is a common incapacitating primary headache and epidemiological studies have shown a high prevalence and high socioeconomical impact. According to the global burden of disease survey, it is the third most common neurological disease and the seventh cause of disability in the world. The prevalence increases with age, being more common in adolescents (8-23%), there is a 3% prevalence in preschool children and 11% in elementary school children. **Objective:** to compare the reduction in frequency of migraine attacks in pediatric patients with prophylactic treatment with topiramate and flunarizine.

**Design:** we conducted a longitudinal retrospective cohort study of pediatric patients between six and seventeen years with migraine (with or without aura) that were on prophylactic treatment at the pediatric neurology clinic of the national medical center "20 de Noviembre, ISSSTE" between January 1<sup>st</sup> 2005 to October 1<sup>st</sup> 2014.

**Results:** of the 56 patients included in the study, 62.5% (35) had migraine without aura and 37.5% (21) had migraine with aura. The median age of diagnosis for both groups was 10.86 years ( $\pm 3.22$ ), the median age in which treatment was started was 12.04 ( $\pm 2.67$ ), 48.1% of patients in the topiramate group responded to treatment (responder rate was defined as a reduction in frequency of migraine attacks of 50% or more) and 58.6% responded in the flunarizine group, there was no statistically significant difference between the two groups. When comparing total frequency reduction between the two groups we did not find any statistical significant difference at 3 or 6 months.

**Conclusions:** topiramate and flunarizine are equally effective as prophylactic treatment in reducing the frequency of migraine attacks in pediatric migraine.

**Keywords:** *Migraine with aura, migraine without aura, pediatric migraine, prophylactic treatment, topiramate, flunarizine*

## INDICE

1. Introducción.....	8
Epidemiología: .....	8
Clasificación:.....	8
Fisiopatología: .....	9
Criterios diagnósticos: .....	10
• Migraña sin aura.....	11
• Migraña con aura .....	11
Tratamiento.....	12
• Tratamiento Abortivo .....	12
• Tratamiento Preventivo .....	13
2. Planteamiento del problema .....	16
3. Pregunta de investigación.....	16
4. Justificación.....	16
5. Hipótesis .....	16
6. Objetivos .....	17
Objetivo general:.....	17
Objetivos específicos:.....	17
7. Material y métodos.....	18
Diseño.....	18
Tamaño de la muestra.....	18
Definición del universo.....	18
Definición de los sujetos de observación .....	18
- Definición de paciente con migraña con aura .....	18
- Definición de paciente con migraña sin aura .....	18
Criterios de inclusión .....	18
Criterios de exclusión .....	19
Criterios de eliminación .....	19
Metodología .....	19
Variables .....	20
Análisis estadístico: .....	22
8. Resultados .....	23
Caracterización de la población de estudio.....	23
Caracterización de los pacientes pre-tratamiento .....	24
Resultados de las variables de interés a los tres meses de tratamiento .....	25



---

Resultados de las variables de interés a los seis meses de tratamiento .....	25
9. Discusión.....	27
10. Conclusiones .....	29
11. Anexos.....	30
12. Bibliografía.....	31

## 1. Introducción

La migraña es una cefalea primaria frecuente e incapacitante. Estudios epidemiológicos han documentado su alta prevalencia y enorme impacto socioeconómico y personal. Conforme al estudio Global Burden of Disease Survey 2010, es el tercer trastorno más frecuente desde el punto de vista neurológico y la séptima causa de incapacidad en el mundo. En la edad pediátrica la causa más frecuente de enfermedad es la cefalea aguda recurrente <sup>(1)</sup>. Se caracteriza por episodios periódicos de cefalea paroxística de tipo pulsátil, acompañada de náusea, vómito, fotofobia y sonofobia y suele haber mejoría con el sueño. Ocurre a cualquier edad y puede iniciar en la infancia <sup>(2)</sup>.

La migraña se divide en dos subtipos principales: 1.1 Migraña sin aura, un síndrome clínico caracterizado por cefalea con características específicas y síntomas asociados, y 1.2 Migraña con aura, que se caracteriza por síntomas neurológicos focales transitorios que suelen preceder o, en ocasiones, acompañar a la cefalea. Algunos pacientes también presentan una fase premonitoria, que tiene lugar horas o días antes de la cefalea, así como una fase de resolución. Entre los síntomas premonitorios y de la fase de resolución se incluyen hiperactividad, hipoactividad, depresión, avidez por determinados alimentos, bostezos repetidos, astenia y dolor o rigidez cervical <sup>(5)</sup>.

### **Epidemiología:**

La migraña ocurre a cualquier edad y puede iniciar en la infancia y se presenta antes de los 20 años en 50% de los casos. Su prevalencia aumenta conforme aumenta la edad siendo el pico máximo en la adolescencia. En la edad preescolar es de 3%, en la etapa escolar 11% y en los adolescentes es de 8-23%. Antes de la pubertad el predominio es en varones y después de la misma es más frecuente en las niñas <sup>(2-3)</sup>. Suelen antecedentes familiares de migraña en la mayoría de los pacientes <sup>(4)</sup>.

### **Clasificación:**

En la clasificación de 1988 de Sociedad Internacional de Cefalea no se incluyó a pacientes con edad pediátrica <sup>(5)</sup>. Hasta el 2004 la sociedad internacional de cefaleas incluyó en su clasificación a la población pediátrica y se subdividieron algunos síndromes como vómito cíclico, migraña abdominal, vértigo paroxístico nocturno y tortícolis paroxística benigna; estos síndromes se clasificaron como

“síndromes periódicos de la infancia que son precursores comunes de migraña” <sup>(6)</sup>. En la revisión del 2013 se reclasificaron como “síndromes episódicos que pueden estar asociados a migraña” <sup>(7)</sup>.

La clasificación actual de la migraña es la siguiente:

1. MIGRAÑA	
1.1	Migraña sin aura
1.2	Migraña con aura
1.2.1	Migraña con aura típica
1.2.1.1	Aura típica con cefalea
1.2.1.2	Aura típica sin cefalea
1.2.2	Migraña con aura atípica
1.2.3	Migraña hemipléjica
1.2.3.1	Migraña hemipléjica familiar
1.2.3.1.1	Migraña hemipléjica familiar de tipo 1
1.2.3.1.2	Migraña hemipléjica familiar de tipo 2
1.2.3.1.3	Migraña hemipléjica familiar de tipo 3
1.2.3.1.4	Otros tipos de migraña hemipléjica familiar
1.2.3.2	Migraña hemipléjica esporádica
1.2.4	Migraña retiniana
1.3	Migraña crónica
1.4	Complicaciones de la migraña
1.4.1	Estado migrañoso
1.4.2	Aura persistente sin infarto
1.4.3	Infarto migrañoso
1.4.4	Crisis epiléptica desencadenada por aura migrañosa
1.5	Migraña probable
1.5.1	Migraña sin aura probable
1.5.2	Migraña con aura probable
1.6	Síndromes episódicos que pueden asociarse a la migraña
1.6.1	Trastorno gastrointestinal recurrente
1.6.1.1	Síndrome de vómitos cíclicos
1.6.1.2	Migraña abdominal
1.6.2	Vértigo paroxístico benigno
1.6.3	Tortícolis paroxística benigna

### Fisiopatología:

La fisiopatología de la migraña aun no es clara. El consenso actual es que se trata de un proceso complejo neuroglial y el fenómeno principal consiste en una hiperexcitabilidad neuronal. Hay influencias poligénicas que producen alteraciones en los canales iónicos (sodio, calcio) sobre todo el calcio que tiene como consecuencia una disminución del umbral eléctrico llevando así una

depresión cortical propagada siendo esto el fenómeno inicial de la migraña dando como resultado la activación del sistema trigeminovascular. <sup>(1)</sup>.

La depresión cortical propagada inicia con episodios de excitación neuronal regional y se propaga a 2-6 mm/min y es seguida de manera abrupta por una onda de despolarización neuronal; seguida de una repolarización. Este fenómeno se cree que es la causa del aura en la migraña. Clínicamente el aura representa un fenómeno somatosensorial focal, transitorio por ejemplo los escotomas visuales, disestesias, hemiparesias o afasia y es causado por despolarización regional y posiblemente se acompaña de algún grado de oligoemia regional: <sup>(8)</sup>

Otra teoría sobre la fisiopatología de la migraña es que existe una extravasación de elementos inflamatorios del plasma que incluyen al péptido relacionado genéticamente con la calcitonina (CGRP), sustancia P, óxido nítrico, 5-hidroxitriptamina (5-HT) e histamina alrededor de los vasos de la piamadre. Esta inflamación aséptica activa las células endoteliales y las plaquetas y esto lleva consigo más sustancias proinflamatorias como metabolitos de ácido araquidónico y aminas. Este proceso inflamatorio activa las vías sensitivas trigeminales mandando señales a los núcleos del tallo cerebral (núcleo trigeminal, el locus cerúleos y el núcleo dorsal del rafé) estos núcleos son la fuente de señales noradrenérgicas y serotoninérgicas que hacen relevo en el tálamo y finalmente en la corteza cerebral <sup>(8)</sup>.

Los dos mecanismos que se cree son los responsables del dolor en la migraña son: la inflamación neurogénica de los vasos meníngeos y la sensibilización de las vías aferentes central y periférica del trigémino.

## **MIGRAÑA SIN AURA**

Otras denominaciones

Migraña común; hemicránea simple.

Descripción

Cefalea recurrente con episodios de 4-72 horas de duración. Las características típicas del dolor son las siguientes: localización unilateral, carácter pulsátil, intensidad moderada o severa, empeoramiento con la actividad física y asociación con náuseas o fotofobia y fonofobia.

Criterios diagnósticos

- 
- A. Al menos cinco crisis que cumplen los criterios B-D.
- B. Episodios de cefalea de entre 4 y 72 horas de duración (no tratados o tratados sin éxito)<sup>2,3</sup>.
- C. La cefalea presenta al menos dos de las siguientes cuatro características:
1. Localización unilateral.
  2. Carácter pulsátil.
  3. Dolor de intensidad moderada o severa.
  4. Empeorada por o condiciona el abandono de la actividad física habitual (p. ej., andar o subir escaleras).
- D. Al menos uno de los siguientes durante la cefalea:
1. Náuseas y/o vómitos.
  2. Fotofobia y fonofobia.
- E. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la ICHD-III. (III Edición de la Clasificación Internacional de las Cefaleas)

En niños y adolescentes (menores de 18 años), las crisis pueden durar entre 2 y 72 horas (no se han corroborado las evidencias para episodios no tratados de duración inferior a dos horas en niños).

En caso de que un paciente cumpla los criterios de más de un subtipo de migraña, se deben diagnosticar y clasificar todos ellos. Por ejemplo, un paciente con frecuentes episodios de migraña con aura y en ocasiones ataques sin aura será clasificado como 1.2 Migraña con aura y 1.1 Migraña sin aura (7).

## **1.2 MIGRAÑA CON AURA**

### *Otras denominaciones*

Migraña clásica; migraña oftálmica, hemiparestésica, afásica o hemipléjica; migraña acompañada; migraña complicada.

### *Descripción*

Episodios recurrentes de varios minutos de duración con síntomas sensitivos o del sistema nervioso central unilaterales, transitorios y visuales, que se desarrollan progresivamente y suelen preceder a una cefalea y a síntomas asociados a migraña.

### *Criterios diagnósticos*

- A. Al menos dos crisis que cumplen los criterios B y C.
- B. Uno o más de los síntomas de aura siguientes totalmente reversibles:

1. Visuales.
2. Sensitivos.
3. De habla o del lenguaje.
4. Motores.
5. Troncoencefálicos.
6. Retinianos.

C. Al menos dos de las siguientes cuatro características:

1. Progresión gradual de al menos uno de los síntomas de aura durante un período  $\geq 5$  min y/o dos o más síntomas se presentan consecutivamente.
2. Cada síntoma de aura tiene una duración de entre 5 y 60 minutos.
3. Al menos uno de los síntomas de aura es unilateral. <sup>(7)</sup>

## Tratamiento

El tratamiento de la migraña se divide en dos tipos: abortivo y preventivo.

- Tratamiento abortivo

Existen medicamentos que han demostrado ser efectivos para tratar los episodios agudos.

**Triptanos:** son agonistas de la serotonina con afinidad para el receptor 5-Ht 1b/1d <sup>(10)</sup>. Se cree que poseen diferentes mecanismos de acción que aún no están totalmente dilucidados, sin embargo todos los triptanos parecen inhibir la liberación de péptidos vasoactivos, promueven vasoconstricción y bloquean las señales de dolor en el tallo cerebral <sup>(10,11)</sup>. Existen en presentación oral, nasal y subcutánea. Dentro de estos el sumatriptán nasal mostro ser efectivo en la población adolescente entre 12 y 17 años y lo incluyen como manejo abortivo en las guías de práctica clínica publicadas en el 2004 por la Academia Americana de Neurología (clase A) <sup>(4)</sup>. En el caso de los triptanos orales, el sumatriptán no ha demostrado en estudios clínicos ser efectivo en la población adolescente, sin embargo en la práctica clínica es utilizado <sup>(12)</sup>. Otro triptano que ha sido estudiado es el zolmitriptán nasal que en diversos estudios ha mostrado ser efectivo para los ataques agudos de migraña <sup>(13)</sup>.

**AINES** (clase A) (antiinflamatorios no esteroideos) y acetaminofén (clase B): las guías del 2004 de la academia americana de neurología para el manejo de migraña en niños concluyen que el ibuprofeno es efectivo y el acetaminofén probablemente es efectivo para el tratamiento de ataques agudos de migraña <sup>(4)</sup>, y ha sido demostrado en revisiones sistemáticas posteriores <sup>(14)</sup>. Siendo el ibuprofeno el que más rápido disminuye la cefalea por migraña <sup>(4)</sup>.

Dihidroergotamina: se usa en el tratamiento de migraña severa y suele ser efectiva. En el estudio retrospectivo de Kabbouche y cols (2009) encontraron que de 32 pacientes con edad promedio de 15 años con diagnóstico de estado migrañoso fueron tratados con dihidroergotamina intravenosa y 75% de estos estuvieron libre de cefalea, el efecto más común fue la náusea <sup>(14,17)</sup>.

**Otros medicamentos:** Hay pocos estudios que evalúan la efectividad de la ciproheptadina o el valproato de magnesio intravenoso u oral y la evidencia aun no es clara de su efectividad <sup>(14,15)</sup>.

- **Tratamiento Preventivo**

Dentro del tratamiento profiláctico la educación del paciente y la familia es importante ya que hay algunos factores precipitantes como es la cafeína, alteraciones del sueño como despertares frecuentes o roncar. La deshidratación y el ayuno también son factores precipitantes de la migraña. Rara vez se encuentra una relación temporal de una dieta específica y la migraña. El estrés que causa la escuela o algunas situaciones sociales también puede incrementar la frecuencia de cefalea <sup>(9)</sup>.

El tratamiento preventivo se utiliza cuando la cefalea ocurre frecuentemente o tiene efectos significativos en las actividades del niño. En general la profilaxis se considera si el niño tiene más de 3-4 eventos por mes y requiere una cantidad substancial de medicación para lograr el control del dolor <sup>(7,16)</sup>. La duración del tratamiento aun no es claro algunos autores establecen un periodo de 8 a 12 semanas <sup>(7)</sup>.

Dentro de los medicamentos que se utilizan para el tratamiento preventivo son los siguientes:

**Ciproheptadina:** es un antagonista de la serotonina e histamina con propiedades que bloquean los canales de calcio y tiene a su vez acción anticolinérgica. Los estudios sobre la ciproheptadina son limitados y son estudios retrospectivos <sup>(4)</sup>. Uno de ellos mostro una respuesta positiva que se definió como la disminución de la frecuencia de la cefalea e intensidad. La frecuencia disminuyo de 8.4 a 3.7 eventos de cefalea por mes. Dentro de los efectos secundarios reportados fueron aumento de peso, somnolencia. La dosis habitual es de 0.25-1.5mg/kg/día en una o dos tomas.

**Betabloqueadores:** el propranolol (clase U) se utiliza frecuentemente en niños con migraña en base a la evidencia de su efectividad en adultos. Sin embargo hay pocos estudios controlados que han evaluado la eficacia del propranolol en pacientes pediátricos, en una revisión sistemática reciente (2013) se concluyó que el propranolol no es mejor que el placebo para disminuir la frecuencia de la cefalea <sup>(19)</sup>. Esto también se hizo evidente en otra revisión sistemática del

grupo Cochrane donde solo se encontró un estudio donde demuestra su eficacia <sup>(20)</sup>. Los betabloqueadores están contraindicados en pacientes con asma y con bradicardia, deben utilizarse con cautela en pacientes con depresión, diabetes o hipotensión ortostática. La dosis utilizada frecuentemente para el manejo preventivo de migraña es de 2 a 4 mg/kg/día.

**Valproato:** (clase U) en adultos, los derivados de ácido valproico son más efectivos que el placebo para reducir la frecuencia de las crisis migrañosas. En niños solo hay un estudio aleatorizado de 300 adolescentes entre 12 y 17 años que fueron tratados con 250 mg, 500mg, 1000mg al día o placebo. A las 12 semanas no hubo diferencia significativa entre el valproato o placebo. En estudios retrospectivos en pacientes de 7 a 16 años a una dosis de 15 a 45 mg/kg/día el 75% de los pacientes reportaron una reducción de más del 50% en la frecuencia de los ataques de migraña y un 14.2% tuvo una reducción de 75% de los ataques. Los efectos secundarios más frecuentes fueron trastornos gastrointestinales, aumento de peso, somnolencia, temblor y mareo (21,22). La dosis utilizada comúnmente es de 20 a 40mg/kg/día.

**Amitriptilina:** (clase U) los antidepresivos tricíclicos se usan comúnmente en el tratamiento preventivo de migraña y de forma similar a los otros medicamentos citados hay pocos estudios en pacientes pediátricos y su uso se basa de estudios en adultos. La dosis efectiva no se ha establecido. En el primer estudio con amitriptilina en pacientes pediátricos para el tratamiento de migraña hubo una reducción significativa en la frecuencia y severidad de 84% con una dosis de 1mg/kg/día, en lo que refiere a la duración de la cefalea no hubo cambio <sup>(23)</sup>. Otro estudio se realizó de forma retrospectiva encontrándose que la amitriptilina tuvo un efecto favorable sobre la frecuencia de la cefalea en un 89% de los pacientes (n=73), reduciéndose de 11 eventos de cefalea migrañosa a 4.1. El efecto secundario más común fue sedación <sup>(24)</sup>.

**Flunarizina:** (clase B) es un bloqueador de los canales de calcio que puede ser efectivo para el tratamiento de migraña en edad pediátrica, sin embargo hay pocos estudios controlados aleatorizados. En el mayor estudio aleatorizado controlado realizado con 63 niños, el tratamiento con flunarizina a 5mg/día se asoció a una reducción significativa de la frecuencia y duración promedio de la cefalea en relación con el grupo placebo. El aumento de peso fue el efecto secundario más común. La guía clínica publicada en el 2004 de la Academia Americana de Neurología concluyó que la flunarizina es probablemente efectiva para el tratamiento de la migraña en pediatría, sin embargo en una revisión sistemática del 2013 demostró que no obtuvo diferencia significativa contra placebo, sin embargo cabe mencionar que casi alcanzo la significancia estadística y que no se han realizado nuevos estudios aleatorizados controlados con flunarizina <sup>(19)</sup>. En una revisión de Cochrane de 2014 concluye que la flunarizina probablemente sea efectiva debido a que en

---

uno de 3 estudios se encontró una reducción significativa en los eventos de cefalea migrañosa en pacientes pediátricos <sup>(20)</sup>.

**Topiramato:** (clase A) es un antiepiléptico con múltiples mecanismos de acción que incluyen: una inhibición dosis dependiente de los canales de voltaje de sodio y calcio, aumento del flujo de cloro por medio de GABA (ácido gamma-aminobutírico) e inhibición de la excitación relacionada a glutamato <sup>(1)</sup> que se ha utilizado en el tratamiento preventivo de migraña. Su uso se basa en estudios controlados. En un estudio de 26 semanas donde se utilizaron dosis de 50, 100 y 200 mg por día de topiramato se encontró una reducción en la frecuencia mensual de migraña de 46%, 63%, 65% respectivamente y 16% con el grupo placebo <sup>(26)</sup>. Un segundo estudio aleatorizando de 44 niños con tratamiento de 100mg divididos dos veces al día contra placebo se encontró una reducción en el promedio de ataques de cefalea mensual de 16 por mes a 4 por mes en el grupo de tratamiento y de 13 por mes a 8 por mes en el grupo placebo ( $p= 0.0025$ ). Otro estudio comparo el beneficio de 50mg contra 100mg de topiramato, comparándolo con un grupo control y se encontró una disminución significativa de 75% en los eventos de cefalea en el grupo que tomo 100mg en comparación con el que tomo 50mg en el que una reducción 46% y en el grupo placebo 45%. El mayor beneficio se observó en el grupo de 100mg (50mg dos veces al día) en donde el 80% de los pacientes tuvo una reducción de más del 50% de los eventos de cefalea mensual después de 8 semanas de tratamiento <sup>(26)</sup>. A su vez una revisión sistemática en el 2013 mostro que resultados similares con el uso de topiramato <sup>(19)</sup>.

Dada la evidencia actual que muestra que la flunarizina y el topiramato son los medicamentos con más sustento científico para el uso clínico en pacientes con migraña en edad pediátrica como profilaxis. Nos damos a la tarea de realizar el siguiente estudio comparativo con el uso de topiramato y la flunarizina en pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 6 a 17 años con diagnóstico de migraña sin o con aura.

## **2. Planteamiento del problema**

La migraña es una cefalea primaria frecuente e incapacitante que tiene un enorme impacto socioeconómico y personal. La incapacidad puede observarse desde la edad pediátrica, infancia hasta la adolescencia. El diagnóstico y tratamiento oportuno son esenciales para prevenir el deterioro en la calidad de vida del paciente. Es el tercer trastorno más frecuente desde el punto de vista neurológico y la séptima causa de incapacidad en el mundo.

El tratamiento con flunarizina ha sido utilizado desde hace más de 20 años y ha sido catalogado por la academia americana de neurología como un fármaco probablemente efectivo para el tratamiento profiláctico de migraña en pediatría. El topiramato también ha demostrado ser efectivo en estudios controlados doble ciego, aleatorizados como fármaco profiláctico para migraña en pediatría, sin embargo no hay muchos estudios que comparen a los dos medicamentos de uso profiláctico en pediatría.

## **3. Pregunta de investigación**

¿Cuál es el tratamiento profiláctico más eficaz para controlar los ataques de migraña en pacientes pediátricos el topiramato o la flunarizina?

## **4. Justificación**

En la actualidad la evidencia del tratamiento preventivo de migraña en pediatría es aun controversial y son pocos los estudios comparativos de flunarizina con topiramato, con este estudio se pretende determinar si el topiramato o la flunarizina es más efectivo para el tratamiento preventivo de migraña en la población pediátrica y con esto ofrecer a los pacientes la mejor opción terapéutica.

## **5. Hipótesis**

HO: no existe diferencia para un adecuado control de los ataques de migraña entre topiramato y flunarizina.

H1: existe una diferencia en el control de los ataques de migraña entre topiramato y flunarizina.

## 6. Objetivos

### Objetivo general:

Comparar la disminución en la frecuencia mensual de ataques de migraña en pacientes tratados con topiramato o flunarizina.

### Objetivos específicos:

1. Describir las características demográficas de los pacientes pediátricos con diagnóstico de migraña atendidos en el servicio de neurología pediátrica del CMN 20 de Noviembre, ISSSTE durante el periodo comprendido de 2006-2013.
2. Determinar la frecuencia del uso de Topiramato y Flunarizina como tratamiento profiláctico dentro de la población de estudio.
3. Describir las características clínicas de los grupos tratados con flunarizina y topiramato.
4. Determinar la eficacia del tratamiento con topiramato y flunarizina a los 3 y 6 meses basado en:
  - a. Diminución de frecuencia de los ataques de migraña.
  - b. Diminución en la duración de los ataques de migraña
  - c. Diminución la intensidad del dolor en la escala analógica.
  - d. Porcentaje de respondedor.

## 7. Material y métodos

### Diseño

Según los ejes arquitectónicos de Alva Feinstein este estudio es observacional, descriptivo, longitudinal, retroelectivo; de tal manera que se está considerando como un estudio de cohorte retrospectiva de pacientes diagnosticados con migraña y que están bajo tratamiento profiláctico. El tiempo 0 de la cohorte es el inicio del tratamiento y las subsecuentes evaluaciones se realizan a los 3 y 6 meses del tiempo cero.

### Tamaño de la muestra

Se empleó una muestra a conveniencia.

### Definición del universo

Pacientes pediátricos atendidos en el servicio de neurología pediátrica del Centro Medico Nacional “20 de Noviembre” del ISSSTE” en el periodo comprendido del 1 de enero del 2005 al 1 de octubre de 2014.

### Definición de los sujetos de observación

Pacientes pediátricos entre 6 a 17 años de edad con diagnostico de migraña con y sin aura atendidos en el Servicio de Neurología Pediátrica del CMN “20 de Noviembre, ISSSTE”, durante el periodo que comprende el 1 de enero de 2005 al 1 de octubre de 2014.

- Se definirá como paciente con migraña con o sin aura según los criterios diagnósticos de la **Clasificación Internacional de las Cefaleas (ICHD-III beta)**,
- Se definirá como paciente con migraña con o sin aura según los criterios diagnósticos de la **Clasificación Internacional de las Cefaleas (ICHD-III beta)**,

### Criterios de inclusión

- Pacientes Masculinos o Femeninos atendidos en el Servicio de Neurología Pediátrica durante el periodo del 1 de enero de 2005 al 1 de

---

Octubre de 2014 que cuenten con el diagnóstico de migraña con o sin aura

- 
- Pacientes que recibieron tratamiento profiláctico con flunarizina o topiramato por lo menos durante 6 meses
- 
- Pacientes entre 6 y 17 años de edad

### **Criterios de exclusión**

- Pacientes pediátricos con diagnóstico de migraña con o sin aura que tengan alguna otra patología ya sea neurológica, psiquiátrica o de algún otro sistema.
- Pacientes tratados con algún otro tratamiento profiláctico para migraña (amitriptilina, valproato de magnesio, propranolol, timolol, nimodipino, trazadona, clonidina) que no sea topiramato o flunarizina.

### **Criterios de eliminación**

- Pacientes que no tengan apego al tratamiento (que no tomen el medicamento de forma indicada, ni tiempo establecido).
- Pacientes que se les haya agregado algún otro medicamento profiláctico durante su tratamiento con flunarizina o topiramato
- Pacientes que se les haya cambiado el tratamiento profiláctico previo a los 6 meses de tratamiento con flunarizina o topiramato.
- Pacientes que desarrollaron alguna otra patología psiquiátrica, neurológica o de algún otro sistema durante el periodo de tratamiento.
- Pacientes que no cuenten con la información completa requerida de la hoja de recopilación de datos en el expediente electrónico.

### **Metodología**

Se realizó una revisión mediante el sistema electrónico del SIAH (sistema integral de administración hospitalaria) del CMN 20 de Noviembre ISSSTE sobre los pacientes pediátricos atendidos en el servicio de Neurología Pediátrica entre 6 a 17 años de edad con diagnóstico de migraña con y sin aura atendidos durante el periodo que comprende el 1 de enero de 2005 al 1 de octubre de 2014.

## Variables

### DEFINICIONES OPERACIONALES:

**Migraña con o sin aura:** Se utilizaron los criterios diagnósticos para migraña con y sin aura de la clasificación internacional de cefaleas en su tercera edición (beta).

**Reducción significativa en la frecuencia de los ataques de migraña:**  $\geq 50\%$  en frecuencia mensual de la cefalea al mes 0, 3 y 6 del inicio de tratamiento preventivo con flunarizina o topiramato.

- VARIABLE INDEPENDIENTE: tratamiento con flunarizina o topiramato.
- VARIABLE DEPENDIENTE: Frecuencia mensual de ataques de migraña, frecuencia de ataques de migraña, duración de ataques de migraña, intensidad de ataques de migraña.
- VARIABLES DEMOGRÁFICAS: Edad, Peso, Sexo, Tipo de Migraña
- VARIABLES CONFUSORAS: Tratamiento Abortivo

<u>Variables</u>	<u>Definición Conceptual:</u>	<u>Definición Operacional</u>	<u>Tipo de Variable</u>	<u>Valor/Unidad de medida</u>
<b>Sexo</b>	Condición biológica que define a un ser humano en mujer u hombre	Porcentaje de sujetos que son hombres y mujeres	Catagórica dicotómica	Masculino Femenino
<b>Edad</b>	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Años cumplidos al momento de la consulta en neurología pediátrica.	Cuantitativa Numérica continua	Años
<b>Peso</b>	Es el volumen del cuerpo expresado en kilogramos	Medición en Kg obtenido el día de la consulta por medio de una bascula	Cuantitativa Numérica continua	Kilogramo
<b>Migraña</b>	Cefalea primaria aguda recurrente que puede acompañarse de síntomas visuales o sensoriales de duración variable y de intensidad que suele ser de moderada a severa.	Ver criterios diagnósticos de migraña con y sin aura	Catagórica dicotómica	Con aura Sin aura
<b>Edad de inicio de padecimiento</b>				
<b>Intensidad de cefalea pre-tratamiento</b>	Grado de una experiencia sensorial y emocional que se manifiesta como un fenómeno, una cualidad, una expresión o una afecto desagradable	Grado de la experiencia sensorial y emocional desagradable determinada por la escala analógica del dolor (EAD). Definiéndose una categorización de dolor leve (EAD 1-3), moderado (EAD 4-6) severo (EAD 7-10) reportados por el paciente en la consulta 0,3 y 6 meses.	Catagórica ordinal.	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10



<b>Duración de cefalea pre-tratamiento (min)</b>	Tiempo transcurrido desde el inicio hasta la completa resolución del ataque migrañoso	Duración promedio de un ataque de migraña reportada en minutos, por el paciente reportados en la consulta de los 0,3 y 6 meses	Cuantitativa discreta	Minutos
<b>Eventos por mes pre-tratamiento</b>	Número de ataques de migraña en un mes	Número de ataques de migraña por mes reportados por el paciente en la consulta de los 0,3 y 6 meses.	Cuantitativa discreta	Eventos
<b>Tratamiento</b>	Tipo de terapéutica profiláctica para el paciente migrañoso prescrito por el personal de salud.	Descripción de la terapéutica profiláctica que puede ser a base de flunarizina o topiramato.	Catagórica dicotómica	Flunarizina Topiramato
<b>Edad de inicio de tratamiento</b>				
<b>Total de eventos a los tres meses</b>				Eventos
<b>Diferencia de eventos pre-post tratamiento tres meses</b>				Eventos
<b>Disminución % de eventos a los tres meses de tratamiento</b>				Porcentaje
<b>Respondedor a tratamiento a los tres meses</b>				Si No
<b>Total de eventos a los seis meses</b>				Eventos
<b>Diferencia de eventos pre-post tratamiento seis meses</b>				Eventos
<b>Disminución % de eventos a los seis meses de tratamiento</b>				Porcentaje
<b>Respondedor a tratamiento a los seis meses</b>				Si No

## **Análisis estadístico:**

El análisis estadístico se realizó en dos fases:

- Fase I: consistió en el análisis descriptivo (univariado) de las variables cualitativas y cuantitativas por medio de medidas de tendencia central y de dispersión.
- Fase II: consistió en el análisis bivariado donde se realizó un Ji-cuadrado 2x2 para las variables cualitativas y la t de student para variables cuantitativas, esto para el análisis inferencial de todo el grupo.
- Fase III: consistió en el análisis bivariado donde se realizó un Ji-cuadrado 2x2 para las variables cualitativas y la U de Mann-Whitney para variables cuantitativas, esto para el análisis inferencias entre ambos grupos.
- 

Se utilizó paquete estadístico SPSS versión 20 (IBM Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, IL, EEUU).

## 8. Resultados

### Caracterización de la población de estudio

De los 182 expedientes revisados, solo se incluyeron un total de 56 (30.7%) pacientes que cumplieron los criterios de inclusión del proyecto. De estos, el 41.1% (23) fueron masculinos y el 58.9% fueron femeninos; la media de edad fue de 12.57 ( $\pm 2.65$ ) y de peso fue de 45.61 ( $\pm 14.85$ ) (ver Ilustración 1 y Tabla 1).

**Ilustración 1.** Gráfico de sectores que muestra la distribución proporcional de sujetos femeninos y masculinos en el total de la muestra.

**Tabla 1.** Estadísticos descriptivos de edad y peso en la muestra.

Variable de estudio	Mínimo	Máximo	Media	DE	Asimetría		Curtosis	
						ET		ET
Edad (años)	8	17	12.57	2.648	-.016	.319	-1.077	0.628
Peso (kg)	23.0	90.0	45.605	14.8492	.956	.319	.628	0.628

## Caracterización de los pacientes pre-tratamiento

De los 56 pacientes reclutados, el 62.5% (35) cuentan con un diagnóstico de migraña sin aura mientras que el 37.5% (21) contaban con una migraña con aura. La edad media de diagnóstico para ambos grupos fue de 10.86 años ( $\pm 3.22$ ), la media de edad de inicio del tratamiento fue de 12.04 años ( $\pm 2.67$ ), reportándose una media de 11.82 eventos ( $\pm 8.4$ ) al mes, una intensidad media de la cefalea de 7 (mínimo 5 y máximo 10) en la escala analógica del dolor y una duración media de la cefalea de 220.89 ( $\pm 270.70$ ) minutos. Solo el 48.2% (27) de los pacientes recibieron topiramato a una dosis media ponderal de 37.22 ( $\pm 19.73$ ) mg/kg/d; mientras que el 51.8% (29 pacientes) recibieron flunarizina a una dosis media ponderal de 5.86 ( $\pm 3.80$ ) mg/kg/d.

En cuanto a la distribución de sexo por cada uno de los grupos, se encontraron más pacientes masculinos en el grupo de topiramato (59.3%) en comparación con el de flunarizina (24.1%) y por otro lado, el grupo de flunarizina muestra una mayor cantidad de sujetos femeninos (75.9%) en comparación con el de topiramato (40.7%) ante esto, era de esperar que existirá una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos en su conformación de sexo, haciéndolos solo por esta variable grupos no comparables. Sin embargo, para el resto de las variables que son de mayor importancia tales como la proporción de sujetos diagnosticados con migraña sin aura / migraña con aura ( $p=0.783$ ), edad de inicio de padecimiento ( $p=0.340$ ), edad de inicio de tratamiento ( $p=0.810$ ), eventos por mes previos al tratamiento ( $p=0.619$ ), intensidad de la cefalea antes del tratamiento ( $p=0.664$ ) y duración de la cefalea antes del tratamiento ( $p=0.116$ ) no mostraron diferencias estadísticamente significativas y ante esto, consideramos que era grupos comparables (ver Tabla 2).

**Tabla 2.** Descripción del estado de los grupos de estudio previo al tratamiento

Variable de estudio	Topiramato n (D.E. ó %)	Flunarizina n (D.E. ó %)	$\chi^2$ ó F*	Valor p**
<b>Sexo (F/M)</b>	11 / 16 (40.7/59.3)	22 / 7 (75.9/24.1)	7.126	0.014
<b>Edad (años)</b>	12.56 ( $\pm 2.68$ )	12.59 ( $\pm 2.66$ )	0.021	0.885
<b>Peso (kg)</b>	48.46 ( $\pm 17.06$ )	42.95 ( $\pm 12.16$ )	1.591	0.213
<b>Migraña (Sin aura / con aura)</b>	16 / 11 (59.3/40.7)	19 / 10 (65.5/34.5)	0.234	0.783
<b>Edad de inicio de padecimiento</b>	11.11 ( $\pm 3.35$ )	10.62 ( $\pm 3.11$ )	0.927	0.340
<b>Intensidad de cefalea pre-tratamiento</b>	8.00 ( $\pm 1.33$ )	7.14 ( $\pm 1.30$ )	0.191	0.664

<b>Duración de cefalea pre-tratamiento (min)</b>	240.37 (± 68.53)	202.76 (± 29.65)	2.548	0.116
<b>Eventos por mes pre-tratamiento</b>	11.04 (± 7.94)	12.55 (± 8.90)	0.250	0.619
<b>Edad de inicio de tratamiento</b>	12.07 (± 2.69)	12.00 (± 2.70)	0.058	0.810

\*Se utilizó Ji-cuadrado 2 x 2 ó t de student para muestras independientes

\*\*Significancia estadística con valor p <0.05.

## Resultados de las variables de interés a los tres meses de tratamiento

Con respecto a la respuesta del tratamiento a los tres meses de haberlo iniciado, no encontramos diferencias significativas entre la respuesta al tratamiento con topiramato como a flunarizina en lo que respecta al número total de eventos, disminución en el número y porcentaje de eventos así como aquellos que cumplieron el criterio de respondedor (ver Tabla 3).

**Tabla 3.** Descripción del estado de los grupos de estudio a los tres meses de tratamiento

Variable de estudio	Topiramato n (D.E. ó %)	Flunarizina n (D.E. ó %)	Valor p*
<b>Total de eventos a los tres meses</b>	5.19 (± 3.33)	6.17 (± 6.07)	0.830
<b>Diferencia de eventos pre- post tratamiento tres meses</b>	5.93 (± 6.37)	6.69 (± 6.89)	0.729
<b>Disminución % de eventos a los tres meses de tratamiento</b>	26.83%	30.05%	0.459
<b>Respondedor a tratamiento a los tres meses Si/No</b>	13 (48.1) / 14(51.9)	17 (58.6) / 12(41.4)	0.432

\*Se utilizó U de Mann-Whitney para muestras independientes o Ji-cuadrado 2 x 2

\*\*Significancia estadística con valor p <0.05.

## Resultados de las variables de interés a los seis meses de tratamiento

Con respecto a la respuesta del tratamiento a los seis meses de haberlo iniciado, no encontramos diferencias significativas entre la respuesta al tratamiento con topiramato como a flunarizina en lo que respecta al número total de eventos, disminución en el número y porcentaje de eventos así como aquellos que cumplieron el criterio de respondedor (ver Tabla 4).

**Tabla 4.** Descripción del estado de los grupos de estudio a los seis meses de tratamiento

Variable de estudio	Topiramato n (D.E. ó %)	Flunarizina n (D.E. ó %)	Valor p*
<b>Total de eventos a los seis meses</b>	3.89 (± 2.87)	4.62 (± 6.13)	0.541
<b>Diferencia de eventos pre- post tratamiento seis meses</b>	7.37 (± 7.39)	7.69 (± 8.78)	0.805
<b>Disminución % de eventos a los seis meses de tratamiento</b>	27.5%	29.43%	0.657
<b>Respondedor a tratamiento a los seis meses Si/No</b>	19 (70.4) / 8(29.6)	22 (75.9) / 7(24.1)	0.643

\*Se utilizó U de Mann-Whitney para muestras independientes o Ji-cuadrado 2 x 2

\*\*Significancia estadística con valor p <0.05.

## 9. Discusión

El tratamiento profiláctico de migraña en pediatría ha sido tema de investigación desde la década de los 80, sin embargo no hay evidencia concluyente en cual es el mejor medicamento para disminuir la frecuencia e intensidad de los ataques. En nuestro estudio un 63.3% de los pacientes presento migraña sin aura y 36.66% migraña con aura, esto difiere con lo reportado en la literatura que oscila entre un 75%-80% y 15-20% respectivamente en la mayoría de los estudios poblacionales. En cuanto al género hubo mayor proporción de pacientes femeninos (61.1%) y en relación a la edad promedio de la población tambien es acorde a la literatura publicada. En una revisión sistemática de la Academia Americana de Neurología se determinó que la Flunarizina fue el único tratamiento probablemente efectivo para la prevención de los ataques migrañosos en pediatría y en otra revisión sistemática de Cochrane mostro un nivel de evidencia bajo para cualquiera de los tratamientos empleados (propranolol, flunarizina, timolol, clonidina) solo un estudio controlado mostro beneficio con el tratamiento con flunarizina. La literatura reciente se ha enfocado al tratamiento con topiramato como medicamento profiláctico en la migraña en edad pediátrica y ha mostrado ser efectivo para disminuir los eventos de cefalea migrañosa al mes a más del 50%. El estudio de Winner P, y cols fue aleatorizando de 44 niños con tratamiento de 100mg divididos dos veces al día contra placebo se encontró una reducción en el promedio de ataques de cefalea mensual de 16 por mes a 4 por mes en el grupo de tratamiento y de 13 por mes a 8 por mes en el grupo placebo ( $p= 0.0025$ )<sup>(26)</sup>. A su vez este mismo estudio comparo el beneficio de 50mg contra 100mg de topiramato, comparándolo con un grupo control y se encontró una disminución significativa de 75% en los eventos de cefalea en el grupo que tomo 100mg en comparación con el que tomo 50mg en el que hubo una reducción 46% comparado con el grupo placebo de 45%. El mayor beneficio se observó en el grupo de 100mg (50mg dos veces al día) en donde el 80% de los pacientes tuvo una reducción de más del 50% de los eventos de cefalea mensual después de 8 semanas de tratamiento<sup>(26)</sup>. A su vez una revisión sistemática en el 2013 mostro que resultados similares con el uso de topiramato<sup>(19)</sup>. En nuestro proyecto se mostro que la tasa de respondedor menor a la reportada en la literatura a los 3 meses (48.1% topiramato y flunarizina 58.1%) sin embargo a los 6 meses encontramos tasas similares a lo reportado (70.4% y 75.9% para topiramato y flunarizina respectivamente). Dentro de los respondedores con topiramato la disminución de los eventos en medida de porcentaje a los 3 meses fue de 61.7%, para flunarizina fue 53.7% no existiendo diferencias significativas entre ambos; esto va acorde al estudio que realizó Hunmin Kim y cols, no mostro diferencia significativa entre los grupos tratados con flunarizina y aquellos con topiramato tanto en la tasa de



respondedor así como el porcentaje de eventos al mes, cabe mencionar que en nuestro estudio el número de pacientes respondedores fue mayor a los 6 meses (70.4% y 75.9% para topiramato y flunarizina respectivamente) lo cual difiere respecto a los estudios citados, probablemente se deba a un mejor apego al tratamiento; ya que nuestro estudio no evaluó el apego al tratamiento. Desafortunadamente nuestro proyecto tuvo una muestra pequeña y además es un estudio observacional, descriptivo, longitudinal, retroelectivo siendo esta una limitante para determinar de forma más objetiva la efectividad. En la literatura encontramos muy pocos estudios comparativos entre los dos medicamentos y en general para todos los medicamentos que se utilizan en la profilaxis de migraña en niños, quizá el alto costo de realizarlos, la respuesta elevada a placebo reportada en algunos estudios fomentan la necesidad de tener tamaños de muestra muy elevados para sacar conclusiones fidedignas. Con este proyecto y los datos que ya arroja la literatura, se establece la necesidad de realizar estudios aleatorizados doble ciego con control placebo para determinar realmente la efectividad de cada uno de estos medicamentos y finalmente se deben realizar estudios de las mismas características comparativos para determinar la mejor pauta de tratamiento en este padecimiento tan común y que tiene impacto sobre la calidad de vida del paciente pediátrico y a su vez su impacto en algunas variables como días de ausencia escolar.



---

## 10. Conclusiones

En el tratamiento profiláctico de migraña; la flunarizina y topiramato son igual de efectivos para disminuir el número de eventos de cefalea migrañosa en pediatría



## 11. Anexos

### HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

NOMBRE: \_\_\_\_\_

1. (    ) EDAD EN AÑOS
2. (    ) SEXO
3. (    ) PESO EN KILOGRAMOS
4. Numero de episodios de cefalea al mes \_\_\_\_\_ previo al inicio de tratamiento profiláctico
5. Numero de episodios de cefalea al mes \_\_\_\_\_ después de 3 meses de tratamiento profiláctico
6. Numero de episodios de cefalea al mes \_\_\_\_\_ después de 6 meses de tratamiento profiláctico
7. Duración de la cefalea en minutos previo al tratamiento preventivo \_\_\_\_\_
8. Duración de la cefalea en minutos previo a los 3 meses tratamiento preventivo \_\_\_\_\_
9. Duración de la cefalea en minutos previo a los 6 meses tratamiento preventivo \_\_\_\_\_
10. Intensidad de la cefalea previo al tratamiento tratamiento preventivo (1-10) \_\_\_\_\_
11. Intensidad de la cefalea previo a los 3 meses tratamiento preventivo (1-10) \_\_\_\_\_
12. Intensidad de la cefalea previo a los 6 meses de tratamiento preventivo (1-10) \_\_\_\_\_
13. Tratamiento Profilactico
  - i. Topiramato
  - ii. Flunarizina

Efecto secundario al tratamiento profiláctico \_\_\_\_\_ (si/no)

## 12. Bibliografía

1. Swaiman K.F., Ashwal S., Ferriero D.M., et al, Swaiman's Pediatric Neurology Principles and practice, fifth edition , Elsevier 2012:63:883-892.
2. Arruda MA, Guidetti V, Galli F, et al. Primary headaches in childhood – A population-based Study. *Cephalalgia* 2010; 30:1056-1064.
3. Zwart JA, Dyb G, Holmen TL, et al. The prevalence of migraine and tension-type headaches among adolescents in Norway. The Nord-Trøndelag Health Study (Head-HUNT-Youth), a large population-based epidemiological study. *Cephalalgia* 2004; 24:373.
4. Lewis DW, Ashwal S, Dahl G, et al. Practice parameter: evaluation of children and adolescents with recurrent headaches: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2002; 59:490–498.
5. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Headache Classification Committee of the International Headache Society. *Cephalalgia* 1988; 8 Suppl 7:1.
6. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: Second edition. *Cephalalgia* 2004; 24 Suppl1:9.
7. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33:629.
8. Lewis DW, Treatment of pediatric Migraine, Clinicians Manual, Springer Healthcare 2010:2:16-17.
9. Lewis DW, Pediatric migraine. *Neurol Clin.* 2009 May; 27(2):481-501.
10. Tepper SJ, Rapoport AM, Sheftell FD. Mechanisms of action of the 5-HT<sub>1B/1D</sub> receptor agonists. *Arch Neurol* 2002; 59:1084.
11. Tfelt-Hansen P, De Vries P, Saxena PR. Triptans in migraine: a comparative review of pharmacology, pharmacokinetics and efficacy. *Drugs* 2000; 60:1259.
12. Evers S, Rahmann A, Kraemer C, et al. Treatment of childhood migraine attacks with oral zolmitriptan and ibuprofen. *Neurology* 2006; 67:497.
13. Lewis DW, Winner P, Hershey AD, et al. Efficacy of zolmitriptan nasal spray in adolescent migraine. *Pediatrics* 2007; 120:390.
14. Damen L, Bruijn JK, Verhagen AP, et al. Symptomatic treatment of migraine in children: a systematic review of medication trials. *Pediatrics* 2005; 116:e295.

15. Leniger T, Pageler L, Stude P, et al. Comparison of intravenous valproate with intravenous lysine-acetylsalicylic acid in acute migraine attacks. *Headache* 2005; 45:42.
16. Premsky AL. Headache. In: *Oski's Pediatrics. Principles and Practice*, 4th ed, McMillan JA, Feigin RD, DeAngelis C, Jones MD (Eds), Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia 2006. p.2388.
17. Kabbouche MA, Powers SW, Segers A, et al. Inpatient treatment of status migraine with dihydroergotamine in children and adolescents. *Headache* 2009; 49:106.
18. Lewis DW, Diamond S, Scott D, Jones V. Prophylactic treatment of pediatric migraine. *Headache* 2004; 44:230.
19. El-Chammas K, Keyes J, Thompson N, et al. Pharmacologic treatment of pediatric headaches: a meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2013; 167:250.
20. Victor S, Ryan SW. Drugs for preventing migraine headaches in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;7
21. Caruso JM, Brown WD, Exil G, Gascon GG. The efficacy of divalproex sodium in the prophylactic treatment of children with migraine. *Headache* 2000; 40:672–676.
22. Apostol G, Lewis DW, Laforet GA, et al. Divalproex sodium extended-release for the prophylaxis of migraine headache in adolescents: results of a stand-alone, long-term open-label safety study. *Headache* 2009; 49:45–53.
23. Hershey AD, Powers SW, Benti AL, Degrauw TJ. Effectiveness of amitriptyline in the prophylactic management of childhood headaches. *Headache* 2000; 40:539–549.
24. Lewis DW, Diamond S, Scott D, Jones V. Prophylactic treatment of pediatric migraine. *Headache* 2004; 44:230–237.
25. Sorge F, De Simone R, Marano E, et al. Flunarizine in prophylaxis of childhood migraine. A double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Cephalalgia* 1988; 8:1.
26. Winner P, Gendolla A, Stayer C, et al. Topiramate for migraine prevention in adolescents: a pooled analysis of efficacy and safety. *Headache* 2006; 46:1503–1510
27. Lakshmi CV, Singhi P, Malhi P, Ray M. Topiramate in the prophylaxis of pediatric migraine; a double-blind placebo-controlled trial. *J Child Neurol* 2007; 22:829–835.
28. Lewis D, Winner P, Saper J, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of topiramate for migraine prevention in pediatric subjects 12 to 17 years of age. *Pediatrics*. 2009; 123:924–934.