

¿Demasiados triptanes para el tratamiento de la migraña?

CADIME. Escuela Andaluza de Salud Pública

CADIME. Andalusian School of Public Health. *Too much triptans for the management of migraine? Rev Soc Esp Dolor 2002; 9: 170-175.*

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN
2. FARMACOCINÉTICA
3. CÓMO SON DE EFICACES: CRITERIOS DE EVALUACIÓN
4. SEGURIDAD
5. INTERACCIONES
6. CEFALÉAS POR TRIPTANES
7. CONSIDERACIONES AL TRATAMIENTO
8. LA GUERRA DE LOS TRIPTANES
9. CONCLUSIONES

SUMMARY

In the past years, several agents from the group of agonists of the serotonin (5 HT₁) have been proactively introduced in the Spanish pharmaceutical market for the management of migraine, creating a new drug class also known as triptans. Sumatriptan was the first to be marketed, followed by almotriptan, eletriptan, naratriptan, rizatriptan and zolmitriptan. The aim of this paper is to review the information available on this new agents, to establish at the light of the existing evidences their potential benefits and drawbacks and, according to the studies performed and the experience accumulated, to assess their role in the management of migraine. © 2001 Bol Ter Andal; 17(6): 22-22/II.

RESUMEN

En los últimos años, se han venido introduciendo progresivamente en el mercado farmacéutico español diversos

agentes pertenecientes al grupo de agonistas de la serotonina (5 HT₁) para el tratamiento de la migraña, que constituyen una nueva clase de medicamentos también conocidos como triptanes. Sumatriptan, fue el primero comercializado, incorporándose después almotriptan, eletriptan, naratriptan, rizatriptan y zolmitriptan. El presente artículo tiene como objetivo revisar la información disponible sobre estos nuevos agentes, establecer a la luz de las evidencias disponibles sus potenciales ventajas e inconvenientes; y, de acuerdo con los estudios realizados y de la experiencia disponible, valorar su papel en la terapéutica de la migraña. © 2001 Bol Ter Andal; 17(6): 22-22/II.

1. INTRODUCCIÓN

Se entiende por migraña, la aparición de una cefalea idiopática de localización unilateral, presentación paroxística y carácter recurrente, que puede asociarse a náuseas e hipersensibilidad frente a la luz, el ruido y otros estímulos. En ocasiones, la migraña se presenta en forma de dolor bilateral de presentación recurrente, que puede ser diagnosticado incorrectamente de sinusitis o cefalea de tensión; por lo que, en principio, cualquier dolor de cabeza grave y de carácter recurrente debería considerarse de carácter migrañoso (1-3). Aunque los mecanismos por los que se produce la migraña son conocidos de forma bastante incompleta, se piensa que la migraña derivaría de una alteración en los vasos sanguíneos craneales (de la pía y la duramadre) (1). Tan sólo una minoría de los pacientes experimenta la aparición del "aura"; asimismo, ciertos dolores faciales recurrentes presentan características migrañosas (4,5). La migraña no es sólo un trastorno frecuente entre la población, sino que supone un gran impacto tanto sobre la calidad de vida de los pacien-

tes, como sobre la productividad y el absentismo laboral (1,6-8).

Tras la introducción en el mercado de sumatriptan (primer fármaco comercializado del grupo) han aparecido diversos agentes de segunda generación, en cuya promoción se destaca su aportación en cuanto a mejores propiedades farmacocinéticas y/o perfil de tolerabilidad. Así, se han sucedido una serie de fármacos -zolmitriptan (9), almotriptan (10), naratriptan, rizatriptan (11) y eletriptan- que conforman una nueva clase de medicamentos específicos para los ataques de migraña (12). Tanto sumatriptan como los restantes agentes, presentan gran afinidad por los receptores de la serotonina 5 HT₁, que se creen relacionados con la aparición de crisis de migraña, no existiendo diferencias significativas en cuanto al grado de afinidad por los mismos; si bien, parece que rizatriptan sería más selectivo para ciertos subtipos de estos receptores (1,12,13). El mecanismo de acción propuesto para los triptanes consiste -principalmente- en la vasoconstricción de los vasos sanguíneos craneales, junto a la inhibición de la inflamación neurogénica en torno a los mismos y de la transmisión del impulso nervioso a través del trigémino (12).

2. FARMACOCINÉTICA

Las características farmacocinéticas de los triptanes se han estudiado tanto en pacientes con migraña como en voluntarios sanos (Tabla I), destacando con relación a sumatriptan la mejora en la biodisponibilidad oral de los nuevos agentes (en especial, con naratriptan y almotriptan) (8,12,13). Resulta importante conocer que la existencia de una mayor biodisponibilidad puede no tener importancia clínica cuando se administra el medicamento a la dosificación apropiada (8).

Asimismo, con la excepción de rizatriptan los nuevos agentes se metabolizan de forma más lenta que sumatriptan, lo que les confiere de una mayor vida media; aspecto que se ha relacionado con una menor recurrencia de la cefalea (8,12,13). A diferencia de sumatriptan y naratriptan, el metabolismo de zolmitriptan, eletriptan y rizatriptan da lugar a metabolitos activos; desconociéndose, en qué medida, la existencia de estos metabolitos contribuye a su actividad terapéutica (12,13).

3. CÓMO SON DE EFICACES: CRITERIOS DE EVALUACIÓN

La evaluación tanto de la intensidad de la cefalea, como de la sintomatología y de la discapacidad asociada, es subjetiva ya que se realiza a partir de la información que proporciona el paciente (1,3,8,14). En los estudios clínicos a doble ciego, se ha observado un importante efecto terapéutico entre el grupo de pacientes con migraña a los que se administró placebo; en algunos de los ensayos más de la mitad de éstos consiguieron un alivio suficiente tanto de la cefalea como del resto de la sintomatología asociada (4). Adicionalmente, los criterios de evaluación empleados varían entre los estudios, así como la forma de registrar y valorar la mejoría en la discapacidad (7,8).

En los estudios sobre migraña, se utiliza como criterio de evaluación principal la proporción de pacientes que consiguen alivio de su cefalea; entiendo por alivio de la cefalea la reducción en la intensidad del dolor, de grave o moderado a leve o la desaparición del mismo (1,3,8,14,15). En este sentido, la Sociedad Internacional de Cefalea recomienda utilizar el alivio de la cefalea pasadas dos horas de la administración del fármaco, como criterio principal de evaluación de la eficacia en los estudios clínicos (3,7,14,16); si

TABLA I. CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS DE LOS TRIPTANES

	<i>t. max</i> (h)	<i>Biodisponibilidad</i> (%)	<i>Vida media</i> (h)	<i>Metabolitos</i> <i>activos</i>	<i>Dosis</i> <i>óptima</i> (mg)
Sumatriptan s.c. (6 mg)	0,17 (10 min)	96	2	-	6
Sumatriptan oral (100 mg)	1,5	14	2	-	100
Zolmitriptan	1,5	39-46	2,3-3	+	2,5
Naratriptan	2	74	5,5	-	2,5
Almotriptan	2,5-2,7	69-80	3,1-3,6		12,5
Rizatriptan	1	40	2	+	10
Eletriptan	1,4-1,8	50	6,3	+	80

t. max (h): tiempo en alcanzar la máxima concentración plasmática

bien, en los últimos tiempos, se viene recomendando su sustitución -como criterio de evaluación- por la desaparición completa del dolor (7,8).

Otro parámetro frecuentemente utilizado en los estudios con triptanes, es el denominado índice de recurrencia de la cefalea; entendiéndose por éste, el empeoramiento significativo de la cefalea en las 24 horas siguientes a la administración del fármaco, en pacientes que habían logrado -inicialmente- un alivio de su cefalea (13,15). Aunque el mecanismo por el que se produce la recurrencia de la cefalea no está claro, constituye un problema con la totalidad de los agentes disponibles (12); en principio, podría reflejar que la duración del ataque de migraña sobrepasa la duración del efecto del tratamiento (13). Asimismo, constituye un importante problema en la práctica clínica, ya que alrededor del 75% de los pacientes experimentan recurrencia de la cefalea en algunos de sus ataques de migraña, mientras que el 40% experimentaba la recurrencia en la mayoría de los ataques (12). No obstante, no pueden realizarse comparaciones simples entre los índices de recurrencia de diferentes fármacos, incluso dentro del mismo estudio, dadas las diferencias existentes en cuanto al grado de respuesta inicial y el uso de medicación de rescate que afectan el equilibrio en las características de los pacientes (3).

Se dispone de abundantes datos describiendo la eficacia de cada agente frente placebo; y, en mucha menor medida de unos triptanes frente a otros. La Tabla II presenta el perfil de eficacia de los distintos agentes comercializados en términos de alivio de la cefalea (según los criterios recomendados por la Sociedad Internacional de Cefalea) y el índice de recurrencia de la misma.

4. SEGURIDAD

Junto a un potente efecto vasoconstrictor sobre las arterias craneales, todos los triptanes presentan

un pequeño -aunque significativo- efecto vasoconstrictor sobre las arterias coronarias *in vitro* (1,8,17); aunque existe cierta controversia y datos contradictorios al respecto. Así, hasta un 15% de los pacientes en tratamientos con triptanes refieren síntomas coronarios; a pesar de que se han implicado mecanismos no cardíacos en su génesis, se han descrito la aparición de efectos cardíacos graves asociados al tratamiento con alguno de estos agentes (1,8). Otros estudios muestran que -a dosis terapéuticas- resulta bastante improbable que los triptanes causen isquemia miocárdica en pacientes sin alteraciones coronarias (1). A pesar de esto, en pacientes con lesiones coronarias cualquier mínima contracción de éstas puede dar lugar síntomas de isquemia; en algunos estudios controlados se han descrito efectos adversos hasta en el 4% de los pacientes tratados con triptanes de segunda generación (1).

Aunque se ha presentado al rizatriptan como el agente con menor potencial vasoconstrictor sobre las coronarias, las diferencias clínicas a este respecto parecen estar más relacionadas con la dosis administrada que con la utilización de uno u otro agente, en particular (8). A la vista de lo anterior, parece que todos los triptanes deberían utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo vasculares, y evitar su uso en caso de hipertensión no controlada, enfermedad coronaria o alteraciones vasculares cerebrales o periféricas (1,8).

5. INTERACCIONES

Las posibles interacciones de los triptanes con otros fármacos -principalmente, con los utilizados en el tratamiento de los ataques de migraña- han sido investigadas en voluntarios sanos. En la Tabla III se presentan las principales interacciones descritas.

TABLA II. PERFIL DE EFICACIA DE LOS TRIPTANES COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA

	<i>Alivio del dolor a las 2 h (%)</i>	<i>Índice de recurrencia de la cefalea</i>
Sumatriptan s.c.	56-67	35-50
Sumatriptan oral	80	25-40
Zomitriptan	62-65	21-37
Naratriptan	40	17-28
Almotriptan	70	15
Rizatriptan	67-77	35-47
Electriptan	77	21-33

TABLA III. INTERACCIÓN DE LOS TRIPTANES

<i>5-HT_{1B/1D} Antagonistas</i>	<i>Medicamento con el que interacciona</i>	<i>Riesgo potencial/Comentarios</i>	<i>Gravedad</i>	<i>Inicio</i>
Eletriptan, Rizatriptan	Propranolol	Efectos adversivos de eletriptan. Puede ser necesario reducir la dosis administrada. Dosis max. de rizatriptan recomendada: 5 mg/día	Moderada	Rápido
Rizatriptan, Sumatriptan, Zolmitriptan	Inhibidores selectivos de la MAO (moclobemida)	Síndrome serotoninérgico: Hipertensión, hipertermia, mioclonía, alteración mental. Al menos, deben transcurrir dos semanas entre la interrupción del tratamiento con IMAOs y el inicio del tratamiento con rizatriptan. Dosis max. de zolmitriptan recomendada: 7,5 mg/día	Grave	Retardado
Sumatriptan	Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS)	Efecto farmacológico aditivo que podría dar lugar a una excesiva estimulación serotoninérgica: agitación, debilidad, hiperreflexia, confusión e incoordinación. Vigilar estrechamente al paciente cuando se considere necesario el tratamiento con ambos fármacos	Moderada	Rápido
Zolmitriptan	Cimetidina	Efectos adversos propios de zolmitriptan. Dosis max. de zolmitriptan recomendada: 5 mg/día	Moderada	Rápido
Zolmitriptan	Anticonceptivos orales combinados	Efectos adversos de zolmitriptan	Moderada	Rápido

6. CEFALÉAS POR TRIPTANES

El uso regular de cualquier fármaco utilizado en el tratamiento de la migraña: analgésicos; antiinflamatorios no esteroideos o derivados ergotamínicos, solos o asociados (especialmente a la cafeína); antimigrañosos agonistas de la 5 HT₁ (en concreto, se ha descrito para sumatriptan, naratriptan y rizatriptan) podrían provocar la aparición de cefaleas crónicas (2,3,18,19). Este síndrome de cefaleas crónicas cotidianas presenta características clínicas diferentes a las de las crisis migrañosas (dolores difusos, no pulsátiles), y suele presentarse en pacientes que utilizan varios analgésicos asociados (2,13,18). El aumento en la frecuencia de las crisis de migraña, junto a la aparición de cefaleas cotidianas (especialmente si presentan características diferentes a las de la migraña, permiten sospechar el diagnóstico y contemplar la interrupción del tratamiento con el fármaco implicado (3,8,18).

7. CONSIDERACIONES AL TRATAMIENTO

En el momento actual son diversas las opciones disponibles para el tratamiento de la migraña. La selección del tratamiento requiere un análisis individual de las circunstancias del paciente, considerando la tolerabilidad del tratamiento, la existencia de recurrencia de la cefalea, tiempo hasta que se produce el alivio de la cefalea, etc. Una de las aproximaciones más realistas para identificar la mejor opción de tratamiento radica en la realización de estudios comparativos entre los diferentes agentes. Sin embargo, existen dificultades a este respecto dadas las distintas medidas de eficacia utilizadas en los respectivos estudios, junto a la utilización de diferentes formulaciones y/o dosis (1,2,7,8,13).

Para la mayoría de los pacientes el conseguir un alivio precoz de los ataques de migraña constituye el aspecto más relevante de la terapia, dirigida a dismi-

nuir la intensidad del dolor, prevenir o reducir los síntomas asociados y acortar la duración del ataque (2). Se dispone de diversas opciones para el tratamiento de los ataques de migraña; normalmente, los pacientes suelen necesitar varias hasta encontrar una que les sea útil. A pesar de que, en general, se precisa utilizar los antimigrañosos más potentes para tratar las formas más graves de migraña, numerosos ataques pueden ser controlados mediante el tratamiento con analgésicos simples (especialmente, cuando se utilizan de forma precoz) (2,4,8). Algunos pacientes utilizan un tratamiento escalonado de su cefalea, comenzando con medicamentos menos potentes y utilizando los más potentes más tarde, en el caso de que sean necesarios; mientras que otros, deciden el tratamiento en función de la gravedad de los síntomas; por último, otros pacientes prefieren utilizar el tratamiento más potente para cada ataque (2,17).

8. LA GUERRA DE LOS TRIPTANES

Los nuevos triptanes fueron desarrollados con el objetivo de superar los inconvenientes asociados a la utilización de sumatriptan oral: recurrencia de la cefalea de hasta un 40%, baja biodisponibilidad por vía oral y su asociación con síntomas posiblemente relacionados con la isquemia cardíaca (8). Un aspecto de interés radica en conocer si las diferencias en cuanto al perfil farmacocinético entre estos agentes mejorarían la respuesta al tratamiento, tal y como se presenta en los mensajes promocionales de la industria (3,8). El sumatriptan por vía oral presenta una biodisponibilidad del 14%, menor que la observada con los nuevos agentes. Por otra parte, tras su administración oral, eletriptan y rizatriptan (y en menor medida, naratriptan y zolmitriptan) se absorben de forma más rápida que el sumatriptan; alcanzándose concentraciones terapéuticas, antes que con sumatriptan (3,8,13,20). Este hecho podría significar que -en pacientes con migrañas de inicio rápido- el tratamiento con estos agentes sea probablemente más eficaz (1,2,7). Por el contrario, naratriptan presenta un inicio de acción más retardado y presenta la vida media más larga entre todos los triptanes, lo que hace que -en pacientes que presentan ataques de migraña de larga duración, pueda reducir el riesgo de recurrencia de la cefalea (1,2,13,17,21)-. Dado el mayor tiempo que se necesita para alcanzar la respuesta, y su mayor duración de acción, se ha postulado la utilidad de naratriptan en combinación con otro triptan de acción corta (8); aunque se dispone de algunos datos preliminares a este

respecto, debe destacarse que sus efectos vasoespásticos podrían ser aditivos, por lo que naratriptan no debe utilizarse en las 24 horas siguientes a la administración de otro triptan o fármacos conteniendo derivados ergotamínicos (8,20).

Hay que tomar en consideración que diferentes cohortes de pacientes responden de forma diferente al tratamiento con triptanes (2,13,17); por lo que, en principio, disponer de una amplia variedad de agentes permitiría seleccionar mejor el tratamiento para esta población tan heterogénea de pacientes (13). Sin embargo, a pesar de las mejoras farmacocinéticas ya comentadas, hasta en el 40% de los ataques, y hasta en el 25% de los pacientes no responden a ninguno de estos fármacos. No está aclarado si este grupo de pacientes no respondedores presentarían alguna forma variante de migraña o un perfil diferente de receptores de la serotonina (1,19).

9. CONCLUSIONES

—La introducción en el mercado de sumatriptan se ha seguido de la de diversos análogos de segunda generación en cuya promoción se ha destacado su aportación sobre aquél en cuanto mejorar sus propiedades farmacocinéticas y/o su perfil de tolerabilidad.

—Sumatriptan presenta ciertas ventajas sobre los restantes agentes de segunda generación dada su disponibilidad para diferentes vías de administración, su perfil de seguridad bien establecido y disponerse de una amplia experiencia en la práctica clínica actual en la que constituye el estándar de tratamiento, permitiendo un buen control de la migraña de numerosos pacientes.

—En pacientes con un historial de migrañas no adecuadamente controladas con sumatriptan (por falta de eficacia o intolerancia de los efectos adversos), podría estar indicado uno de los nuevos agentes. En este sentido, parece que tanto el rizatriptan, como zolmitriptan presenta como ventaja frente a sumatriptan su rapidez en el inicio de su acción. El papel en terapéutica de naratriptan parece más restringido que el de los anteriores agentes; ya que, a pesar de mostrar un mejor perfil de tolerabilidad y de menor recurrencia de la cefalea, su lento inicio puede resultar un factor limitante.

—La experiencia clínica disponible con eletriptan y almotriptan es más limitada (y las escasas comparaciones frente a otros triptanes) no permiten por el momento establecer su papel en la terapéutica de la migraña.

CORRESPONDENCIA:

CADIME

Escuela Andaluza de Salud Pública.
 Apto. 2770. 18080 Granada. España.
 Tfno.: 958 027 400
 Fax: 958 027 505
 www.easp.es/cadime
 e-mail: cadime@easp.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Deleu D, et al. Current and emerging second-generation triptans in acute migraine therapy: a comparative review. *J Clin Pharmacol* 2000; 40 (7): 687-700.
2. Bartleson JD. Treatment of migraine headaches. *Mayo Clin Proc* 1999; 74 (7): 702-8.
3. Ferrari MD. Migraine. *Lancet* 1998; 351 (9108): 1043-51.
4. Traitement des crises de migraine. *Rev Prescr* 1995; 15 (150): 281-4.
5. Lance JW. i ieadache and face pain. *Med J Aust* 2000; 172 (9): 450-5.
6. Solomon GD, et al. Impact of migraine and migraine therapy on productivity and quality of life. *Neurology* 2000; 55 (S2): S29-S35.
7. Dawn M. Establishing a standard of speed for assessing the efficacy of the serotonin 1B/1D Agonists (Tnptans). *Arch Neurol* 2001; 58 (7): 1056-8.
8. Weitzel KW, et al. Migraine: a comprehensive review of new treatment options. *Pharmacotherapy* 1999; 19 (81): 957-73.
9. Zolmitriptan. *hch Noved Ter* 1998; 3.
10. Almotriptan. *Fich Noved Ter* 2000; 5.
11. iizatriptan. *hch Noved Ter* 1999; 5.
12. Tfelt-Hansen P, et al. Triptans in migraine: A comparative review of pharmacology, pharmacokinetics and efficacy. *Drugs* 2000; 60 (6): 1259-87.
13. Jhee SS, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the triptan antimigraine agents. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40: 189-205.
14. Lipton RB. Methodologic issues in acute migraine clinical trials. *Neurology* 2000; 55 (S2): S3-S7.
15. Acute treatment of migraine: new products. *Merec Bull* 1997; 8 (10): 37-40.
16. International Headache Society Committee on Clinical Trials in Migraine. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine. First Edition. *Cephalalgia* 1991; 11: 1-12.
17. Adelman JU, et al. Current options for the prevention and treatment of migraine. *Clin Ther* 2001; 23 (6): 772-88.
18. Céphalées dues aux antimigraineux agonistes des récepteurs 5HT1. *Rev Prescr* 1999; 19 (197): 518.
19. Limmroth V, et al. New anti-migraine drugs: present and beyond the millennium. *Int J Clin Pract* 1998; 52 (8): 566-70.
20. New "triptans" and other drugs for migraine. *Med Lett Drugs Ther* 1998; 40 (1037): 97-100.
21. Dulli DA. Naratriptan: an alternative for migraine. *Ann Pharmacotherapy* 1999; 33(6): 704-11.