



## Tractament de la migranya

I també:  
Raloxifè

La migranya és un trastorn neurovascular freqüent, sobretot en dones i de presentació familiar. Cursa amb atacs recurrents de mal de cap intens i incapacitant, unilateral i pulsàtil, sovint acompanyats de nàusees, vòmits i fotofòbia, que poden durar des d'hores fins a un a dos dies. Malgrat la seva freqüència, de vegades no es diagnostica i en conseqüència no es tracta de manera apropiada; més de dues terceres parts dels pacients que la pateixen no han consultat mai al metge. Tot i que la seva fisiopatologia no és del tot coneguda, en els darrers anys han millorat considerablement les opcions diagnòstiques i terapèutiques.

Cal fer un diagnòstic acurat, que s'ha de basar sobretot en la història clínica, per descartar altres causes de cefalea com la cefalea tensional, arteritis de la temporal, neuràlgia del trigemí, hemorràgia subaracnoïdal o meningitis. En cas de cefalea diària crònica, s'ha de descartar un quadre depressiu o la presa de fàrmacs com indometacina, altres AINE o nifedipina. De vegades, la cefalea pot ser un efecte advers del mateix tractament, com ergòtics, opiacis, sols o acompanyats d'un analgèsic, o agonistes dels

receptors de la serotonina; en aquests casos la millora inicial va seguida d'una cefalea de rebot que acostuma a desaparèixer quan es retira el fàrmac (*BMJ*, 310, 479-480, 1995).

En certes circumstàncies, per exemple quan els símptomes de l'aura apareixen sempre en una mateixa localització, el quadre té un inici bruscat, la durada és molt curta (menys de 5 minuts) o molt llarga (més de 60 minuts), hi ha un canvi sobtat de les característiques de la cefalea o un augment en la freqüència dels atacs, o comença després dels 50 anys, cal descartar altres causes subjacents.

### Tractament de la crisi aguda

L'eficàcia dels fàrmacs en la crisi aguda augmenta com més aviat s'administren des de l'inici dels símptomes. L'eficàcia dels fàrmacs antimigranyosos s'acostuma a valorar en assaigs clínics com a la proporció de pacients que milloren totalment o parcial durant les primeres 2-4 h o com a la taxa de recurrències, és a dir, la proporció de pacients en els quals la cefalea reapareix a les 24-48 h (*Lancet*, 351, 1043-1051, 1998).

En la crisi de migranya lleu i moderada és d'elecció un **analgèsic** (paracetamol) o **AINE** com l'àcid acetilsalicílic (AAS) o l'ibuprofèn. Per als pacients amb vòmits acompanyants o amb antecedents d'ineficàcia de l'analgèsic, és convenient associar-hi un antiemètic, per exemple **metoclopramida**. Aquesta redueix els vòmits i augmenta l'absorció de l'analgèsic. Si són ben tolerades pel pacient, es poden usar formulacions dispersables o efervescents, les quals donen lloc a una absorció lleugerament més ràpida (*Drug Ther Bull*, 36, 41-44, 1998). En assaigs clínics comparatius amb ergotamina, els AINE han mostrat una eficàcia similar i són més ben tolerats (*Drugs*, 37, 755-760, 1989). L'addició d'un opiaci augmenta els efectes adversos sense augmentar l'eficàcia de manera significativa.

Tot i que els **ergòtics** s'han emprat durant molt temps en casos de migranya moderada i greu, les dades sobre la seva eficàcia són escasses i de poca qualitat. En assaigs clínics comparatius els ergòtics han mostrat una eficàcia similar als AINE i inferior a sumatriptan, amb un inici d'acció més lent que aquest i una taxa de recurrències només lleugerament inferior. A més, són fàrmacs difícils d'utilitzar per la seva baixa biodisponibilitat oral i rectal (s'absorbeix un 2% per via oral, i un 5-6% per via rectal, amb àmplia variabilitat interindividual) i pel risc d'efectes indesitjats que poden ser greus (*Drugs*, 56, 811-824, 1998). Els ergòtics poden produir vasoconstricció de les artèries coronàries, motiu pel qual estan contraindicats en malalts amb patologia cardiovascular o vascular cerebral. Es consideren indicats en pacients amb crisis prolongades i greus. Cal individualitzar la dosi i la via d'administració. A fi d'evitar la cefalea de rebot, es recomana restringir-ne l'ús a un o dos dies per setmana, i no passar de 6 mg al dia o bé 12 mg a la setmana. Es poden associar amb un antiemètic per combatre la gastroparèsia i augmentar la seva absorció (*Lancet*, 351, 1043-1051, 1998).

Els **agonistes dels receptors de la serotonina**, com el **sumatriptan**, actuen sobre els receptors de la paret vascular i inhibeixen la inflamació perivascular dels vasos de la duramàter. La millora del dolor apareix al cap d'1-2 h de la seva administració, i també millora la fotofòbia, la fonofòbia i els vòmits. En estudis comparatius

amb ergotamina + cafeïna o amb AAS + metoclopramida, el sumatriptan ha mostrat una eficàcia similar en el primer atac, però en atacs ulteriors s'hi ha mostrat superior (*Drug Ther Bull*, 36, 41-44, 1998). La dosi recomanada per via oral és de 25-100 mg. Per via subcutània (6 mg) és eficaç tant en migranyes amb aura com sense aura. La seva eficàcia sembla independent del temps d'inici de la migranya. En un assaig clínic comparatiu amb una dosi única de dihidroergotamina per via subcutània, el sumatriptan va ser més eficaç a les 2 h de tractament, mentre que el percentatge d'èxits a les 4 i a les 24 h va ser similar; no obstant, la recurrència de cefalea va ser superior amb sumatriptan (*Arch Neurol*, 53, 180-184, 1996). Les recurrències són freqüents, i apareixen fins en un 40% de casos després de 24-48 h, probablement perquè la semivida d'eliminació del sumatriptan és curta. Si l'atac recorre, se'n pot prescriure més, a intervals de 2 h, fins a un màxim de 300 mg al dia. Els efectes indesitjats més freqüents són malestar, mareig, nàusees, vòmits, rigidesa, sedació i sensació d'opressió precordial (atribuïda a un espasme esofàgic, tot i que no se'n coneix bé el mecanisme). En general, són reaccions lleus que depenen de la dosi (*Lancet*, 351, 1043-1051, 1998). També s'han descrit episodis d'origen coronari, en pacients amb patologia cardiovascular prèvia, en els quals està contraindicat. El sumatriptan també està contraindicat en pacients de més de 65 anys o amb hipertensió arterial de difícil regulació (*Drugs*, 56, 811-824, 1998).

Les dades sobre l'eficàcia i la seguretat dels nous agonistes dels receptors de la serotonina **zolmitriptan**, **naratriptan** i **rizatriptan** són escasses i, fins ara, no s'han descrit diferències rellevants amb el sumatriptan. S'han de considerar només com a alternatives en pacients que no toleren el sumatriptan.

## Prevenió de les crisis

Els atacs de migranya poden ser desencadenats per factors endògens (estrès, ansietat, trastorns emocionals, relaxació després de l'estrès, canvis hormonals com la menstruació, fatiga, son); físics (llum intensa, sorolls, colors, canvis atmosfèrics); o aliments (xocolata, formatge, cítrics, gelats i vi negre). El primer pas és evitar-los.

L'eficàcia de la prevenció farmacològica és limitada; els resultats dels assaigs clínics han mostrat que només un 55% dels malalts presenten una reducció d'un 50% en la freqüència dels atacs, i que aquesta resposta és poc previsible. El tractament preventiu està indicat sobretot en pacients que presenten més de dues crisis al mes o quan aquestes duren més de 48 h o són greus. La selecció del fàrmac depèn de la resposta prèvia al tractament i de la patologia associada. Cal tenir present que el risc d'efectes indesitjats és elevat, i cal informar-ne al pacient.

Les principals dades sobre l'eficàcia de l'**àcid acetilsalicílic (AAS)** en la profilaxi de la migraña provenen del *Physicians' Health Study*, que avaluà l'eficàcia de 325 mg al dia en la prevenció de l'IAM i l'AVC (*JAMA*, 264, 1711-1713, 1990). En el grup de tractament s'observà un 20% de reducció dels atacs. Comparat amb metoprolol, l'AAS és menys eficaç per reduir les crisis, però més ben tolerat (*Drugs*, 56, 811-824, 1998). Per tant, val la pena provar-lo a dosis baixes (100-300 mg al dia) com a primera opció de tractament profilàctic.

Els **AINE** redueixen la durada i la gravetat dels atacs, així com els símptomes associats. També són útils en la profilaxi i tractament de la migraña mixta amb component tensional associat. No obstant, alguns pacients no toleren tractaments preventius prolongats amb AINE a causa de la toxicitat gastrointestinal.

Entre els **bloquejadors  $\beta$ -adrenèrgics**, cal seleccionar els que no tenen activitat simpaticomimètica intrínseca. **Propranolol** o **metoprolol** són bones opcions. Una metaanàlisi de 53 assaigs clínics va mostrar una reducció de la freqüència, durada i intensitat dels atacs amb propranolol (160 mg al dia) (*Headache*, 31, 333-340, 1991). Estan especialment indicats en pacients ansiosos, hipertensos i amb hipertiroïdisme o tremolor associat. Es recomana començar amb dosis baixes i augmentar-les de manera progressiva segons la resposta.

Els **bloquejadors dels canals de calci**, com la **flunarizina**, redueixen el nombre d'atacs, però tenen poca influència sobre la seva gravetat i,

en conseqüència, són menys eficaços que els bloquejadors  $\beta$ -adrenèrgics. En assaigs comparatius amb propranolol o metoprolol la flunarizina ha mostrat una eficàcia similar, però amb més efectes indesitjats com depressió i augment de pes; també pot produir trastorns extrapiramidals.

Els antagonistes dels receptors de la serotonina com **pizotifèn** o **metisergida** també redueixen la freqüència dels atacs, però produeixen efectes indesitjats com augment de pes i sedació. A causa del risc de fibrosi retroperitoneal, pleuropericàrdica, subendocàrdica i valvular que el seu ús implica, la metisergida s'ha de reservar per a migrañes recurrents, refractàries i greus. No es recomana emprar-la durant més de 6 mesos seguits. Els **antidepressius** tricíclics (amitriptilina, nortriptilina) tenen efecte profilàctic i poden ser útils en migrañes amb component tensional associat i en pacients deprimits o amb cefalees molt freqüents. L'efecte antidepressiu i antimigranyós és independent i es poden associar amb bloquejadors  $\beta$ -adrenèrgics. En alguns estudis l'**àcid valproic** ha reduït la freqüència, però no la gravetat ni la durada dels atacs greus (*Lancet*, 351, 1043-1051, 1998).

## Conclusió

Molts pacients amb **crisis** lleus o moderades de migraña milloren amb analgèsics menors o AINE per via oral; si cal, se'ls pot associar un antiemètic. En les crisis intenses es pot optar pel sumatriptan o per un ergòtic. Per tal de prevenir futurs atacs, el pacient ha d'evitar els factors desencadenants que s'hagin identificat amb l'anamnesi. Cal decidir amb el pacient la necessitat de la **profilaxi farmacològica**, la qual està indicada quan hi ha més de dues a quatre crisis al mes o quan aquestes són greus i milloren poc amb el tractament, tot i que s'evitin els factors desencadenants. Els fàrmacs d'elecció són l'àcid acetilsalicílic (AAS) o bé, si no té l'efecte desitjat, els bloquejadors  $\beta$ -adrenèrgics. Els antiserotoninèrgics, la flunarizina, els antidepressius i l'àcid valproic són fàrmacs alternatius en casos refractaris, tot i que les dades d'eficàcia són escasses.

## Estudi econòmic del tractament de l'atac agut de migranya<sup>1</sup>

fàrmac <sup>2</sup>	dosi diària	cost diari (ptes.)
àcid acetilsalicílic	1-2 g	10-48
paracetamol	1-2 g	12-78
ibuprofèn	400-2400 mg	11-81
ergotamina <sup>3</sup>	6 mg	130
dihidroergotamina	6 mg	77-81
metoclopramida	10 mg	11-13
sumatriptan v.o.	50-100 mg	1.197-2.393
sumatriptan s.c.	6 mg	4.285

- <sup>1</sup> Atesa la curta durada del tractament simptomàtic de l'atac agut, només s'ha especificat el cost diari.
- <sup>2</sup> L'atac agut es pot tractar amb més d'un fàrmac; en aquests casos el cost del tractament s'ha de calcular sumant els costos de cada fàrmac.
- <sup>3</sup> En el càlcul del cost s'hi ha inclòs les associacions d'ergotamina + cafeïna.

## Raloxifè

El raloxifè és un fàrmac que es fixa de manera selectiva als receptors estrogènics i dóna lloc a respostes agonistes o antagonistes segons el teixit i l'entorn hormonal. Els seus efectes farmacològics han creat moltes expectatives sobre la seva possible utilitat en el tractament de l'osteoporosi i en la prevenció del càncer de pit (*BMJ*, 319, 331-332, 1999). Tot seguit es revisen les dades disponibles sobre la seva eficàcia i seguretat.

### Farmacologia

L'estructura química és semblant a la del tamoxifèn. Té efecte estrogènic sobre l'os i el metabolisme dels lípids, i efecte antiestrogènic sobre els teixits mamari i endometrial, sobretot quan les concentracions plasmàtiques d'estrògens són baixes (*Ann Intern Med*, 130, 431-439, 1999). S'absorbeix bé després de la seva administració per via oral, es conjuga amb àcid glucurònic i està sotmès a una important metabolització de primer pas pel fetge. El raloxifè i els seus metabòlits s'excreten principalment per la femta, i en menys quantitat per l'orina. La seva semivida d'eliminació és d'unes 28 h, de manera que se'l pot administrar una vegada al dia. En pacients hepatòpates la semivida d'eliminació està allargada. La dosi recomanada és d'un comprimit de 60 mg al dia per via oral (*Drug Ther Bull*, 37, 33-36, 1999).

### Eficàcia

En dones postmenopàusiques amb osteoporosi el raloxifè administrat durant un any redueix més la taxa de **resorció òssia** que el placebo (*J Bone Miner Res*, 13, 1747-1754, 1997). El grau d'aquesta reducció és similar a la que produeixen 0,625 mg al dia d'estrògens conjugats administrats a dones postmenopàusiques sense osteoporosi (*J Clin Endocrinol Metab*, 82, 3425-3429, 1997). En dones postmenopàusiques sense osteoporosi, el raloxifè a dosis de 60 mg al dia durant dos anys augmenta la **densitat òssia** corporal total entre un 1,2% i un 1,6%, i també la de la columna vertebral lumbar, la de coll del fèmur i la del maluc, mentre que en les que reben placebo es redueix entre un 0,6% i un 1,3% (*N Engl J Med*, 337, 1641-1647, 1997). Aquest efecte també s'ha observat en dones menopàusiques amb osteoporosi i fractures vertebrals (*J Bone Miner Res*, 13, 1747-1754, 1997).

En un assaig clínic recent en 7.705 dones postmenopàusiques amb osteoporosi o amb una **fractura vertebral** associada a baixa densitat òssia, s'hi ha observat que el raloxifè durant 3 anys redueix el risc de patir noves fractures vertebrals (*JAMA*, 282, 637-645, 1999). Totes les participants van rebre també 500 mg de calci i

entre 400 i 600 UI al dia de colecalciferol. El grup tractat amb placebo va presentar una incidència de fractures de 10,1%; les que van prendre 60 mg al dia de raloxifè varen tenir una incidència de 6,6%, i les que en van prendre 120 mg al dia varen mostrar una incidència de 5,4%, però les diferències entre les dues dosis no van ser significatives. El risc de fractures no vertebrals no va diferir. També es va registrar una disminució d'un 76% del risc de càncer de pit en les dones tractades amb raloxifè (*JAMA*, 281, 2189-2197, 1999). Tanmateix, el raloxifè va augmentar en tres vegades el risc de trombosi venosa profunda. De moment, no es disposa de dades comparatives entre el raloxifè i el tractament hormonal substitutiu (THS) o els bifosfonats en relació a l'efecte protector de fractures. Les dades sobre el raloxifè en la prevenció del càncer de mama no permeten encara concloure que sigui eficaç en aquesta indicació (*JAMA*, 281, 2189-2197, 1999).

El tractament amb raloxifè durant dos anys no s'associa a estimulació del creixement endometrial ni a augment del sagnat vaginal (*N Engl J Med*, 337, 1641-1647, 1997). El tractament amb raloxifè no implica una restauració del cicle menstrual i qualsevol sagnat vaginal en una dona tractada s'ha d'estudiar a fons.

També s'ha observat que en dones postmenopàusiques, el raloxifè redueix les concentracions plasmàtiques de colesterol LDL en quantia similar al THS (12%) (*JAMA*, 279, 1445-1451, 1998). No obstant, no augmenta les concentracions de colesterol HDL, com ho fa el THS. Manquen da-

des per aclarir si els efectes del raloxifè sobre el colesterol LDL s'acompanyen de beneficis clínics cardiovasculars. Cal recordar que en un assaig clínic recent, en dones amb antecedents de malaltia cardiovascular, el THS no va tenir efecte preventiu de cardiopatia isquèmica ni d'ictus (*JAMA*, 280, 605-613, 1998).

## Efectes indesitjats

---

Els més freqüents són fogots, rampes a les cames i edemes perifèrics. L'increment del risc de tromboembolisme venós associat a l'ús del raloxifè situa la incidència en 3 episodis per cada 10.000 dones tractades en un any. Només es coneix un cas d'hepatitis amb erupció i eosinofília (*Lancet*, 352, 1524-1525, 1998). El seu ús està contraindicat en dones amb antecedents de trombosi venosa profunda, sagnat vaginal no diagnosticat, càncer d'endometri o de pit, i insuficiència hepàtica o renal. S'ha descrit una lleugera disminució del temps de protrombina en pacients tractades de manera concomitant amb anticoagulants orals.

## Conclusió

---

El raloxifè només és una alternativa més en la prevenció de noves fractures de cossos vertebrals en dones postmenopàusiques amb risc elevat de fractures. Encara no se sap com la seva eficàcia i seguretat es comparen a llarg termini amb tractaments d'elecció, com el THS, o més ben coneguts, com els derivats de la vitamina D o els bifosfonats. La seva eficàcia per prevenir el càncer de mama encara no està ben establerta.

Data de redacció d'aquest butlletí: **setembre de 1999**

En el proper número: **Darreres novetats sobre el tractament de la insuficiència cardíaca. Zolmitriptan, naratriptan i rizatriptan.**

---

**Butlletí d'informació terapèutica del Servei Català de la Salut**

**Director** Carles Constante i Beitia. **Subdirector** Eugeni Sedano i Monasterio. **Coordinadora** Maria Eugènia Carballo i López.

**Redacció** Institut Català de Farmacologia. **Cap de redacció** Joan-Ramon Laporte i Roselló. **Redactora** Montserrat Bosch i Ferrer.

**Comité científic** Antònia Agustí i Escasany, Josep Maria Arnau de Bolós, Xavier Bonafont i Pujol, Montse Bosch i Ferrer, Josefina Caminal i Homar, Joan Costa i Pagès, Eduard Diogène i Fadini, Maria Ignàsia Ferrer i Salvans, Pau Ferrer i Salvans, Antoni Gilabert i Perramon, Francesc Jané i Carrencà, Joan-Ramon Laporte i Roselló, Albert Ledesma i Castelltort, Pilar López i Calahorra, Carles Llor i Vilà, Eduard Mariño i Hernández, Rosa Monteserin i Nadal, Pau Salvà i Lacombe.

**Secretària tècnica** Silvia Vila Florensa

**Composició** Mim Disseny Gràfic

**Impressió** Imprimeix - Dip. Legal B. 16.177-87

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria de la Comissió d'Informació Terapèutica, Servei Català de la Salut**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

---