

## Eficacia del valproato de sodio en el tratamiento profiláctico de la migraña

### *Efficacy of sodium valproate in the prophylactic treatment of migraine*

Juan Fernando Lizárraga Luyo<sup>1</sup>, Pilar Milagros Jara Pinto<sup>2</sup>, Leónidas E. Unzueta Rozas<sup>3</sup>

#### RESUMEN

**Introducción:** La migraña es un síndrome doloroso recurrente crónico acompañado de características neurológicas, objetivos: evaluar la eficacia del valproato de sodio en la profilaxis de la migraña a través de cambios en intensidad, dolor y frecuencia.

**Materiales y Métodos:** Estudio prospectivo, longitudinal, experimental y aleatorio en 30 pacientes que recibieron en la 1ra semana 1 tableta/día de valproato de sodio 500 mg vía oral y 2 tabletas/día de 500 mg por 7 semanas más.

**Resultados:** 97% refirió disminución de la intensidad del dolor. 97% estuvieron en la categoría 3 de frecuencia de crisis de migraña al mes 0; durante el 1er mes de tratamiento, se redujo al 0% y se mantuvo durante el 2do mes.

**Conclusiones:** El tratamiento profiláctico de la migraña con valproato de sodio produce una disminución de la frecuencia e intensidad del dolor

**Palabras clave:** Trastorno migrañoso, dolor, ácido valproico, eficacia

#### SUMMARY

**Introduction:** migraine is a chronic recurrent pain syndrome accompanied by neurological features.

**Objectives:** evaluate the efficacy of sodium valproate in the migraine prophylactic, measuring pain intensity and frequency.

**Material and Methods:** prospective, longitudinal, experimental and randomized in 30 patients, each patient received in the 1st week 1 table/day of valproate de sodio 500 mg orally and 2 table/day of 500 mg for the next 7 weeks

**Results:** 97% reported decreased pain intensity. 97% were in category 3 of frequency of migraine attacks per month 0. during the 1st month of treatment, it was reduced to 0% and remained during the 2nd month.

**Conclusions:** prophylactic treatment of migraine with sodium valproate causes a decrease in pain intensity and frequency.

**Keywords:** Migraine Disorders, pain, valproic acid, efficacy

## INTRODUCCIÓN

La migraña está genéticamente determinada por un síndrome de dolor recurrente crónico acompañado de características neurológicas y gastrointestinales, que incluye la interacción de desencadenantes extremos y fisiopatología interna y es causa de discapacidad considerable en las personas que la padecen<sup>1</sup>.

En numerosas ocasiones, además del tratamiento sintomático de la migraña se plantea la necesidad de instaurar un tratamiento preventivo con el fin de disminuir en la medida de lo posible, la frecuencia, severidad y duración de los ataques de migraña, así como mejorar la respuesta al tratamiento agudo y la funcionalidad reduciendo la discapacidad originada por todo el proceso<sup>2,3</sup>.

Las situaciones en las que es de utilidad un tratamiento preventivo son aquellas en las que la migraña se presenta de forma frecuente (más de dos crisis al mes). Cuando el dolor es recurrente e interfiere con las actividades de la vida diaria, cuando no se controla con el tratamiento sintomático o cuando los efectos adversos producidos por éste no permiten su uso adecuado<sup>4,5,6</sup>.

Existe evidencia que demuestra que el neurotransmisor inhibitorio, ácido gamma aminobutírico (GABA), está presente en las interneuronas pequeñas del núcleo supraquiasmático, que regula el ritmo circadiano humano y puede intervenir, en forma importante, en la regulación

de la secreción de hormonas de la parte anterior de la glándula pituitaria<sup>7</sup>.

Debido a que el valproato de sodio, un agonista del ácido GABA, atraviesa la barrera hematoencefálica y aumenta la concentración del mismo en diversas áreas del sistema nervioso central, incluyendo el hipotálamo, se pensó que el fármaco podría ser eficaz en el tratamiento de la migraña por su efecto GABAérgicos en el ritmo circadiano y las arterias cerebrales<sup>7</sup>.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio prospectivo, longitudinal y experimental para evaluar la eficacia del valproato de sodio en el tratamiento profiláctico de la migraña. Se captaron 53 pacientes con diagnóstico de migraña que acudieron a la consulta privada durante un total de 8 meses consecutivos. Los datos de los pacientes fueron registrados en sus respectivas historias clínicas. Los criterios de inclusión para el estudio fueron: pacientes con migraña clásica (con aura), con migraña común (sin aura). según los criterios establecidos por la Sociedad Internacional de Cefaleas (IHS)<sup>8,9</sup>, y ausentes de tratamiento previo con valproato de sodio. Se consideraron como criterios de exclusión: pacientes menores de 18 años, analfabetos o quechua-hablantes, contraindicación o hipersensibilidad al valproato de sodio, función hepática y/o renal anormal, tratamiento profiláctico actual o con historia del mismo, antecedentes de pancreatitis, historia conocida de enfermedad mental, gestación o intención de salir gestando durante el estudio, historia de adicción a alcohol o consumo de drogas, participación actual en otro estudio de cefalea, intención

1. Médico Neurólogo, Hospital Central Policía Nacional del Perú "Luis N. Sáenz" Lima, Perú.

2. Médico Cirujano .

3. Médico Cirujano de Cabeza y Cuello.

de iniciar o discontinuar anticonceptivos orales durante el estudio y padecer de alguna enfermedad que requiera de medicación permanente.

Previo al inicio del estudio, cada paciente fue sometido a un examen físico completo, y exámenes de laboratorio que incluyó perfil hepático, perfil renal (mediante el método de espectrofotometría) y recuento de plaquetas (mediante tecnología de corriente directa (DC)).

En la primera consulta (mes cero) se registraron los siguientes datos con respecto a las crisis migrañosas: frecuencia, intensidad del dolor, signos y síntomas, duración de la crisis y tratamiento habitual. Adicionalmente, se registraron los resultados iniciales de los exámenes de laboratorio y se le indicó al paciente iniciar el tratamiento con una tableta de valproato de sodio 500 mg al día durante la primera semana. A partir de la segunda semana hasta la octava semana, se le indicó 1 tableta de valproato de sodio de 500 mg cada 12 horas. En la segunda y tercera consulta, correspondientes a la cuarta semana (mes uno) y 8va semana del tratamiento (mes dos) respectivamente, se registró la dosis actual, frecuencia de las crisis de migraña, intensidad del dolor, y efectos adversos. Durante el estudio se les permitió a los pacientes continuar con su tratamiento habitual para la migraña (AINES, ergotamínicos, triptanos, otros). Para medir la intensidad del dolor se utilizó la escala de valoración del dolor de wong-baker, que clasifica el nivel de dolor como sigue:

- Nivel 0: no hay dolor
- Nivel 1: dolor mínimo
- Nivel 2: dolor leve
- Nivel 3: dolor moderado
- Nivel 4: dolor severo
- Nivel 5: dolor muy severo

Utilizando esta escala, se evaluó la expresión facial del paciente con migraña y en la historia clínica señaló en qué expresión facial correspondía. Para medir la frecuencia del dolor, se estableció una escala de valoración, la cual clasifica la frecuencia de las crisis migrañosas de la siguiente manera:

- Categoría 0: menor de 2 al mes
- Categoría 1: de 2 a 5 al mes
- Categoría 2: de 6 a 10 al mes
- Categoría 3: mayor de 10 al mes

**Análisis estadístico:** se utilizó el PASW 18,0 para el análisis descriptivo y para el inferencial, con el mismo programa se utilizó la prueba de t de student con nivel de significancia del 5%.

## RESULTADOS

Se incluyó 53 pacientes, de los cuales, 30 pacientes fueron evaluables, es decir, cumplían todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión, y cumplieron con todo el tratamiento.

En la Tabla 1, se observa una disminución considerable de la intensidad del dolor del mes cero al mes uno (del 93% al 3% de un nivel 4 a más). También se observa que esta disminución se mantiene con el tiempo (3% en el mes uno y 3% en el mes dos de un nivel 4 a más). Ver Tabla 2.

**TABLA 1. Intensidad de Dolor.**

Nivel	Intensidad de Dolor					
	Mes 0		Mes 1		Mes 2	
	Frec	%	Frec	%	Frec	%
0	0	0%	8	27%	10	33%
1	0	0%	15	50%	11	37%
2	0	0%	4	13%	4	13%
3	2	7%	2	7%	4	13%
4	18	60%	1	3%	1	3%
5	10	33%	0	0%	0	0%
Total	30	100%	30	100%	30	100%

**TABLA 2. Intensidad General del dolor en el tiempo.**

Nivel	Intensidad de Dolor		
	Mes 0	Mes 1	Mes 2
4 a más	93%	3%	3%

En la Tabla 3, se observa una disminución considerable de la frecuencia de la crisis migrañosa del mes cero al mes uno (del 97% al 3% en la categoría 3). También se observa que esta disminución se mantiene con el tiempo (0% en el mes uno y 0% en el mes dos en la categoría 3). Ver Tabla 4.

**TABLA 3. Frecuencia de la crisis migrañosa.**

Categoría	Frecuencia					
	Mes 0		Mes 1		Mes 2	
	Frec	%	Frec	%	Frec	%
0	0	0%	24	80%	25	83%
1	1	3%	4	13%	4	13%
2	0	0%	2	7%	1	3%
3	29	97%	0	0%	0	0%
Total	30	100%	30	100%	30	100%

**TABLA 4. Frecuencia de la crisis migrañosa en el tiempo.**

Categoría	Frecuencia		
	Mes 0	Mes 1	Mes 2
3	97%	0%	0%

## DISCUSIÓN

Aproximadamente, el 50% de los pacientes que acuden por migraña a la consulta de neurología reúnen criterios para recibir un tratamiento profiláctico. Determinados fármacos inicialmente diseñados como antiepilépticos, entre ellos el valproato de sodio, han demostrado una clara eficacia en la prevención de la migraña, lo que ha hecho emerger el concepto de neuromodulador para la denominación de estos fármacos con eficacia dual en epilepsia y migraña.

En nuestro estudio, estadísticamente se determinó que como  $p$  (sig) = 0,000 fue menor que el coeficiente de significancia ( $\alpha=0,05$ ), se concluyó que sí existe evidencia para aceptar que el tratamiento profiláctico con valproato de sodio es efectivo para disminuir el nivel de la intensidad del dolor.

Adicionalmente, con una significancia ( $\alpha=0,05$ ) se concluye que sí existe evidencia para aceptar que la efectividad de valproato de sodio 500 mg en la disminución de la intensidad del dolor se mantiene en el tiempo.

Con una  $p$  (sig) = 0,000 menor que el coeficiente de significancia ( $\alpha=0,05$ ), se concluye que sí existe evidencia para aceptar que el tratamiento profiláctico con valproato de sodio es efectivo para disminuir la frecuencia de la migraña. Con un coeficiente de significancia ( $\alpha=0,05$ ), se concluye que sí existe evidencia para aceptar que la efectividad del tratamiento profiláctico con valproato de sodio en la disminución de la frecuencia de la migraña se mantiene en el tiempo.

Los datos del presente estudio confirman la gran eficacia del valproato de sodio como tratamiento profiláctico de la migraña. El valproato de sodio no solo modifica la frecuencia de ataques de migraña en el nivel 3, disminuyéndola, sino que también disminuye la intensidad del dolor en el nivel 4 a más y los efectos se mantienen en el tiempo. Resultados similares han sido publicados en un estudio de investigación sobre el uso del valproato de sodio en el tratamiento profiláctico de la migraña doble ciego, versus placebo publicado por R. Hering y A. Kuritsky, en 1992<sup>7</sup>, lo cual es congruente con lo evidenciado en nuestro estudio.

**CONFLICTO DE INTERÉS:** Los autores Pilar Milagros Jara Pinto, Leónidas E. Unzueta Rozas, reportan que trabajan en la empresa AC Farma S.A. El autor Juan Fernando Lizárraga Luyo no reporta ningún conflicto de interés

## CONCLUSIONES

En este estudio, se ha demostrado que el valproato de sodio es eficaz en el tratamiento profiláctico de la migraña, disminuyendo la intensidad y la frecuencia del dolor en esta patología, teniendo un efecto sostenible en el tiempo.

## AGRADECIMIENTO

Es merecido y oportuno un agradecimiento especial a laboratorios AC FARMAS S.A. por el apoyo incondicional para la realización del presente estudio de investigación.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Joubert J, Migraine - Diagnosis and treatment. Aust Fam Physician 2005;34 (8):627-632.
2. Modi S, Lowder D, Medications for Migraine Prophylaxis. Am Fam Physician 2006;76:72-78.
3. D'Amico, D, Prophylaxis of migraine: general principles and patient acceptance. Neuropsychiatr Dis Treat 2008;4(6): 1155 - 1167.
4. Linde M, Migraine: a review and future directions for treatment. Acta Neorol Scand 2006;114:71-83.
5. Pascual Gómez J, Caminero AB, Cano A, Determinantes del uso de los fármacos con indicación para la profilaxis de la migraña en España. Rev Neurol 2007; 45(9):513-518.
6. Pascual Gómez J, Papel de los neuromoduladores en el tratamiento preventivo de la migraña. Rev Neurol 2009;49(1):25-32.
7. Hering R, Kuritzky A, Sodium valproate in the prophylactic treatment of migraine: a double-blind study versus placebo. Cephalalgia 1992;12:81-4.
8. The International Classification of Headache Disorders. Headache Subcommittee of the International Headache Society. Cephalalgia 2004;24(Suppl 1):1-150.
9. Levin M. Chronic daily headache and the revised international headache society classification. Curr Pain Headache Rep. 2004;8(1):59-65.

## CORRESPONDENCIA

Juan Fernández Lizárraga Luyo  
rflizarraga@speedy.com.pe

Recibido: 01/11/11  
Arbitrados: Sistema por pares  
Aprobado: 01/12/11