

Evidencia Orientada al Paciente (EOP)

¿Es útil la profilaxis para la migraña asociada a la menstruación?

Kopitowski K. EOP. ¿Es útil la profilaxis para la migraña asociada a la menstruación? Evid. actual. práct. ambul. 2005;8:115-116.

Introducción

Un médico de familia atiende a una mujer de 42 años. La paciente refiere episodios compatibles con migraña en los días previos a la menstruación y durante la misma. Los síntomas han "ido y venido" por años. Pero en el último año ha tenido migraña en todas sus menstruaciones. La respuesta a los antiinflamatorios no esteroides es variable y el síntoma llega a incapacitarla. El médico se pregunta si existen estrategias de profilaxis especiales en este tipo de migraña con una aparición tan predecible como es la migraña asociada a la menstruación o catamenial.

Pregunta que generó el caso

En mujeres con migraña asociada a la menstruación (población), ¿existen intervenciones farmacológicas profilácticas (intervención) que reduzcan la duración/intensidad de la cefalea (resultado)?

Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda en Pubmed empelando como palabras clave "migraine AND menstrual AND drug therapy AND prophylaxis". Se limitó la búsqueda a estudios de intervención empelando los filtros de terapéutica (clinical queries). La búsqueda arrojó 22 citas, algunas de las cuales lucían interesantes para responder la pregunta.

Migraña asociada a la menstruación

La migraña asociada a la menstruación o catamenial se refiere a migrañas que ocurren alrededor de la fecha de menstruación, clásicamente dos días antes y hasta tres días después del comienzo del sangrado. A pesar de que las mujeres con este cuadro pueden presentar migrañas con la ovulación o en otros momentos del ciclo, estas cefaleas suelen ser menos severas, menos duraderas y menos resistentes a los tratamientos que los ataques perimenstruales. El dolor en general, es percibido más intensamente alrededor de la menstruación. Esto refleja, probablemente, la disminución del efecto opioide endógeno de los estrógenos.

Antes de la pubertad, la migraña ocurre en el 2,5 al 4% de los niños con mayor prevalencia en varones que en mujeres¹. Luego de la menarca, la migraña es mucho más prevalente en el sexo femenino. El pico de prevalencia es en la cuarta década de la vida. Para esta época, se estima que el 41% de las mujeres ha experimentado un episodio de migraña².

Luego de la menopausia, la prevalencia cae probablemente por la estabilidad hormonal³.

La menstruación debe ser uno de los gatillos más potentes en la migraña. Hasta un 70% de las mujeres migrañosas reconocen la asociación entre menstruación y sus crisis. Por lo tanto este tipo de migraña puede considerarse una de las condiciones incapacitantes más frecuentes en la edad reproductiva.

Las manifestaciones clínicas son las que se observan en todas las migrañas. En general no se presenta con aura, aun en mujeres con migraña con aura en otro momento del ciclo⁴. Fisiopatológicamente, algunos tratamientos propuestos se basan en las siguientes premisas:

- 1- Este tipo de migraña es precipitado por la caída del nivel de estrógenos
- 2- La progesterona no juega ningún rol en este cuadro clínico
- 3- Si se atenúa la disminución en la concentración de estrógenos se podría prevenir la migraña
- 4- Si se aumenta el déficit estrogénico, la migraña empeoraría.

El tratamiento abortivo en la crisis aguda es el mismo que para cualquier ataque de migraña.

Si los resultados son poco satisfactorios, se pueden indicar estrategias preventivas con el objetivo de disminuir la duración, la frecuencia, los síntomas acompañantes y la discapacidad.

La búsqueda realizada pretende responder la pregunta acerca de la eficacia/modalidad de intervenciones farmacológicas preventivas.

Resumen de la evidencia

Newman, LC, Lipton, RB, Lay, CL, Solomon, S. A pilot study of oral sumatriptan as intermittent prophylaxis of menstruation-related migraine. Neurology 1998; 51:307.

Este fue un estudio piloto abierto y realizado en 20 mujeres que recibieron sumatriptan y se comparó la severidad de la migraña con los síntomas basales. El diseño se considera no válido para responder la pregunta.

Newman, LC, Mannix, LK, Sandy, S, et al. Naratriptan as short-term prophylaxis of menstrually-associated migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. Headache 2001; 41:248.

El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia del naratriptan 1 mg y 2,5 mg dos veces por día comparados con placebo en la profilaxis de la migraña catamenial.

Se realizó un ensayo aleatorizado doble ciego de tres ramas. Se enrolaron mujeres de más de 18 años de edad con historia de migraña con o sin aura como ha sido definida por la Sociedad Internacional de Cefalea, de al menos 6 meses de duración.

Se empelaron dos dosis diferentes de naratriptan o placebo dos veces por día durante 5 días, empezando dos días antes de la menstruación durante 4 ciclos. Los puntos finales fueron migrañas asociadas con menstruación, total de días con migraña, severidad de la cefalea, tiempo perdido en el trabajo y calidad de vida. En el análisis por intención de tratar* se evaluaron 206 mujeres (70 recibieron 1 mg de naratriptan, 70 recibieron 2,5 mg y 66 recibieron placebo); 171 mujeres fueron tratadas por los cuatro períodos.

Hubo una diferencia significativa en el número de períodos libres de migraña en el grupo 1 mg comparado con placebo (50% vs 25%). El grupo de 1mg de naratriptan redujo significativamente el número de migrañas asociadas con la menstruación (2,0 versus 4,0, P <0,05) y días con dolor de cabeza asociado a la menstruación (4,2 versus 7,0, P <0,01). Más pacientes tratadas con naratriptan 1 mg estuvieron libres de síntomas en todos los ciclos que recibieron tratamiento (23% versus 8%). El naratriptan en dosis mayores no fue superior. Los autores concluyen que el naratriptan en dosis de 1 mg dos veces por día sirve para profilaxis de migraña catamenial dado "alrededor" de la menstruación.

Goldstein, J, Ninan, M, Rapoport, AM. The safety and tolerability of frovatriptan, a selective 5HT1B/1D agonist, used for prophylaxis of menstrually associated migraine Neurology 2003; 60(Suppl 1):A494.

El frovatriptan es un agonista del receptor serotoninérgico 5HT1B/1D. Tiene una larga vida media lo que lo ha hecho candidato para profilaxis intermitente en la migraña catamenial. Se llevó a cabo un estudio aleatorizado doble ciego con un diseño "cruzado"



EOP

(del inglés crossover). Las pacientes fueron tratadas en cada uno de 3 ciclos con frovatriptan 2,5 mg dos veces por día o placebo. El tratamiento duraba 6 días comenzando dos días antes de la menstruación. El resultado primario fue la incidencia de migraña catamenial durante los 6 días de tratamiento. 546 mujeres (edad promedio 37 años) participaron. La incidencia de migraña durante los 6 días fue de 67% para el grupo placebo, 52% para la dosis más baja y 42% para la más alta. Ambos regímenes fueron superior al placebo).

El régimen con mayor dosis fue superior al de menor dosis. Ambos regímenes disminuyeron la duración e intensidad de los síntomas y el uso de medicación de rescate. La conclusión de los autores fue que el frovatriptan dado preventivamente durante 6 días fue efectivo para disminuir la incidencia de la migraña catamenial. Más de la mitad de pacientes que emplearon frovatriptan 2,5 dos veces por día no tuvieron migraña en esos días.

Comentario

Pareciera que una estrategia preventiva en el período perimenstrual sería útil para las mujeres con migraña catamenial que aparece con un ritmo predecible. Esta estrategia se ha llamado "mini-profilaxis" y consiste en la administración de medicación desde 2 días antes y hasta 3-4 días después de la menstruación.

Los trabajos encontrados tienen algunas limitaciones, especialmente en el reporte de los resultados que no incluyen los intervalos de confianza, lo cual impide conocer la precisión de la estimación de beneficio.

En el trabajo de naratriptan los autores concluyen que no hay dosis respuesta y, dado el número de participantes, puede haber ocurrido que no hayan tenido poder para encontrar diferencias de eficacia entre dosis.

Si bien no se ha resumido, un pequeño ensayo ha mostrado la eficacia de naproxeno en dosis de 550 mg dos veces por día administrado durante el período perimenstrual⁶. Aunque el trabajo fue muy pequeño y pasible de numerosos sesgos, tal vez valdría la pena intentar mini profilaxis con antiinflamatorios no esteroides debido al relativo bajo costo y a su probada seguridad.

En pacientes en las cuales los antiinflamatorios fracasan o no son tolerados, puede emplearse naratriptan (o algún otro "triptan") si se asume efecto de clase. El alto costo puede ser una limitación para ofrecer este tratamiento en nuestro medio.

Se debe aclarar que también se proponen tratamientos hormonales: ciclos largos de anticonceptivos (ejemplo 4 meses ininterrumpidos) o suplemento de estrógenos solos en el momento premenstrual. Estos tratamientos no han sido formalmente probados en ensayos clínicos y la recomendación surge de estudios observacionales que relacionan el nivel de estrógenos endógenos/síntomas y de extrapolaciones fisiopatológicas.

* ver glosario

Dra. Karin Kopitowski [Unidad de Medicina Familiar y Preventiva, Hospital Italiano de Buenos Aires.]

Referencias

1. Bille, BS. Migraine in school children. A study of the incidence and short-term prognosis, and a clinical, psychological and electroencephalographic comparison between children with migraine and matched controls. *Acta Paediatr* 1962; 51(Supp 136):1.
2. Launer, LJ, Terwindt, GM, Ferrari, MD. The prevalence and characteristics of migraine in a population-based cohort: the GEM study. *Neurology* 1999; 53:537.
3. Neri, I, Granella, F, Nappi, R, et al. Characteristics of headache at menopause: a clinico-epidemiologic study. *Maturitas* 1993; 17:31.
4. Johannes, CB, Linet, MS, Stewart, WF, et al. Relationship of headache to phase of the menstrual cycle among young women: a daily diary study. *Neurology* 1995; 45:1076.
5. Calhoun, A. Four hypotheses for understanding menstrual migraine. *The Female Patient* 2004; 29:38.
6. Sances, G, Martignoni, E, Fioroni, L, et al. Naproxen sodium in menstrual migraine prophylaxis: a double-blind placebo controlled study. *Headache* 1990; 30:705.
7. Sulak, PJ, Scow, RD, Preece, C, Riggs MW, Kuehl TJ. Hormone withdrawal symptoms in oral contraceptive users. *Obstet Gynecol* 2000; 95:261.
8. Calhoun, AH. A novel specific prophylaxis for menstrual-associated migraine. *South Med J* 2004; 97:819.



Gentileza Secretaría de Turismo de La Nación