



LOGO SEDE HOSP

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL CENTRAL "DR. IGNACIO MORONES PRIETO"

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE NEUROLOGÍA
**"EFICACIA DE MEMANTINA COMPARADA CON VALPROATO DE SODIO EN
EL TRATAMIENTO PROFILÁCTICO DE MIGRAÑA" ENSAYO CLÍNICO
CONTROLADO ALEATORIZADO**

DAMARIS DANIELA VAZQUEZ GUEVARA

DIRECTOR CLÍNICO
DOCTOR ILDEFONSO RODRÍGUEZ LEYVA

DIRECTOR METODOLÓGICO
DOCTOR JUAN MANUEL SHIGUETOMI MEDINA

© copyright

Enero del 2020



RESUMEN

Objetivos

Comparar la eficacia de Memantina contra Valproato de sodio como tratamiento profiláctico de migraña episódica durante tres meses. Evaluando la eficacia (medida en reducción en el número de crisis de migraña por mes) y seguridad (medido en frecuencia y severidad de los eventos adversos presentados), así como la tasa de respuesta.

Sujetos y métodos

El ensayo clínico prospectivo controlado, aleatorizado, doble ciego se realizó con pacientes que asistieron a la consulta externa, por referencia o bien captados en Urgencias del Servicio de Neurología del Hospital Central. Los participantes fueron aleatorizados en dos grupos, el grupo de Memantina recibió dosis de 10 mg dos veces al día y el grupo de Valproato de sodio con 500 mg dos veces al día, ambos grupos durante 3 meses.

Resultados

Se incluyeron un total de 33 pacientes en el estudio, 27 de ellos lo concluyeron; 14 en el grupo de Memantina y 13 en el grupo de Valproato de Sodio. El grupo de Memantina con promedio de crisis migrañosas por mes previo al tratamiento de 5.31 (DE \pm 1.54) y posterior a los tres meses de tratamiento, un promedio de crisis de migraña por mes 0.93 (DE \pm 1.49) con una disminución de 4.21 (DE \pm 1.76) crisis migrañosas $p << 0.001$. En el grupo de VPA con promedio de crisis migrañosas por mes previo al tratamiento de 5.35 (DE \pm 1.11) y posterior a los tres meses de tratamiento un promedio de crisis de migraña por mes de 0.77 (DE \pm 1.16), con una disminución de 4.5 (DE \pm 1.39) crisis migrañosas $p << 0.001$. Los 27 pacientes presentaron una buena tasa de respuesta. Los efectos adversos fueron infrecuentes en ambos grupos y de leve severidad.

Conclusiones

La Memantina podría ser una nueva opción de tratamiento profiláctico en la migraña, el estudio demostró que no hubo inferioridad de la Memantina en comparación con el Valproato de sodio como tratamiento profiláctico de la migraña episódica.

DEDICATORIAS

Todos los pacientes que hicieron posible este estudio.

A el Dr. Ildfonso por confiar en mí, brindarme todo el apoyo en la elaboración del estudio, gracias a él y a mis grandes maestros quienes me guiaron e impulsaron durante mi formación como Neurológa para llegar hasta donde me encuentro hoy.

A mi familia, por todo su amor y mis grandes alas para volar.

A mi esposo, Héctor, por ser incondicional, por su constante estímulo y amor.

ÍNDICE

| | |
|---|-----|
| RESUMEN | I |
| DEDICATORIAS..... | III |
| ANTECEDENTES. | 1 |
| JUSTIFICACIÓN. | 6 |
| HIPÓTESIS..... | 8 |
| OBJETIVOS..... | 9 |
| SUJETOS Y MÉTODOS. | 10 |
| ANÁLISIS ESTADÍSTICO. | 15 |
| ÉTICA. | 16 |
| RESULTADOS. | 17 |
| DISCUSIÓN..... | 23 |
| LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN. | 25 |
| CONCLUSIONES..... | 26 |
| BIBLIOGRAFÍA..... | 27 |
| ANEXOS..... | 30 |

ÍNDICE DE TABLAS

| | |
|---|----|
| TABLA 1 CARACTERÍSTICAS BASALES DE AMBOS GRUPOS | 19 |
|---|----|

ÍNDICE DE GRÁFICAS

| | |
|--|----|
| FIGURA 1 FRECUENCIA DE CRISIS MIGRAÑOSAS EN EL GRUPO DE MEMANTINA..... | 18 |
| FIGURA 2 FRECUENCIA DE CRISIS MIGRAÑOSAS EN EL GRUPO DE VALPROATO DE SODIO | 18 |
| FIGURA 3 FRECUENCIA DE CRISIS MIGRAÑOSA PRE Y POSTRATAMIENTO EN AMBOS GRUPOS. | 20 |
| FIGURA 4 DÍAS DE MIGRAÑA PRE Y POSTRATAMIENTO EN AMBOS GRUPOS. | 21 |
| FIGURA 5 MIDAS PRE Y POSTRATAMIENTO EN AMBOS GRUPOS. MIDAS: MIGRAINE DISABILITY ASSESMENT (ESCALA DE DISCAPACIDAD DE MIGRAÑA)..... | 22 |

LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

IHS: International Headache Society (Sociedad Internacional de Cefaleas)

NMDA: (N-metil-D-aspartato)

5-HT 1D: Receptores de serotonina ID

CGRP: Gen de la calcitonina

PACAP-38: Polipéptido activador de la adenilato ciclasa pituitaria.

ICHD-III: III edición de la Clasificación Internacional de las Cefaleas

AAN: American Academy of Neurology (Academia Americana de Neurología)

VPA: Valproato de sodio

GABA: ácido γ -aminobutírico

MIDAS: Migraine Disability Assesment

EVA: escala visual analógica

CTCAE: Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos (Common Terminology Criteria for Adverse Events).

LISTA DE DEFINICIONES

Migraña episódica: es la presencia de migraña < 14 días por mes.

Tratamiento profiláctico: tratamiento preventivo de crisis migrañosas con el propósito de disminuir la frecuencia, intensidad y duración de las crisis migrañosas

Frecuencia de crisis migrañosa: es el número de crisis de migraña presentadas durante el mes.

Tasa de respuesta al tratamiento: es la disminución igual o mayor del 50% en la frecuencia de días con migraña en comparación con la situación basal.

Discapacidad de la migraña: definida numéricamente de acuerdo con la encuesta MIDAS (Migraine Disability Assesment), donde 0 es discapacidad nula y >21 es discapacidad severa.

ANTECEDENTES.

La migraña es una cefalea primaria, actualmente una de las tres enfermedades más incapacitantes a nivel mundial.¹ Tiene una prevalencia anual y de por vida del 18% y 33% en las mujeres, y de 6 a 13% en hombres respectivamente, con un predominio en mujeres (3:1).² La edad de inicio con mayor prevalencia es de los 25 a los 55 años³

La migraña se describe por la International Headache Society (IHS) como episodios recurrentes de cefalea con duración de 4 hasta 72 horas, que se caracterizan por: localización unilateral, carácter pulsátil, intensidad moderada o severa, empeoramiento con la actividad física y asociación con náuseas o fotofobia y/o fonofobia. También la IHS clasifica a la migraña en función de la frecuencia de los crisis: migraña episódica cuando la cefalea se presenta en menos de 15 días al mes, y en migraña crónica, cuando la cefalea se presenta 15 o más días al mes por tres meses, y al menos durante 8 días al mes con características de cefalea migrañosa.⁴

Los subtipos de migraña con respecto a su presentación clínica son: migraña con aura y sin aura.⁴ Hasta una tercera parte de los pacientes con migraña presentan aura, siendo los síntomas visuales los más frecuentes.⁵

Se han identificado cuatro fases durante la migraña: fase prodrómica, aura, cefalea y posdromo. La fase prodrómica se caracteriza por síntomas premonitorios horas antes de la cefalea, incluyen: dificultad para concentrarse, irritabilidad, fatiga, bostezos repetitivos, rigidez de cuello y fotofobia.⁶

El aura se caracteriza por episodios recurrentes, de una duración desde 5 minutos hasta 60 minutos, con síntomas transitorios unilaterales visuales, sensitivos u otros del sistema nervioso central, que se desarrollan progresivamente, suelen preceder a la cefalea y a síntomas asociados a migraña.⁴ La génesis del aura es por

activación del receptor de NMDA (N-metil-D-aspartato) y depresión cortical diseminada. La depresión cortical diseminada es una extrema despolarización de las membranas celulares de la glia y neuronas que producen alteración del gradiente iónico, un aumento de las concentraciones de potasio extracelular, liberación de glutamato, y un aumento transitorio seguido de una disminución en el flujo sanguíneo cerebral.⁶

La fase del dolor en la migraña es debido a la activación y sensibilización de la vía del dolor trigeminovascular la cual inerva estructuras intracraneales, incluyendo el ojo, la duramadre, grandes vasos cerebrales y los senos venosos. Se ha demostrado que implica activación presináptica neuronal por los receptores de serotonina 1_D (5-HT 1_D) produce la liberación del gen de la calcitonina (CGRP) y polipéptido activador de la adenilato ciclasa pituitaria (PACAP-38), que son péptidos neuroinflamatorios. El efecto post sináptico en las meninges incluye la activación de la cascada del ácido araquidónico lo que condiciona inflamación y vasodilatación, estimula la aferencia nociceptiva del dolor a la primera rama del nervio trigémino.⁷

El diagnóstico de migraña es clínico y debe cumplir los criterios de la III edición de la Clasificación Internacional de las Cefaleas (ICHD-III), los cuales son para migraña sin aura:

Al menos cinco crisis que cumplen los criterios B-D.

A. Episodios de cefalea de entre 4 y 72 horas de duración (no tratados o tratados sin éxito).

B. 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).

C. Al menos uno de los siguientes durante la cefalea:

1. Náuseas y/o vómitos.
2. Fotofobia y fonofobia.

D. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la ICHD-III.

El tratamiento no farmacológico de la migraña va de la mano del farmacológico, uno de ellos es evitar los factores desencadenantes de las crisis migrañosas, y realizar las respectivas modificaciones del estilo de vida. El tratamiento farmacológico se divide en abortivo (aquel que se administra en el momento de la cefalea) y profiláctico (aquel que se administra diario para disminuir las probabilidades de episodios de migraña).⁸

El objetivo del tratamiento profiláctico es reducir la frecuencia, duración e intensidad de las crisis de migraña, mejorar la respuesta al tratamiento agudo, mejorar la funcionalidad y reducir discapacidad.⁹

La American Academy of Neurology (AAN) recomienda iniciar tratamiento profiláctico en pacientes con migraña con una o más de las siguientes características⁹

1. Migraña recurrente, que interfiere en las actividades de la vida diaria y calidad de vida del paciente.
2. Cefaleas frecuentes.
3. Que tienen una inadecuada respuesta o contraindicación al tratamiento abortivo.
4. Eventos adversos al tratamiento abortivo.
5. Condiciones migrañosas infrecuentes: Migraña oftalmopléjica, migraña basilar, hemipléjica, aura prolongada, infarto migrañoso.

La IHS define respuesta a tratamiento a la disminución igual o mayor de un 50% en la frecuencia de días de migraña en comparación con la situación basal.¹⁰

La guía de la American Academy of Neurology para el tratamiento farmacológico profiláctico de migraña episódica, clasifica en nivel A (Medicamentos que se ha establecido la eficacia) al divalproato de sodio, valproato de sodio (VPA), topiramato, metoprolol y propranolol.¹¹

El Ácido valproico (ácido 2-propilpentanoico) se sintetizó por primera vez en 1882 como un análogo del ácido valérico, que se encuentra naturalmente en la valeriana. El Ácido valproico, el Valproato de sodio o una mezcla de los dos (divalproato sódico), con mecanismo de acción caracterizado por incrementar o mejorar la neurotransmisión del ácido γ -aminobutírico (GABA), el bloqueo de los canales de sodio dependientes de voltaje y los canales de calcio tipo T.¹² En el 2013 Cochrane realizó la revisión: Valproato para la profilaxis de migraña episódica (Lindae et al)¹² donde evaluaron 10 ensayos clínicos. Dos ensayos clínicos cruzados para Valproato de sodio demostró una reducción significativa en la frecuencia de la cefalea comparada con placebo (MD -4.31 95% CI -8.32 a -0.30) lo que nos demuestra en términos clínicos una reducción aproximada de cuatro cefaleas por cada 28 días. El estudio de Jensen 1994¹³ demostró que el Valproato de sodio es superior al placebo (OR 4.67; 95% CI 1.54 – 14.14), sugiere que los pacientes tienen tres veces más posibilidades de presentar una reducción igual o mayor del 50% en la frecuencia de cefaleas en comparación con el placebo.¹³ La dosis recomendada para migraña es 500 a 1000 mg al día.¹¹ Los efectos adversos más frecuentes son: astenia, fatiga, mareo/vértigo, náusea, temblor y aumento de peso.

12

En los últimos años ha incrementado el interés por el uso de los antagonistas de los receptores de glutamato para la profilaxis de migraña, como lo es la Memantina. Dentro de la fisiopatología de la migraña, el glutamato está implicado en la depresión cortical diseminada, activación trigémino-vascular.¹⁴ Otros estudios corroboran su rol, al reportar niveles de glutamato elevados en el líquido cefalorraquídeo en pacientes con migraña crónica en el período ictal y los niveles séricos elevados en pacientes con migraña. Además se ha evidenciado tras

estimulación experimental en las estructuras de la duramadre y en el núcleo talámico ventro-posteriomedial niveles elevados de glutamato en el complejo trigémino-cervical.¹⁵

En el 2006 Charles y colegas reportaron serie de casos con un total de 71 pacientes con diagnóstico de migraña refractarios a tratamiento profiláctico. La frecuencia de la cefalea al mes desde 4 a 30 (mediana =12.5) después del tratamiento con Memantina durante dos meses con una frecuencia de cefalea al mes 0 a 22 (mediana =3.5). Solo 54 pacientes contestaron la encuesta enviada por correo de los cuales el 67% (n=37) presentaron una reducción mayor 50% en la frecuencia de la cefalea. Sin embargo este estudio con limitantes como ser retrospectivo, sin grupo control y sin cegamiento. Por lo cual solo sugería a la Memantina como posible tratamiento en la migraña.¹⁶

En 2008 Bigal y colegas realizaron el primer ensayo clínico abierto, un estudio piloto para evaluar la eficacia y la seguridad de la memantina como tratamiento profiláctico en pacientes con diagnóstico de migraña refractaria. Con una muestra de 28 participantes los cuales presentaron una frecuencia basal de días con cefalea de 21.8 días por mes, recibieron Memantina desde 10 mg hasta 20 mg al día durante tres meses. Se obtuvo una disminución de la frecuencia de días con cefalea a 16.1 ($p < 0.01$). Por lo cual los autores concluyeron que la Memantina como tratamiento profiláctico es segura y efectiva en los pacientes con migraña refractaria.¹⁷ En 2015 Noruzzadeh y colegas realizaron el primer ensayo clínico aleatorizado doble ciego controlado con placebo para evaluar la eficacia de Memantina como tratamiento profiláctico de migraña sin aura. El grupo con Memantina presentó una mayor reducción de la frecuencia de crisis de migraña en comparación con placebo, la cual fue una diferencia de 2.3 crisis al mes con una $p < 0.001$.¹⁴

En base a dos de los tres ensayos clínicos de tratamiento profiláctico con Memantina que se han realizado, la memantina podría ser una nueva alternativa de tratamiento eficaz.

JUSTIFICACIÓN.

La frecuencia de las crisis de migraña son un factor de riesgo para la progresión de migraña episódica a migraña crónica, la recomendación es iniciar tratamiento profiláctico.¹³ La tasa de adherencia al tratamiento profiláctico de migraña es baja, se ha reportado una adherencia desde 26% a los 6 meses hasta 17% a los 12 meses.¹⁸ Las principales causas de la poca adherencia a tratamiento profiláctico son los efectos adversos y baja eficacia del tratamiento.⁸

En la revisión que se realizó en PubMed, Scopus y Web Science no existe ningún ensayo clínico del 2000 - 2018 que compare la eficacia de memantina contra Valproato de sodio, siendo este último un fármaco de primera línea en tratamiento profiláctico.

El estudio fue presentado y aprobado por los Comités de Investigación y de Ética del Hospital Central y fue registrado en Clinical Trials de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos, siendo aceptado y aprobado por todos ellos para su realización, con el registro 74-19 en el HC y NCT04698525 para Clinical Trials.

El servicio de Neurología del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto" tiene una alta prevalencia de pacientes con migraña en la consulta externa, en el 2018 se dieron alrededor de 600 consultas por cefaleas primarias. Además se cuenta con el apoyo de la empresa farmacológica quien donará el tratamiento correspondiente de memantina y Valproato de sodio durante 3 meses.

Motivo por el cual proponemos este ensayo clínico para comparar la eficacia de Memantina contra Valproato de sodio en el tratamiento profiláctico de migraña, y considerarlo un nuevo fármaco para el tratamiento profiláctico de migraña.

Desafortunadamente por la pandemia que enfrentamos durante el año 2020 en que se reclutarían los pacientes para hacer el estudio, nos impidió alcanzar la meta trazada en la inclusión de pacientes. Sin embargo, aunque el número de

participantes fue menor se logra determinar con ellos la diferencia entre el pre y el postratamiento para ambos fármacos. En dos grupos poblacionales totalmente comparables en sus características demográficas.

HIPÓTESIS.

La frecuencia de crisis de migraña bajo tratamiento profiláctico con Memantina es igual o menor a la observada con valproato de sodio durante tres meses, en los pacientes adultos con migraña episódica.

OBJETIVOS.

A. Objetivo general

1. Comparar la eficacia en disminución de frecuencia de crisis migrañosas bajo tratamiento profiláctico con Memantina a razón de 20 mg dividida en dos dosis al día contra Valproato de sodio a razón de 1000 mg dividida en dos dosis al día durante tres meses en pacientes adultos con migraña.

B. Objetivos específicos

1. Evaluar la frecuencia basal de crisis de migraña en pacientes adultos con migraña 3 meses previos al estudio.
2. Evaluar la frecuencia de crisis de migraña del grupo – tratamiento con Valproato de sodio durante tres meses, en pacientes adultos con migraña.
3. Evaluar la frecuencia de crisis de migraña del grupo – tratamiento con Memantina durante tres meses, en pacientes adultos con migraña.

C. Objetivos secundarios

1. Evaluar la tasa de respuesta a tratamiento.
2. Evaluar la incapacidad de la migraña mediante el MIDAS (Migraine Disability Assesment) antes y después del tratamiento.
3. Evaluar la intensidad del dolor en la crisis de migraña con la escala visual analógica (EVA) antes y después del tratamiento
4. Identificar efectos adversos al Valproato de sodio y Memantina

SUJETOS Y MÉTODOS.

Sitio

El estudio se realizó en la consulta externa del Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto, San Luis Potosí.

Diseño

Ensayo clínico prospectivo controlado, aleatorizado, doble ciego.

Criterios de inclusión

1. Hombres y mujeres de 18 a 65 años.
2. Diagnóstico de migraña episódica de acuerdo a la ICHD-III de la IHS al menos un año previo al estudio.
3. Debe presentar al ≥ 4 – ≤ 8 crisis de migraña al mes.
4. No estar recibiendo tratamiento profiláctico para migraña
5. Firmar consentimiento informado

Criterios de Exclusión

1. Pacientes embarazadas o en lactancia.
2. Pacientes con otro tipo de cefalea no migrañosa.
3. Ser portador de enfermedad sistémica (procesos infecciosos, inmunológicos o metabólicos) o cardiovascular (enfermedad miocárdica, coronaria o de valvulopatía) que impida su participación en el estudio.

Criterios de Eliminación

1. Alergia a Valproato de sodio y/o Memantina
2. Pacientes que en la titulación no toleren el fármaco en estudio.
3. Pacientes que abandonen de manera voluntaria el estudio.
4. Pacientes que se pierdan durante el seguimiento.

Variables

Dependientes

1. Frecuencia de crisis de migraña: Definida como el número de crisis de migraña presentadas durante el mes. Es una variable continua.
2. Tasa de respuesta a tratamiento: Definida como disminución igual o mayor del 50% en la frecuencia de días con migraña en comparación con la situación basal. Es una variable continua.
3. Discapacidad de la migraña: Definida numéricamente de acuerdo a la encuesta MIDAS (Migraine Disability Assessment), donde 0 es discapacidad nula y >21 es discapacidad severa. Es una variable continua.
4. Intensidad del dolor: Definida numéricamente de acuerdo a la escala visual analógica (EVA) la intensidad del dolor de la crisis migrañosa antes y después del tratamiento profiláctico donde 0=sin dolor y 10= dolor muy severo). Es una variable continua.
5. Efectos adversos de tratamiento: se define como cualquier signo desfavorable e involuntario (incluido los hallazgos anormales en laboratorio), síntoma, enfermedad asociada temporalmente con el uso de un tratamiento o procedimiento médico que puede o no ser relacionado con el tratamiento médico o procedimiento. Los términos y la clasificación de severidad de los efectos adversos se baso en Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos (CTCAE) versión 5.0. Donde Grado I es leve, Grado 2 es moderado, Grado 3 es severo, Grado 4 es riesgo de mortalidad o de discapacidad y Grado 5 es muerte.¹⁹

Independiente

1. Tratamiento

Grupo A: Memantina a dosis de 20 mg al día dividida en dos dosis al día (matutina y nocturna) por tres meses.

Grupo B: Valproato de sodio a dosis de 1000 mg al día dividida en dos dosis al día (matutina y nocturna) por tres meses.

Confusoras

1. Edad: años cumplidos por el paciente. La migraña es más prevalente de los 25 a 55 años, por lo cual se esperaba que nuestros pacientes fueran jóvenes, y se esperaba que la aleatorización simple eliminará este sesgo.
2. Género: es la condición orgánica que distingue al hombre de la mujer. Es una variable cualitativa, nominal. La prevalencia en la mujer es mayor con una relación 3:1 Mujer y Hombre respectivamente. Por lo cual se esperaba una mayor participación de mujeres en el estudio, participaron y concluyeron el estudio 3 hombres en el grupo de Valproato de Sodio y 3 en el grupo de Memantina.

Método de aleatorización

Por computadora hasta alcanzar el tamaño de muestra. La aleatorización se realizará por computadora. Se usarán números generados por computadora para la creación de una secuencia de asignación aleatoria.

Método de cegamiento.

Doble ciego, el ciego es para el investigador y para el paciente quien desconoce el medicamento asignado. El paciente acudirá a su visita determinada al finalizar la misma, una tercera persona quien es parte del equipo de investigación será quien dará el medicamento (tabletas para 4 semanas) y será la única que ante circunstancias obligadas podría abrir el código de seguridad del cegamiento.

Plan de trabajo

El reclutamiento se llevo a cabo de Julio del 2019 a Agosto del 2020 en el servicio de consulta externa de Neurología, Referencia y Urgencias del Hospital Central. Participaron en el estudio los pacientes que cumplieran los criterios de inclusión y firmaron el consentimiento informado. Al momento de ser reclutados, se aleatorizarán por computadora por un colaborador externo de amplia experiencia, asignándole un número y un colaborador externo los distribuirá en un de los dos grupos. Se realizará el doble ciego, tanto al investigador como para el participante, el único que conocía a cual grupo fue asignado fue quién realizo la aleatorización.

Se realizaron un total de 4 visitas, con un intervalo de tiempo de un mes en cada una de ellas.

Visita 1 (Semana 0): se realizó historia clínica, exploración física, se firmo el consentimiento informado (Anexo 1), se lleno el formato de criterios de inclusión y exclusión (Anexo 2) por el investigador. Se proporcionó un “Diario de migraña” (Anexo 3) a el paciente donde registro las crisis migrañosas para identificar las características basales como frecuencia, intensidad, duración.

Visita 2 (Semana 4): se proporcionó a el paciente el medicamento asignado por la aleatorización correspondiente Memantina o VPA se indico tableta vía oral por la noche durante una semana para posterior incrementar en la segunda semana a una tableta por la mañana y por la noche. Se realizó la encuesta MIDAS basal para identificar la discapacidad de la migraña. Se recolecto el “Diario de migraña” basal y se proporciono un nuevo “Diario de Migraña”.

En la visita 3 (Semana 8) y visita 4 (Semana 12): Se evaluó por el investigador la frecuencia de crisis migrañosa, efectos adversos y tolerabilidad de tratamiento. Se

recolecto el “Diario de migraña y se proporciono un nuevo “Diario de Migraña”. Se entrego el medicamento correspondiente para cuatro semanas.

Visita 5 (Semana 16): Se evaluó por el investigador la frecuencia de crisis migrañosa, efectos adversos y tolerabilidad de tratamiento. Se recolecto el “Diario de migraña”. Se realizó nuevamente la encuesta MIDAS para valorar discapacidad postratamiento.

Financiamiento

Se recibió la donación de tratamiento farmacológico Memantina y Valproato de sodio de Laboratorios Torrent S.A. de C.V (Anexo 5). Ninguno de los investigadores tienen conflicto de interés con el Laboratorio Torrent Pharma. (Anexo 6)

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Cálculo del tamaño de la muestra

Modelo distribución normal: $x = Z(c/100)^2 r(100-r)$ $n = \frac{N \cdot x}{((N-1)E^2 + x)}$
 $E = \text{Sqrt}[\frac{(N-n)x}{n(N-1)}]$

Con un margen de error del 5%, un nivel de confianza del 95%, con una prevalencia de migraña en la población general del Estado de San Luis Potosí de 271800 con una respuesta de distribución del 15%.²⁰ La recomendación del tamaño de la muestra es 196 participantes. Debido a que se realizará un estudio piloto, se tomará el 10% del tamaño de la muestra para hacerlo representativo, se decide un tamaño de muestra 20 participantes para cada grupo.²¹

Se realizará análisis estadístico descriptivo de las variables de interés. Para variables continuas se analizará su análisis utilizando la prueba de t-student. El número de participantes (n) y el análisis final fue calculado utilizando R (56). Alpha, la probabilidad de error de tipo 1 fue puesto a 0.05 y el poder fue puesto a 0.8 lo que resultó en la probabilidad de un error de tipo 2 de 0.2, dado que limitamos a 20 participantes por tratamiento, se estimó delta con esta restricción.

ÉTICA.

Categoría de riesgo: Riesgo mayor al mínimo.

Se solicitará la autorización del Comité de Etica en Investigación del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”. El estudio se realizará de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana para la realización de estudios clínicos en humanos NOM-012-SSA3-2012²², y las normas internacionales (Declaración de Helsinki²³ y Guía Internacional Armonizada (ICH) de Buenas Prácticas Clínicas²⁴) Las maniobras diagnósticas que se utilizaran se consideran de riesgo mayor al mínimo por ser un estudio de intervención de acuerdo al artículo 17 del reglamento de la Ley General de Salud²³ en Materia de Investigación para la Salud.

Además, es prioridad resguardar la integridad física y mental del paciente y se respeta la intimidad manteniendo la confidencialidad de los datos en todo momento de la investigación, así como los datos obtenidos al finalizar la misma Se obtendrá el consentimiento de los sujetos legales a través de un documento en donde se especifica el objetivo del estudio, el tiempo de duración, así como los métodos y los medicamentos que recibirán de manera aleatores.

RESULTADOS.

Se evaluaron 87 pacientes, de los cuales solo 33 pacientes se incluyeron en el estudio. En el grupo de Memantina con 16 pacientes y 17 en el grupo de Valproato de sodio (VPA); solo 27 pacientes concluyeron el estudio.

Datos demográficos. - En el grupo de Memantina fueron 13 mujeres y tres hombres, en el grupo de VPA 13 mujeres y cuatro hombres. La edad promedio de los pacientes en grupo de Memantina fue de 31.18 ± 10.94 años y los de VPA 31.58 ± 7.51 años

Características de la migraña. - En el grupo de Memantina el 62.5% (n=10) tienen antecedente familiar de migraña y en el grupo de VPA el 52% (n=9). La edad de inicio de la migraña en ambos grupos fue de 18 años en promedio. Las características del dolor de la cefalea en el grupo de Memantina fue pulsátil en el 81.25% (n=13), hemicraneana 87.50% (n=14), incapacita las actividades de la vida diaria 93.75% (n=15), con fotofobia en el 87.50% (n=14), sonofobia 100% (n=16), incapacita las actividades de la vida diaria 93.75% (n=15), náusea y vómito en el 87.5% (n=14) en el grupo de VPA fue pulsátil en el 76.47% (n=13), hemicraneana 76.47% (n=13), incapacita actividades de la vida diaria en 94.12% (n=16) con fotofobia en el 94.12% (n=16), sonofobia 58.82% (n=10), náusea y vómito en el 100% (17). Con respecto al aura solo presente en tres pacientes del grupo de Memantina y en cuatro en el grupo de VPA.

Objetivo primario. - En el grupo de Memantina con crisis migrañosas promedio previo al tratamiento de 5.31 (DE \pm 1.54) por mes en los tres meses previos y posterior a los tres meses de tratamiento 0.93 (DE \pm 1.49) por mes, con una disminución de 4.21 (DE \pm 1.76) crisis migrañosas $p <<0.001$ ([Figura 1](#)).

En el grupo de VPA con promedio de crisis migrañosas por mes previo al tratamiento de 5.35 (DE \pm 1.11) y posterior a los tres meses de tratamiento un promedio de crisis

de migraña por mes de $0.77 (DE \pm 1.16)$, con una disminución de $4.5 (DE \pm 1.39)$ crisis migrañosas $p << 0.001$. [\(Figura 3\)](#).

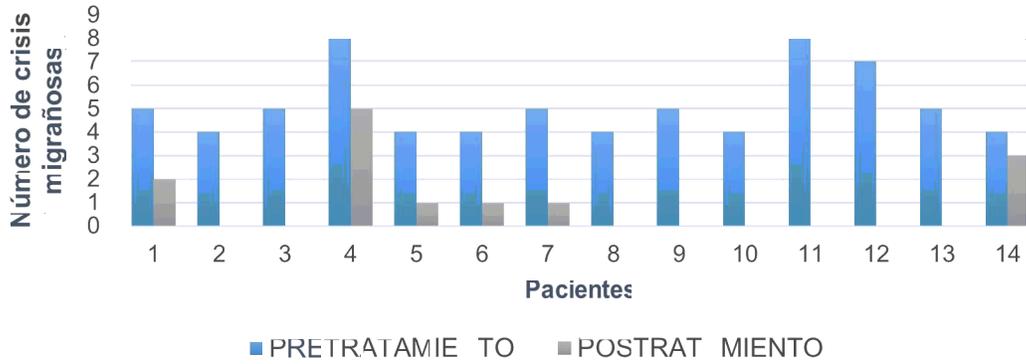


Figura 1 Frecuencia de crisis migrañosas en el grupo de Valeroato de escudo

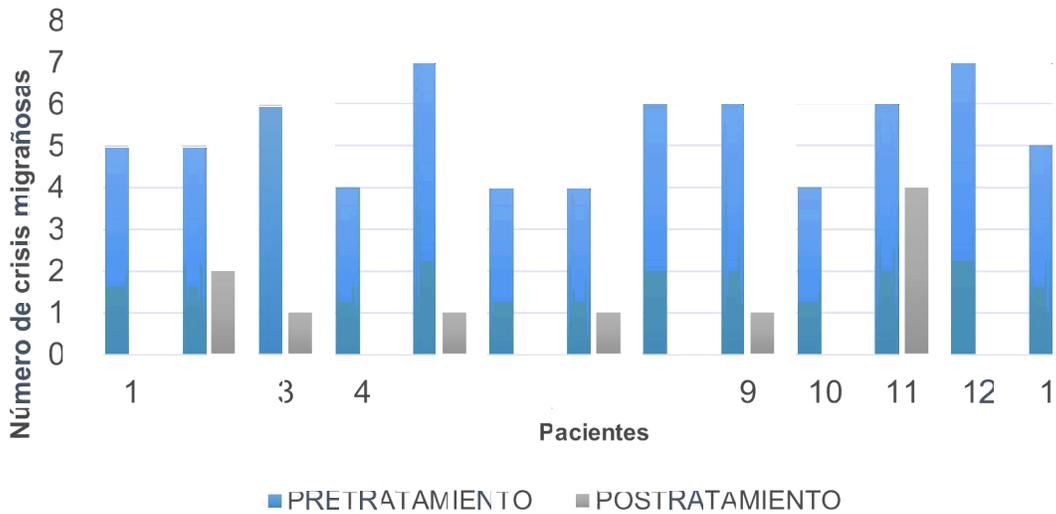


Figura 2 Frecuencia de crisis migrañosas en el grupo de Valeroato de escudo

Tabla 1. Características basales de ambos grupos.

| Variable | Memantina | Valproato de Sodio | p |
|---|------------------------------|---------------------------|-------|
| Sexo (%) | | | |
| Mujer | 13(81.25%) | 13 (76.47%) | 0.54* |
| Hombre | 3 (18.75%) | 4 (23.52%) | |
| Edad promedio | 31.18 ±10.94 [§] | 31.58 ± 7.51 [§] | 0.91* |
| Antecedente familiar de migraña (%) | 10 (62.5%) | 9 (52.94%) | 0.82* |
| Características de la migraña | | | |
| Tipo de dolor (%) | | | |
| Pulsátil | 13(81.25%) | 13 (76.47%) | 0.78* |
| Opresivo | 3 (18.75%) | 4 (23.52%) | |
| Localización de dolor (%) | | | |
| Hemicraneano | 14 (87.5%) | 13 (76.47%) | 0.91* |
| Holocraneano | 2 (12.5%) | 4 (23.52%) | |
| Fotofobia No. (%) | 14 (87.50%) | 16 (94.12%) | 0.48* |
| Sonofobia No. (%) | 16 (100%) | 10 (58.82%) | 0.60* |
| Nausea y vómito No. (%) | 14 (87.5%) | 17 (100%) | 0.23* |
| Incapacita actividades de la vida diaria | 15 (93.75%) | 16 (94.12%) | 0.74* |
| Migraña sin aura | 13 (81.25%) | 13 (76.47%) | 0.54* |
| Migraña con aura | 3 (18.75%) | 4 (23.52%) | |

Tabla 1 Características basales de ambos grupos

Prueba exacta de Fisher
§Desviación estándar

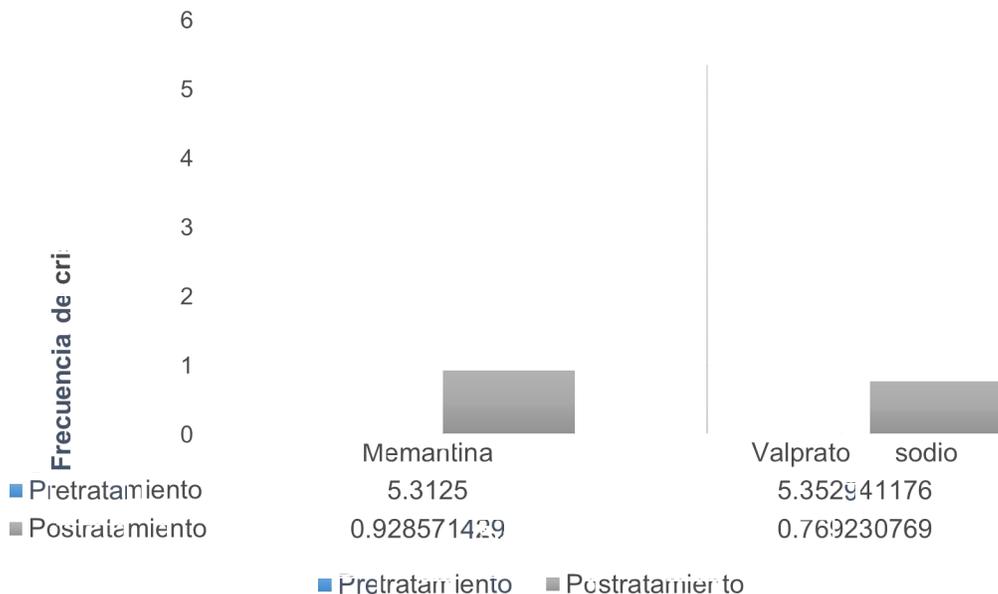


Figura 3 Frecuencia de crisis migrañosa pre y post tratamiento en ambos grupos.

Objetivos secundarios. - Tasa de respuesta al tratamiento la cual es referida como la disminución del igual o más del 50% de los días con migraña. En el grupo de Memantina con días de migraña pretratamiento 4.3 (DE+ 1.93) y post tratamiento 0.23 (DE+ 0.44) con una disminución promedio de días de migraña de 3.9 (DE+ 1.89) $p <<0.001$. En el grupo de Valproato de Sodio con días de migraña pretratamiento 5.5 (DE+ 1.25) y post tratamiento 0.27 con disminución promedio de días de migraña 4.88 con (DE+ 1.29) $p <<0.001$ (Figura 4). En ambos grupos los 27 pacientes presentaron una tasa de respuesta al tratamiento exitosa, en el grupo de Memantina con disminución en porcentaje de días de migraña promedio 94% (DE+ 9.95) y en el grupo de Valproato de Sodio de 93.18% (DE+ 14.50).



1. ... í ... d ... migraña pre y postratamiento en ... mb ... rupos.

Se evaluó la intensidad de la migraña con la Escala Visual Analógica (EVA) pre y post tratamiento. En el grupo de Memantina pretratamiento con EVA 8.5 (DE+ 1.36) y post tratamiento 4.28 (3.65) $p < 0.00014$. En el grupo de VPA con EVA pretratamiento de 8.94 (DE+ 0.87) y post tratamiento 2.5 (DE+ 0.87) $p < 0.0000012$.

La discapacidad de la migraña evaluada con el MIDAS en el grupo de Memantina con MIDAS promedio previo al tratamiento de 60.87 (DE+ 25.22) y posterior al tratamiento 15.57 (DE+ 14.32) $p < 0.000004$. En el grupo de Valproato de sodio con MIDAS pretratamiento de 51.92 (DE+ 22.67) y posterior al tratamiento 10.53 (DE+ 19.97) $p < 0.00002$

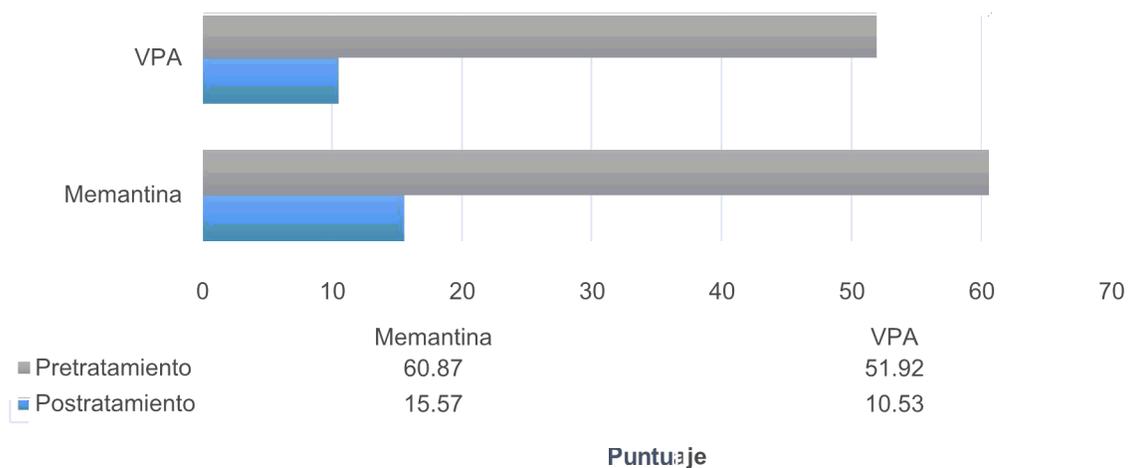


Fig. 2. Puntuaje pre y postratamiento en ambos grupos. MIDAS: I *uraine* Disability Assesment (Escala de discapacidad de memoria)

Efectos adversos. - Los efectos adversos que presentaron los pacientes en base a CTCAE versión 5 en su totalidad fueron Grado 1 Leve. En el grupo de Memantina ocho pacientes y en el grupo de Valproato de Sodio fueron siete con efectos adversos [Cuadro 2]. Siendo el más frecuente en ambos grupos somnolencia.

Cuadro 2. Efectos adversos

| | Memantina | Valproato de Sodio | Grado del efecto adverso en base CTCAE*. |
|------------------------|-----------|--------------------|--|
| Ninguno | 9 | 10 | |
| Somnolencia | 4 | 6 | Grado 1 Leve |
| Falta de concentración | 2 | 0 | Grado 1 Leve |
| Parasomnia | 0 | 1 | Grado 1 Leve |
| Mareo | 2 | 0 | Grado 1 Leve |
| Total | 8 | 7 | |

*CTCAE: Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos (Common Terminology Criteria for Adverse Events)

DISCUSIÓN.

Este es el primer ensayo clínico aleatorizado doble ciego piloto que compara la eficacia y seguridad de la Memantina con un tratamiento de primera línea, el Valproato de sodio.

Con objetivo de reclutar 40 pacientes por ser estudio piloto, la consulta externa de Neurología fue suspendida por motivos de la pandemia COVID-19, finalmente logramos reclutar 33 pacientes, 3 perdieron seguimiento y 3 abandonaron el estudio por cursar con COVID-19 y solo se lograron incluir 27 pacientes.

Ambos grupos muy homogéneos en distribución de género, edad, número de crisis migrañosas, duración de la crisis migrañosa y características clínicas (localización del dolor, tipo de dolor entre otros).

En comparación con el estudio Noruzzadeh y colegas, donde el grupo de Memantina curso con frecuencia basal de migraña al mes (pretratamiento) 5.4 ± 2.5 posterior a los 3 meses de tratamiento la frecuencia basal de migraña fue de 1.9. En nuestro estudio encontramos una respuesta similar en el grupo de Memantina con promedio de crisis migrañosas previo al tratamiento de 5.31 y posterior a los tres meses de tratamiento 0.92 con una diferencia de 4.39 crisis migrañosas $p << 0.001$. Al igual que en estudios previos y reafirmando el motivo por el cual Valproato de sodio es un fármaco de recomendación A se obtuvo una disminución de 4.5 crisis migrañosas con $p << 0.001$.

La discapacidad de la migraña valorada por MIDAS inicialmente se observó en ambos grupos discapacidad severa (≥ 20 puntos) los pacientes presentaron puntajes mayores a 50, posterior al tratamiento el grupo de Valproato presentó discapacidad leve y el grupo de Memantina presentó discapacidad moderada.

Con respecto a la intensidad de la migraña se observó una disminución postratamiento $\geq 50\%$ en la escala de EVA. Ante la disminución de frecuencia, días e intensidad se demostró el impacto de ambos tratamientos en la escala de MIDAS que valora discapacidad de la migraña, inicialmente se observó en ambos grupos discapacidad severa (≥ 20 puntos) los pacientes presentaron puntajes mayores a 50, posterior al tratamiento el grupo de Valproato presentó discapacidad leve y el grupo de Memantina presentó discapacidad moderada.

Al igual que en los únicos dos ensayos clínicos de Memantina como tratamiento profiláctico de migraña los efectos adversos fueron leves. En el estudio de Noruzzadeh y colegas, tres pacientes cursaron con sedación, leve vértigo y náusea, el grupo placebo un paciente con náusea y un segundo paciente cursó con vértigo. En el estudio de Bigal y colegas los efectos adversos más frecuentes fueron en siete pacientes refirieron somnolencia, tres pacientes con ansiedad y astenia. En nuestro estudio cuatro pacientes refirieron somnolencia, dos refirieron falta de concentración y dos pacientes con mareo.

LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN.

Una de las limitaciones es no haber incluido el número de participantes requerido en el tamaño de la muestra. Debido a que este ensayo clínico es un estudio piloto, se deberán realizar nuevos ensayos clínicos aleatorizados doble ciego con un mayor número de participantes.

CONCLUSIONES.

En este ensayo clínico aleatorizado doble ciego, hasta el momento (en nuestro conocimiento) el único estudio piloto donde se compara Memantina contra Valproato de sodio, un fármaco de primera línea en el tratamiento profiláctico de migraña.

La respuesta en ambos grupos fue evidente y significativa ($p < 0.05$) de acuerdo con el tratamiento que recibieron, con una clara disminución en el número de crisis migrañosas, días con migraña, discapacidad e intensidad.

La Memantina podría ser una nueva opción de tratamiento profiláctico en la migraña, el estudio demostró que no hubo inferioridad de la Memantina en comparación con el Valproato de sodio como tratamiento profiláctico de la migraña episódica.

BIBLIOGRAFÍA.

1. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018; 392: 1789–858
2. Bille B. A 40-year follow up of school children with migraine. *Cephalalgia* 1997; 17: 488–91.
3. Lipton R. Migraine: Epidemiology, Impact, and Risk Factors for Progression. *Headache* 2005;45[Suppl 1]:S3-S13
4. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018; 38: 1–211.
5. Charles A, Hansen JM. Migraine aura: new ideas about cause, classification, and clinical significance. *Curr Opin Neurol* 2015; 28:255–260
6. Charles A. The pathophysiology of migraine: implications for clinical management. *Lancet Neurol* 2018; 17: 174–82
7. Dodick DW. Migraine. *Lancet* 2018; 391: 1315–30
8. Schwedt TJ. Preventive Therapy of Migraine. *CONTINUUM (MINNEAP MINN)* 2018;24(4, HEADACHE):1052–1065
9. Silberstein SD. Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2000 Sep 26;55(6):754-62
10. _____, _____, [Dodick DW](#), [Silberstein SD](#), [Lipton RB](#), [Ashina M](#) et al. ; [International Headache Society Clinical Trials Standing Committee](#). Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of chronic migraine in adults. *Cephalgia* 2018 Apr;38(5):815-832
11. Silberstein SD, Holland S, Dodick DW, Argoff C, Ashman E. Evidence-based guideline update: Pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults. *Neurology* 2012;78:1337–1345
12. Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Valproate (valproic acid or sodium valproate or a combination of the two) for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 6. Art. No.: CD010611.

13. Jensen R, Brinck T, Olesen J. Sodium valproate has a prophylactic effect in migraine without aura: a triple-blind, placebo-controlled crossover study. *Neurology* 1994;**44**(4): 647–51.
14. [Noruzzadeh R](#), [Modabbernia A](#), [Aghamollai V](#), [Ghaffarpour M](#), [Harirchian MH](#), [Salahi S](#), et al. Memantine for Prophylactic Treatment of Migraine Without Aura: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study. 2016 Jan;*56*(1):95-103.
15. Chan K, MaassenVanDenBrink A. Glutamate Receptor Antagonists in the Management of Migraine. *Drugs* (2014) 74:1165–1176
16. Charles A, Flippen C, Romero Reyes M, Brennan K.C, Memantine for prevention of migraine: a retrospective study of 60 cases. *J Headache Pain* (2007) 8:248-250
17. Bigal M, Rapoport A, Sheftell F, Tepper D, Tepper S. Memantine in the preventive treatment of refractory migraine. *Headache*. 2008;*48*:1337-1342.
18. Scher, A. I., Stewart, W. F., Ricci, J. A. & Lipton, R. B. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain* 106, 81–89 (2003).
19. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5. Published: November 27. US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute
20. Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, et al. Adherence to oral migraine-preventive medications among patients with chronic migraine. *Cephalalgia* 2015; 35(6):478–488. doi:10.1177/0333102414547138.
21. [Lang, Thomas & Secic, Michelle, How to Report Statistics in Medicine, America. College of Physicians; \(January 15, 1997\), 367 pages](#)
22. Johanson G. Gordon B. Initial Scale Development: Sample Size for Pilot Studies. *Educational and Psychological Measurement*. 2010; 70(3):394 –400
23. Norma oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012 [En línea]. Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. Diario Oficial de la Federación. 04 Ene 2013. [consulta: 15 Abr 2019] Disponible en: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5284148&fecha=04/01/2013
24. Declaración de Helsinki de la AMM – Principios para las investigaciones médicas en seres humanos. 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, Octubre 2013.
25. Secretaría de Salud, Diario Oficial de la Federación. **Ley General de Salud**, Secretaría de Salud, 12 de julio de 2018.

26. Stewart W F, et al. Validity of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) score in comparison to a diary-based measure in a population sample of migraine sufferers. Pain 2000;88(1):41-52.