

Respuesta clínica de metoclopramida en comparación con sumatriptán en el tratamiento de ataques agudos de migraña

Myr. M.C. Adán Esteban-Morales,* Myr. M.C. Pastor Trujillo Chávez,* Myr. M.C. César Gamaliel Rivera Martínez,*
Tte. Cor. M.C. Abelardo Salazar Zúñiga**

Hospital Central Militar. Ciudad de México.

RESUMEN. Se realizó un estudio prospectivo, clínico y ciego único con 40 pacientes (37 mujeres y 3 hombres) con diagnóstico de ataques agudos de migraña. El 50% de los pacientes estuvo en el grupo de 18 a 30 años de edad. En forma aleatoria se les aplicó ya fuere una ampolla de metoclopramida vía intravenosa o una ampolla de 6 mg de sumatriptán vía subcutánea. Se valoraron los signos vitales, la intensidad de la cefalea y los síntomas asociados durante una hora.

La cefalea disminuyó o tuvo alivio en el 100% de los pacientes tratados con metoclopramida por vía intravenosa; siendo mejor que la respuesta con sumatriptán (70%), con diferencia estadística de $p < 0.01$. En cuanto a los síntomas asociados ambos medicamentos aliviaron la mayoría de los síntomas, pero la metoclopramida tuvo mejor respuesta para aliviar la náusea, siendo estadísticamente significativo con $p < 0.01$. Los signos vitales permanecieron en márgenes normales desde la aplicación del medicamento y la valoración del paciente hasta el término de ésta.

Nosotros concluimos que la metoclopramida intravenosa es eficaz en el tratamiento de ataques agudos de migraña y de los síntomas asociados.

Palabras clave: migraña, metoclopramida, sumatriptán.

La migraña es un complejo neurofisiológico que en su forma típica está caracterizada por periodos de cefalea frecuentemente asociada con síntomas neurológicos, autonómicos y psicofisiológicos. Es una condición común con un

SUMMARY. A prospective blind study was conducted with 40 patients (37 women and 3 men) with a diagnosis of severe migraine attacks; 50% of the patients were within the ages of 18 to 30. In an aleatory trial, patients were applied an intravenous 10 mg dose of metoclopramide or a 6 mg of subcutaneous sumatriptan. Vital signs and level of intensity of the headache with associated symptoms were evaluated during one hour.

The headache decreased or there was relief in 100% of the patients treated by intravenous metoclopramide, having a better response than the patients treated by sumatriptan (70%), with difference statistically significant of $p < 0.01$.

In terms of the associated symptoms, both relieved most of the symptoms but metoclopramide had best results in relief nausea; the difference was statistically significant with $p < 0.01$.

Vital signs remained within normal ranges since the moment of medication and during the patient's evaluation until the end.

We conclude that intravenous metoclopramide is effective in treatment of severe migraine attacks and its associated symptoms.

Key words: migraine metoclopramide, sumatriptan.

gran impacto socioeconómico y efectos adversos significativos sobre la calidad de vida.¹

Fisiopatología. Muchas evidencias apoyan la asociación entre la migraña y una inestabilidad vasomotora. Recientemente se ha visto que los eventos vasculares postulados que ocurren durante un ataque de migraña son una vasoconstricción intracraneana inicial causando la fase prodrómica de la isquemia cerebral, seguida por vasodilatación extracraneal secundaria que es la fase de cefalea (hipótesis vascular).^{3,4}

Una hipótesis trigémino-vascular ha sobresalido y se han realizado muchos experimentos que la apoyan. Los vasos sanguíneos cerebrales contienen fibras aferentes que surgen del ganglio trigémino y transmiten el impulso nociceptivo.

* Originalmente alumnos del sexto año de la Escuela Médico Militar

** Jefe del Departamento de Neurología, Neurocirugía, Psiquiatría del Hospital Central Militar.

Correspondencia:

Myr. M.C. Adán Esteban-Morales
Hospital Central Militar. Lomas de Sotelo
México, D.F. 11649

Tanto las arterias meníngeas y los senos venosos duros reciben terminaciones trigeminales los cuales contienen neuropéptidos vasoactivos que están involucrados en la transmisión del dolor e incluyen a la sustancia P, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina y la neurocinina A. Estos péptidos pueden ser liberados de los axones terminales causando extravasación perivascular del plasma, inflamación, vasodilatación y dolor. Este proceso de inflamación neurogénica puede ser inhibida por los agonistas de la serotonina que actúan sobre los receptores específicos en los axones trigeminales.^{5,6}

La serotonina (5-Hidroxitriptamina), juega un papel central en la patogénesis de la migraña: algunas drogas que disminuyen la serotonina en el cerebro (ej. reserpina) provocan migraña, mientras que ciertos agonistas de los receptores de 5-HT alivian la migraña. Se han descrito alteraciones en el metabolismo de la serotonina en pacientes con migraña, en particular un incremento en la concentración de serotonina plasmática y una disminución en el contenido de la serotonina plaquetaria durante los ataques de migraña sin aura.^{2,3}

La International Headache Society (IHS) estableció los criterios diagnósticos en 1988. Bajo este sistema, las cefaleas se clasificaron en 13 principales tipos, los cuales abarcan un total de 129 subtipos de cefaleas.^{7,8}

Los episodios de migraña pueden ser divididos en cinco fases: 1) prodromo, 2) aura, 3) cefalea, 4) terminación de la cefalea, 5) postdromo. Todas las fases son identificables en algunos ataques, pero muchos episodios incorporan menos de los cinco y ocasionalmente sólo uno.⁷

La mayoría de los pacientes con migraña experimentan dos o más fases durante sus ataques. De esta manera, las características de una fase dada pueden ser altamente variables entre los pacientes o entre los episodios experimentados por un individuo. También hay una significativa diversidad en la manifestación de la migraña.⁸

El diagnóstico clínico de migraña está basado sobre las características de la cefalea y síntomas asociados. Una completa y detallada historia clínica son importantes para hacer el diagnóstico.^{10,11}

Tratamiento farmacológico de los ataques agudos de migraña.

El objetivo de la terapia aguda (también llamada abortiva o sintomática) es tratar tanto la cefalea como los síntomas asociados. Los medicamentos abortivos incluyen analgésicos, antieméticos, antiinflamatorios no esteroideos (AINES), ergotaminas, agonistas de la serotonina, esteroides, neurolépticos y narcóticos. La elección de la droga depende de las características del ataque de migraña. Los ataques leves o moderados pueden ser tratados con analgésicos simples o combinados, o AINES; los ataques severos pueden ser tratados con agonistas de la serotonina tales como la ergotamina, dihidroergotamina (DHE), y sumatriptán. El tratamiento se debe individualizar, tomando en cuenta la disponibilidad de la droga, eficacia, efectos colaterales, contraindicaciones, conveniencias, la aceptación por parte del paciente de la vía de administración y el costo.¹³

Antecedentes sobre el uso de los medicamentos. En 1977 Hughes reportó que 3 de 4 casos presentaron una completa e inmediata remisión del dolor después de inyección lenta intravenosa de 10 mg de metoclopramida. En 1990 Tek y cols. en un estudio doble ciego aleatorio realizado en el departamento de urgencias proporcionó metoclopramida 10 mg en forma intravenosa, con los siguientes resultados: 67% de los pacientes comparado con 19% de controles tuvieron alivio efectivo del dolor en una hora. En 1993 Ellis y cols. publicaron un estudio similar, en el que tuvieron éxito en el 90% y concluyeron que el alivio del dolor y de las náuseas proporcionados por la metoclopramida es una acción directa, que no es dependiente de la administración de otro agente.^{13,16}

En lo que respecta al uso de sumatriptán, Ferrari y cols. aplicando inyecciones subcutáneas de sumatriptán (6 u 8 mg) encontró que en 50% de sus pacientes tratados mejoraron en un plazo de 30 minutos, más del 70% mejoraron a los 60 minutos y cerca del 90% mejoraron a los 120 minutos.¹⁷

En un ensayo realizado por el grupo internacional de estudio del sumatriptán subcutáneo en el que se estudiaron 639 pacientes, se evaluó la eficacia de sumatriptán subcutáneo a dosis de 6 a 8 mg. Después de 60 minutos, la severidad de la migraña disminuyó en 72% y a los 120 minutos 86 a 92% mejoraron la severidad de la migraña.¹⁷

Material y métodos

Nuestra población de estudio la formamos con todos los pacientes que acudieron al servicio de Urgencias de Adultos, consulta externa de Neurología y Sala de Neurocirugía del Hospital Central Militar, durante el periodo comprendido de septiembre de 1997 a abril de 1998, que se diagnosticaron con ataque agudo de migraña y que lograron entrar al estudio, de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión: pacientes de 18 a 65 años, hombres y mujeres, pacientes con diagnóstico de migraña aguda de cualquier tipo, de intensidad moderada a severa (International Headache Society), con o sin náusea, vómito, fotofobia, fonofobia y haber presentado 1 a 6 ataques al mes.

Criterios de exclusión: embarazo, fiebre previa al dolor, meningismo, uso de drogas o alcohol en las últimas 24 horas, trauma reciente, epilepsia, cefalea rebelde a tratamiento, enfermedad-Parkinson o síndrome parkinsoniano, síndrome extrapiramidal, uso previo de antihistamínicos, psicotrópicos, barbitúricos y anticolinérgicos, hipertensión o hipotensión, enfermedad arterial coronaria, obesidad y tabaquismo.¹⁴⁻¹⁷

Después que se obtuvo su consentimiento informado, cada paciente que entraba al estudio era colocado en un cuarto oscuro y se le pedía que graduara su dolor de acuerdo a la escala de intensidad de la cefalea, así como los síntomas asociados que presentara en ese momento. En cada paciente se valoraron sus signos vitales al inicio y al final del estudio.

Basándose en el método de aleatorización por tabla, a cada paciente se le administró ya sea metoclopramida 10

Cuadro 1. Frecuencia de migraña por edad.

Grupo de edad	No. de pacientes	%
18 - 30	20	50
31 - 40	11	27.5
41 - 50	5	12.5
51 - 65	4	10
Total de pacientes	40	100

Cuadro 2. Evaluación de la cefalea con la aplicación de metoclopramida.

Tiempo	Intensidad de la cefalea			
	0	1	2	3
0 min	0	0	3	17
15 min	4	1	13	2
30 min	5	7	7	1
45 min	9	8	3	0
60 min	13	7	0	0
Total de pac.	20			

Cuadro 3. Evolución de la cefalea con la aplicación de sumatriptán.

Tiempo	Intensidad de la cefalea			
	0	1	2	3
0 min.	0	0	5	15
15 min.	1	2	8	9
30 min.	3	5	8	4
45 min.	7	6	5	2
60 min	9	5	5	1
Total de pac.	20			

mg IV^{9,12} o sumatriptán 6 mg subcutáneo¹⁸. Se aplicaron las sustancias de manera lenta en un tiempo de 1 a 3 minutos. Para el control clínico y evaluación del estudio se valoró a los pacientes durante una hora, a intervalos de 15 minutos, con sus respectivas observaciones, tomándose en cuenta los siguientes parámetros clínicos: intensidad de la cefalea con los siguientes valores: 0 = no cefalea, 1 = cefalea leve, 2 = cefalea moderada y 3 = cefalea severa.^{19,20}

La presencia de cualquiera de estas intensidades era referida por el paciente después de haberle dado a conocer la escala de intensidades.

Los intervalos de tiempo para valoración después de administrar la sustancia fueron: 0, 15, 30, 45 y 60 minutos.

Las observaciones clínicas a cada intervalo de valoración que se tomaron en cuenta fueron: fotofobia, fonofobia, náusea, vómito, alteraciones neurológicas (parestesias, parestias y pletjías), efectos secundarios de los medicamentos.

Resultados

Se revisaron clínicamente 192 pacientes estableciéndose el diagnóstico de migraña, de los cuales tomando en cuenta los criterios de inclusión y exclusión ingresaron 40 pacien-

tes correspondiendo al 100% de la población de estudio. Del total de pacientes, 37 (92.5%) correspondieron al sexo femenino y 3 (7.5%) al sexo masculino.²¹ La frecuencia por edad se muestra en el *cuadro 1*.

En cuanto a los síntomas acompañantes que se presentaron al momento del diagnóstico de migraña, la mayoría refirieron fotofobia 31 (77.5%) de los pacientes, seguido por náusea en el 28 (70%), fonofobia en 23 (57.5%), vómito en 13 (32.5%); el 12 (30%) presentaron ansiedad, 7 (17.5%) otalgia, 6 (15%) parestesias, en 5 (12.5%) hubo escalofrío y vértigo, y en menos del 5% se presentó dolor abdominal y visión borrosa.

En cuanto a la mejoría de la cefalea en el grupo que fue tratado con metoclopramida 17 pacientes (85%) presentaron cefalea grado 3 al momento del diagnóstico y sólo 3 (15%) cefalea grado 2. A los 30 minutos de evolución con el tratamiento, el 60% de los pacientes (12) mostraron mejoría a grado 1 o alivio a grado 0. Siguiendo la evolución a los 60 minutos, el 100% de los pacientes tuvieron mejoría (7 pacientes) o alivio de la cefalea (13 pacientes) (*Cuadro 2 Figura 1*). Del grupo que fue tratado con sumatriptán 15 pacientes (75%) presentaron cefalea grado 3 al momento del diagnóstico y sólo 5 (25%) tuvieron cefalea grado 2. A los 30 minutos de evolución con el tratamiento, el 40% de los pacientes (8) mostraron mejoría al grado 1 o alivio al grado 0. Siguiendo la evolución de los pacientes a los 60 minutos, sólo 14 (70%) mostraron mejoría o alivio de la cefalea (*Cuadro 3 Figura 1*).

Con respecto a los síntomas en el momento del diagnóstico, tuvieron alivio metoclopramida 13 pacientes (86.6%) con fotofobia de 15 que iniciaron; se aliviaron de la náusea 12 (100%) pacientes de 12 que la iniciaron; presentaron alivio de fonofobia 8 (80%) de 10 que la iniciaron; tuvieron alivio de parestesias 4 (80%) pacientes de 5 que iniciaron el síntoma y se les quitó el vómito a los 3 pacientes que lo iniciaron.

En cuanto al uso de sumatriptán a los 60 minutos hubo alivio de los siguientes síntomas: se aliviaron 15 pacientes

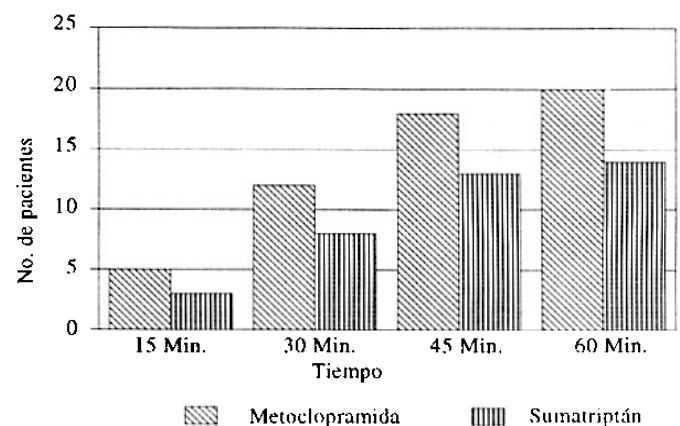


Figura 1. En esta gráfica se muestra comparativamente el número de pacientes que obtuvieron mejoría (a grado 0 ó 1) de la cefalea con el uso de metoclopramida o sumatriptán, realizándose el análisis comparativo mediante la distribución Chi cuadrada para cada uno de los valores y se obtuvo un valor para ésta de 7 ($\chi^2 = 7$, por lo tanto un nivel de confianza de $p < 0.01$) para el tiempo de 60 min.

(100%) de fotofobia de los pacientes que la iniciaron; tuvieron alivio 13 (100%) de 13 que iniciaron fonofobia, hubo alivio de 9 pacientes (56.25%) de 16 que iniciaron náusea, hubo alivio de 10 (100%) de los 10 pacientes que iniciaron vómito, tuvieron alivio 4 (66.6%) de 6 que iniciaron otalgia, se aliviaron 5 (55.5%) de 9 que iniciaron ansiedad y tuvieron alivio 4 (80%) de 5 que iniciaron escalofrío.

Después del uso de metoclopramida se encontraron síntomas ya reportados como adversos (mareo, somnolencia). Después de la administración de sumatriptán y agregados a los síntomas en el momento del diagnóstico se presentaron aumento de la cefalea, sensación de falta de aire y sensación de calor.

En cuanto a los signos vitales siempre permanecieron estables hasta el final de la valoración (60 min.)

El análisis comparativo por el tipo de variable (cualitativa) que usamos corresponde al análisis de comparación mediante la distribución de Chi cuadrada, comparándose las siguientes variables: cefalea (mejoría a grado 0 ó 1) a los 15, 30, 45 min. no hubo diferencia estadísticamente significativa siendo $p > 0.05$, sin embargo a los 60 min. fue estadísticamente significativo como se muestra: tiempo: 60 min, grado de libertad: 1, valor de Chi cuadrada: 7.06 y nivel de confianza: $p < 0.01$

Mejoría de los síntomas. Para fotofobia, vómito, y fonofobia no hubo diferencia estadísticamente significativa siendo $p > 0.05$, sin embargo para náusea si la hubo como se muestra: tiempo: 60 min., grado de libertad: 1, valor de Chi cuadrada: 7.00, y nivel de confianza: $p < 0.01$

Discusión

Al realizar este estudio se ocuparon consultorios específicos, como la unidad de sueño, el consultorio de neurología, el consultorio de urgencias de adultos del Hospital Central Militar, de tal manera que los pacientes fueron atendidos en las mejores condiciones, tratando de mantenerlos en la oscuridad, sin ruido, en decúbito, situación que, independientemente de la terapia médica coadyuva en la mejoría de la enfermedad.

La mayoría (50%) de los pacientes con migraña se encuentran entre las edades de 18 a 30 años; 27.5% entre 31 y 40 años; y va disminuyendo conforme se muestra en el cuadro 2 a diferencia de lo reportado por Steward,²¹ donde se encontró el máximo de pico de migraña a la edad de 40 años y posteriormente disminuye su prevalencia al igual que en nuestro estudio.

Nosotros registramos que los principales síntomas referidos por los pacientes y en orden de frecuencia fueron: fotofobia (77.5%), náusea (70%), fonofobia (57.5%) y vómito (32.5%). Los síntomas antes mencionados son establecidos en los criterios diagnósticos en la Clasificación de la International Headache Society.⁷

Los pacientes tratados con metoclopramida tuvieron 100% de mejoría (remitió la cefalea de moderada-severa a leve o no cefalea), a diferencia de los tratados con sumatriptán, que tuvieron 70% de mejoría. Al realizar el análisis

por comparación de χ^2 de ambos grupos se observó una mejor eficacia de metoclopramida comparada con sumatriptán. Se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.01$).

Por lo tanto probablemente se deba a la eficacia de la metoclopramida o a la vía de administración (i.v), ya que se obtiene mayor disponibilidad del medicamento que con el sumatriptán.^{12,23} Se observó desaparición de los síntomas con el uso de metoclopramida muy significativa clínicamente, ya que para el alivio de la náusea se obtuvo en un 100% de los pacientes a la hora de la evaluación, a diferencia del sumatriptán que se observó en un 56% de los pacientes, encontrándose una diferencia estadísticamente significativa de $p < 0.01$. Creemos que esto se debe a la acción antagónica que posee la metoclopramida sobre los receptores D2 y 5-HT₃, que de manera específica bloquea la señalización emética a través de la zona desencadenante y en el núcleo del haz solitario, inhibiendo, por lo tanto, los síntomas de náusea y vómito.^{22,23}

Con el uso de metoclopramida se presentaron efectos adversos ya reportados en la literatura como son mareo y somnolencia, pero se reportaron en un pequeño porcentaje de los pacientes.

Con sumatriptán se presentaron sensación de calor que se ha encontrado por otros autores en la fase de cefalea como síntoma.³ El efecto adverso más importante fue el aumento de la cefalea que clínicamente es importante por el impacto en el paciente y por la vasoconstricción que causa este medicamento, la sensación de falta de aire que reportamos como efecto adverso pudo haberse desarrollado por la ansiedad que presentaron los pacientes y no precisamente alteración broncopulmonar.

No se encontraron variaciones en los valores de los signos vitales (frecuencia cardíaca, respiratoria y presión arterial).

Por lo tanto nosotros podemos decir que ninguno de los dos medicamentos provocó cambios en los signos vitales del 100% de los pacientes, además de que los pacientes se mantuvieron en la Unidad de Sueño, en reposo en un cuarto oscuro y sin ruido. A diferencia de otros reportes donde se expresa que la migraña por sí sola es capaz de producir cambios en la presión arterial, así como cambios en la frecuencia cardíaca.¹

Conclusiones

La cefalea disminuyó o tuvo alivio en el 100% de pacientes tratados con metoclopramida IV (10 mg), siendo mejor que la respuesta de sumatriptán (70%), con diferencia estadística de $p < 0.01$.

En cuanto a los síntomas asociados ambos aliviaron la mayoría de síntomas, pero la metoclopramida tuvo mejor respuesta para aliviar la náusea con una diferencia estadística de $p < 0.01$. Para los demás síntomas no hubo diferencia estadísticamente significativa.

Se presentaron para metoclopramida síntomas ya reportados como adversos. Para sumatriptán se presentaron sín-

tomas que no se habían reportado como adversos, siendo principalmente aumento de la cefalea, sensación de calor y sensación de falta de aire.

Los signos vitales permanecieron estables desde la aplicación del medicamento y al menos durante la siguiente hora.

Nosotros concluimos que la metoclopramida por vía intravenosa es más eficaz que el sumatriptán subcutáneo en el tratamiento de ataques agudos de migraña y podría ser el tratamiento de elección en el Hospital Central Militar.

Referencias

1. Saper JR. Diagnosis and symptomatic treatment of migraine. *Headache* 1997; 37: S1-S13.
2. De la Fuente JA y cols. Utilidad de un procinético cisaprida en el tratamiento abortivo de la migraña. *Arch Neurocién Mex* 1997; 2(1): 2934.
3. Weich KMA. Pathogenesis of migraine. *Seminars in Neurology* 1997; 17(4): 335-341.
4. Frishberg MB. Neuroimaging in presumed primary headache disorders. *Seminars in Neurology* 1997; 17(4): 373-381.
5. Moskowitz MA. The visceral organ brain implications for the pathophysiology of vascular head pain. *Neurology* 1991; 41: 182.
6. Moskowitz MA. The neurobiology of vascular head pain. *Annals Neurol* 1984; 16: 157.
7. Headache classification committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988; 8(7): 1-96.
8. Marks RD, Rappaport MA. Diagnosis of migraine. *Seminars in Neurology* 1997; 17(4): 303-306.
9. Ellis GL, Delany J et al. The efficacy of metoclopramide in the treatment of migraine headache. *Ann Emerg Med* 1993; 191-95.
10. Mathew TN. Cluster headache. *Seminars in Neurology* 1997; 17(4): 313-323.
11. Marks RD, Rappaport MA. Practical evaluation and diagnosis of headache. *Seminars in Neurology* 1997; 17(4): 307-312.
12. Moshe N, Schvarzberg MD. Application of metoclopramide specificity in migraine attacks therapy. *Headache* 1994; 34: 439-41.
13. Young BW et al. Migraine treatment. *Seminars in Neurology* 1997; 17(4): 325-333.
14. Ferrari MD. Sumatriptan in the treatment of migraine. *Neurology* 1993; 43(3): S43-S47.
15. Moskowitz MA. Neurogenic inflammation in the pathophysiology and treatment of migraine. *Neurology* 1993; 43 (3): S16-S20.
16. Brown EG et al. The safety and tolerability of Sumatriptan: an overview. *Eur Neurol* 1991; 31: 339-44.
17. Coppola M et al. Randomized, placebo controlled evaluation of prochlorperazine *versus* metoclopramide for emergency department treatment of migraine headache. *Annals of Emergency Medicine* 1995; 26(5): 541-46.
18. Winner P, Ricalde O et al. A double-blind study of subcutaneous Dihydroergotamine *vs* subcutaneous Sumatriptan in the treatment of acute migraine. *Arch Neurol* 1996; 53: 180-84.
19. Klapper JA et al. Current emergency treatment of severe migraine headaches. *Headache* 1993; 33: 560-562.
20. The Sumatriptan Cluster Headache Study Group. Treatment of acute cluster headache with Sumatriptan. *N Eng J Med* 1991; 325: 322-6.
21. Steward FW et al. Migraine prevalence. *Neurology* 1994; 44(4): 17-23.
22. Peroutka SJ. Dopamina and migraine. *Neurology* 1997; 49: 650-656.
23. Ferrari MD. Migraine. *The Lancet* 1998; 351: