

Eficacia de flunarizina en la profilaxis de migraña

Revisión metaanalítica de la literatura

Ludovic Reveiz Herault, Andrés Felipe Cardona, Edgar Guillermo Ospina, Piedad Carrillo

RESUMEN

Introducción. La migraña es una enfermedad de alta prevalencia en la población general. En su profilaxis se ha utilizado la flunarizina por más de dos décadas.

Objetivo. Determinar la eficacia y seguridad de la flunarizina comparada con placebo en la profilaxis de migraña en adultos y valorar la mejor evidencia encontrada en una revisión sistemática de la bibliografía.

Material y métodos. Se realizaron búsquedas electrónicas exhaustivas en MEDLINE, EMBASE y el CCTR de Cochrane, entre otros, además de búsquedas manuales para la identificación de ensayos clínicos aleatorizados, dobleciegos, que compararan flunarizina con placebo para la profilaxis de migraña en adultos. La principal medida de desenlace fue la frecuencia de las crisis; se calculó la diferencia de medias antes y durante la intervención en cada brazo de tratamiento, y entre los dos grupos. Para evaluar la seguridad se tuvieron en cuenta estudios incluidos, excluidos y abiertos.

Resultados. La búsqueda permitió seleccionar nueve artículos, pero únicamente cuatro estudios cumplieron con los criterios de elegibilidad. El modelo de

efectos fijos comunicó una mayor reducción en la frecuencia de migraña en el grupo de flunarizina respecto al grupo de placebo, con una diferencia mensual en el número de crisis de 0,55 (IC 95%= 0,215-0,895; $p=0,002$). El evento secundario más frecuente para la totalidad de los sujetos ($n=1.987$) fue somnolencia en un 20,5%.

Conclusiones. Se encontró que la flunarizina en dosis de 10 mg al día tiene un leve efecto en la disminución de la frecuencia de las crisis de migraña (REV NEUROL 2003; 36: 907-12) (Acta Neurol Colomb 2003; 19:54-62).

Palabras clave. Flunarizina, meta-análisis, migraña, placebo, profilaxis, revisión sistemática.

SUMMARY

Introduction. Migraine is a common and disabling health problem among young and middle-aged adults. Flunarizine have been used as a prophylactic medication in its management for more than two decades.

Objective. Determine the safety and effectiveness of flunarizine compared to the placebo in the migraine prophylaxis of adults, and to appraise the best evidence found in a systematic review of the bibliography.

Materials and methods. Electronic search were performed using the databases MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, the Cochrane Library, LILACS and others. Reference lists of retrieved studies, reviews and conference abstracts were used to found another articles. Additionally, the authors performed a handsearched in recognized journals related to migraine and neurological topics. Randomized, placebo-controlled, double-blind trials assessing the efficacy of flunarizine for preventing migraine were included. We evaluated the frequency of the attacks by comparing the mean frequency before and after the intervention for each group of treatment and then the two groups were compared. To evaluate the security of flunarizine we used included and excluded studies and open trials.

Results. Nine studies were obtained but only four met the inclusion criteria. The fixed effects model reported a reduction in the frequency of attacks by using flunarizine. The monthly difference was 0.55 attacks (CI 95%= 0.215-0.895; $p=0.002$). Somnolence was the most frequent adverse effect in 20.5% of the subjects ($n=1,987$). **Conclusions.** Based on a small number of trials, flunarizine, at a daily dose of 10 mg lightly reduces the frequency of migraine attacks (REV

Recibido: 09.09.02. Recibido en versión revisada: 04.11.02. Aceptado: 18.11.02.

Dres. Ludovic Reveiz Herault y Edgar Guillermo Ospina: Servicio de Medicina Familiar; Dra. Piedad Carrillo: Servicio de Urgencias. Clínica Reina Sofía Colsánitas; Dr. Andrés Felipe Cardona: Servicio de Medicina Interna. Instituto Nacional de Cancerología. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia. Trabajo realizado durante la maestría en epidemiología, Universidad del Rosario. Bogotá. Correspondencia: Dr. Ludovic Reveiz. Coordinador de Medicina Familiar. Clínica Reina Sofía Colsánitas. Diag. 127 A No. 31-48 (221). Bogotá, Colombia. E-mail: mmreveiz@hotmail.com

© 2003, REVISTA DE NEUROLOGÍA

NEUROL 2003; 36: 907-12) (Acta Neurol Colomb 2003;19:54-62).

Key words. *Flunarizine, meta-analysis, migraine, placebo, systematic review.*

INTRODUCCIÓN

La migraña es la enfermedad neurológica más frecuente del adulto joven. Su importancia epidemiológica es conocida desde los estudios llevados a cabo por Brewis *et al* en 1966. Rasmussen y Stewart (1) realizaron estudios comunitarios en los que se encontró una prevalencia anual de migraña dentro de la población general del 6% en varones y de 15-18% en mujeres (2, 3), con una razón hombre/mujer de 1:2-3 (4, 5).

Lipton *et al* no observaron cambios en la prevalencia de la migraña en los EE.UU. en un período de 10 años; su estimación, mediante una encuesta postal, fue del 18,2% en mujeres y del 6,5% en varones (6), y mediante encuesta telefónica, del 17,2% en mujeres y del 6% en varones (7).

Launer *et al* estimaron una prevalencia anual del 25% en mujeres y del 7,5% en varones, sin encontrar asociación con el estrato socioeconómico (8). Así mismo, observaron que los pacientes migrañosos presentaban con mayor frecuencia enfermedades como asma o dolor musculoesquelético crónico (9).

Linnet *et al* encontraron que el 62% de los pacientes suelen sufrir menos de ocho episodios agudos por año, el 24% entre ocho y 14 y el 14% más de 14 episodios (3). En mujeres predomina la migraña con aura y en los hombres ocurre lo contrario (1).

Los ataques de migraña pueden desencadenarse por diversas situa-

ciones como la luz, la falta de sueño, algunos alimentos y el ciclo menstrual. Se ha intentado explicar la etiología de la migraña mediante numerosos mecanismos, entre ellos la teoría neurovascular (trigeminovascular) –una de las más antiguas–, la teoría de la depresión cortical propagada, las mutaciones genéticas de los canales de calcio, la hipótesis de anomalías serotoninérgicas, e incluso se ha propuesto un generador de migraña en el sistema vascular trigeminal en el tallo cerebral (10-12).

Tres *loci* están implicados en el mecanismo efector de la migraña en relación con los defectos de los canales de calcio: uno en el cromosoma 19p13, otro en el 1q y otro todavía no se ha registrado. Aproximadamente 50% de las migrañas de carácter familiar se asocian al cromosoma 19 (13).

La profilaxis de la migraña está indicada cuando en los últimos tres meses han ocurrido más de dos ataques por mes, la duración excede las 48 horas o si las crisis son extremadamente graves, puede emplearse durante períodos prolongados y tiene como principal objetivo reducir la frecuencia y, secundariamente, la duración e intensidad de las crisis (14, 15).

Algunos de los medicamentos empleados en la profilaxis de la migraña son los bloqueadores de los canales de calcio, que actúan de forma gradual, con un efecto máximo que se evidencia tras varios meses de tratamiento. Entre ellos se encuentran la flunarizina (5-20 mg), el verapamilo (80-240 mg) y el nimodipino (30-120 mg) (16, 17).

La flunarizina es un derivado de las piperacinas difluoradas, que actúa como agente antivasoconstrictor de larga duración. El

primer estudio aleatorizado en el que se utilizó fue realizado por Louis en 1981; desde entonces, se han llevado a cabo estudios doblemente ciegos, comparativos con placebo, la gran mayoría de ellos en Europa (18-25).

Diener *et al* publicaron recientemente un estudio de 16 semanas de duración, con un elevado número de pacientes, en el que se compara flunarizina, en dosis de 5 y 10 mg, y propranolol, en dosis de 160 mg; en este estudio se demuestra que flunarizina es tan eficaz como propranolol en la profilaxis de la migraña. Éste, sin embargo, no permite evaluar la eficacia de la flunarizina frente al placebo (26).

Los criterios diagnósticos de migraña se han modificado desde las primeras clasificaciones diseñadas durante la década de los sesenta. En la actualidad, se utilizan los criterios formulados en 1988 por la International Headache Society (IHS) (27, 28). Es importante destacar que la mayoría de los estudios clínicos son previos a la década de los noventa y, por ello, se basan en la clasificación del Comité *Ad Hoc* (29).

El propósito de esta revisión es determinar la eficacia y seguridad de la flunarizina para reducir el número de crisis en el tratamiento profiláctico de la migraña en adultos, a partir de la evidencia existente de ensayos clínicos aleatorizados doblemente ciegos y comparativos con placebo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Hemos realizado búsquedas estructuradas en las bases de datos MEDLINE (1966-2002), EMBASE (1974-2002), BIOSIS (1990-2002) y el registro Cochrane de ensayos clínicos comparativos (CCTR, del inglés *The Cochrane Controlled Trial Register*) con la utilización de la pla-

taforma Ovid (Ovid Technologies®). Empleamos una estrategia que incluyó términos MESH y palabras clave para identificar ensayos clínicos comparativos con placebo (Dickersin, 1994) sobre profilaxis de migraña con flunarizina, con los términos 'cefalea' (*cephalgia, cephalgia, headache*), 'migraña' (*migraine*) y 'flunaricina' (*flunarizine*), 'calcioantagonistas' (*calcium channel blockers*), profilaxis, profiláctico (*prophylaxis*) y prevención (*prevent*). Adicionalmente, diseñamos una estrategia basada en criterios similares para las bases de datos LILACS, British Library (www.bl.uk), Dissertation Abstracts y el buscador Alta Vista. Revisamos así mismo el registro Clinical Trials (www.clinicaltrials.com) para detectar ensayos clínicos en curso.

Realizamos búsquedas adicionales en los listados de referencias de los artículos evaluados, en artículos de revisión y libros de texto relacionados con cefalea; así mismo, llevamos a cabo una búsqueda manual en las revistas *Headache* (desde 1970 hasta 2002), *Pain* (1990-2000), *Cephalalgia* (1981-2002) y *Neurology* (1976-2001), según la metodología recomendada por la Colaboración Cochrane. Nos pusimos en contacto con la casa farmacéutica productora del medicamento y con los autores de los artículos para obtener estudios no publicados y datos adicionales sobre los manuscritos.

Consideramos en la revisión aquellos ensayos clínicos doblemente ciegos, comparativos y aleatorizados para la profilaxis de la migraña, en los que se comparara flunarizina, administrada en cualquier dosis y frecuencia, por vía oral, frente a placebo. No contemplamos aquellos estudios en los que el grupo control fuera no intervención, otros medicamentos o terapias alternativas no farmacológicas. Se permitió el uso de me-

dicaciones concurrentes para el manejo de las crisis.

Incluimos pacientes adultos, varones o mujeres entre 18 y 65 años, con diagnóstico de migraña con o sin aura. Se permitió el uso de cualquier clasificación diagnóstica, sin intentar realizar una homologación de criterios (30).

La frecuencia de las crisis agudas fue el desenlace principal considerado en la revisión, expresado en cuatro semanas para un período de 3-4 meses, sin importar la duración de los episodios. Se extrajo de los estudios la diferencia de medias entre los períodos de base (*washout-washin periods*) e intervención, y posteriormente entre los grupos de flunarizina y placebo, además de las desviaciones estándar (DE) para cada uno de ellos.

Para el análisis del tipo y la frecuencia de los efectos adversos tuvimos en cuenta los estudios incluidos, excluidos y comunicados obtenidos a partir de estudios abiertos (31-36).

Los títulos, resúmenes y estudios identificados en la búsqueda de la bibliografía fueron evaluados en forma separada por dos grupos de revisores distribuidos en pares independientes.

Las variables más relevantes extraídas de los estudios fueron los datos de identificación del artículo, las características del tratamiento (tipo de intervención, dosis y duración), las demográficas, el número de participantes, las pérdidas, las medias y las DE para la frecuencia de las crisis; además, el tipo de escala empleada para el diagnóstico de migraña y los efectos adversos.

La calidad de cada uno de los estudios se determinó con la esca-

la diseñada por Jadad *et al* (37). Se llevó a cabo una evaluación de sesgos basada en la metodología propuesta por la Colaboración Cochrane (38).

Las diferencias se discutieron en cada par de revisores y los desacuerdos se discutieron entre los cuatro investigadores, que no desconocían la información obtenida como resultado de la revisión de los artículos seleccionados. Con la utilización de un índice *kappa* se encontró que la concordancia entre los revisores fue de 0,76.

Los datos concernientes a la frecuencia de las crisis y efectos adversos se obtuvieron directamente de los artículos y la comparación de los datos se llevó a cabo con el programa Comprehensive Meta Análisis® (Biostat, Inc.®). Realizamos el metaanálisis con los modelos de efectos fijos y aleatorios para la diferencia de medias.

Dentro del análisis consideramos como posibles fuentes de heterogeneidad las diferencias entre los criterios diagnósticos, proporciones de género, edad, dosis del medicamento y tipo de migraña. Realizamos una evaluación especial para la duración del tratamiento debido a que la magnitud de la eficacia depende directamente de ésta.

RESULTADOS

Características de los estudios

La búsqueda identificó más de 5.000 referencias de interés, principalmente en MEDLINE (1.622), EMBASE (1.602) y CCTR (903). La búsqueda manual y las bases de datos British Library, Dissertation Abstracts y el registro Clinical Trials no encontraron estudios adicionales. En las bases de datos LILACS y BIOSIS encontramos uno de los estudios seleccionados (39), no relacionado en otros registros.

Seleccionamos nueve estudios relevantes con diseño aleatorizado, doblemente ciegos, comparativos con placebo, con grupos paralelos o cruzados (*crossover*), sobre la profilaxis de la migraña con flunarizina en adultos. De éstos, sólo cuatro cumplieron estrictamente los criterios de elegibilidad, tres ensayos clínicos paralelos y uno cruzado, en el que solamente se consideraron los resultados de la primera secuencia de tratamiento.

De los cuatro estudios incluidos, dos se publicaron en la década de los ochenta y dos en los años noventa; tres en la revista *Headache* y uno en *Cephalalgia*. Con respecto a los criterios diagnósticos, uno de los ensayos utilizó la clasificación del Comité *Ad Hoc* de 1962, uno la clasificación de la IHS y en dos no se mencionó.

Ninguno de los ensayos consideró pacientes con otros tipos de cefalea o cefalea mixta en los que se necesitara diferenciar los episodios migrañosos de los no migrañosos. No fue posible para los revisores restringir la frecuencia de eventos agudos entre dos y seis por mes, como recomienda la Guía para Ensayos Clínicos en Migraña de la IHS (40); por ello, consideramos una frecuencia mensual de 1-8 crisis para evaluar la eficacia de flunarizina.

Todos los ensayos excepto uno (41), mencionaron un período mínimo de un año de duración de la enfermedad. Ningún estudio hizo referencia a la edad de inicio de la migraña.

En los cuatro estudios incluidos encontramos información suficiente para el análisis de la variable frecuencia. El total de pacientes fue de 143; de ellos, 71 en el grupo de flunarizina y 72 en el grupo placebo; 128 pacientes reclutados en los tres estudios paralelos (21, 24, 41) y 15 en el estudio cruzado (23).

En la búsqueda encontramos el informe preliminar de un ensayo clínico no publicado (25) en el que se estudiaron 58 pacientes (30 flunarizina y 28 placebo), con una diferencia significativa ($p < 0,05$) en la frecuencia a favor de flunarizina durante el primer, segundo y tercer mes de evaluación. No fue posible obtener los datos definitivos de este estudio.

Los estudios variaron en tamaño muestral, de 15 (23) hasta 58 sujetos (41), pero no en algunas características como el tipo de migraña y la razón de género. Cabe mencionar que el estudio de Pini *et al* de 1985 incluyó 14 pacientes por grupo, pero describió 29 en el epígrafe 'material y métodos' (21).

Todos los autores incluyeron pacientes con edades entre 18 y 65 años, excepto Al Deeb *et al* (24), en cuyo estudio participó un paciente de 13 años. Todos los ensayos utilizaron una dosis de 10 mg de flunarizina al día, excepto uno (21), que empleó flunarizina de 20 mg las dos primeras semanas de tratamiento.

Los ensayos permitieron la utilización de medicamentos para el control de los episodios agudos, circunstancia que limita la apreciación de variables como intensidad, duración y los índices derivados de éstas (33).

En tres estudios la duración del tratamiento fue de tres meses. Uno (21) se realizó durante un período de cuatro meses y no afectó a los resultados del análisis de sensibilidad; en este sentido, Diamond y Freitag (18) comunicaron una mayor eficacia de flunarizina con respecto al placebo después del cuarto mes de tratamiento. La obtención de los datos primarios del estudio de Diamond y Freitag no fue posible a pesar de que intentamos contactar con los autores.

En el metaanálisis, la proporción del peso para el desenlace frecuencia de migraña en cada uno de los ensayos fue del 40,3% (41), 29% (24), 20% (21) y 10,7% (23).

Tabla 1. Estadística básica.

Estudio	Año	Grupo flunarizina	Grupo placebo	Efecto	IC 95%		p
					Inferior	Superior	
Louis [41]	1981	21	21	0,306	-0,322	0,934	0,318
Pini [21]	1985	29	29	0,897	0,343	1,451	0,001
Al Deeb [24]	1992	14	14	0,626	-0,172	1,425	0,100
Thomas [23]	1991	7	8	-0,081	-1,199	1,038	0,871
Efecto fijo		71	72	0,555	0,215	0,895	0,002
Efecto aleatorio		71	72	0,536	0,150	0,922	0,007

Tabla 2. Metaanálisis.

Estadística	Cálculos	Valor
Modelo de efecto fijo		
Punto estimativo	18,75/33,80	0,55
Efecto	18,75/33,80	0,55
Varianza	1/33,80	0,029
Error estándar	0,029	0,1720
Límite inferior	(0,5549-1,97 x 0,17)	0,21
Límite superior	(0,5549+1,97 x 0,17)	0,89
Valor t	(0,55/0,17)	3,22
Valor p para	t= 3,22	0,0016
Modelo de efecto aleatorio		
Punto estimativo	14,05/26,20	0,53
Efecto	14,05/26,20	0,53
Varianza	1/26,20	0,038
Error estándar	0,038	0,195
Límite inferior	(0,53-1,97 x 0,19)	0,15
Límite superior	(0,53+1,97 x 0,19)	0,92
Valor t	(0,53/0,19)	2,74
Valor p para	t= 2,74	0,0068
Heterogeneidad		
Valor Q	[(3,71-3)/(3,80) - (336,5/33,80)]	3,71
Grados de libertad	(4-1)	3
Valor p para	$\chi^2=3,713$	0,29

En tres estudios (21, 24, 41) no se encontraron sesgos que comprometieran la fiabilidad de los resultados. En uno de los ensayos (23) se evidenció un posible sesgo de selección debido a que la media del número de crisis en la línea de base del grupo placebo era mayor; sin embargo, al realizar una prueba estadística t para la igualdad de medias de frecuencia, ésta fue significativa ($p=0,036$).

En el análisis metodológico de calidad hallamos que todos los estudios eran aleatorizados, pero ninguno describía adecuadamente los procedimientos de aleatorización o el enmascaramiento de la secuencia de asignación de los pacientes. Se describió y se adecuó el carácter de estudio ciego excepto en el de Pini *et al* (21), en el que no se mencionó este aspecto. La mediana de la calificación en la escala de Jadad fue de 3 (límites: 2-4).

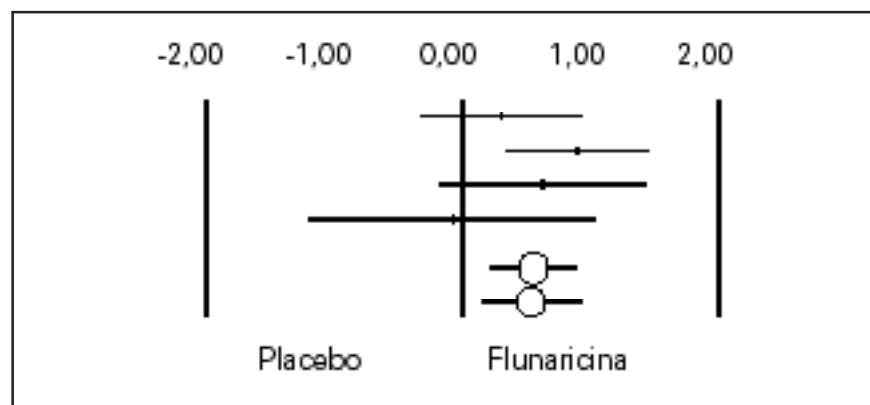


Figura 1. Gráfico en árbol, eficacia de la flunarizina en la profilaxis de la migraña.

Síntesis cuantitativa

El metaanálisis de la variable continua frecuencia comunicada por mes se basó exclusivamente en los datos publicados, sin tener en cuenta las pérdidas, y se consideró la diferencia de medias entre la línea de base (*washout*) y el período de observación, y luego entre el grupo expuesto a flunarizina y el grupo placebo.

En la Tabla 1 y la figura 1 se muestran los datos obtenidos de los estudios incluidos; el gráfico (tipo árbol) indica el efecto positivo para flunarizina, con un intervalo de confianza que no cruza la línea de no diferencia.

Los dos estudios más representativos dentro del análisis fueron el de Louis de 1981 (41) y el de Al Deeb *et al* de 1992 (24), con porcentajes del 38,71 (13,08) y del 30,66% (10,36), respectivamente; el de menor peso fue el de Thomas *et al* de 1991 (23), con un 11,03% (3,72), debido a su escaso tamaño muestral.

La medida de resumen obtenida a partir de la combinación de medias de los estudios incluidos favoreció ligeramente a la flunarizina con respecto al placebo, cuando se consideraron los períodos de base (*washout*). El resultado final de la diferencia de medias fue de 0,55 (IC 95%: 0,21-0,89; $p=0,002$) con el modelo de efectos fijos; no encontramos diferencias con respecto a los datos obtenidos con el modelo de efectos aleatorios debido a la homogeneidad entre los estudios incluidos ($\chi^2=3,71$; $df=3$; $p=0,294$) (Tabla 2).

El análisis de los efectos adversos se realizó a partir de 189 pacientes del grupo de estudios incluidos/excluidos y de 1.798 sujetos de estudios abiertos. El efecto secundario más frecuente para la totalidad de los sujetos ($n=1.987$)

Tabla 3. Estudios incluidos.

Estudio	Métodos	Participantes	Intervenciones	Medidas de desenlace	Notas
Louis [41] (1981)	Ensayo clínico doblemente ciego comparativo con placebo, paralelo, de 12 semanas de duración, con un período de lavado de 4 semanas	58 pacientes adultos, 29 con flunaricina y 29 con placebo. 29 hombres y 29 mujeres. Media de edad de 28 años y un intervalo de duración de la enfermedad de 3-20 años. No hubo pérdidas	Los pacientes se asignaron a recibir, previa aleatorización, flunaricina de 10 mg al día o placebo	Se consideró la frecuencia de las crisis antes y durante el tratamiento, su porcentaje de reducción en cada grupo, y la apreciación global del paciente respecto al tratamiento. También se consideró la intensidad y la duración de las crisis. La mediana de la frecuencia de las crisis disminuyó un 57% con flunarizina y un 14% con placebo	No hubo pérdidas. La respuesta a la flunaricina fue mayor en jóvenes. Al final del tratamiento se observó la mejor respuesta. Aunque la frecuencia de las crisis disminuyó con flunaricina, no hubo cambios en la intensidad y la duración de las crisis
Pini et al [21] (1985)	Ensayo clínico doble ciego comparativo con placebo, paralelo de 16 semanas de duración, con un período de lavado de 8 semanas	29 pacientes adultos, 14 para cada grupo. Un total de cinco hombres y 24 mujeres con una media de edad de 39,5 años y una duración media de la enfermedad superior a 5 años. Una pérdida no descrita en el informe	En las primeras cuatro noches se administró 10 mg de flunaricina dos veces al día y luego se siguió solamente con 10 mg por la noche. El grupo control recibió placebo	Se evaluó mediante el Headache Unit Index (HUI) y el Headache Unit Index Corrected (HUIC). La reducción del HUI fue del 42% para el grupo de flunarizina y del 9,1% para placebo. La reducción en el HUIC fue de 40,5% para flunarizina, mientras que para placebo fue de 5,2%	Hubo una pérdida, aunque no hay información relacionada con la misma. No hubo cambios en la intensidad del dolor. Los efectos adversos presentados no fueron graves
Thomas et al [23] (1991)	Ensayo clínico cruzado doble ciego comparativo con placebo. Se consideró únicamente la primera secuencia, que tuvo una duración de 12 semanas y un período de lavado de 4 semanas	29 pacientes iniciaron el estudio. Hubo 14 pérdidas en el grupo placebo y cuatro en el grupo de flunaricina. Terminaron siete pacientes en el grupo con flunaricina y ocho en el grupo placebo. Se Incluyó a 13 mujeres y 2 hombres con una edad media de 30,46 años y con una historia de migraña de más de 2 años	Los pacientes se asignaron a recibir, previa aleatorización, flunaricina de 10 mg al día o placebo	Se evaluaron cuatro índices: Headache Unit Index (HUI), Headache Unit Index Corrected (HUIC), Headache Index (HI) y Relief Medication Index (RMI), que se calculan de acuerdo con la duración, intensidad y frecuencia de las crisis. Igualmente, se tuvo en cuenta la apreciación global del paciente. No hubo significación estadística	Hubo 14 pérdidas, 10 en el grupo placebo y cuatro en el grupo de flunaricina. Entre los efectos adversos se encontró sedación, aumento de peso y un paciente presentó galactorrea
Al Deeb et al [24] (1992)	Ensayo clínico doble ciego comparativo con placebo, paralelo, con una duración de 12 semanas. Período de lavado de 4 semanas	42 pacientes, 21 con flunaricina y 21 con placebo. El grupo de flunaricina tuvo una media de edad de 36,29 años y una duración media de la enfermedad de 11,55 años. Participaron cuatro hombres y 17 mujeres. El grupo con placebo tuvo una media de edad de 32,33 años y una duración media de la enfermedad de 11,7 años. Incluyó seis hombres y 15 mujeres	Los pacientes se asignaron a recibir, previa aleatorización, flunaricina de 10 mg al día o placebo	Se determinó la frecuencia, gravedad y duración de las crisis. No se encontró significación estadística en los resultados	La proporción de migraña con y sin aura era diferente en cada uno de los dos grupos. Los pacientes del grupo flunaricina tenían una edad media mayor, un mayor número de crisis en el período pretratamiento y una mayor proporción de migraña con aura

fue somnolencia en un 20,5%; para ésta se encontró una diferencia del 18 y 21,2% entre el grupo de estudios incluidos/excluidos y el de estudios abiertos, respectivamente. La proporción global de ganancia de peso fue del 16,1%: un 7,4% para los estudios incluidos/excluidos y un 17% en los abiertos. Es relevante señalar la diferencia entre las proporciones de los dos efectos secundarios principales debido probablemente a la variabilidad muestral, tipo de diseño y a la definición del episodio.

Los estudios abiertos incluyeron todos los casos de ataxia (n= 106); otros efectos como insomnio, fatiga, exantema, depresión y xerostomía se presentaron en menos del 1% de los pacientes.

DISCUSIÓN

La flunarizina es un medicamento extensamente utilizado en la profilaxis de la migraña. La gran mayoría de los estudios clínicos se realizó antes de la década de los noventa, cuando las consideraciones acerca de los procesos metodológicos para la conducción de ensayos clínicos en este campo eran limitadas. En general, los resultados encontrados en la bibliografía describen una eficacia significativa sobre el placebo después de un período de intervención superior a 2-4 meses (42, 43).

Esta revisión resume los resultados acerca del efecto profiláctico de flunarizina en la migraña a partir de cuatro ensayos clínicos aleatorizados, doblemente ciegos y comparativos con placebo; se encontró que ésta es ligeramente superior al placebo, y disminuye la frecuencia en 0,55 crisis mensuales después de 3-4 meses de intervención. Una revisión metaanalítica anterior comunicó un efecto positivo leve (0,52; IC

95%: 0,24-0,80) a favor de flunarizina, con desenlaces heterogéneos después de combinar siete estudios que resumieron la frecuencia a partir de diversas escalas estandarizadas ($\chi^2= 13,863$; $df= 6$; $p= 0,03$) (44).

La diferencia entre esta revisión y la anterior subyace principalmente

en la homogeneidad lograda a partir de la comparación entre la línea de base y el período de observación del desenlace frecuencia medido en un tiempo unificado, además de que las búsquedas en la bibliografía médica han sido más exhaustivas. No se consideraron los ensayos de Diamond y Freitag de 1991 (18), de Sorensen *et al* de 1986

Tabla 4. Estudios no incluidos.

Diamond y Freitag [18] (1991) Estudio doble ciego comparativo con placebo, paralelo a cinco meses, que evaluó la eficacia de 10 mg de flunarizina para la profilaxis de migraña con o sin aura. Se incluyeron 51 pacientes en el grupo placebo y 50 para flunarizina. Se excluyó por comunicar los datos en períodos individuales de tiempo (para cada paciente). Pérdidas que superan el 50% para los grupos de intervención
Frenken et al [19] (1984) Estudio doble ciego comparativo con placebo, paralelo a 12 meses, que evaluó la eficacia de flunarizina (10 mg/día) en 17 pacientes frente a 18 de placebo. Se excluyó por no comunicar las DE o datos particulares que permitan calcularlas. No especifica los efectos secundarios en los grupos de intervención
Mendenopoulos et al [20] (1985) Estudio doble ciego comparativo con placebo, paralelo a tres meses con período continuado de tratamiento para la mitad de los sujetos durante un mes. Fueron distribuidos al azar 30 pacientes, de los que nueve se asignaron a flunarizina y 11 a placebo. Se presentaron 10 pérdidas durante el primer mes de intervención. Se excluyó por emplear índices que no permiten extraer ni la media ni la DE de la frecuencia de ataques para la línea de base
Sorensen et al [22] (1986) Estudio doble ciego comparativo con placebo, cruzado a tres meses para cada secuencia. Se asignaron 14 pacientes a la secuencia flunarizina-placebo. Se excluyó por comunicar la frecuencia en intervalos de medianas. Comunica la variación desde la línea de base, pero no los datos puntuales del período de tratamiento
Valdés et al [39] (1987) Ensayo clínico cruzado doble ciego, comparativo con placebo, con una primera fase de ocho semanas. Fueron asignados aleatoriamente a recibir flunarizina de 10 mg o placebo 39 pacientes, pero no se menciona el tamaño de cada secuencia; después, los grupos se cruzaron. Se excluyó por no precisar el tamaño de cada secuencia y porque la medida de resultado principal fue mejoría en la frecuencia de las crisis, sin mencionar el número de crisis ni su DE antes y después de la primera secuencia de tratamiento

Tabla 5. Estudios no encontrados.

Baker [25] (1987) Estudio doble ciego comparativo con placebo en 58 pacientes, 30 con flunarizina y 28 con placebo, con migraña clásica y común. La administración de 10 mg de flunarizina durante tres meses demostró una diferencia significativa para la disminución de la frecuencia de ataques a favor de la flunarizina ($p < 0,05$)

(22) y de Mendenopoulos *et al* de 1985 (20), por las razones expuestas en la tabla de estudios excluidos.

Los criterios diagnósticos y la gravedad de presentación de la enfermedad no afectaron a la homogeneidad del resultado. Es importante mencionar que, a pesar de incluir un estudio con baja frecuencia de presentación de crisis de migraña (21), los resultados finales no se vieron afectados tras realizar el análisis de sensibilidad.

Los hallazgos de esta revisión sugieren que la flunarizina posee un efecto clínico leve con respecto al placebo después de tres meses de tratamiento.

Algunos autores han sugerido, a partir de ensayos clínicos más prolongados (18, 22), que la eficacia terapéutica de flunarizina se incrementa después del cuarto mes de la intervención; si bien tratamientos más prolongados parecen mejorar la eficacia de flunarizina, es posible que esta condición, así como la baja adherencia para estos períodos, limite su relevancia clínica.

Esta revisión presenta algunas limitaciones, ya que se incluyeron estudios que no cumplían estrictamente los criterios propuestos por la Guía para Ensayos Clínicos en Migraña de la IHS (40). Es posible que en pacientes con un mayor número de crisis la flunarizina sea más eficaz; pero los ensayos incluidos no permiten confirmar esta tendencia.

Otra restricción importante es el número reducido de ensayos clínicos seleccionados para el análisis, así como el tamaño muestral de cada uno de ellos.

Con relación a las implicaciones para la práctica clínica, consideramos que esta revisión demuestra

que la flunarizina ejerce un efecto leve en la profilaxis de migraña en tratamientos de tres meses de duración. La eficacia de medicamentos para el control de los episodios agudos ha desplazado en cierta medida a las terapias preventivas.

Es poco probable que se lleven a cabo nuevos ensayos clínicos a gran escala en un futuro próximo para demostrar la eficacia de flunarizina en el tratamiento profiláctico de la migraña; sin embargo, existe todavía la duda acerca de su eficacia en tratamientos más prolongados.

AGRADECIMIENTOS

A los Dres. Juan Manuel Lozano, Martha Delgado, de la Unidad de Epidemiología Clínica, Pontificia Universidad Javeriana, por su contribución metodológica. Al Dr. Sergio Ramírez, neurólogo de la Clínica Colsánitas, por su colaboración en la consecución de referencias y artículos. A Elizabeth Cornejo, por su soporte en el desarrollo de las búsquedas bibliográficas. Los autores ofrecemos, en especial, el tiempo y el esfuerzo dedicados en este estudio a nuestras familias.

REFERENCIAS

1. **Rasmussen BK, Olesen J.** Epidemiology of headache in a general population: a prevalence study. *Curr Opin Neurol* 1994; **7**: 264-271.
2. **Edmeads J, Findlay H, Tugwell P, Pryse-Phillips W, Nelson RF, Murray TJ.** Impact of migraine and tension type headache on life style, consulting behavior, and medication use: a Canadian population survey. *Can J Neurol Sci* 1993; **20**: 131-137.
3. **Linnet MS, Stewart WF, Celentano DD.** An epidemiologic study of headache among adolescents and young adults. *JAMA* 1989; **261**: 2211.
4. **Hu XH, Markson LE, Lipton RB, Stewart WF, Berger ML.** Burden of migraine in the United States: disability and economic costs. *Arch Intern Med* 1999; **159**: 813-818.
5. **Montiel I, Muñoz R, Asensio M, Ruiz C, González MJ, Diaz-Marin C, et al.** Prevalencia de migraña en una población homogénea utilizando el autocuestionario 'Alcoi-1995'. *Rev Neurol* 1997; **25**: 1177-1180.

6. **Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, Diamond ML, Reed M.** Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. *Headache* 2001; **41**: 646-657.
7. **Lipton RB, Scher AI, Kolodner K, Liberman J, Steiner TJ, Stewart WF.** Epidemiology and patterns of health care use. *Neurology* 2002; **58**: 885-894.
8. **Launer LJ, Terwindt GM, Ferrari MD.** The prevalence and characteristics of migraine in a population-based cohort: the GEM study. *Neurology* 1999; **53**: 537-542.
9. **Terwindt GM, Ferrari MD, Tjhuis M, Groenen SM, Picavet HS, Launer LJ.** The impact of migraine on quality of life in the general population: the GEM study. *Neurology* 2000; **55**: 624-629.
10. **Sheena K, Aurora KM.** Brain excitability in migraine: evidence from transcranial magnetic stimulation studies. *Curr Opin Neurol* 1988; **11**: 205-209.
11. **Lauritzen M.** Cerebral blood flow in migraine and cortical spreading depression. *Acta Neurol Scand* 1987; **76** (Suppl): 1-40.
12. **Ebersberger A.** Pathophysiology of migraine: models to explain the generation of migraine headache. *Anaesthesist* 2002; **51**: 661-667.
13. **Kors EE, Haan J, Ferrari MD.** Genetic of primary headaches. *Curr Opin Neurol* 1999; **12**: 249-254.
14. **Schmidt R, Oestreich W.** Flunarizine in migraine prophylaxis: the clinical experience. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; **18** (Suppl 8): 21-26.
15. **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; **55**: 754-762.
16. **Markley HG.** Verapamil and migraine prophylaxis: mechanisms and efficacy. *Am J Med* 1991; **90**: 48-53.
17. **Olesen J.** Calcium antagonists in migraine and vertigo. Possible mechanisms of action and review of clinical trials. *Eur Neurol* 1990; **30** (Suppl 2): 31-34.
18. **Diamond S, Freitag FG.** A double blind trial of flunarizine in migraine prophylaxis. In Clifford Rose F, ed. *New advances in headache re-*

- search: 2. London: Smith-Gordon; 1991. p. 349-354.
19. **Frenken CW, Nuijen ST.** Flunarizine, a new preventive approach to migraine. A double-blind comparison with placebo. *Clin Neurol Neurosurg* 1984; **86**: 17-20.
 20. **Mendenopoulos G, Manafi T, Logothetis I, Bostantjopoulou S.** Flunarizine in the prevention of classical migraine: a placebo-controlled evaluation. *Cephalalgia* 1985; **5**: 31-37.
 21. **Pini LA, Ferrari A, Guidetti G, Galetti G, Sternieri E.** Influence of flunarizine on the altered electro-nystagmographic. *Cephalalgia* 1985; **5** (Suppl 2): 173-175.
 22. **Sorensen PS, Hansen K, Olesen JA.** Placebo-controlled, double-blind, crossover trial of flunarizine in common migraine. *Cephalalgia* 1986; **6**: 7-14.
 23. **Thomas M, Behari M, Ahuja GK.** Flunarizine in migraine prophylaxis: an Indian trial. *Headache* 1991; **31**: 613-615.
 24. **Al Deeb SM, Biary N, Bahou Y, al Jaber M, Khoja W.** Flunarizine in migraine: a double-blind placebo-controlled study (in a Saudi population). *Headache* 1992; **32**: 461-462.
 25. **Baker C.** Double-blind evaluation of flunarizine and placebo in the prophylactic treatment of migraine. *Headache* 1987; **27**: 288.
 26. **Diener HC, Matias-Guiu J, Hartung E, Pfaffenrath V, Ludin HP, Nappi G, et al.** Efficacy and tolerability in migraine prophylaxis of flunarizine in reduced doses: a comparison with propranolol 160 mg daily. *Cephalalgia* 2002; **22**: 209-221.
 27. **Linnet MS, Celentano DD, Stewart WF.** Headache characteristics associated with physician consultation: a population based survey. *Am J Prev Med* 1991; **7**: 40-46.
 28. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988; **8**: 1-96.
 29. Ad Hoc committee on classification of headache of the NIH. Classification of headache. *JAMA* 1962; **179**: 17-18.
 30. **Iversen HK, Langermark N, Andersson PG.** Clinical characteristics of migraine and episodic tension type headache in relation to old and new diagnostic criteria. *Headache* 1990; **30**: 514-519.
 31. **Balkan S, Aktekin B, Önal Z.** Efficacy of flunarizine in the prophylactic treatment of migraine. *Gazi Med J* 1994; **5**: 81-84.
 32. **Bassi P, Brunati L, Rapuzzi B, Alberti E, Mangoni A.** Low dose flunarizine in the prophylaxis of migraine. *Headache* 1992; **32**: 390-392.
 33. **Bono G, Manzoni GC, Martucci N, Sacquegna T, Micieli G, Nappi G, et al.** Flunarizine treatment in migraine syndrome: long term follow-up in common migraine and preliminary results in migraine with paroxysmal headache. *Cephalalgia* 1985; **5**: 538-539.
 34. **D'Amato CC, D'Amato CA, Algaro V, Giardino E, Marmo E.** Flunarizine in long term migraine prophylaxis. *Clin Evi JMed* 1990; **21**: 3-4.
 35. **Manzoni GC, Bussone G, Granello F, Martucci N, Nappi G, Agnoli A.** Long-term efficacy and safety of flunarizine in the prophylaxis of migraine without aura. *Cephalalgia* 1999; **9** (Suppl 10): 426-427.
 36. **Martínez-Lage JM.** Flunarizine (Sibelium) in the prophylaxis of migraine. An open, long-term, multicenter trial. *Cephalalgia* 1998; **8** (Suppl 8): 15-20.
 37. **Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al.** Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; **17**: 1-12.
 38. **Clarke M, Oxman AD.** Cochrane Reviewers Handbook 4.1 updated; 2000.
 39. **Valdés E, Palomino M, García B, Estañol B.** Flunarizina en la profilaxis de la migraña. Estudio doble ciego controlado, comparativo contra placebo. *Compend Invest Clin Latinoam* 1987; **7**: 9-12.
 40. International Headache Society Clinical Trials Subcommittee. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine. 2 ed. *Cephalalgia* 2000; **20**: 765-786.
 41. **Louis PA.** Double-blind placebo-controlled prophylactic study of flunarizine (Sibelium) in migraine. *Headache* 1981; **21**: 235-239.
 42. **Montastruc JL, Senard JM.** Médicaments anticalciques et prophylaxie de la migraine. *Path Biol* 1992; **40**: 381-388.
 43. **Amery WK, Caers LI, Aerts TJ.** Flunarizine a calcium entry blocker in migraine prophylaxis. *Headache* 1985; **25**: 249-254.
 44. **Duke University.** Evidence report: drug treatment for the prevention of migraine. (URL: http://www.clinpol.mc.duke.edu/Pubs/Publications/Drug_Manuscript.pdf). Consultado el 24 de mayo de 2002.