



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
TESIS DE POSGRADO

**EFFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE FLUNARIZINA Y VALPROATO  
DE SODIO EN REDUCCIÓN DE MIGRAÑA EN NIÑOS  
HOSPITAL MARÍA AUXILIADORA 2014**

PRESENTADA POR  
**MARÍA JANETTE LEYVA SÁNCHEZ**

ASESOR  
**DR. PAUL RUBÉN ALFARO FERNÁNDEZ**

TESIS  
PARA OPTAR AL GRADO ACADÉMICO DE MAESTRO EN MEDICINA CON  
MENCIÓN EN NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA

LIMA – PERÚ  
2019



**Reconocimiento - No comercial**

**CC BY-NC**

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, y aunque en las nuevas creaciones deban reconocerse la autoría y no puedan ser utilizadas de manera comercial, no tienen que estar bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**

**SECCIÓN DE POSGRADO**

**EFFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE FLUNARIZINA Y VALPROATO DE  
SODIO EN REDUCCIÓN DE MIGRAÑA EN NIÑOS  
HOSPITAL MARÍA AUXILIADORA 2014**

**TESIS**

**PARA OPTAR**

**EL GRADO ACADÉMICO DE MAESTRA EN MEDICINA CON MENCIÓN EN  
NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA**

**PRESENTADA POR  
MARÍA JANETTE LEYVA SÁNCHEZ**

**ASESOR  
DR. PAUL RUBÉN ALFARO FERNÁNDEZ**

**LIMA, PERÚ**

**2019**

## **JURADO**

**Presidente:** Carlos Bada Mancilla, doctor en Medicina

**Miembro:** Caroline Malamud Kessler, máster propio en el Sueño: Fisiología y Medicina

**Miembro:** David Huanca Payahuanca, doctor en Medicina

A mi familia, por su gran apoyo y comprensión durante la realización de esta tesis, ellos son mi inspiración, mi fuerza y el pilar de todos mis proyectos de vida

A mis pacientes, quienes me inspiraron a escoger este tema de investigación y espero se beneficien de los resultados de esta tesis

## **AGRADECIMIENTOS**

Al equipo de trabajadores de consultorios externos de Neurología Pediátrica del Hospital María Auxiliadora quienes diariamente brindan atención con calidez y calidad a los niños y adolescentes con migraña. Gracias a su esfuerzo ha sido posible disponer de información que ha permitido guiar y orientar la tesis.

# ÍNDICE

	<b>Págs.</b>
Portada	i
Jurado	ii
Dedicatoria	iii
Agradecimientos	iv
Índice	v
Resumen	vi
Abstract	vii
<b>I. INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
<b>II. METODOLOGÍA</b>	<b>12</b>
<b>III. RESULTADOS</b>	<b>17</b>
<b>IV. DISCUSIÓN</b>	<b>23</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>27</b>
<b>RECOMENDACIONES</b>	<b>28</b>
<b>FUENTES DE INFORMACIÓN</b>	<b>29</b>
<b>ANEXOS</b>	
<b>1. Instrumento de recolección de datos</b>	

## RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar la efectividad y seguridad de la flunarizina y el valproato de sodio en la reducción de cefalea migrañosa en población pediátrica de 6 a 14 años del Hospital María Auxiliadora durante el 2014.

**Metodología:** Estudio de cohortes retrospectivo. Los pacientes pasaron a formar parte de los siguientes grupos de investigación: Grupo 1: Flunarizina 5mg/día si pesaban <25 Kg o 10 mg/d si pesaban >25 Kg. Grupo 2: Valproato de sodio 15-30 mg/kg/d dividido en 1-2 dosis diarias por 12 semanas. Se revisó las historias clínicas de las atenciones ambulatorias consignándose en una ficha de recolección de datos, la frecuencia, duración e intensidad de los episodios de cefalea en indicadores porcentuales, así como los efectos adversos en ambos grupos de investigación.

**Resultados:** Participaron del estudio 50 pacientes de los cuales 26 (52.0%) recibieron flunarizina y 24 (48.0%) valproato de sodio. Al compararse la efectividad de la flunarizina con el valproato de sodio para reducir al menos en 50% la frecuencia, intensidad y duración de la cefalea migrañosa, la flunarizina mostró mejores resultados, aunque no existió diferencia estadísticamente significativa entre ambos. El 30.8% de los pacientes tratados con valproato de sodio presentaron efectos adversos en comparación con el 16.7% de los pacientes tratados con flunarizina al tercer mes, para lo cual no existió diferencia estadística significativa (Prueba Chi cuadrado de Pearson,  $p=0,243$ ).

**Conclusión:** La flunarizina y el valproato de sodio son efectivos y seguros para la profilaxis de la cefalea migrañosa en pacientes de 6 a 14 años.

**Palabras clave:** Flunarizina, valproato de sodio, efectividad, profilaxis migraña

## ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the effectiveness and safety of flunarizine and sodium valproate in reducing migraine headache in a pediatric population aged 6 to 14 years at María Auxiliadora Hospital during 2014.

**Methodology:** Retrospective cohort study. Patients became part of the following research groups: Group 1: Flunarizine 5mg / day if they weighed <25 Kg or 10 mg /d if they weighed > 25 Kg. Group 2: Sodium valproate 15-30 mg / kg / d divided into 1-2 daily doses for 12 weeks. The clinical histories of outpatient care were reviewed and the frequency, duration and intensity of headache episodes in percentage indicators, as well as adverse effects in both research groups, were recorded on a data collection sheet.

**Results:** 50 patients participated in the study, of which 26 (52.0%) received flunarizine and 24 (48.0%) received sodium valproate. When comparing the effectiveness of flunarizine with sodium valproate in reducing at least 50% the frequency, intensity and duration of migraine headache, flunarizine showed better results, although there was no statistically significant difference between both of them. 30.8% of patients treated with sodium valproate had adverse effects compared to 16.7% of patients treated with flunarizine at the third month, for which there was no significant statistical difference (Pearson's Chi-square Test,  $p = 0.243$ ).

**Conclusion:** Flunarizine and sodium valproate are effective and safe for the prophylaxis of migraine headache in patients aged 6 to 14 years.

**Keywords:** Flunarizine, sodium valproate, effectiveness, migraine prophylax

## I. INTRODUCCIÓN

La migraña constituye un problema hereditario multifactorial común en la infancia y adolescencia que se caracteriza por la aparición de crisis episódicas de cefalea de intensidad que puede variar de moderada a muy severa. Se estima que se presenta en 8% a 10% de los niños entre los 5 y 15 años y que representa el 75% de la consulta neurológica en pacientes pediátricos. El espectro de esta enfermedad va más allá de la infancia ya que las crisis continuarán en la adultez en cerca de la mitad de los niños o adolescentes que la padecen (1,2).

La migraña es un problema importante porque constituye una enfermedad prevalente, asociada a elevada discapacidad y que afecta la calidad de vida de los pacientes pediátricos con un efecto equiparable al de muchas enfermedades crónicas como la artritis reumatoide juvenil. Esto se traduce en inasistencias escolares, compromiso del rendimiento escolar, afectación de actividades familiares y sociales (3). De acuerdo a los resultados del “Estudio de la Carga Mundial de Enfermedad”, dicha patología constituyó la sexta causa a nivel mundial de años perdidos por discapacidad el 2013 (4). A pesar de ello, se dispone de pocos estudios basados en la población que investigan la carga de morbilidad por migraña en niños y adolescentes lo que ocasiona un manejo efectivo limitado basado en la evidencia (5).

Por otro lado, debe considerarse los costos económicos ocasionados por el tratamiento, las atenciones en consultorio, atenciones de emergencia e incluso hospitalización ocasionados por la migraña (Costos directos) así como los generados por el ausentismo escolar, el tiempo dedicado por los padres para el cuidado de los niños afectados, así como los costos de transporte a los servicios de salud cuando presentan signos y síntomas (Costos indirectos) (6).

Stokes et al., en 2011, realizaron un análisis secundario de los costos generados a partir de los datos del Estudio internacional de la carga de la migraña (International Burden of Migraine Study). En dicho análisis los autores estimaron que los costos de la migraña para la población de los Estados Unidos de América fueron de 84 billones de dólares para la forma episódica y de 23 billones de dólares para la forma crónica. Si bien es cierto que dicho análisis fue realizado para población adulta, muestra el elevado costo que representa esta enfermedad para la sociedad; de ello se deduce que, en población pediátrica, los costos serían también elevados (7).

Un diagnóstico temprano y un inicio de tratamiento precoz pueden mejorar la evolución de la migraña reduciendo la discapacidad y mejorando la calidad de vida de los pacientes (8,9). La estrategia de tratamiento debe ser integral e incluir cambios en el estilo de vida, medicación para los episodios agudos y fármacos profilácticos. Estos últimos están indicados en los pacientes con al menos tres a cinco episodios de migraña por mes o en pacientes con episodios recurrentes que ocasionan compromiso sustancial de las actividades diarias (10,11).

La flunarizina y el valproato de sodio son dos de los medicamentos más empleados para la profilaxis de migraña en pediatría cuya eficacia y seguridad es variable de acuerdo a los resultados de estudios previos. Los tratamientos farmacológicos profilácticos han sido poco estudiados en niños, por lo que muchos de los fármacos utilizados provienen de la extrapolación de estudios realizados en adultos (1).

Se han realizado diversos estudios relacionados al valproato de sodio y la flunarizina en la prevención de la migraña, entro los cuales podemos mencionar los siguientes: Bidabadi et al. realizaron una investigación clínica para comparar la eficacia y la tolerabilidad del propranolol y el valproato de sodio en la prevención de la migraña sin aura en pacientes pediátricos. Los 63 niños (5 a 15 años) fueron asignados aleatoriamente a dos grupos, el primero (32 pacientes) recibió 3 mg/kg/día de propranolol y el segundo (31 pacientes) recibió 30 mg/ kg/día de valproato de sodio, quienes tuvieron un seguimiento mínimo de 6 meses. La frecuencia de cefalea se

redujo en más de la mitad en el 83% de los que recibieron propranolol y en el 63% de los receptores de valproato de sodio ( $p > 0,05$ ); la reducción general de la frecuencia basal de cefaleas por mes fue mejor en el grupo A ( $p = 0,044$ ). Se documentó una reducción de la severidad de la cefalea en el 64% de los pacientes del grupo A y en el 56% del grupo B. No se observó efectos adversos graves, siendo bien tolerados por los pacientes. (16).

Apostol et al. estudiaron la eficacia, tolerabilidad y seguridad de 3 dosificaciones diferentes de divalproato sódico de liberación prolongada (250 mg, 500 mg y 1000 mg una vez al día) en 305 adolescentes de entre 12 y 17 años durante 12 semanas en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Los autores no encontraron diferencias significativas en la media de reducción del número de días con migraña o en la calidad de vida concluyendo que el divalproato de sodio de liberación prolongada no es eficaz como tratamiento profiláctico, pero generalmente fue bien tolerado por los adolescentes (17).

Freitag et al. investigaron el nivel de eficacia y seguridad del divalproato sódico de liberación prolongada para el tratamiento de la migraña en un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, de grupos paralelos asignados para recibir divalproato sódico de liberación prolongada o placebo correspondiente una vez al día durante 12 semanas. Las reducciones con divalproato sódico de liberación prolongada fueron significativamente mayores que con placebo a las 4 semanas del período de tratamiento. No se observó diferencias significativas entre los grupos de tratamiento en la incidencia de eventos adversos; el 8% de los sujetos tratados con divalproato sódico de liberación prolongada y el 9% de los tratados con placebo suspendieron el tratamiento por la aparición de eventos adversos. Los autores concluyeron que el divalproato sódico de liberación prolongada constituye un tratamiento eficaz y seguro para la profilaxis de la migraña (18).

Kaniecki realizó una investigación con el objetivo de comparar la efectividad del divalproato de sodio con el propranolol en la profilaxis de la migraña sin aura. El

autor realizó un ensayo clínico aleatorizado, en el que participaron 37 pacientes (30 mujeres y 7 hombres) de los cuales 32 completaron el estudio. Se observó que la frecuencia de migraña se redujo en el 19% de los pacientes tratados con placebo, 66% de los tratados con divalproato y el 63% de los tratados con propranolol. Cuando los resultados se limitaron al tercer mes de cada fase de tratamiento, el 75% de los pacientes que recibieron divalproato y el 78% de los que recibieron propranolol tuvieron una reducción en la frecuencia de la cefalea. La investigación no encontró diferencias significativas entre el divalproato y el propranolol para la profilaxis de la migraña sin aura (19).

Jensen et al. realizaron un ensayo clínico, cruzado triple ciego con el objetivo de evaluar la efectividad profiláctica del valproato de sodio en la migraña sin aura. Participaron 43 pacientes de los cuales completaron el tratamiento 34. El número de días con migraña fue de 3.5 por 4 semanas durante el tratamiento con valproato de sodio y 6.1 durante el placebo ( $p = 0.002$ ). La severidad y la duración de las crisis de migraña no se vieron afectados por el valproato de sodio en comparación con placebo. La mitad de los pacientes respondieron al tratamiento observándose reducción de su frecuencia inicial de migraña al 50% o menos durante el tratamiento con valproato sódico en comparación con el 18% durante el placebo. No hubo efectos secundarios graves que requieran la retirada de los pacientes del estudio. Los autores concluyeron que el valproato de sodio es un medicamento profiláctico efectivo y bien tolerado para la migraña sin aura (20).

Hering et al. evaluaron la eficacia del valproato de sodio (Depalept) versus placebo en el tratamiento de migraña en un estudio aleatorio, doble ciego, cruzado. Participaron del estudio un total de 29 pacientes los cuales fueron asignados aleatoriamente a dos grupos de investigación, a cada uno de los cuales se les administró alternativamente 400 mg de valproato de sodio dos veces al día o placebo por dos meses y luego se cruzaron durante dos meses más. Los resultados muestran que en el 86.2% de los pacientes el valproato de sodio fue efectivo para prevenir la migraña o reducir la frecuencia, severidad y duración de los ataques. Si

bien es cierto que el estudio no fue realizado en niños ni adolescentes, el valproato de sodio fue bien tolerado y demostró ser un tratamiento efectivo en el tratamiento de la migraña (21).

Kim et al. investigaron a través de un estudio retrospectivo la efectividad y la tolerabilidad de topiramato y flunarizina para la profilaxis de la migraña en niños. Se incluyó en la investigación a los niños que presentaron diagnóstico de migraña los cuales recibieron terapia profiláctica. Se revisó las historias clínicas de los pacientes incluyéndose a los que completaron 3 meses de tratamiento. El principal criterio de efectividad fue el número total de días/mes con cefalea. Se consideró que los niños que presentaban una reducción mayor de la mitad de la cefalea eran respondedores al tratamiento. Se encontró que la tasa de respuesta fue de 80% (89/111 pacientes) para flunarizina y 81% (122/150 pacientes) para topiramato. La tasa de eventos adversos fue del 6% para flunarizina y del 10% para topiramato. Las tasas de respuesta y de eventos adversos no fueron significativamente diferentes entre flunarizina y topiramato (22).

Visudtibhan et al. analizaron la efectividad de la flunarizina para la prevención de la migraña en 21 niños de entre 7 y 15 años atendidos en el Departamento de Pediatría del Hospital Ramathibodi de Tailandia en 1999. Se administró flunarizina a dosis de 5 mg/día en aquellos que nunca la habían recibido o a 10 mg/día en aquellos que tomaron este medicamento antes de un año. La evaluación duración, intensidad y frecuencia de las crisis de cefalea, se realizó cada 2 semanas durante 6 meses. Se observó mejoría en 14 pacientes (66%), incluidos 13 de 14 pacientes que recibieron 5 mg/día y 1 de 7 pacientes que recibieron 10 mg/día. Nueve pacientes (42%) tuvieron una reducción mayor a la mitad de la frecuencia de migraña y 3 de ellos tuvieron una duración más corta o una intensidad menor del ataque. Los autores concluyeron que la flunarizina constituye uno de los medicamentos eficaces para la profilaxis de la migraña en niños (23).

Sorge et al. evaluaron la eficacia de flunarizina versus placebo en un ensayo clínico aleatorizado realizado en 48 niños (5 mg/día durante 12 semanas en el grupo de estudio). Se observó que la flunarizina produjo una reducción estadísticamente significativa de la frecuencia de la migraña, sin embargo, no redujo la duración. El número necesario a tratar para conseguir una reducción de al menos la mitad de la frecuencia y duración de los episodios de migraña fue de 1,75. La frecuencia de los efectos adversos no difirió significativamente en los grupos que recibieron flunarizina y placebo, siendo los más frecuentes: somnolencia, trastornos gastrointestinales, aumento de peso y cansancio. Los autores concluyeron que la flunarizina es eficaz en el tratamiento profiláctico de la migraña en niños y tiene una baja incidencia de efectos adversos los cuales suelen ser leves (24).

Sorge et al. realizaron un segundo estudio con el objetivo de estudiar la eficacia de la flunarizina en la profilaxis de la migraña infantil. Los autores realizaron un ensayo clínico cruzado, doble ciego, controlado con placebo en el que participaron 70 niños, 35 formaron parte del grupo A y 35 del grupo B. Después de un período de 4 semanas sin recibir medicamentos se administró tratamiento profiláctico con flunarizina a dosis de 5 mg/día (Grupo A) o placebo (Grupo B) por 12 semanas; luego de un período de 4 semanas de “limpieza” sin medicamentos, se intercambiaron los tratamientos en ambos grupos de investigación por otras 12 semanas. Se observó mejoría en la frecuencia y duración de la migraña luego de dos y tres meses de tratamiento con flunarizina. Los principales efectos adversos reportados para la flunarizina fueron la sedación y la ganancia de peso los cuales fueron considerados como aceptables (25).

Un metanálisis realizado por Víctor et al. (*Cochrane Systematic Reviews*) con el objetivo de estudiar la evidencia de los ensayos clínicos controlados acerca de la eficacia y tolerabilidad de los medicamentos utilizados en la prevención de la migraña pediátrica a partir de 38 estudios seleccionados encontró que el propranolol y la flunarizina eran los únicos tratamientos que habían mostrado ser eficaces; por otro lado, nimodipino, timolol, papaverina, pizotifen, trazodona, L-5HTP, metoclopramida y

domperidona no mostraron reducir los ataques de migraña. Dicho estudio tuvo la limitación de que la calidad de la evidencia disponible para el uso de la profilaxis farmacológica en la migraña pediátrica fue inadecuada. Los estudios fueron generalmente pequeños, por lo que, para muchos medicamentos, a pesar de no haberse encontrado evidencia de eficacia, no podía concluirse de forma categórica de que no tenían "ningún efecto" (26).

Una revisión sistemática publicada por la Academia Americana de Neurología en 2004 concluyó que la flunarizina era probablemente efectiva para la terapia preventiva de migraña y podía ser considerada para este propósito (Nivel B) (27).

Entre las bases teóricas tenemos que la migraña es una entidad de alta prevalencia en niños en edades escolares y adolescentes. Afecta seriamente la calidad de vida de aquellos que la padecen y en un alto porcentaje se prolonga a la edad adulta. Su diagnóstico constituye un desafío particular, las manifestaciones clínicas varían ampliamente durante la niñez ya que este trastorno puede expresarse de manera diversa o incompleta (12).

Wöber-Bingöl realizó una revisión de la literatura disponible y encontró que la prevalencia estimada de migraña fue del 9.1%. La prevalencia promedio fue del 10.5% en el sexo femenino y de 7.6% en el sexo masculino (28).

Diversos estudios epidemiológicos han encontrado que la prevalencia de cefalea se incrementa progresivamente en la niñez y tiene un pico de incidencia en la adolescencia. Dependiendo de los criterios diagnósticos usados, se incrementa desde 3% en los años preescolares, hasta 4 a 11% por los años de educación primaria, y luego 8 a 23% durante los años de secundaria. Antes de la pubertad, los varones tienen más cefalea que las mujeres, pero después se presenta con mayor frecuencia en mujeres. Su incidencia tiene un pico más precoz en varones que en mujeres observándose que el promedio de inicio es de 7 años para varones y 11 para niñas (9, 29, 30).

Respecto a su fisiopatología, la teoría vascular sugiere que la hipoxia cerebral relacionada con la vasoconstricción de los vasos intracraneales sería la causa del déficit neurológico que provoca el aura migrañosa. La hiperemia reactiva y la vasodilatación de las arterias intracraneales subsiguiente provocarían una estimulación de las terminaciones nerviosas nociceptivas causantes del dolor (31).

La teoría neurogénica surge del concepto de la “depresión cortical propagada de Leão”, que propugna la existencia de un fenómeno bioeléctrico con trayectoria occipitofrontal y velocidad aproximada de 2 mm/min que condiciona una depresión de la actividad cortical cerebral en respuesta a ciertos estímulos aplicados a la corteza cerebral. La medición dinámica del flujo sanguíneo cerebral y del metabolismo energético durante episodios migrañosos ha permitido una síntesis de ambas teorías y su aceptación como un trastorno hereditario del sistema trigémino vascular (18,25).

Con respecto al diagnóstico, la Clasificación Internacional de las Cefaleas de la Sociedad Internacional de Cefaleas, se utiliza ampliamente en la práctica clínica cotidiana como en los estudios epidemiológicos y los ensayos clínicos. Los criterios diagnósticos establecidos en la clasificación de 1988, con una terminología uniforme, categorías básicas y algoritmos operacionales, son un estándar aceptado para el diagnóstico de las cefaleas. En la segunda edición del 2004, se incluyeron algunos cambios que incluyeron la reestructuración de los criterios para migraña, la inclusión de nuevas subclasificaciones, así como la adición de varios tipos de cefaleas primarias que no habían sido clasificadas previamente (12).

Una vez que se ha establecido el diagnóstico de migraña debe desarrollarse un plan de tratamiento. Es importante educar al paciente y la familia acerca de la posibilidad de intervenir sobre diversas condiciones desencadenantes como sobrepeso, obesidad, alimentos, consumo habitual de alcohol o cafeína, situación familiar disfuncional, el bajo nivel de actividad física, el abuso físico o emocional, bullying, etc. El próximo paso consiste en determinar el grado de discapacidad que genera

dicha condición, ya que la valoración del impacto en la calidad de vida puede guiar las decisiones terapéuticas en una forma apropiada (32).

Los objetivos fundamentales del tratamiento de la migraña a largo plazo son reducir la frecuencia, severidad, duración y discapacidad asociada a cefalea, disminuir la dependencia de fármacos pobremente tolerados, inefectivos o farmacoterapia aguda innecesaria, mejorar de la calidad de vida de los pacientes, evitar el escalonamiento en la medicación para el manejo agudo de cefalea, educar y capacitar al paciente para controlar su enfermedad y mitigar el estrés y otros síntomas psicológicos asociados a la cefalea.

Para lograr esos objetivos el régimen de tratamiento debe considerar un balance entre las estrategias bioconductuales y el tratamiento farmacológico. Las estrategias bioconductuales incluyen el manejo de estrés, higiene del sueño, ejercicio, y modificaciones de la dieta; sin embargo, dichas intervenciones no cuentan con suficiente evidencia. Los tratamientos agudos representan la principal línea en la migraña. Se debe ofrecer varias alternativas de tratamiento al paciente para que éste compruebe cuál de estas resulta más efectiva (12,33).

Para el tratamiento agudo los estudios sugieren el uso de ibuprofeno, acetaminofén, y triptanes seleccionados, que han mostrado seguridad y eficacia en estudios controlado. Sin embargo, los triptanes no han sido aprobados por la FDA para su empleo en niños y adolescentes, aun cuando múltiples estudios han demostrado su seguridad en niños (33,34).

En cuanto al tratamiento preventivo, diversos grupos farmacológicos han sido considerados en la profilaxis de migraña. La Asociación Americana de Neurología considera que los siguientes siete contextos clínicos justifican el uso de una terapia profiláctica: migrañas recurrentes que por su intensidad interfieren significativamente con la actividad diaria a pesar del tratamiento agudo, gran frecuencia de migrañas, contraindicación, sobreutilización o inadecuado control del dolor, efectos secundarios

de la medicación en fase aguda, costo de la terapia aguda y preventiva, preferencia de cada paciente o aparición de variantes clínicas poco frecuentes. La mayoría de investigaciones que evalúan tratamientos preventivos requieren una frecuencia de al menos 3-4 episodios al mes. La identificación de condiciones de comorbilidad (depresión, obesidad) es útil para decidir la elección de un determinado fármaco (11, 27, 36, 37).

En términos generales, todas las medicaciones profilácticas disponibles tienen la capacidad de disminuir la frecuencia de los episodios migrañosos en al menos el 50 por ciento. La elección de la medicación debe ser individualizada y será determinada por el balance entre el riesgo y el beneficio para el paciente en cuanto a los efectos adversos y la eficacia clínica. A pesar de ello, los metanálisis, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos no han demostrado eficacia superior de un medicamento sobre otro. Todos los medicamentos profilácticos deben iniciarse con la mínima dosis e incrementarse progresivamente en un periodo de dos a tres semanas hasta obtener una dosis adecuada y hacer un ajuste posterior según la respuesta clínica de los pacientes. Antes de considerar que un medicamento profiláctico es ineficaz es mejor utilizarlo a la dosis adecuada para cada paciente por un periodo mínimo de dos meses (38).

El uso de medicación profiláctica debe ser limitado para pacientes cuyas cefaleas ocurren con frecuencia o severidad suficiente que requiera un programa de tratamiento diario. La mayoría de estudios clínicos requieren un mínimo de tres cefaleas por mes para justificar un agente farmacológico diario, previa valoración de la discapacidad funcional. Cuando el tratamiento preventivo es iniciado, se debe orientar al paciente que debe esperar el tiempo suficiente para que los efectos benéficos sean apreciados. Generalmente es necesario un curso de 8 a 12 semanas antes de que el éxito o falla puedan ser determinados. Una opción en niños es usar un curso corto de 6 a 8 semanas seguido de un retiro progresivo de la medicina (1, 2,12).

Para el tratamiento preventivo de migraña, la flunarizina, ha demostrado datos reproducibles de eficacia clínica; sin embargo, existen datos alentadores que consideran otros medicamentos, tales como divalproato de sodio, topiramato y levetiracetam, además de ciproheptadina y amitriptilina. Actúa mediante el bloqueo de canales del calcio en el interior de la neurona y la liberación de serotonina por su afinidad sobre receptores serotoninérgicos 1 y 2 (12, 39).

La eficacia de los antiepilépticos podría relacionarse con la inhibición de la fase neuronal de activación y depresión cortical propagada. El ácido valproico, lamotrigina, gabapentina o topiramato, pueden ser eficaces a dosis más bajas que las que se utilizan como antiepilépticos. Los mejores resultados parecen haberse obtenido con el ácido valproico (inicio con 10 mg/kg; máximo 125 mg/2 dosis y dosis máxima 15-20 mg/kg/2 dosis) y el topiramato (15 mg inicial; máximo 100 mg/2 dosis y dosis máxima 2-3 mg/kg/2 dosis) (35, 36, 40, 41).

El objetivo principal de la presente tesis fue evaluar la efectividad y seguridad del valproato de sodio y la flunarizina en la reducción de cefalea migrañosa en la población pediátrica de 6 a 14 años del Hospital María Auxiliadora en el periodo de junio a noviembre 2014.

Los objetivos específicos fueron establecer la efectividad de la flunarizina y el valproato de sodio en la reducción de la frecuencia y severidad de la cefalea migrañosa en dicho grupo, señalar cuál de los medicamentos, flunarizina o valproato de sodio, fue más efectivo y precisar cuál de los dos produce más efectos secundarios.

## **II. METODOLOGÍA**

### **2.1 Tipos y diseño**

La investigación se realizó con un enfoque cuantitativo. El diseño corresponde a un estudio de cohortes de carácter retrospectivo con dos cohortes en las que se evaluó la efectividad, la cohorte de niños y adolescentes que recibieron valproato de sodio y la cohorte que recibió flunarizina.

Según la intervención del investigador, el estudio es de tipo observacional dado que el investigador no controla las variables del estudio sino observa los resultados de tratamientos realizados en un tiempo pasado.

Según el alcance, el estudio es de tipo analítico dado que compara los resultados obtenidos en dos grupos de seguimiento (cohortes) en el que se evalúa el resultado de dos tratamientos.

Según el número de mediciones de las variables de estudio, la investigación es de tipo longitudinal ya que realizó una primera medición al iniciar el estudio y luego un seguimiento mensual hasta los tres meses.

### **2.2 Diseño muestral**

#### **Población universo**

Pacientes de 6 a 14 años con migraña.

#### **Población de estudio**

Pacientes de 6 a 14 años con migraña que acudieron a atenderse al consultorio de Neurología pediátrica del Hospital María Auxiliadora durante el 2014.

#### **Tamaño de la muestra**

Se utilizó la fórmula para cálculo de número de sujetos necesarios por grupo en un estudio cuyo objetivo es la comparación de dos muestras del mismo tamaño:

$$n = \frac{[Z_{\alpha} \sqrt{2p(1-p)} + z_{\beta} \sqrt{[p_1(1-p) + p_2(1-p_2)]}]^2}{(p_1 - p_2)^2} = \frac{[1.64 \sqrt{0.483} + 0.84 \sqrt{0.425}]^2}{0.34^2}$$

n= Número de pacientes en cada grupo

Z $\alpha$ =1.64

Z $\beta$ =0.84

P= Media ponderada de las proporciones p1 y p2= 59%

p1=Valor de referencia de la proporción de efectividad que existe en el grupo tratado con flunarizina= 76%

1-p1= 100-76=24%

p2= Valor de referencia de la proporción de efectividad que existe en el grupo tratado con ácido valproico= 42% (39)

1-p2= 100-42=58%

De acuerdo a la fórmula, el número calculado de pacientes para cada grupo de investigación fue de 25.

### **Selección de la muestra**

El tipo de muestreo a realizar es de tipo probabilístico de selección aleatoria simple.

### **Criterios de selección**

### **Criterios de inclusión**

- Pacientes de 6 a 14 años con diagnóstico de migraña con o sin aura según los criterios de la Clasificación Internacional de la Sociedad de Cefalea sobre migraña pediátrica sin aura 2004.

- Pacientes con al menos 5 episodios de cefalea migrañosa al mes y/o episodios que limiten las actividades de la vida diaria (causan ausentismo escolar de tres días por mes) (5).

### **Criterios de exclusión**

- Paciente con comorbilidad psiquiátrica o neurológica (neoplasias cerebrales, epilepsia).
- Pacientes con historia clínica incompleta.

### **2.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos**

Los pacientes pasaron a formar parte de los siguientes grupos de investigación de acuerdo al tratamiento que se indicó en la primera consulta:

Grupo 1: Recibieron Flunarizina 5mg/día si pesaban <25 Kg o 10 mg/d si pesaban >25 Kg.

Grupo 2: Recibieron Valproato de sodio 15-30 mg/kg/d dividido en 1-2 dosis diarias.

Se revisó las historias clínicas de las atenciones ambulatorias realizadas una vez al mes durante tres meses consecutivos, dado que la efectividad clínica puede observarse hasta 8 a 12 semanas luego del inicio de tratamiento. En cada consulta se consignó en la ficha de recolección de datos, la frecuencia, duración e intensidad de los episodios de cefalea del mes anterior, así como los efectos adversos asociados a la medicina indicada si es que los hubo.

La información sobre los pacientes en cuanto a reducción de frecuencia, intensidad y duración fue detallada en indicadores porcentuales: <25%, 26-50%, 51-75%, 76-100% en forma mensual.

La información obtenida pasó a formar parte de una base de datos informática con fines de control de calidad y análisis estadístico. Para el presente estudio se diseñó una ficha de recolección de datos la cual permitió recoger las siguientes variables:

- Datos personales: Nombre, sexo, edad, datos del padre o apoderado, número telefónico.
- Antecedentes sobre el tiempo de diagnóstico de migraña y medicamentos recibidos previamente.
- Medicación recibida para el tratamiento profiláctico de migraña.
- Cuadro de seguimiento del paciente donde se consignó los datos de efectividad (frecuencia, duración e intensidad de cefalea, porcentaje de reducción con respecto a los datos basales) y seguridad (aparición de efectos secundarios) en forma mensual.

La ficha de recolección de datos fue validada mediante apreciación de juicio de expertos y será sometida a una prueba piloto.

#### **2.4 Procesamiento y análisis de datos**

Los datos obtenidos fueron procesados con el programa estadístico SPSS versión 23 para Windows. Se realizó estadística descriptiva basada en la obtención de frecuencias, porcentajes, medidas de tendencia central y de dispersión.

Para el análisis estadístico bivariado se empleó la prueba Chi cuadrado de Pearson y el Test Exacto de Fisher, se obtuvo el riesgo relativo e intervalos de confianza respectivos. Los cálculos fueron realizados con un nivel de confianza del 95%.

#### **2.5 Aspectos éticos**

El presente estudio cumplió con los principios éticos considerados en la Declaración de Helsinki. Se trata de un estudio de cohortes retrospectivo de comparación de dos fármacos que se usan regularmente en la práctica clínica pediátrica en los centros hospitalarios de diferentes países a nivel mundial.

La información obtenida beneficiará a los pacientes debido a que contribuirá a un mejor manejo farmacológico para la prevención de la migraña basada en los resultados de niños y adolescentes de nuestro país que han recibido tanto valproato de sodio como flunarizina en condiciones ordinarias de uso. Debido a

que el estudio es de tipo retrospectivo no implica riesgos a la salud de los pacientes.

Asimismo, se respetó los criterios de ética del Colegio Médico del Perú y de la Universidad de San Martín de Porres. En el desarrollo de la investigación se protegió la confidencialidad de la información obtenida en la recolección de datos la cual ha sido usada sólo para propósitos del presente estudio.

### III. RESULTADOS

**Tabla 1.** Características generales de ambos grupos de investigación

Variable	Grupo valproato	%	Grupo flunarizina	%	Valor P *
Sexo					
Masculino	15	57.7	13	54.2	0,513
Femenino	11	42.3	11	45.8	
Grupo de edad					
De 6 a 9 años	21	80.8	18	75	0,440
De 10 a 14 años	5	19.2	6	25	

\*Prueba Chi cuadrado de Pearson

Participaron del estudio 50 pacientes entre los 6 y 14 años de edad de los cuales 26 (52%) recibieron valproato de sodio y 24 (48%) flunarizina. El 56% de los casos correspondieron al sexo masculino y el 44% restante al femenino, el grupo de edad más frecuente en la investigación fue el situado entre los 6 y 9 años de edad (78%). Al compararse las características generales de ambos grupos de investigación (Valproato de sodio versus flunarizina) no se encontró diferencia estadísticamente significativa con la prueba Chi cuadrado lo cual se muestra en la tabla 1.

**Tabla 2.** Porcentaje de reducción de la frecuencia de la cefalea del grupo tratado con valproato de sodio

Porcentaje de Reducción	Primer mes	Segundo mes	Tercer mes
Menor del 25% (Malo)	12 (46.2%)	5 (19.2%)	3 (11.5%)
Entre el 25 y 49% (Aceptable)	8 (30. %)	10 (38.5%)	4 (15.4%)
Entre el 50 y 74% (Bueno)	5 (19.2%)	6 (23.1%)	5 (19.2%)
Mayor o igual a 75% (Excelente)	1 (3.8%)	5 (19.2%)	14 (53.8%)

Para los 26 pacientes que recibieron valproato de sodio, se observó una respuesta limitada en el primer mes de tratamiento, una mejoría importante en el segundo y una respuesta contundente en el tercero donde más de la mitad de los pacientes tuvieron una reducción de la frecuencia de la cefalea mayor o igual a 75% (Tabla 2).

**Tabla 3.** Porcentaje de reducción de la frecuencia de la cefalea del grupo tratado con flunarizina

<b>Porcentaje de Reducción</b>	<b>Primer mes</b>	<b>Segundo mes</b>	<b>Tercer mes</b>
Menor del 25% (Malo)	4 (16.7%)	1 (4.2%)	0 (0%)
Entre el 25 y 49% (Aceptable)	14 (58.3%)	12 (50%)	4 (16.7%)
Entre el 50 y 74% (Bueno)	4 (16.7%)	2 (8.3%)	2 (8.3%)
Mayor o igual a 75% (Excelente)	2 (8.3%)	9 (37.5%)	18 (75%)

Los resultados observados para los 24 pacientes tratados con flunarizina fueron similares a los observados con el valproato de sodio. Así, la respuesta fue similar en el primer mes, ligeramente mejor que el valproato en el segundo y mejor en el tercero en donde tres de cada cuatro pacientes tuvieron una reducción de la frecuencia de la cefalea mayor o igual a 75% (Tabla 3).

**Tabla 4.** Análisis estadístico de la efectividad de la flunarizina y el valproato de sodio para la reducción en al menos el 50% de la frecuencia de la cefalea

<b>Mes de tratamiento</b>	<b>Valor p*</b>	<b>Riesgo relativo</b>	<b>Intervalo de confianza al 95%</b>
Primer mes	0,874	0,975	0,713 – 1,333
Segundo mes	0,802	0,939	0,573 – 1,538
Tercer mes	0,382	0,619	0,207 – 1,852

\* Prueba Chi cuadrado de Pearson

Al compararse la efectividad del valproato de sodio con la flunarizina para reducir al menos en 50% la frecuencia de la cefalea migrañosa no se encontró diferencia estadísticamente significativa con la prueba Chi cuadrado lo que se confirma también al evaluarse los intervalos de confianza del riesgo relativo (Tabla 4).

**Tabla 5.** Porcentaje de reducción de la intensidad de la cefalea del grupo tratado con valproato de sodio

<b>Porcentaje de Reducción</b>	<b>Primer mes</b>	<b>Segundo mes</b>	<b>Tercer mes</b>
Menor del 25% (Malo)	16 (61.5%)	8 (30.8%)	2 (7.7%)
Entre el 25 y 49% (Aceptable)	7 (26.9%)	12 (46.2%)	14 (53.8%)
Entre el 50 y 74% (Bueno)	3 (11.5%)	6 (23.1%)	7 (26.9%)
Mayor o igual a 75% (Excelente)	0 (0%)	0 (0%)	3 (11.5%)

Con relación a la reducción de la intensidad del dolor el valproato de sodio mostró mejora en el tiempo, aunque esta fue menor a lo observado para la reducción de la frecuencia de la cefalea. Así, la mejoría no fue relevante durante el primer mes, pero fue mejorando lentamente durante el segundo y tercer mes de tratamiento (Tabla 5).

**Tabla 6.** Porcentaje de reducción de la intensidad de la cefalea del grupo tratado con flunarizina

<b>Porcentaje de Reducción</b>	<b>Primer mes</b>	<b>Segundo mes</b>	<b>Tercer mes</b>
Menor del 25% (Malo)	11 (45.8%)	6 (25%)	3 (12.5%)
Entre el 25 y 49% (Aceptable)	13 (54.2%)	9 (37.5%)	7 (29.2%)
Entre el 50 y 74% (Bueno)	0 (0%)	9 (37.5%)	11 (45.8%)
Mayor o igual a 75% (Excelente)	0 (0%)	0 (0%)	3 (12.5%)

Para el caso de la flunarizina se observó un comportamiento similar al observado con el valproato de sodio con una mejoría poco significativa en el primer y luego una mejora durante el segundo y tercer mes de tratamiento. Asimismo, al tercer

mes de tratamiento los resultados son levemente superiores a los observados con el valproato de sodio (Tabla 6).

**Tabla 7.** Análisis estadístico de la efectividad de la flunarizina y el valproato de sodio para la reducción en al menos el 50% de la intensidad de la cefalea

<b>Mes de tratamiento</b>	<b>Valor p</b>	<b>Riesgo relativo</b>	<b>Intervalo de confianza al 95%</b>
Primer mes	0,086 *	NC	NC
Segundo mes	0,266 **	0,813	0,559 – 1,182
Tercer mes	0,160 **	0,677	0,386 – 1,188

NC: No calculable

\* Test exacto de Fisher

\*\* Prueba Chi cuadrado de Pearson

Al compararse la efectividad de la flunarizina con el valproato de sodio para reducir al menos en 50% la intensidad de la cefalea migrañosa no se encontró diferencia estadísticamente significativa lo que se confirma también al evaluarse los intervalos de confianza del riesgo relativo en el segundo y tercer mes de tratamiento (Tabla 7).

**Tabla 8.** Porcentaje de reducción de la duración de la cefalea del grupo tratado con valproato de sodio

<b>Porcentaje de Reducción</b>	<b>Primer mes</b>	<b>Segundo mes</b>	<b>Tercer mes</b>
Menor del 25% (Malo)	16 (61.5%)	10 (38.5%)	6 (23.1%)
Entre el 25 y 49% (Aceptable)	9 (34.6%)	9 (34.6%)	8 (30.8%)
Entre el 50 y 74% (Bueno)	1 (3.8%)	7 (26.9%)	8 (30.8%)
Mayor o igual a 75% (Excelente)	0 (0%)	0 (0%)	4 (15.3%)

Con relación a la reducción de la duración del dolor el valproato de sodio mostró mejora en el tiempo, aunque esta fue menor a lo observado para la reducción de la frecuencia de la cefalea. Así, la mejoría no fue relevante durante el primer mes,

pero fue mejorando lentamente durante el segundo y tercer mes de tratamiento (Tabla 8).

**Tabla 9.** Porcentaje de reducción de la duración de la cefalea del grupo tratado con flunarizina

<b>Porcentaje de Reducción</b>	<b>Primer mes</b>	<b>Segundo mes</b>	<b>Tercer mes</b>
Menor del 25% (Malo)	8 (33.3%)	7 (29.2%)	5 (20.8%)
Entre el 25 y 49% (Aceptable)	12 (50%)	12 (50%)	9 (37.5%)
Entre el 50 y 74% (Bueno)	3 (12.5%)	2 (8.3%)	5 (20.8%)
Mayor o igual a 75% (Excelente)	1 (4.2%)	3 (12.5%)	5 (20.8%)

Para el caso de la flunarizina se observó un comportamiento similar al observado con el valproato de sodio en relación a la reducción de la duración de dolor con una mejoría poco relevante en el primer mes, y con una leve mejora durante el segundo y tercer mes de tratamiento (Tabla 9).

**Tabla 10.** Análisis estadístico de la efectividad de la flunarizina y el valproato de sodio para la reducción en al menos el 50% de la duración de la cefalea

<b>Mes de tratamiento</b>	<b>Valor p</b>	<b>Riesgo relativo</b>	<b>Intervalo de confianza al 95%</b>
Primer mes	0,150 *	0,867	0,713 – 1,053
Segundo mes	0,614 **	1,083	0,794 – 1,478
Tercer mes	0,817 **	0,948	0,602 – 1,494

\* Test exacto de Fisher

\*\* Prueba Chi cuadrado de Pearson

Al compararse la efectividad de la flunarizina con el valproato de sodio para reducir al menos en 50% la duración de la cefalea migrañosa no se encontró diferencia estadísticamente significativa lo que se confirma también al evaluarse los intervalos de confianza del riesgo relativo en el segundo y tercer mes de tratamiento (Tabla 10).

**Tabla 11.** Efectos adversos en pacientes tratados con flunarizina y valproato de sodio

<b>Efecto Adverso</b>	<b>Valproato (n=26)</b>	<b>%</b>	<b>Flunarizina (n=24)</b>	<b>%</b>
Mareo	2	7.7	2	8.3
Irritación gástrica	4	15.4	0	0
Somnolencia	1	3.8	2	8.3
Tremor	1	3.8	0	0

Tanto el valproato de sodio como la flunarizina fueron bien tolerados por los pacientes. El 30.8% de los pacientes tratados con valproato de sodio presentaron efectos adversos en comparación con el 16.6% de los pacientes tratados con flunarizina al tercer mes de tratamiento, para lo cual no existió diferencia estadística significativa (Prueba Chi cuadrado de Pearson,  $p=0,243$ ). En todos los casos, los efectos adversos fueron leves como se muestra en la tabla 11.

#### IV. DISCUSIÓN

La migraña constituye una enfermedad de la infancia y adolescencia altamente discapacitante que se observa con frecuencia en los consultorios externos de Neurología Pediátrica. Esto amerita disponer de resultados de investigaciones que evalúen los resultados en condiciones habituales de uso (efectividad) de los principales medicamentos empleados para su manejo en pacientes peruanos para la reducción de la frecuencia, duración e intensidad de la cefalea, así como de la frecuencia de los efectos adversos de dichos medicamentos.

Al inicio de la presente tesis se formó dos grupos de investigación para comparar la efectividad del valproato de sodio con la de la flunarizina observándose que los pacientes de ambos grupos tenían características similares al no existir diferencia estadísticamente significativa en la distribución por sexo y grupo de edad (Tabla 1).

El principal parámetro de efectividad evaluado fue la reducción de la frecuencia de la migraña con ambos medicamentos observándose que la mitad de los pacientes tratados con valproato de sodio tuvieron un resultado excelente con una reducción de más de la mitad de la frecuencia a los tres meses (Tabla 2) frente a los aún mejores resultados obtenidos con la flunarizina que tuvo excelentes resultados en las tres cuartas partes de los pacientes (Tabla 3) aunque en el global ambos tuvieron similar efectividad (Tabla 4).

Los resultados obtenidos en la reducción de la frecuencia de la migraña para el valproato de sodio son similares a los encontrados por Bidabadi y Mashouf quienes compararon la eficacia y la tolerabilidad del propranolol y el valproato de sodio en la prevención de la migraña sin aura en población pediátrica de 5 a 15 años. Bidabadi y Mashouf hallaron que la frecuencia basal de la cefalea se redujo en más de la mitad en el 63% de los pacientes que recibieron tratamiento con valproato de sodio. Los datos recabados en relación al valproato de sodio también son similares a los reportados en pacientes adultos por Jensen, así como por Hering y Kuritzky; particularmente con los presentados por Jensen que encontró

que la frecuencia de la cefalea migrañosa se redujo en la mitad de los pacientes (16, 20, 21).

Con respecto a la flunarizina, los resultados concuerdan con los obtenidos por Kim quien realizó un estudio retrospectivo que comparó la efectividad y la tolerabilidad del topiramato y la flunarizina para la profilaxis de la migraña pediátrica. En dicho estudio el 80% de pacientes tratados con flunarizina redujo en al menos la mitad de la frecuencia la cefalea migrañosa. Los resultados concuerdan también con los reportados por Visudtibhan que evaluó la efectividad de la flunarizina para la profilaxis de la migraña en niños de entre 7 y 15 años atendidos en el Departamento de Pediatría del Hospital Ramathibodi encontrando que el 42% de niños tuvieron una reducción de más la mitad de la frecuencia. Resultados similares fueron obtenidos por Sorge que encontró reducción de la frecuencia a los 2 y 3 meses de tratamiento con flunarizina (22-25).

Al analizarse como segundo parámetro de efectividad la reducción de la intensidad de la migraña con ambos medicamentos se observó que la mitad de los pacientes tratados con valproato de sodio tuvieron sólo un resultado aceptable con una reducción de más del 50% de la intensidad a los tres meses (Tabla 5) en comparación con la flunarizina que tuvo buenos resultados en cerca de la mitad de los pacientes (Tabla 6) aunque en el global ambos tuvieron similar efectividad (Tabla 7).

Los datos encontrados en la presente tesis respecto del valproato de sodio son similares a los obtenidos por Unalp quien documentó una reducción de la intensidad de los episodios de migraña en 20 pacientes pediátricos como parte de un estudio de cohortes retrospectivo. También son similares a los encontrados por Bidabadi y Mashouf quienes reportaron una reducción de como mínimo un grado de la intensidad de la cefalea en el 56% de pacientes pediátricos tratados (16,44).

Los resultados conseguidos sobre la flunarizina concuerdan con los reportados por Visudtibhan quien encontró que el 14.3% de niños que recibieron flunarizina tuvieron una reducción de más del 50% de la intensidad de la migraña. Datos similares fueron obtenidos también por Sorge que encontró mejoría de la duración de la migraña a los 2 y 3 meses de tratamiento con flunarizina (23, 24, 25).

Al analizarse como tercer parámetro de efectividad la reducción de la duración de la migraña con ambos medicamentos se observó que más de la mitad de los pacientes tratados con valproato de sodio (Tabla 8) y flunarizina (Tabla 9) tuvieron un resultado aceptable o bueno con una reducción de más del 50% de la duración a los tres meses, consiguiéndose efectividad similar con ambos tratamientos (Tabla 10).

Los datos recabados sobre el valproato de sodio concuerdan con los obtenidos por Unalp quien documentó una reducción promedio de la duración de los episodios de migraña del 80%. Para el caso de la flunarizina, los resultados obtenidos son superiores a los reportados por Visudtibhan (23), quien encontró que solo el 14.3% de los pacientes con tratamiento profiláctico tuvieron una duración más corta lo cual podría explicarse por diferencias entre ambos estudios en las edades de los pacientes, diseño de investigación y diferencias en las dosis iniciales de flunarizina.

Los resultados de la presente investigación discrepan de los obtenidos por El-Chammas quien encontró en el único análisis comparativo realizado indirectamente a partir de un metanálisis que los únicos medicamentos con algún grado de efectividad para el tratamiento profiláctico de la migraña pediátrica fueron el topiramato y la trazodona. La discrepancia con los resultados de El-Chammas puede explicarse por el número pequeño de ensayos clínicos que cumplieron con los criterios de selección, el número pequeño de pacientes en los ensayos clínicos, los cambios en el tiempo de las definiciones de migraña y los pocos ensayos que compararon directamente dos o más medicamentos, en la mayoría de ensayos clínicos el efecto de los medicamentos fue comparado con placebo los cuales podrían haber influido en estos resultados. Cabe resaltar que la revisión bibliográfica realizada no ha identificado estudios que comparen directamente la eficacia o la efectividad clínica del valproato de sodio con la flunarizina para el tratamiento profiláctico de la migraña pediátrica (45).

La frecuencia de efectos adversos encontrados para la flunarizina y el valproato de sodio fue de 16.7% y 30.8% respectivamente, los cuales fueron leves en todos los casos (Tabla 11). Estos resultados se encuentran dentro del rango descrito

por los estudios internacionales para el valproato de sodio (0%-35%) y levemente por encima del rango reportado para la flunarizina (0-15%). Cabe resaltar que el número de ensayos clínicos y/o estudios retrospectivos existentes que evalúen la eficacia y seguridad tanto de la flunarizina como del valproato de sodio es aún escaso por lo que los rangos de frecuencia de los efectos adversos pueden cambiar dependiendo de las características individuales de los pacientes estudiados (Genética, raza, etc). Los efectos adversos descritos para ambos medicamentos también se encuentran dentro de lo reportado por los estudios existentes (16,20-25).

La principal limitación para la presente investigación fue el número de casos de cefalea migrañosa que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. A pesar de esto, el número ha sido suficiente para el análisis estadístico y para la obtención de conclusiones válidas. El hecho de no identificarse variables confusoras influyó que no se requiriera mayor número de casos para la realización de análisis multivariado.

Si bien es cierto que no es posible realizar una inferencia estadística directa de los resultados de la presente investigación a la totalidad de pacientes pediátricos con tratamiento profiláctico de la migraña (Validez externa), los resultados son válidos para el Hospital María Auxiliadora, así como para otros establecimientos con condiciones similares que atiendan casos de migraña en niños y adolescentes (Validez interna).

## CONCLUSIONES

La flunarizina y el valproato de sodio tienen similar efectividad en la reducción de cefalea migrañosa en la población pediátrica de 6 a 14 años del Hospital María Auxiliadora con una diferencia no significativa a favor de la flunarizina.

La flunarizina fue efectiva en la reducción de la frecuencia de la cefalea migrañosa y en menor medida en la reducción de la intensidad y la duración de la cefalea en pacientes de 6 a 14 años del Hospital María Auxiliadora durante el 2014.

El valproato de sodio fue efectivo en la reducción de la frecuencia y en menor medida en la reducción de la duración y la intensidad de la cefalea migrañosa en pacientes de 6 a 14 años del Hospital María Auxiliadora durante el 2014.

El valproato de sodio y la flunarizina no mostraron diferencia estadísticamente significativa en la frecuencia de efectos adversos, aunque la frecuencia fue menor con la flunarizina. Con ninguno de los dos medicamentos se observó efectos adversos graves.

## RECOMENDACIONES

La presente tesis aporta evidencia en favor de dos medicamentos para la profilaxis de la cefalea migrañosa como son el valproato de sodio y la flunarizina. Aunque existen estudios en adultos los estudios en población pediátrica son escasos y limitados en el número de pacientes lo cual ha afectado las conclusiones de los diversos metanálisis realizados.

De acuerdo a los resultados obtenidos, se recomienda el empleo tanto del valproato de sodio como de la flunarizina para la profilaxis de la migraña en pacientes peruanos ya que constituyen alternativas efectivas y seguras. Por otro lado, se observa una diferencia no estadísticamente significativa a favor de la flunarizina en términos de efectividad y una menor frecuencia de efectos adversos por lo que podría ser esta considerada como primera opción y emplearse el valproato de sodio como segunda alternativa, sin embargo sería de utilidad realizar un estudio prospectivo multicéntrico en varios hospitales con un mayor tamaño muestral lo cual probablemente permitiría obtener resultados estadísticamente significativos a favor de uno de los dos fármacos.

Debido a la efectividad similar de ambos medicamentos, el costo también podría influir en la selección de uno u otro, particularmente en población que no cuenta con aseguramiento en salud (MINSA, Es Salud, privado u otro) y que adquiere los medicamentos con sus propios recursos (Pago de bolsillo). Así, el usar el medicamento de menor costo podría influir en la continuidad y la no suspensión súbita del tratamiento.

Debido a la relevancia de la flunarizina en el tratamiento profiláctico de una patología frecuente en la infancia como la migraña es necesario hacer las gestiones intrahospitalarias para que sea incorporada dentro del petitorio nacional único de medicamentos esenciales lo que permitirá garantizar la adquisición, dispensación, suministro regular y uso racional de dicho fármaco.

## FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Teleanu RI, Vladacenco O, Teleanu DM, Epure DA. Treatment of Pediatric Migraine: a Review. *Maedica (Buchar)*. 2016; 11(2): 136–43.
2. Khrizman M, Pakalnis A. Management of Pediatric Migraine: Current Therapies. *Pediatr Ann*. 2018;47(2): e55-e60.
3. Orr SL, Kabbouche MA, O'Brien HL, Kacperski J, Powers SW, Hershey AD. Paediatric migraine: evidence-based management and future directions. *Nat Rev Neurol*. 2018. doi: 10.1038/s41582-018-0042-7.
4. World Health Organization. Headache disorders. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs277/en/>.
5. Özge A, Yalin OÖ. Chronic Migraine in Children and Adolescents. *Curr Pain Headache Rep*. 2016;20(2):14.
6. Merison K, Jacobs H. Diagnosis and Treatment of Childhood Migraine. *Curr Treat Options Neurol*. 2016;18(11):48.
7. Stokes M, Becker WJ, Lipton RB, Sullivan SD, Wilcox TK, Wells L, et al. Cost of health care among patients with chronic and episodic migraine in Canada and the USA: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *Headache*. 2011;51(7):1058–77.
8. Charles JA, Peterlin BL, Rapoport AM, Linder SL, Kabbouche MA, Sheftell FD. Favorable outcome of early treatment of new onset child and adolescent migraine implications for disease modification. *J. Headache Pain* 2009; 10:227–33.
9. Kabbouche MA, Powers SW, Vockell AL, LeCates SL, Ellinor PL, et al. Outcome of a multidisciplinary approach to pediatric migraine at 1, 2, and 5 years. *Headache* 2005; 45:1298–303.
10. Quintana Prada MR, Poch Paéz J. Cefaleas. En: Benito J, Luaces C, Mintegi S, Pou J, editores. *Tratado de Urgencias en Pediatría*. Madrid: Ergon; 2005. p. 490-4.

11. García NR, Frías ME. Tratamiento preventivo para la migraña en niños: cuándo y cómo. *Evid Pediatr* 2010;6(3).
12. Lewis DW. Pediatric migraine. *Neurologic clinics*. 2009;27(2):481-501.
13. Kendall Webb M. Evidence based assessment and treatment of acute headache in children and adolescents. *Pediatric Emergency Medicine Practice*. 2005;2(5):2-28.
14. Klapper J. Divalproex sodium in migraine prophylaxis: a dose-controlled study. *Cephalalgia: an international journal of headache*. 1997;17(2):103-8.
15. Lewis D, Winner P, Saper J, Ness S, Polverejan E, Wang S, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of topiramate for migraine prevention in pediatric subjects 12 to 17 years of age. *Pediatrics*. 2009;123(3):924-34.
16. Bidabadi E, Mashouf M. A randomized trial of propranolol versus sodium valproate for the prophylaxis of migraine in pediatric patients. *Paediatr Drugs*. 2010;12(4):269-75.
17. Apostol G, Cady RK, Laforet GA, Robieson WZ, Olson E, Abi-Saab WM, et al. Divalproex extended-release in adolescent migraine prophylaxis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Headache*. 2008;48(7):1012-25.
18. Freitag FG, Collins SD, Carlson HA, Goldstein J, Saper J, Silberstein S, et al. A randomized trial of divalproex sodium extended-release tablets in migraine prophylaxis. *Neurology*. 2002;58(11):1652-9.
19. Kaniecki RG. A comparison of divalproex with propranolol and placebo for the prophylaxis of migraine without aura. *Arch Neurol*. 1997;54(9):1141-5.
20. 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.

21. Hering R, Kuritzky A. Sodium valproate in the prophylactic treatment of migraine: a double-blind study versus placebo. *Cephalalgia* 1992;12(2):81-4.
22. Kim H, Byun SH, Kim JS, Lim BC, Chae JH, Choi J, et al. Comparison of flunarizine and topiramate for the prophylaxis of pediatric migraines. *Eur J Paediatr Neurol*. 2013;17(1):45-9.
23. Visudtibhan A, Lusawat A, Chiemchanya S, Visudhiphan P. Flunarizine for prophylactic treatment of childhood migraine. *J Med Assoc Thai*. 2004;87(12):1466-70.
24. Sorge F, Marano E. Flunarizine v. placebo in childhood migraine. A double-blind study. *Cephalalgia* 1985;5 (Suppl 2):145-8.
25. Sorge F, De Simone R, Marano E, Nolano M, Orefice G, Carrieri P. Flunarizine in prophylaxis of childhood migraine. A double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Cephalalgia*. 1988;8(1):1-6.
26. Victor S, Ryan S. Drugs for preventing migraine headaches in children. *Cochrane Database Syst Reviews*. 2003;(4):CD002761.
27. Lewis D, Ashwal S, Hershey A, Hirtz D, Yonker M, Silberstein S, et al. Practice parameter: pharmacological treatment of migraine headache in children and adolescents: report of the American Academy of Neurology Quality Standards Subcommittee and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 2004;63(12):2215-24.
28. Wöber-Bingöl C. Epidemiology of migraine and headache in children and adolescents. *Curr Pain Headache Rep*. 2013;17(6):341.
29. Stewart WF, Linet MS, Celentano DD, Van Natta M, Ziegler D. Age- and sex-specific incidence rates of migraine with and without visual aura. *Am J epidemiol*. 1991;134(10):1111-20.
30. Stewart WF, Lipton RB, Celentano DD, Reed ML. Prevalence of migraine headache in the United States. Relation to age, income, race, and other sociodemographic factors. *JAMA* 1992;267(1):64-9.

31. Mathew NT, Saper JR, Silberstein SD, Rankin L, Markley HG, Solomon S, et al. Migraine prophylaxis with divalproex. *Arch Neurol.* 1995;52(3):281-6.
32. Russo A, Bruno A, Trojsi F, Tessitore A, Tedeschi G. Lifestyle Factors and Migraine in Childhood. *Curr Pain Headache Rep.* 2016;20(2):9.
33. Silver S, Gano D, Gerretsen P. Acute treatment of paediatric migraine: a meta-analysis of efficacy. *Journal of paediatrics and child health.* 2008;44(1-2):3-9.
34. Hamalainen ML, Hoppu K, Valkeila E, Santavuori P. Ibuprofen or acetaminophen for the acute treatment of migraine in children: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Neurology.* 1997;48(1):103-7.
35. Lewis DW, Kellstein D, Dahl G, Burke B, Frank LM, Toor S, et al. Children's ibuprofen suspension for the acute treatment of pediatric migraine. *Headache.* 2002;42(8):780-6.
36. 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(6):754-62.
37. Eiland LS, Jenkins LS, Durham SH. Pediatric migraine: pharmacologic agents for prophylaxis. *Ann Pharmacother.* 2007;41(7):1181-90.
38. Cranor CW, Sawyer WT, Carson SW, Early JJ. Clinical and economic impact of replacing divalproex sodium with valproic acid. *Am J Health Syst Pharm.* 1997;54(15):1716-22.
39. Hershey AD, Powers SW, Benti AL, Degrauw TJ. Effectiveness of amitriptyline in the prophylactic management of childhood headaches. *Headache.* 2000;40(7):539-49.
40. Caruso JM, Brown WD, Exil G, Gascon GG. The efficacy of divalproex sodium in the prophylactic treatment of children with migraine. *Headache.* 2000;40(8):672-6.

41. Serdaroglu G, Erhan E, Tekgul H, Oksel F, Erermis S, Uyar M, et al. Sodium valproate prophylaxis in childhood migraine. *Headache*. 2002;42(8):819-22.
42. Saladrigas MV, Sacristán del Castillo JA. Fichas de MedTrad (n.º 13): eficacia, efectividad y eficiencia en la investigación de fármacos. *Panacea* 2004;17-18:188-90.
43. Conde JL. Eficacia y efectividad: una distinción útil para la práctica y la investigación clínicas. *Nefrología* 2002;22(3):220-2.
44. Unalp A, Uran N, Oztürk A. Comparison of the effectiveness of topiramate and sodium valproate in pediatric migraine. *J Child Neurol*. 2008 Dec;23(12):1377-81.)
45. El-Chammas K, Keyes J, Thompson N, Vijayakumar J, Becher D, Jackson JL. A comparative effectiveness meta-analysis of drugs for the prophylaxis of pediatric migraine headache. *JAMA Pediatr*. 2013; 167(3): 250–8.

## ANEXOS

### 1. Instrumento de recolección de datos

#### FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

##### Datos generales

Número de ficha

Tiempo de diagnóstico de migraña:

Medicación recibida anteriormente:

##### Sexo

1	Femenino	( )
2	Masculino	( )

##### Edad

1	6 A 9 años	( )
2	10 a 14 años	( )

##### Medicación

1	Flunarizina	( )
2	Valproato de sodio	( )

##### Datos de seguimiento

Efectividad clínica	Inicial	1º mes	2º mes	3º mes
Frecuencia (Número de episodios al mes)				
Intensidad (1 al 10)				
Duración (Número promedio de horas/día)				

### Porcentaje de reducción de cefalea

1	<25%
2	25-49%
3	50-74%
4	75-100%

<b>Seguridad</b> <b>Efectos secundarios</b>	<b>1º mes</b>	<b>2º mes</b>	<b>3º mes</b>
Irritabilidad			
Somnolencia			
Incremento de peso			
Mareo			
Síntomas de irritación gástrica (náuseas, epigastralgia)			
Tremor de extremidades			
Otros (Describir)			