

Flunarizina para prevención de migraña en niños

Flunarizine as prophylaxis for migraine in children

Josefina Sofía San Martín Covacevich ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-8365-6851>^{1,2}

Pamela Rojas González ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-6708-0824>^{2,3}

Resumen

La migraña es una condición altamente prevalente en la población pediátrica y puede tener grandes repercusiones en la calidad de vida. Se han planteado varias opciones terapéuticas, siendo la flunarizina una alternativa profiláctica altamente utilizada en la práctica clínica. Existe incertidumbre, sin embargo, en relación a su efectividad y seguridad, ya que el uso en niños se extrapola mayoritariamente desde estudios realizados en adultos. En este resumen sintetizamos la evidencia disponible exclusivamente en la población infantil. Realizamos una búsqueda en Epistemonikos, la mayor base de datos de revisiones sistemáticas en salud, la cual es mantenida mediante el cribado de múltiples fuentes de información, incluyendo MEDLINE, EMBASE, Cochrane, entre otras. Extrajimos los datos desde las revisiones identificadas, analizamos los datos de los estudios primarios, realizamos un metanálisis y preparamos una tabla de resumen de los resultados utilizando el método GRADE. Identificamos nueve revisiones sistemáticas, que en conjunto incluyeron cuatro estudios primarios, siendo todos ellos ensayos aleatorizados. Concluimos que el uso de flunarizina podría disminuir el número de ataques de migraña al mes y podría disminuir la frecuencia de ataques, sin embargo, la certeza de la evidencia es baja. Por otro lado, podría aumentar el riesgo de sufrir efectos adversos y la consecuente discontinuación del fármaco, pero la certeza de evidencia es baja.

Palabras Clave

Trastornos Migrañosos; Flunarizina; Prevención secundaria; Niños

Abstract

Migraine is an extremely prevalent condition in the pediatric population and it may have a big impact on quality of life. Many therapeutical options have been suggested, being flunarizine a highly used prophylactic alternative in clinical practice. There is uncertainty, however, in terms of its efficacy and safety, since the use in children is mostly extrapolated from studies conducted in adults. In this review we synthesized the evidence gathered exclusively in children. We searched in Epistemonikos, the largest database of systematic reviews in health, which is maintained by screening multiple information sources, including MEDLINE, EMBASE, Cochrane, among others. We extracted data from the systematic reviews, reanalyzed data of primary studies, conducted a meta-analysis and generated a summary of findings table using the GRADE approach. We identified nine systematic reviews including four studies overall, all of which were randomized trials. We concluded that the use of flunarizine may decrease the number of migraine attacks per month and may reduce the frequency of attacks, yet the certainty of evidence is low. On the other hand, it may increase the risk of side effects and the consequent medication discontinuation, though the certainty of evidence is low.

Keywords

Migraine Disorders; Flunarizine; Secondary Prevention; Children

Filiaciones

¹ Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

² Proyecto Epistemonikos, Santiago, Chile

³ Departamento de Medicina Familiar, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

Correo: projasgo@uc.cl

Dirección postal: Centro Evidencia UC

Pontificia Universidad Católica de Chile Diagonal Paraguay 476

Santiago

Chile

Introducción

La migraña corresponde a una condición relativamente frecuente¹, teniendo una prevalencia de 7,7% en niños y adolescentes, cifra que aumenta de acuerdo a la edad². Su fisiopatología no ha sido completamente dilucidada, existiendo diferentes teorías sobre los mecanismos involucrados. Esto explica, en parte, la variedad de opciones farmacológicas existentes¹.

Cuando la frecuencia y/o severidad de la migraña es tal, que repercute de manera significativa en la calidad de vida de un niño, se sugiere considerar una profilaxis farmacológica³. Flunarizina es una de las alternativas terapéuticas más utilizadas para la profilaxis de la migraña, sin embargo, aún existe incertidumbre en relación a su eficacia y seguridad, ya que ha sido estudiado principalmente en población adulta². Este resumen busca sintetizar la evidencia disponible exclusivamente en la población infantil.

Métodos

Realizamos una búsqueda en Epistemonikos, la mayor base de datos de revisiones sistemáticas en salud, la cual es mantenida mediante búsquedas en múltiples fuentes de información, incluyendo MEDLINE, EMBASE, Cochrane, entre otras. Extrajimos los datos desde las revisiones identificadas y analizamos los datos de los estudios primarios. Con esta información, generamos un resumen estructurado denominado FRISBEE (Friendly Summaries of Body of Evidence using Epistemonikos), siguiendo un formato preestablecido, que incluye mensajes clave, un resumen del conjunto de evidencia (presentado como matriz de evidencia en Epistemonikos), metanálisis del total de los estudios cuando sea posible, una tabla de resumen de resultados con el método GRADE y una sección de otras consideraciones para la toma de decisión.

Resultados

Evidencia

Encontramos nueve revisiones sistemáticas^{1,2,3,4,5,6,7,8,9} que incluyeron cuatro estudios primarios^{10,11,12,13}, siendo todos ellos ensayos aleatorizados. El resumen en general se basa en estos últimos, dado que los estudios observacionales no aumentaban la certeza de la evidencia existente, ni entregaban información adicional relevante.

El resumen de los resultados se muestra en la tabla 1 en conjunto con la certeza de evidencia (GRADE).

Flunarizina para la prevención de migraña en niños				
Pacientes	Niños que sufren de migraña			
Intervención	Flunarizina			
Comparación	Placebo			
Desenlaces	Efecto absoluto*		Efecto relativo (IC 95%)	Certeza de la evidencia (GRADE)
	SIN FLUNARIZINA	CON FLUNARIZINA		
	Diferencia: pacientes por 1000			
Frecuencia de crisis **	4,26	2,14	--	⊕⊕○○ ^{1,2} BAJA
	DM: 2,12 menos (Margen de error: 1,23 a 3 menos)			
Remisión total	Un ensayo [13] reportó que el porcentaje de remisión total fue de 38,4% con flunarizina y de 41,7% con placebo. Otro ensayo [12] reportó 27% de remisión total en ambos grupos.			⊕⊕○○ ^{1,3} BAJA
Disminución de la frecuencia de crisis ***	190 por 1000	762 por 1000	RR 4,0 (1,6 a 9,97)	⊕⊕○○ ^{1,3} BAJA
	Diferencia: 572 más (Margen de error: 114 a 1710 más)			
Calidad de vida	El desenlace calidad de vida no fue medido o reportado			--
Necesidad de consulta en el servicio de urgencias	El desenlace necesidad de consulta en el servicio de urgencias no fue medido o reportado			--
Efectos adversos	Cuatro ensayos [10][12][13][14] reportaron un mayor riesgo de aumento de peso, somnolencia diurna, síntomas gastrointestinales y fatiga en el grupo que recibió flunarizina comparado contra placebo.			⊕⊕○○ ^{1,3} BAJA
Efectos adversos que generan discontinuación del tratamiento	0 por 1000	1 por 1000	RR 5,0 (0,6 a 41,42)	⊕⊕○○ ^{1,3} BAJA
	Diferencia: 1 paciente más (Margen de error: 0 a 7 más)			

Margen de error: Intervalo de confianza del 95% (IC 95%).
RR: Riesgo relativo.
DM: Diferencia de medias.
GRADE: Grados de evidencia del GRADE Working Group (ver más adelante).
 * Los riesgos/promedio **SIN FLUNARIZINA** están basados en los riesgos/promedio del grupo control en los estudios. El riesgo/promedio **CON FLUNARIZINA** (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo/diferencia de medias (y su margen de error).
 ** El desenlace frecuencia de crisis fue medido de acuerdo al número de ataques por mes.
 *** El desenlace disminución de la frecuencia de crisis fue medido como una reducción de éstas en al menos un 50% a partir del baseline.
¹ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo dado que uno de los ensayos incluidos no dio detalles sobre cómo se generó la secuencia aleatoria y tampoco tenía los datos de los resultados completos, consecuente a pacientes que abandonaron la terapia. Otro de los ensayos no detalló sobre el ciego tanto de pacientes, personal como de los outcomes. Ninguno de los estudios describió cómo se llevó a cabo la ocultación de la asignación.
² Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por inconsistencia ya que la heterogeneidad entre estudios medida por Chi2 es de 6.54 y el I2 es de 85%.
³ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión debido al pequeño tamaño muestral.

Tabla 1: Resumen de resultados

Ninguna revisión permitió la extracción de datos sobre remisión total ni eventos adversos, de manera que pudieran ser incorporados a un metanálisis, por lo que la información de ambos desenlaces se presenta como síntesis narrativa

A partir de esta información podemos decir que:

- La flunarizina podría disminuir el número de ataques de migraña al mes (certeza de evidencia baja).
- La flunarizina podría resultar en poca o nula diferencia en remisión total de la migraña (certeza de evidencia baja).
- La flunarizina podría disminuir la frecuencia de ataques de migraña (certeza de evidencia baja).
- La flunarizina podría aumentar el riesgo de sufrir efectos adversos (certeza de la evidencia baja).
- La flunarizina podría aumentar la discontinuación del fármaco por efectos adversos (certeza de evidencia baja).

Tipo de pacientes que incluyeron los estudios

Los cuatro ensayos^{10,11,12,13} incluyeron pacientes menores de 18 años; dos de estos excluyeron adolescentes^{11,12}. Todos los pacientes incluidos cumplían con el diagnóstico de migraña crónica según los criterios de Vahlquist^{10,11}, de la International Headache Society¹² o de la Ad Hoc¹³.

Tres estudios excluyeron pacientes cuya migraña estuviese asociada a algún otro síndrome^{10,11,12} y dos ensayos excluyeron niños hospitalizados o en el servicio de urgencias^{10,11}.

Tipo de intervenciones que incluyeron los estudios

Todos los ensayos compararon flunarizina contra placebo^{10,11,12,13}. Tres ensayos usaron una dosis de flunarizina de 5 mg/día^{10,11,12} y un ensayo usó una dosis de 0,15 mg/kg/día¹³.

Tipo de desenlaces que se midieron

Los ensayos reportaron múltiples desenlaces, los cuales fueron agrupados por las revisiones sistemáticas de la siguiente manera:

- Frecuencia crisis (ataques/mes)
- Remisión total
- Disminución de la frecuencia de crisis de migraña
- Presencia de efectos adversos
- Discontinuación de la intervención por efectos adversos

El seguimiento promedio de los ensayos fue de 12 semanas con un rango que fluctúa entre 8 y 16 semanas

Discusión

La información sobre los efectos de la flunarizina está basada en cuatro ensayos aleatorizados que incluyeron 261 pacientes.

Dos ensayos midieron el desenlace “frecuencia de crisis” (145 pacientes)^{10,12}. Sólo un ensayo midió el desenlace “disminución de la frecuencia de crisis” (48 pacientes)¹⁰.

Dos ensayos midieron el desenlace “eventos adversos que generan discontinuación del tratamiento” (108 pacientes)^{10,11}.

Otras consideraciones para la toma de decisiones

A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia

Los resultados de este resumen son aplicables a pacientes menores de 18 años con diagnóstico de migraña, de alta frecuencia y/o severidad.

Los resultados podrían extrapolarse a niños con cefalea mixta dado que, al igual que la migraña, corresponde a una cefalea vascular. Esta evidencia no aplica para migraña asociada a otros síndromes ni en niños hospitalizados o que consultan en el servicio de urgencias.

Sobre los resultados incluidos en este resumen

Los desenlaces incluidos en esta tabla son aquellos considerados críticos para la toma de decisiones de acuerdo a la opinión de los autores de este resumen y se encuentran en concordancia con las revisiones sistemáticas identificadas.

Los autores consideran que otros desenlaces relevantes para la toma de decisiones son la calidad de vida y la necesidad de consulta en el servicio de urgencias, los cuales no fueron reportados por los estudios primarios.

Balance daño/beneficio y certeza de la evidencia

El conjunto de evidencia podría mostrar un posible beneficio en la disminución en el número de ataques de migraña al mes y la frecuencia de ataques, pero la certeza de la evidencia baja.

Por otro lado, la flunarizina podría aumentar el riesgo de sufrir efectos adversos y la discontinuación del fármaco por efectos adversos, pero la certeza de evidencia baja.

Dado que la certeza de la evidencia es baja para todos los desenlaces, no es posible realizar un correcto análisis del balance daño/beneficio, por lo que otros aspectos deben ser considerados para la toma de decisiones.

Consideraciones de recursos

Flunarizina es un fármaco fácilmente accesible y de bajo costo.

Qué piensan los pacientes y sus tratantes

La aceptación parental de la toma de un medicamento diario en un niño varía entre familias. Es importante discutir este punto con padres y/o cuidadores antes de tomar una decisión clínica que incluya fármacos profilácticos.

Los tratantes deberían incluir recomendaciones conductuales para el manejo de migraña, y considerar el uso de fármacos sólo cuando el efecto de estas sea insuficiente.

Es recomendable que los padres registren los episodios de migraña de los niños y su desencadenante, como herramienta para la toma de decisiones clínicas y como estrategia para evaluar la efectividad de la terapia farmacológica.

El clínico debe advertir y controlar un posible aumento de peso y el efecto de sedación asociados a la intervención, y estar atentos a suspender el fármaco si las reacciones adversas superan los beneficios percibidos por el paciente y sus cuidadores.

Diferencias entre este resumen y otras fuentes

Dos revisiones sistemáticas^{6,7} encontraron un gran efecto en el uso de placebo, incluso reportando tener mejores resultados que otras drogas.

Las diferencias de los resultados presentados por este resumen y las revisiones sistemáticas podrían deberse a la falta de estudios con alta certeza de evidencia y a la antigüedad de los mismos. Por otro lado, factores estresantes pueden desencadenar crisis de migraña, haciendo necesario el ajuste de los resultados en base a estos mismos.

Tres guías clínicas recomiendan la flunarizina como primera línea para profilaxis de migraña en adultos^{14,15,16}. Esta diferencia con nuestro resumen probablemente se debe a que los resultados en adultos no necesariamente son extrapolables a niños.

No se encontraron guías clínicas con recomendaciones para la población pediátrica.

¿Puede que cambie esta información en el futuro?

Es muy probable que cambie a futuro la evidencia respecto a todos los resultados discutidos en este resumen.

Luego de realizar una búsqueda en la International Clinical Trials Registry Platform de la Organización Mundial de la Salud y en la base de datos PROSPERO, no se encontraron otras revisiones sistemáticas o ensayos respecto al tema que estuvieran en curso.

Declaración de conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses con la materia de este artículo.

Agradecimientos

Este resumen de evidencia fue elaborado con el apoyo metodológico del Centro Evidencia UC, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

Bibliografía

1. Orr, Serena. The Pharmacologic Prophylaxis of Pediatric Migraine: A Systematic Review, Survey and Design of a Randomized Controlled Trial. University of Ottawa. 2016;
2. Locher C, Kossowsky J, Koechlin H, Lam TL, Barthel J, Berde CB, Gaab J, Schwarzer G, Linde K, Meissner K. Efficacy, Safety, and Acceptability of Pharmacologic Treatments for Pediatric Migraine Prophylaxis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA pediatrics*. 2020;174(4):341-349.
3. Oskoui M, Pringsheim T, Billingham L, Potrebic S, Gersz EM, Gloss D, Holler-Managan Y, Leininger E, Licking N, Mack K, Powers SW, Sowell M, Victorio MC, Yonker M, Zanitsch H, Hershey AD. Practice guideline update summary: Pharmacologic treatment for pediatric migraine prevention: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of

Neurology and the American Headache Society. *Neurology*. 2019;93(11):500-509.

4. Stubberud A, Flaaen NM, McCrory DC, Pedersen SA, Linde M. Flunarizine as prophylaxis for episodic migraine: a systematic review with meta-analysis. *Pain*. 2019;160(4):762-772.

5. Shamliyan TA, Kane RL, Ramakrishnan R, Taylor FR. Episodic migraines in children: limited evidence on preventive pharmacological treatments. *Journal of child neurology*. 2013;28(10):1320-41.

6. El-Chammas K, Keyes J, Thompson N, Vijayakumar J, Becher D, Jackson JL. Pharmacologic treatment of pediatric headaches: a meta-analysis. *JAMA pediatrics*. 2013;167(3):250-8.

7. Eiland LS, Jenkins LS, Durham SH. Pediatric migraine: pharmacologic agents for prophylaxis. *The Annals of pharmacotherapy*. 2007;41(7):1181-90

8. Damen L, Bruijn J, Verhagen AP, Berger MY, Passchier J, Koes BW. Prophylactic treatment of migraine in children. Part 2. A systematic review of pharmacological trials. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2006;26(5):497-505.

9. Hermann C, Kim M, Blanchard EB. Behavioral and prophylactic pharmacological intervention studies of pediatric migraine: an exploratory meta-analysis. *Pain*. 1995;60(3):239-55.

10. Sorge F, Marano E. Flunarizine v. placebo in childhood migraine. A double-blind study. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 1985;5 Suppl 2:145-8.

11. 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 : an international journal of headache*. 1988;8(1):1-6.

12. Garaizar C, Prats JM, Zuazo E. [Response to prophylactic treatment of benign headache in children]. *Revista de neurologia*. 1998;26(151):380-5.

13. Machin Valtuena M, Aparicio Meix J.. Valoracion del la flunarizina, dimetotiazina y placebo en el tratamiento profilactico de la migrana en la infancia. 1987;

14. Dansk Hovedpine Selskab. Referenceprogram, Diagnostik og behandling af hovedpinesygdomme og ansigtssmerter. Dansk Hovedpine Selskab 2. udgave, 2010.

15. Matre C, Linde M, Ljøstad U, Mygland °A. Migrene. 2018. Available at: <http://nevro.legehandboka.no/handboken/sykdommer/hodepine/migrene/migrene2/>. Accessed 15 October 2018.

16. Steiner TJ, Paemeleire K, Jensen R, Valade D, Savi L, Lainez MJ, Diener HC, Martelletti P, Couturier EG. European principles of management of common headache disorders in primary care. *J Headache Pain* 2007;8(suppl 1):S3–S47