

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTONOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

**EFFECTIVIDAD DE FLUNARIZINA COMPARADA CON AMITRIPTILINA EN EL
TRATAMIENTO PROFILÁCTICO DE MIGRAÑA EN PACIENTES ADULTOS.**

AUTORA: HIDALGO GUARNIZ ZOLSI MARIBEL

ASESOR: SARÁCHAGA CARPIO JOSÉ

Trujillo – Perú

2020

DEDICATORIA

A mis padres, Manuel Hidalgo Yen y Zolsi Guarniz Amaya, por creer siempre en mí, por sus consejos, sus valores y por el amor incondicional que me brindan día a día.

A mis hermanos, por apoyarme y estar siempre a mi lado en los buenos y malos momentos

AGRADECIMIENTO

A Dios por bendecirme todos estos años, ser mi guía y estar conmigo en cada paso que doy.

A mi familia quienes han estado a mi lado a lo largo de mi vida y han confiado en mí en todo momento, sin dudar en mi inteligencia y capacidad. Gracias a ellos soy lo que soy ahora.

Al Dr. José Saráchaga Carpio, médico asistente del servicio de neurología del Hospital Belén de Trujillo, por haber contribuido y ser de gran apoyo en la realización de esta tesis.

ÍNDICE

	PÁGINA
RESUMEN	i
ABSTRACT	ii
I. INTRODUCCIÓN	1
II. MATERIALES Y MÉTODOS	7
III. RESULTADOS	14
IV. DISCUSIÓN	23
V. CONCLUSIÓN	26
VI. RECOMENDACIONES	27
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28
VIII. ANEXOS	32

RESUMEN

Objetivo: Determinar si la Flunarizina es tan efectiva como la Amitriptilina en el tratamiento profiláctico de migraña en pacientes adultos en el Hospital Belén de Trujillo en el periodo julio 2018 – junio 2019.

Material y métodos: Se realizó un estudio retrospectivo, analítico y de cohortes que abarcó 62 pacientes adultos con migraña y teniendo en cuenta los criterios de selección, se dividieron en 2 grupos: expuestos a flunarizina o amitriptilina; aplicándose el riesgo relativo, y la prueba estadística chi cuadrado.

Resultados: No se encontraron diferencias estadísticamente significativas con respecto a las variables edad, tiempo de enfermedad, genero, procedencia, antecedente familiar ni hipertensión arterial entre los grupos expuestos a flunarizina o amitriptilina ($p>0.05$). La Flunarizina es tan efectiva como la Amitriptilina en el control de la intensidad del dolor de migraña a las 4 semanas de tratamiento. La Flunarizina es tan efectiva como la Amitriptilina en el control de la frecuencia de crisis de dolor de migraña a las 4 semanas de tratamiento. La Flunarizina es tan efectiva como la Amitriptilina en el control de la intensidad del dolor de migraña a las 8 semanas de tratamiento. La Flunarizina es tan efectiva como la Amitriptilina en el control de la frecuencia de crisis de dolor de migraña a las 8 semanas de tratamiento.

Conclusión: La Flunarizina es tan efectiva como la Amitriptilina en el tratamiento profiláctico de migraña en pacientes adultos en el Hospital Belén de Trujillo en el periodo julio 2018 – junio 2019.

Palabras clave: *Flunarizina, amitriptilina, tratamiento profiláctico, migraña.*

ABSTRACT

Objective: To determine if Flunarizine is as effective as Amitriptyline in the prophylactic treatment of migraine in adult patients at the Hospital Belén de Trujillo in the period July 2018 - June 2019.

Material and methods: A retrospective, analytical and cohort study was carried out in which 62 adult patients with migraine were included, according to selection criteria which were divided into 2 groups: exposed to flunarizine or amitriptyline; applying the relative risk, and the chi-square statistical test.

Results: There were no significant differences regarding the variables age, disease time, gender, origin, family history or arterial hypertension between the groups exposed to flunarizine or amitriptyline ($p>0.05$). Flunarizine is as effective as Amitriptyline in controlling the intensity of migraine pain at 4 weeks of treatment. Flunarizine is as effective as Amitriptyline in controlling the frequency of migraine pain crisis at 4 weeks of treatment. Flunarizine is as effective as Amitriptyline in controlling the intensity of migraine pain at 8 weeks of treatment. Flunarizine is as effective as Amitriptyline in controlling the frequency of migraine pain crises at 8 weeks of treatment.

Conclusion: Flunarizine is as effective as Amitriptyline in the prophylactic treatment of migraine in adult patients at the Hospital Belén de Trujillo in the period July 2018 - June 2019.

Keywords: *Flunarizine, amitriptyline, prophylactic treatment, migraine.*

I. INTRODUCCIÓN

La migraña es una cefalea primaria de curso crónico con características clínicas bien definidas que se presenta en forma esporádica(1). Se estima que la migraña presenta una prevalencia global de 14.7%, que la clasifica como la tercera enfermedad más común a nivel mundial que afecta a ambos sexos. En general, se ha determinado que existe predominio por el sexo femenino con una relación mujer- varón de 3 a 1(2). Es más frecuente entre los 25 y los 55 años de edad, afectando las etapas más productivas de la vida, provocando un ausentismo laboral importante(3), lo que genera un importante problema de salud pública(4).

Con el paso del tiempo los criterios para el diagnóstico de migraña se han ido modificando. En la actualidad, la Sociedad Internacional de Cefalea considera tener al menos 5 ataques que duren de 4 a 72 horas, que sea unilateral, pulsátil, o de intensidad moderada a severa y que se agrave con la actividad física e incapacite para realizar las actividades rutinarias; y además se acompañe de náuseas y/o vómitos, fotofobia o fonofobia. (5)

El tratamiento farmacológico de la migraña puede ser abortivo o profiláctico, y los pacientes con dolores de cabeza frecuentes requieren ambos enfoques. (6). Los medicamentos abortivos, atenúan los síntomas agudos de la migraña; y los preventivos, reducen la frecuencia y la gravedad del ataque. (7)

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), el objetivo fundamental del tratamiento profiláctico es reducir o prevenir la frecuencia de ataques agudos y de esta manera mejorar la capacidad laboral y la calidad de vida. (8)

El tratamiento profiláctico de la migraña sigue siendo un tema de discusión, en cuanto a la elección del medicamento adecuado, valorando la efectividad y efectos adversos, que hacen que la profilaxis se adecúe a cada paciente. (9)

Una adecuada respuesta al tratamiento profiláctico se considera a la disminución del 50% en la frecuencia o gravedad de las migrañas. (10)

Para el tratamiento agudo en los pacientes con migraña se calcula que

aproximadamente el 97% utiliza analgésicos, pero solo el 13% recibe tratamiento preventivo. (11)

Existen diversos fármacos para el tratamiento profilácticos de migraña, dentro de los más empleados se incluyen los betabloqueantes; antidepresivos tricíclicos, en especial la amitriptilina; y los bloqueadores de canales de calcio, en especial la flunarizina. (12)

La Flunarizina es un fármaco ampliamente conocido en el manejo profiláctico de la migraña y ha sido utilizado en algunas partes del mundo tanto en niños como en adultos. Según las guías Europeas para manejo de migraña es el fármaco de elección con evidencia de Nivel A. (13)

Para el manejo de la migraña, los antidepresivos tricíclicos, incluida la amitriptilina, han demostrado ser altamente eficaces. Se ha concluido que dosis bajas (10-25 mg al día) o muy bajas (<10 mg al día) podrían resultar beneficiosas con menores efectos secundarios, en comparación con dosis más elevadas (> 25 mg al día) de la medicación. (14)

La finalidad en la profilaxis es reducir la frecuencia, gravedad y tiempo de los ataques,(15) pero el objetivo real es disminuir la severidad de la cefalea en un 40% a 70%, y en lo posible eliminarla por completo. (16)

Gonçalves AL, et al. (Brasil, 2016) con el objetivo de demostrar que la amitriptilina es más efectiva que la melatonina y placebo en la profilaxis de migraña, realizaron un estudio de diseño aleatorizado, multicéntrico y de grupos paralelos en el que se incluyeron 178 pacientes (59 placebo, 60 melatonina y 59 amitriptilina), encontrándose una disminución importante en la frecuencia de dolor de cabeza en los usuarios de amitriptilina comparada con el placebo ($p=0.009$), pero no con la melatonina ($p=0.19$); la mayoría de los eventos adversos ocurrieron en los usuarios de amitriptilina ($p < 0.03$), mientras que los grupos de melatonina y placebo tuvieron números similares; sin embargo no existe diferencia en cuanto a eficacia para melatonina y amitriptilina (IC:95%) (17)

Gracia-Naya M. et al. (Reino Unido, 2013) con la finalidad de comparar la eficacia de la flunarizina con el topiramato en migraña crónica; realizaron un seguimiento, donde se incluyó 348 pacientes (188 Flunarizina y 160 Topiramato). Se encontró una disminución significativa ($P=0.0001$) en el número medio de crisis en el cuarto mes de tratamiento, pero sin diferencias significativas entre ellos. Ambos medicamentos fueron eficaces cuando se usaron como medicamento de elección en la prevención de migraña; sin embargo, los días de dolores de cabeza disminuyeron con el uso de flunarizina ($P=0.0040$) y también presentó menores efectos secundarios que el topiramato, concluyéndose que es más efectiva. (18)

Lai K. et al. (Taiwán, 2017) realizaron un estudio donde 62 pacientes con migraña fueron aleatorizados (31/grupo) para recibir tratamiento con flunarizina y topiramato. Los pacientes tratados con flunarizina mostraron reducciones significativas en la frecuencia de dolor de cabeza ($P=0.012$) y días de migraña ($P=0.001$) en comparación con los tratados con topiramato (IC 95%) y presentaron una tasa de respuesta mayor del 50%. En conclusión, la flunarizina resultó más efectiva que el topiramato en la profilaxis de migraña. (19)

Cázares M. et al. (México, 2008) realizaron un estudio prospectivo, comparativo, experimental y aleatorizado para determinar si Amitriptilina es más segura y eficaz que topiramato en la prevención de migraña; entraron al estudio 20 casos (topiramato=8, amitriptilina=12). En los resultados se obtuvo que ambos fármacos son efectivos para el tratamiento profiláctico de migraña; sin embargo, la mayoría de pacientes optó por la amitriptilina debido a su menor precio y su efecto a más largo plazo. (20)

Gawel M.J. et al. (Canadá, 1992) para la profilaxis de migraña con o sin aura, realizaron un estudio comparativo entre la flunarizina y el propranolol. Se incluyeron 94 pacientes (47/grupo). Ambos tratamientos presentaron una reducción significativa con respecto a la frecuencia de la migraña ($p<0.0001$).

Ningún tratamiento afectó la severidad ni la duración de las migrañas. En general, el 67% de los pacientes con flunarizina y el 51% de los pacientes con propranolol respondieron positivamente. Se concluyó que ambos fármacos son eficaces en el manejo profiláctico; sin embargo, la flunarizina puede tener un mejor perfil de seguridad. (21)

Rodríguez-Leyva I, et al. (México, 2010) compararon la frecuencia y gravedad de cefalea entre topiramato y amitriptilina, a través de un ensayo clínico aleatorizado medido por la Escala de Evaluación de Discapacidad de la Migraña (MIDAS). Se incluyeron 36 pacientes en el estudio (18/grupo). Se encontró una disminución importante en intensidad y frecuencia del dolor en ambos grupos ($p < 0.007$), sin ninguna diferencia significativa entre ellos; se comparó la satisfacción del paciente en ambos grupos y la diferencia no fue estadísticamente significativo ($p = 0,65$); el topiramato presentó mayor frecuencia de efectos colaterales en comparación con el grupo de amitriptilina ($p < 0.001$). En conclusión, ambos medicamentos son efectivos en el tratamiento preventivo y se debe elegir el fármaco tomando en cuenta las características del paciente y posibilidades económicas. (22)

Bhavani V, et al (India, 2018); con la finalidad de determinar que la flunarizina es más efectiva y la tolerable que la amitriptilina en la profilaxis de la migraña, realizaron un estudio comparativo prospectivo, abierto, en 103 pacientes (amitriptilina=55, flunarizina=48); en cuanto a la mejora $> 50\%$, la eficacia fue mayor para los usuarios de amitriptilina ($p < 0.05$). Tanto la amitriptilina como la flunarizina son efectivas en la profilaxis de la migraña, reduciendo la frecuencia de episodios y gravedad del dolor de cabeza desde el inicio hasta el final del tratamiento. Sin embargo, la amitriptilina tuvo una tasa de respuesta global más alta en comparación con la flunarizina, con un perfil de tolerabilidad similar. (23)

La migraña es una de las razones más frecuente de consultas en la especialidad de Neurología, lo cual representa un impacto negativo en estos pacientes, causándoles incapacidad funcional y laboral y generando un importante costo sanitario; afectando la calidad de vida de las personas, debido a que genera limitación en sus actividades cotidianas; es por ello que es imprescindible identificar los medicamentos adecuados para su tratamiento profiláctico efectivo y de este modo prevenir episodios incapacitantes, permitiéndoles realizar sus actividades cotidianas y de esta manera llevar una vida normal.

En nuestro medio, a nivel nacional y local, existen pocos estudios actuales en relación al tratamiento profiláctico de migraña; del mismo modo, no existen estudios comparativos entre ambos fármacos, lo cual ha motivado a la realización de este trabajo.

1.1 ENUNCIADO DEL PROBLEMA:

¿Es la Flunarizina tan efectiva como la Amitriptilina en el tratamiento profiláctico de migraña en pacientes adultos en el Hospital Belén de Trujillo en el periodo julio 2018 – junio 2019?

1.2 OBJETIVOS:

Objetivos generales

- Determinar si la Flunarizina es tan efectiva como la Amitriptilina en el tratamiento profiláctico de migraña en pacientes adultos en el Hospital Belén de Trujillo en el periodo julio 2018 – junio 2019.

Objetivos específicos

- Identificar la efectividad de la Flunarizina en el tratamiento profiláctico de migraña en pacientes adultos.
- Identificar la efectividad de la Amitriptilina en el tratamiento profiláctico de migraña en pacientes adultos.
- Comparar la efectividad de la Flunarizina versus Amitriptilina en el tratamiento profiláctico de migraña en pacientes adultos.
- Analizar si Flunarizina es más efectiva que Amitriptilina en el tratamiento profiláctico de migraña controlado por variables intervinientes.

1.3 HIPÓTESIS:

Hipótesis Alterna (HA):

La Flunarizina es tan efectiva como la Amitriptilina en el tratamiento profiláctico de migraña en pacientes adultos en el Hospital Belén de Trujillo.

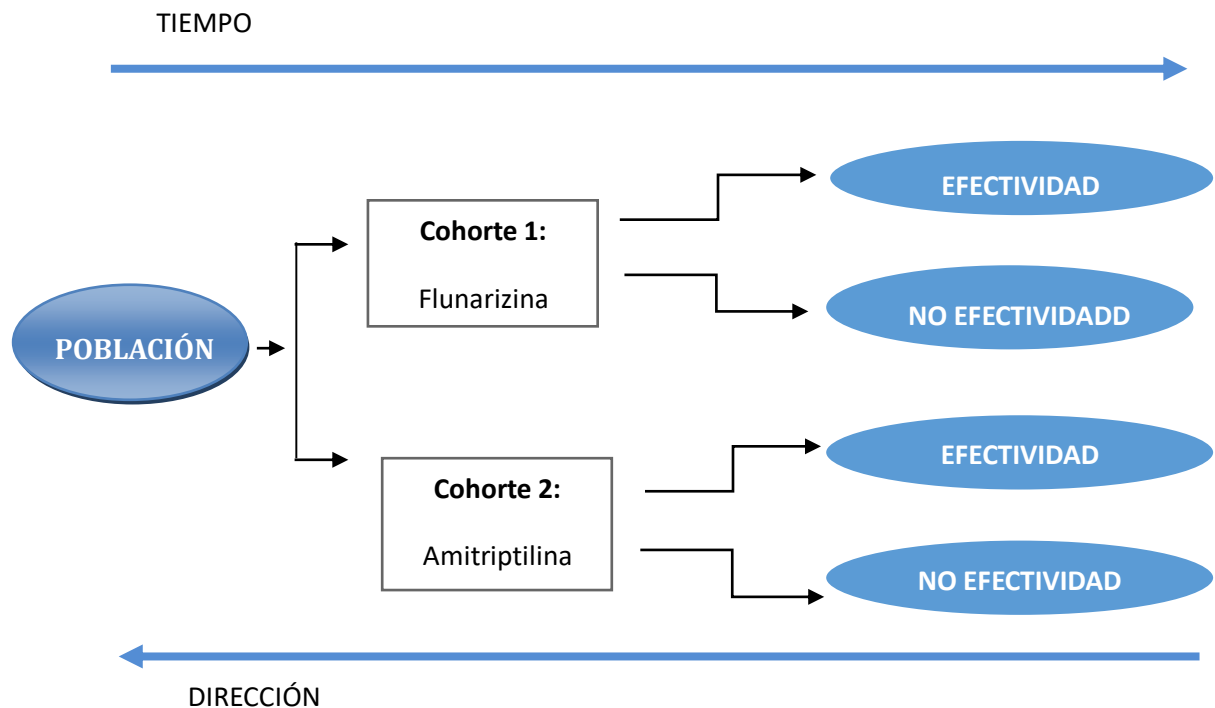
Hipótesis Nula (HO):

La Flunarizina no es tan efectiva como la Amitriptilina en el tratamiento profiláctico de migraña en pacientes adultos en el Hospital Belén de Trujillo

II. MATERIAL Y MÉTODO:

2.1 DISEÑO DE ESTUDIO

Este estudio corresponde a un diseño analítico, observacional, de cohortes retrospectivo



2.2 POBLACIÓN, MUESTRA Y MUESTREO

POBLACIÓN

Población universo

Pacientes atendidos en Consultorios Externos de Neurología del Hospital Belén de Trujillo; durante el periodo julio 2018 – junio 2019.

Población de estudio

Pacientes atendidos en Consultorios Externos de Neurología del Hospital Belén de Trujillo; durante el periodo julio 2018 – junio 2019 y que cumplieron con los criterios de selección establecidos.

Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico de migraña realizado por un médico neurólogo
- Con intensidad de dolor basal (al iniciar el tratamiento entre moderado a severo).
- Que hayan asistido a dos controles o más
- Atendidos por consultorio externo
- Mayores de 16 años y menores de 65 años
- Que recibieron como tratamiento Amitriptilina o Flunarizina

Criterios de exclusión

- Pacientes alérgicos a los medicamentos de estudio
- Que abandonaron el tratamiento
- Mujeres embarazadas y/o en periodo de lactancia
- Contraindicación conocida a Flunarizina o Amitriptilina
- Padeecer alguna patología grave concomitante

MUESTRA

Unidad de análisis

Todos los pacientes con migraña atendido en el Hospital Belén de Trujillo durante el periodo julio 2018 - junio 2019 y que cumplieron con los criterios de selección.

Unidad de muestreo

La historia clínica de cada paciente con migraña atendido en el Hospital Belén de Trujillo con Flunarizina o Amitriptilina durante el periodo julio 2018- junio 2019 y que cumplieron con los criterios de selección.

Tamaño muestral

Para el cálculo del tamaño de la muestra se usó la fórmula estadística para comparación de dos proporciones muestras independientes.

$$n_1 = \frac{\left(z_{1-\alpha/2} \sqrt{(1+\phi)\bar{P}(1-\bar{P})} + z_{1-\beta} \sqrt{\phi P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)} \right)^2}{\phi(P_1 - P_2)^2}; n_2 = \phi n_1$$

Donde:

P_i es la razón esperada en la población i , $i=1, 2$

ϕ es la razón entre los dos tamaños muestrales

$$\bar{P} = \frac{P_1 + \phi P_2}{1 + \phi}$$

$$1 + \phi$$

$Z_{1-\alpha/2} = 1,96$ (Coeficiente de Confiabilidad al 95% de confianza)

$Z_{1-\beta} = 0,8416$ (Potencia de prueba del 80%)

$P_1 = 95\%$ (Flunarizina, referencia 23)

$P_2 = 62\%$ (Amitriptilina, referencia 8)

$$\phi = 1$$

Datos:

Riesgo en expuestos:	95,000%
Riesgo en no expuestos:	62,000%
Riesgo relativo a detectar:	1,532
Razón no expuestos/expuestos:	1,00
Nivel de confianza:	95,0%

Resultados:

Potencia (%)	Tamaño de la muestra*		
	Expuestos	No expuestos	Total
90,0	31	31	62

COHORTE 1: (Usuarios de flunarizina) = 31 pacientes

COHORTE 2: (Usuarios de amitriptilina) = 31 pacientes.

2.3 VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN

VARIABLE	TIPO Y ESCALA	INDICADOR
INDEPENDIENTE		
<u>TIPO DE TRATAMIENTO:</u> Flunarizina	Cualitativa nominal	Si /No
Amitriptilina	Cualitativa nominal	Si/No
DEPENDIENTE		
La efectividad será medida mediante: <u>INTENSIDAD:</u> Escala de Eva (27)	Cuantitativa y de razón	0 - 10
<u>FRECUENCIA (26)</u>	Cuantitativa y de razón	categoría 0: < 2/mes categoría 1: 2 – 5/mes categoría 2: 6 – 10/mes categoría 3: > de 10/mes
INTERVINIENTE		
Sexo	Cualitativa nominal	M/F
Edad	Cuantitativa discreta	Años
Antecedentes familiares	Cualitativa nominal	Si – No
Procedencia	Cualitativa nominal	Ciudad/Alrededores
Hipertensión arterial	Cualitativa nominal	Si – No
Tiempo de enfermedad	Cuantitativa discreta	Años

2.4 DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

FLUNARIZINA: Fármaco bloqueador de canales de calcio, que funciona como agente antivasoconstrictor de larga duración, ampliamente utilizado en profilaxis de migraña. La dosis recomendada es de 5 a 20 mg; en este estudio se prescribió 5mg en dosis única nocturna (24)

AMITRIPTILINA: Antidepresivo tricíclico con efectos moduladores del dolor e inductor del sueño, muy útil en crisis de migraña. La dosis recomendada es de 10 a 75 mg; en este estudio se prescribió 12.5 mg en dosis única nocturna. (25)

EFFECTIVIDAD: medida mediante la escala de de frecuencia (26), la cual se considerará efectiva con una reducción >50% de las crisis con respecto al basal; y la escala de intensidad (27), la cual se considerará efectiva al tratamiento aplicado cuando se consiga una reducción de 4 a más puntos en el puntaje de la escala visual análoga del dolor antes y después del tratamiento correspondiente. Ambos datos se encuentran consignados en la historia clínica de cada paciente.

SEXO: Condición de género. Se considera masculino y femenino.

EDAD: Tiempo vivido de una persona expresada en años.

ANTECEDENTES FAMILIARES: Dato que se obtendrá a través de la entrevista al paciente.

PROCEDENCIA: Dato consignado en la historia clínica de cada paciente.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL: Dato que se obtendrá a través de la entrevista del paciente.

TIEMPO DE ENFERMEDAD: Dato que se obtendrá a través de la entrevista del paciente.

2.5 PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS

En el presente estudio se incluyeron a todos los pacientes con migraña atendidos en el Hospital Belén de Trujillo durante el periodo julio 2018 - junio 2019 y que cumplieron con los criterios de selección. En la actualidad en el Hospital Belén de Trujillo no se cuenta con una guía de práctica clínica de migraña, motivo por el cual los médicos emplean distintos tratamientos; entre ellos, un grupo receta Flunarizina y otro grupo, Amitriptilina, lo cual se encuentra registrada en la historia clínica de cada paciente. Se solicitó la autorización para revisión de historias clínicas y una vez obtenida se procedió a:

1. Se seleccionó por muestreo aleatorio simple a los individuos pertenecientes a cada grupo de estudio; de acuerdo al uso de Flunarizina o Amitriptilina
2. Se recogieron los datos correspondientes relacionados con la efectividad del tratamiento; los cuales fueron añadidos a la hoja de recolección de datos.
3. Se realizó el llenado de la hoja de recolección de datos hasta completar los tamaños muestrales en ambos grupos de estudio (Ver anexo 1).
4. Se elaboró la base de datos con la información obtenida de todas las hojas de recolección y se procedió a realizar el análisis respectivo

2.6 PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS

Los datos establecidos en las hojas de recolección fueron procesados empleando el paquete estadístico IBM SPSS versión 23.0 STATISTICS 25., los cuales luego fueron tabulados en cuadros de entrada simple y doble, así como gráficos de relevancia.

Estadística Descriptiva: Los resultados para las variables cualitativas se presentaron en tablas cruzadas con frecuencias simples y porcentuales y gráfico de barras comparativo.

Estadística Analítica: Para determinar la comparación de los tratamientos se usó la prueba Z con una significancia estadística del 5% ($p < 0,05$).

2.7 ASPECTOS ÉTICOS

El presente trabajo posee autorización del comité de Investigación y Ética del Hospital Belén de Trujillo y de la Universidad Privada Antenor Orrego. Puesto que se trata de un estudio en donde solo se recogieron datos clínicos de las historias de los pacientes, no se requirió de consentimiento informado; sin embargo, para garantizar la protección de los principios éticos, la investigación se realizó con cumplimiento de las normas del Código de Ética y Deontología del Colegio Médico del Perú. Se tomó en cuenta la declaración de Helsinki II con los numerales: 11,12,14,15,22 y 23 (28) y el Art. 25 de la Ley General de Salud 26842, en donde se manifiesta que al llevar a cabo la investigación con Historia Clínica, la información obtenida de ella fue manejada en forma anónima.(29)

De acuerdo al Art. 93° del Código de Ética y Deontología del Perú, no habrá modificaciones o alteración del contenido de la historia clínica.

De acuerdo al Art. 94° del Código de Ética y Deontología del Perú, se utilizará la información contenida en las historias clínicas previa autorización. (30)

2.8 LIMITACIONES

Tomando en cuenta que el diseño de estudio correspondió un estudio retrospectivo en donde no se realizó seguimiento a los pacientes sino únicamente se realizó la revisión de los expedientes clínicos; existió la posibilidad de recurrir al sesgo de información considerando un subregistro o mal registro de la información contenida en la historia.

III. RESULTADOS:

Tabla N° 01. Características de los pacientes incluidos estudio en el Hospital Belen de Trujillo–Fichas de recolección: 2018 - 2019

Covariables	Flunarizina (n=31)	Amitriptilina (n=31)	OR (IC 95%)	Valor p
Edad (años):	39.1 +/-16.4	37.3 ± 14.8	NA	0.064
Tiempo enfermedad:	4.1 +/-1.5	3.7+/- 1.9	NA	0.081
Género:				
Masculino	14 (45%)	12 (39%)	OR: 1.3	0.074
Femenino	17 (55%)	19 (61%)	(IC 95% 0.7 – 1.8)	
Procedencia:				
Ciudad	26 (84%)	29 (94%)	OR: 0.36	0.078
Alrededores	5 (16%)	2 (6%)	(IC95% 0.18 – 1.4)	
Antecedentes familiares:				
Si	6 (19%)	4 (13%)	OR: 1.62	0.073
No	25 (81%)	27 (87%)	(IC95% 0.8 – 2.1)	
Hipertensión arterial:				
Si	3 (10%)	2 (6%)	OR: 1.55	0.067
No	28 (90%)	29 (94%)	(IC95% 0.8 – 2.3)	

FUENTE: Hospital Belen de Trujillo–Fichas de recolección: 2018 - 2019

Tabla N° 02: Efectividad de la Flunarizina comparado con Amitriptilina en el control de la intensidad del dolor de migraña a 4 semanas de tratamiento en el hospital Belén de Trujillo durante el periodo julio 2018 - junio 2019:

Fármaco	Control intensidad de dolor (4 semanas de tratamiento)		Total
	Si	No	
Flunarizina	12 (39%)	19 (61%)	31(100%)
Amitriptilina	14 (45%)	17 (55%)	31(100%)
Total	26	36	62

FUENTE: Hospital Belén de Trujillo–Fichas de recolección: 2018 - 2019

- Chi cuadrado: 0.6
- $p > 0.05$.
- Riesgo relativo: 0.85
- Intervalo de confianza al 95%: (0.7 –1.3)

Respecto a la efectividad de los fármacos para el control de la intensidad del dolor en pacientes con migraña a las 4 semanas del tratamiento estas fueron de 39% y 45% para flunarizina y amitriptilina respectivamente; sin verificar diferencias significativas entre ambas cifras ($p > 0.05$).

Gráfico N° 01: Efectividad de la Flunarizina comparado con Amitriptilina en el control de la intensidad del dolor de migraña a 4 semanas de tratamiento en el hospital Belén de Trujillo durante el periodo julio 2018 - junio 2019:

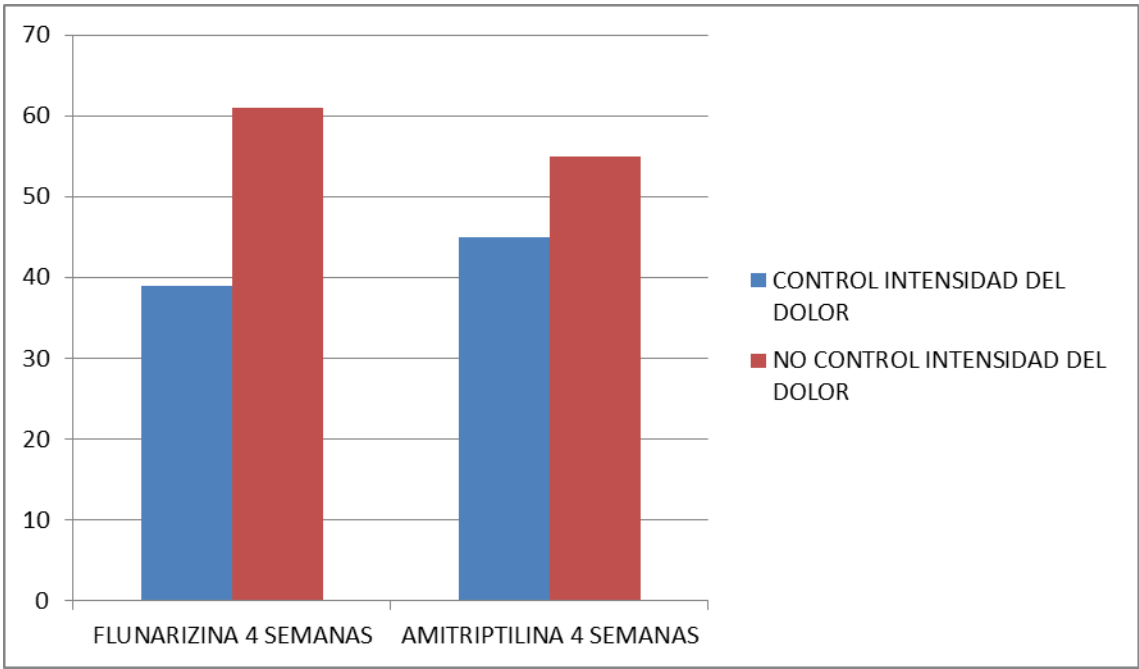


Tabla N° 03: Efectividad de la Flunarizina comparado con Amitriptilina en el control de la frecuencia de crisis de dolor de migraña a 4 semanas de tratamiento en el hospital Belén de Trujillo durante el periodo julio 2018 - junio 2019:

Fármaco	Control frecuencia crisis de dolor		Total
	(4 semanas de tratamiento)		
	Si	No	
Flunarizina	16 (52%)	15 (48%)	31(100%)
Amitriptilina	15 (48%)	16 (52%)	31(100%)
Total	31	31	62

FUENTE: Hospital Belén de Trujillo–Fichas de recolección: 2018 - 2019

- Chi cuadrado: 0.3
- $p > 0.05$.
- Riesgo relativo: 1.06
- Intervalo de confianza al 95%: (0.8 –1.5)

Respecto a la efectividad de los fármacos para el control de la frecuencia de crisis del dolor en pacientes con migraña a las 4 semanas del tratamiento estas fueron de 52% y 48% para flunarizina y amitriptilina respectivamente; sin verificar diferencias significativas entre ambas cifras ($p > 0.05$).

Gráfico N° 02: Efectividad de la Flunarizina comparado con Amitriptilina en el control de la frecuencia de crisis de dolor de migraña a 4 semanas de tratamiento en el hospital Belén de Trujillo durante el periodo Julio 2018 – junio 2019:

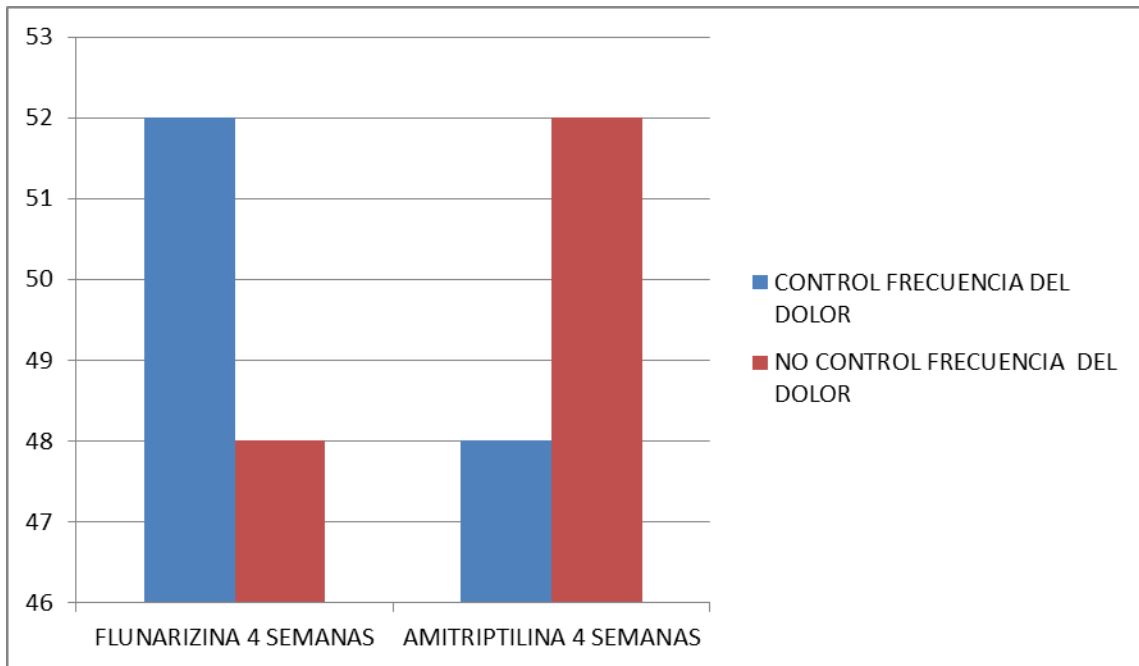


Tabla N° 04: Efectividad de la Flunarizina comparado con Amitriptilina en el control de la intensidad del dolor de migraña a 8 semanas de tratamiento en el hospital Belén de Trujillo durante el periodo julio 2018 - junio 2019:

Fármaco	Control intensidad de dolor (8 semanas de tratamiento)		Total
	Si	No	
Flunarizina	25 (81%)	6 (19%)	31(100%)
Amitriptilina	27 (87%)	4 (13%)	31(100%)
Total	52	10	62

FUENTE: Hospital Belén de Trujillo–Fichas de recolección: 2018 - 2019

- Chi cuadrado: 0.3
- $p > 0.05$.
- Riesgo relativo: 0.92
- Intervalo de confianza al 95%: (0.7 –1.4)

Respecto a la efectividad de los fármacos para el control de la intensidad del dolor en pacientes con migraña a las 8 semanas del tratamiento estas fueron de 81% y 87% para flunarizina y amitriptilina respectivamente; sin verificar diferencias significativas entre ambas cifras ($p > 0.05$).

Gráfico N° 03: Efectividad de la Flunarizina comparado con Amitriptilina en el control de la intensidad del dolor de migraña a 8 semanas de tratamiento en el hospital Belén de Trujillo durante el periodo Julio 2018 - Junio 2019:

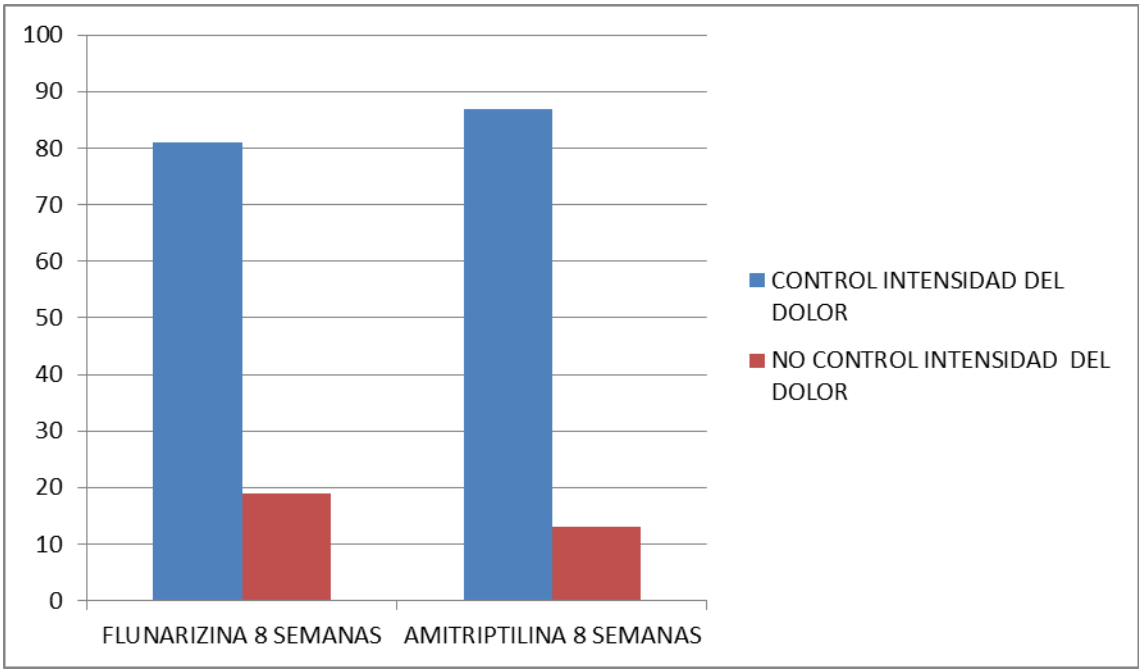


Tabla N° 05: Efectividad de la Flunarizina comparado con Amitriptilina en el control de la frecuencia de crisis de dolor de migraña a 8 semanas de tratamiento en el hospital Belén de Trujillo durante el periodo julio 2018 - junio 2019:

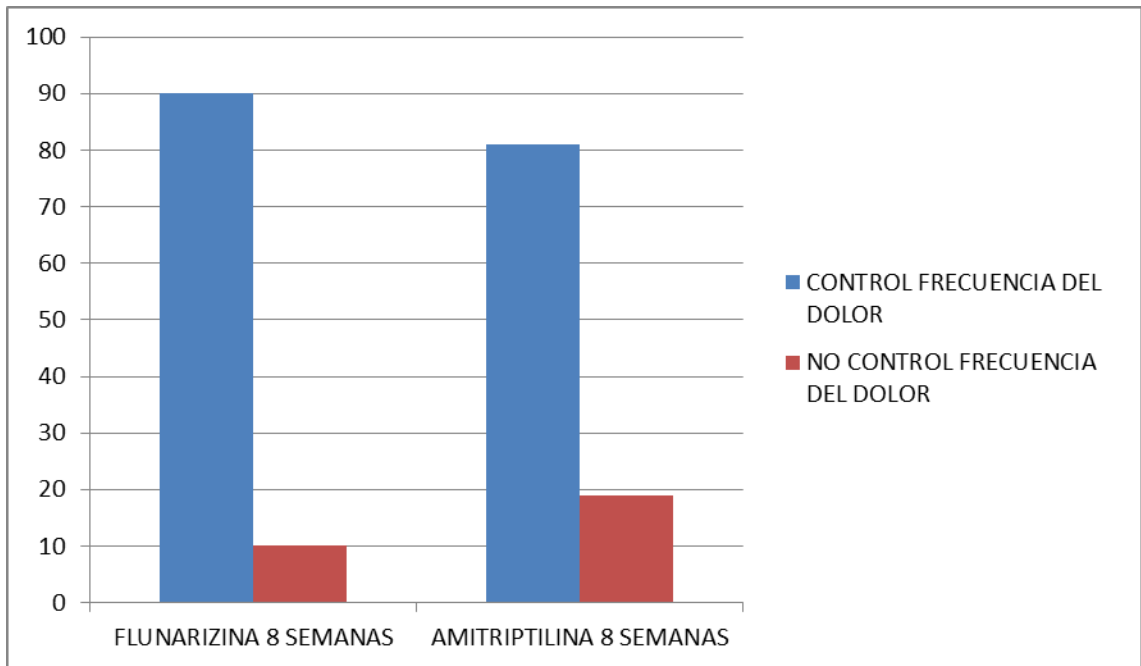
Fármaco	Control frecuencia crisis de dolor		Total
	(8 semanas de tratamiento)		
	Si	No	
Flunarizina	28 (90%)	3 (10%)	31(100%)
Amitriptilina	25 (81%)	6 (19%)	31(100%)
Total	53	9	62

FUENTE: Hospital Belén de Trujillo–Fichas de recolección: 2018 - 2019

- Chi cuadrado: 0.8
- $p > 0.05$.
- Riesgo relativo: 1.12
- Intervalo de confianza al 95%: (0.8 –1.7)

Respecto a la efectividad de los fármacos para el control de la frecuencia de crisis del dolor en pacientes con migraña a las 8 semanas del tratamiento estas fueron de 90% y 81% para flunarizina y amitriptilina respectivamente; sin verificar diferencias significativas entre ambas cifras ($p > 0.05$).

Gráfico N° 04: Efectividad de la Flunarizina comparado con Amitriptilina en el control de la frecuencia de crisis de dolor de migraña a 8 semanas de tratamiento en el hospital Belén de Trujillo durante el periodo julio 2018 - junio 2019:



V. DISCUSIÓN:

El tratamiento farmacológico de la migraña puede ser abortivo o profiláctico, y los pacientes con dolores de cabeza frecuentes requieren ambos enfoques. (6). El tratamiento profiláctico de la migraña sigue siendo un tema de discusión, en cuanto a la elección del medicamento adecuado, valorando la efectividad y efectos adversos, que hacen que la profilaxis se adecúe a cada paciente. (9) La finalidad en la profilaxis es reducir la frecuencia, gravedad y tiempo de los ataques, pero el objetivo real es disminuir la severidad de la cefalea y en lo posible eliminarla por completo. (16). Existen diversos fármacos para el tratamiento profilácticos de migraña. La Flunarizina es un fármaco ampliamente conocido en el manejo profiláctico de la migraña y ha sido utilizado en algunas partes del mundo tanto en niños como en adultos. Según las guías Europeas para manejo de migraña es el fármaco de elección con evidencia de Nivel A. (13) Los antidepresivos tricíclicos, incluida la amitriptilina, han demostrado ser altamente eficaces. Se ha concluido que dosis bajas (10-25 mg al día) o muy bajas (<10 mg al día) podrían resultar beneficiosas con menores efectos secundarios, en comparación con dosis más elevadas (14)

En la Tabla N° 1 se incluye información general de los pacientes, que podrían considerarse como variables intervinientes en donde se comparan la edad, tiempo de enfermedad, género, procedencia, antecedente familiar e hipertensión arterial; sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes pertenecientes a uno u otro grupo de estudio; estos hallazgos concuerdan con lo descrito por Lai K. et al. en Taiwán en el 2017 (19) y Bhavani V, et al en la India en el 2018 (23); quienes tampoco encontraron diferencias respecto a las variables edad, genero, tiempo de enfermedad ni comorbilidades entre los pacientes expuestos a una u otra forma de tratamiento.

En la Tabla 2 se verifica el impacto de la flunarizina y la amitriptilina respecto al control de la intensidad de dolor de migraña tras un periodo de tratamiento de 4 semanas; reconociendo que las frecuencia de efectividad fueron de 39% y 45% respectivamente verificando a través de la prueba chi cuadrado que el valor alcanzado no es suficiente para poder afirmar que la misma tiene significancia estadística ($p>0.05$) lo que permite afirmar que no existe diferencia entre uno u otro tratamiento para el desenlace esperado.

En cuanto a los trabajos previos observados se puede considerar al estudio de Gonçalves AL, et al. en Brasil en el 2016 quienes evaluaron la efectividad de la amitriptilina en la profilaxis de migraña, en un diseño aleatorizado, multicéntrico y de grupos paralelos en 178 pacientes encontrándose una disminución importante en la frecuencia de dolor de cabeza en los usuarios de amitriptilina comparada con el placebo ($p=0.009$), la mayoría de los eventos adversos ocurrieron en los usuarios de amitriptilina ($p<0.03$) (17)

En la Tabla 3 registramos el efecto de la flunarizina y la amitriptilina respecto al control de la frecuencia de crisis de dolor de migraña tras un periodo de tratamiento de 4 semanas; reconociendo que las frecuencia de efectividad fueron de 52% y 48% respectivamente verificando a través de la prueba chi cuadrado que el valor alcanzado no es suficiente para poder afirmar que la misma tiene significancia estadística ($p>0.05$), lo que permite afirmar que no existe diferencia entre uno u otro tratamiento para el desenlace esperado.

Reconocemos las tendencias descritas por Lai K. et al. en Taiwán en el 2017 quienes realizaron un estudio donde 62 pacientes con migraña fueron aleatorizados (31/grupo) para recibir tratamiento con flunarizina u otro fármaco; encontrando que los pacientes tratados con flunarizina mostraron reducciones significativas en la frecuencia de dolor de cabeza ($P=0.012$) y días de migraña ($P=0.001$) y presentaron una tasa de respuesta mayor del 50%. (19)

Cázares M. et al. en México en el 2008, realizaron un estudio prospectivo, comparativo, experimental y aleatorizado en 20 pacientes para determinar si Amitriptilina es más segura y eficaz que topiramato en la prevención de migraña, concluyéndose que ambos fármacos son efectivos para el tratamiento profiláctico de migraña. (20)

En la Tabla 4 se contrasta la efectividad de la flunarizina y la amitriptilina respecto al control de la intensidad de dolor de migraña tras un periodo de tratamiento de 8 semanas; reconociendo que las frecuencia de efectividad fueron de 81% y 87% respectivamente verificando a través de la prueba chi cuadrado que el valor alcanzado no es suficiente para poder afirmar que la misma tiene significancia estadística ($p > 0.05$); con lo cual podemos afirmar que ambas drogas tienen efectividad similar para tratamiento profiláctico de la migraña.

Dentro de los antecedentes encontrados tenemos el estudio de Gawel M.J. et al. en Canadá en 1992 quienes realizaron la comparación entre la flunarizina y otro fármaco en 94 pacientes (47/grupo). Ambos tratamientos presentaron una reducción significativa con respecto a la frecuencia de la migraña ($p < 0.0001$). Ningún tratamiento afectó la severidad ni la duración de las migrañas. En general, el 67% de los pacientes con flunarizina respondieron positivamente. (21)

Rodríguez-Leyva I, et al. en México en el 2010, realizaron un ensayo clínico aleatorizado donde se incluyeron 36 pacientes en el estudio (18/grupo), para comparar la frecuencia y gravedad de cefalea entre topiramato y amitriptilina. Se encontró una disminución importante en intensidad y frecuencia del dolor en ambos grupos ($p < 0.007$). (22)

En la Tabla 5 se compara la capacidad de la flunarizina y la amitriptilina respecto al control de la frecuencia de crisis de dolor de migraña

tras un periodo de tratamiento de 8 semanas; reconociendo que las frecuencia de efectividad fueron de 90% y 81% respectivamente verificando a través de la prueba chi cuadrado que el valor alcanzado no es suficiente para poder afirmar que la misma tiene significancia estadística ($p>0.05$); con lo cual se concluye que es indistinto el empleo de una u otro fármaco para obtener el efecto deseado.

Finalmente se describen los hallazgos registrados por Bhavani V, et al en la India en el 2018 quienes compararon la efectividad de la flunarizina respecto a la amitriptilina en la profilaxis de la migraña, realizaron un estudio comparativo prospectivo, abierto, en 103 pacientes (amitriptilina=55, flunarizina=48); encontrando que tanto la amitriptilina como la flunarizina son efectivas en la profilaxis de la migraña, reduciendo la frecuencia de episodios y gravedad del dolor de cabeza desde el inicio hasta el final del tratamiento; con un perfil de tolerabilidad similar. (23)

IV. **CONCLUSIONES**

- 1.-La Flunarizina es tan efectiva como la Amitriptilina en el control de la intensidad del dolor de migraña a las 4 semanas de tratamiento.
- 2.-La Flunarizina es tan efectiva como la Amitriptilina en el control de la frecuencia de crisis de dolor de migraña a las 4 semanas de tratamiento.
- 3.-La Flunarizina es tan efectiva como la Amitriptilina en el control de la intensidad del dolor de migraña a las 8 semanas de tratamiento.
- 4.-La Flunarizina es tan efectiva como la Amitriptilina en el control de la frecuencia de crisis de dolor de migraña a las 8 semanas de tratamiento.
- 5.-No se apreciaron diferencias significativas respecto a las variables edad, tiempo de enfermedad, genero, procedencia, antecedente familiar ni hipertensión arterial entre los grupos expuestos a flunarizina o amitriptilina ($p>0.05$).

VI. RECOMENDACIONES

1.- Es conveniente emprender ensayos clínicos prospectivos y aleatorizados multicéntrico con el propósito de corroborar nuestros resultados tomando en cuenta un contexto poblacional más numeroso para de este modo poder extrapolar nuestros hallazgos al ámbito regional.

2.- Es necesario identificar y analizar nuevas alternativas terapéuticas ya sean como fármacos individuales o como combinaciones en términos de eficacia, seguridad y costo para el control de la migraña a fin de mejorar la calidad de vida de los pacientes con este diagnóstico.

3.- Las tendencias registradas en el presente análisis debieran ser reconocidas para considerar la incorporación del fármaco flunarizina en la guía de práctica clínica para la prevención y tratamiento de migraña de los hospitales de nuestra realidad sanitaria.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Gracia Naya M, Ríos Gómez C, García Gomara MJ, Sánchez Valiente S, Mauri Llerda JÁ, Santos Lasasosa S, et al. Estudio comparativo de la efectividad del topiramato y la flunaricina en series independientes de pacientes con migraña crónica sin abuso de medicación. *Rev Neurol.* 2013;57(08):347-353.
2. Cao K, Han F, Lin A, Yang W, Zhao J, Zhang H, et al. Zhengtian Capsule versus flunarizine in patients with migraine: a multi-center, double-blind, double-dummy, randomized controlled, non-inferior clinical trial. *BMC Complement Altern Med.* 2016;16(1):356.
3. Hepp Z, Bloudek LM, Varon SF. Systematic Review of Migraine Prophylaxis Adherence and Persistence. *J Manag Care Pharm.* 2014;20(1):22-33.
4. Gooriah R, Nimeri R, Ahmed F. Evidence-Based Treatments for Adults with Migraine. *Pain Res Treat.* 2015;2015:1-13.
5. Jackson JL, Cogbill E, Santana-Davila R, Eldredge C, Collier W, Gradall A, et al. A Comparative Effectiveness Meta-Analysis of Drugs for the Prophylaxis of Migraine Headache. *PLOS ONE.* 2015;10(7):1-60
6. Marmura MJ, Silberstein SD, Schwedt TJ. The Acute Treatment of Migraine in Adults: The American Headache Society Evidence Assessment of Migraine Pharmacotherapies. *Headache J Head Face Pain.* 2015;55(1):3-20.
7. He A, Song D, Zhang L, Li C. Unveiling the relative efficacy, safety and tolerability of prophylactic medications for migraine: pairwise and network-meta analysis. *J Headache Pain.* 2017;18(1):26.

8. Kalita J, Bhoi SK, Misra UK. Amitriptyline vs divalproate in migraine prophylaxis: a randomized controlled trial. *Acta Neurol Scand.* 2013;128(1):65-72.
9. Chirchiglia D, Torre AD, Stroschio CA, Lavano A. Preventive Treatment of Migraine: Which Drugs to Choose. Own Experience. *J Headache Pain Manag.* 2017;02(03):1-3
10. Visens LS. Actualización en la prevención y tratamiento de la migraña. *MEDICINA.* 2014;74(2):147-157.
11. Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, Chia J, Matthew N, Gillard P, et al. Persistence and switching patterns of oral migraine prophylactic medications among patients with chronic migraine: A retrospective claims analysis. *Cephalalgia.* 2017;37(5):470-485.
12. Demirkaya S, Dora B, Topcuoglu MA, Ulas UH, Vural O. A comparative study of magnesium, flunarizine and amitriptyline in the prophylaxis of migraine. *J Headache Pain.* 2000;1(3):179-86.
13. Karsan N, Palethorpe D, Rattanawong W, Marin JC, Bhola R, Goadsby PJ. Flunarizine in migraine-related headache prevention: Results from 200 patients treated in the UK. *Eur J Neurol.* 2018;25:811–817
14. Doyle Strauss L, Weizenbaum E, Loder EW, Rizzoli PB. Amitriptyline Dose and Treatment Outcomes in Specialty Headache Practice: A Retrospective Cohort Study. *Headache J Head Face Pain.* 2016;56(10):1626-1634.
15. Esra GÜRSOY A, Ertuş M. Migrende Profilaktik Tedavi. *Nöro Psikiyatri Arş.* 2013;50(1):30-35.
16. Lawrence Robbins BP. *Migraine Treatment: 2014-2015.* 2014:40-58.

17. Gonçalves AL, Martini Ferreira A, Ribeiro RT, Zukerman E, Cipolla-Neto J, Peres MFP. Randomised clinical trial comparing melatonin 3 mg, amitriptyline 25 mg and placebo for migraine prevention. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(10):1127-1132.
18. Gracia-Naya M, Hernando-Quintana N, García-Gomara M, Sánchez-Valiente S, Ríos C, Santos-Lasaosa S, et al. Flunarizine is more effective than topiramate in patients with chronic migraine and medication overuse headache. *J Headache Pain*. 2013;14(1):202
19. Lai K-L, Niddam DM, Fuh J-L, Chen S-P, Wang Y-F, Chen W-T, et al. Flunarizine versus topiramate for chronic migraine prophylaxis: a randomized trial. *Acta Neurol Scand*. 2017;135(4):476-483.
20. Cázares M, Leal R, Cardiel M, Ibarra O, García M. Ensayo controlado por sorteo, cruzado, para evaluar la eficacia y seguridad de amitriptilina contra topiramato en la prevención de la migraña. *Rev Mex Neuroci*. 2008;(6):475-479.
21. Gawel MJ, Kreeft J, Nelson RF, Simard D, Arnott WS. Comparison of the Efficacy and Safety of Flunarizine to Propranolol in the Prophylaxis of Migraine. *Can J Neurol Sci*. 1992;19(3):340-345.
22. Rodríguez I, Sánchez M, Hernández J, Mandeville P, Rodríguez M, Shiguetomi J, Tapia J. Topiramate vs. Amitriptyline in prophylactic treatment of migraine: A controlled clinical trial. *Rev Mex Neuroci*. 2010;11(5):338-342
23. Bhavani V, Nagabushan H, Bhagyavathi H. Oral flunarizine versus oral amitriptyline in migraine prophylaxis – A prospective open label study. *Indian J Pharm Pharmacol*. 2019;5(4):179-186.
24. Reveiz-Herault L, Cardona AF, Ospina EG, Carrillo P. Eficacia de flunaricina en la profilaxis de la migraña: revisión metanalítica de la bibliografía. *Rev Neurol* 2003; 36(10): 907-912

25. García A, Morell A. Fármacos profilácticos de la migraña. 2008;14(4):50-64.
26. Luyo JFL, Pinto PMJ, Rozas LEU. Eficacia del valproato de sodio en el tratamiento profiláctico de la migraña. Acta Med Per. 2012;29(1):14-16.
27. Clarett LM. Escalas de evaluación de dolor y protocolo de analgesia en terapia intensiva. 2012:1-39.
28. 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964, 29th WMA General Assembly, Tokyo, Japan, October 1975, 35th WMA General Assembly, Venice, Italy, October 1983, 41st WMA General Assembly, Hong Kong, September 1989, 48th WMA General Assembly, Somerset West, Republic of South Africa, October 1996, 52nd WMA General Assembly, Edinburgh, Scotland, October 2000, et al. World Medical Association Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. JAMA. 2013;310(20):2191-2194.
29. Ley General de Salud. Ley N° 26842. 2009
30. Colegio Médico del Perú. Código de ética y deontología. 2007

VIII. ANEXOS:

ANEXO 1

Efectividad de la Flunarizina comparado con Amitriptilina en el tratamiento profiláctico de migraña en pacientes adultos.

PROTOCOLO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

FECHA:

N° HC:

I. DATOS GENERALES:

1. Edad: _____
2. Sexo: M () F ()
3. Procedencia: Ciudad () Alrededores ()
4. Antecedentes familiares SI () NO ()
5. Hipertensión arterial SI () NO ()
6. Tiempo de enfermedad _____

II. DIAGNÓSTICO

Migraña: SI () NO ()

III. DATOS DE LA VARIABLE INDEPENDIENTE

Flunarizina ()

Amitriptilina ()

IV. INTENSIDAD

		BASAL	PRIMER CONTROL	SEGUNDO CONTROL
SIN DOLOR	0			
LEVE	1, 2, 3			
MODERADO	4, 5, 6			
SEVERO	7, 8, 9, 10			

V. FRECUENCIA:

		BASAL	PRIMER CONTROL	SEGUNDO CONTROL
0	< 2 crisis/ mes			
1	2 – 5 crisis/mes			
2	6 – 10 crisis/mes			
3	> 10 crisis/mes			