

SEÑOR**SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO****E.****S.****D.****REF:****Expediente 00-033-396****TÍTULO SOLICITADO:****“Composición farmacéutica que comprende un agonista de receptores de 5HT1 en combinación con un inhibidor de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) para el tratamiento de la migraña”****SOLICITANTE:****Pfizer Products Inc.****APODERADO:****Carlos R. Olarte****TRÁMITE:****Sustentación de Oposición**

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mi firma, abogado en ejercicio, titular de la tarjeta profesional número 44655 del Consejo Superior de la Judicatura, obrando en calidad de apoderado de las sociedades **TECNOQUÍMICAS S.A. y LAFRANCOL S.A.**, en ejercicio de lo dispuesto por el artículo 42 de la Decisión 486 de 2000, y estando dentro de los términos de la prórroga solicitada, por medio del presente escrito, me permito ratificar y sustentar los argumentos del escrito principal de oposición, también radicado dentro del plazo de ley ante esa entidad.

L. RATIFICACIÓN

La composición pretendida en la solicitud colombiana CO-00-033-396, carece de nivel inventivo en virtud del conocimiento de los agonistas 5HT1 seleccionados en la composición, los inhibidores de la COX-2 —en particular Valdecoxib y Celecoxib— y la combinación de éstos para el tratamiento de la migraña. Una persona versada en la materia, conociendo los componentes seleccionados, sus características y propiedades, puede derivar de ese conocimiento, la posibilidad de realizar la combinación pretendida y esperar como resultado un eventual efecto sinérgico frente a la administración separada de ellos.

II. COMPLEMENTO DE INFORMACIÓN

Las ciclooxigenasas (COX) participan en la formación de sustancias involucradas en la transmisión de dolor. Algunas de ellas, además, son de vital importancia para otras funciones dentro del organismo, motivo por el cual, al ser bloqueadas generan los efectos secundarios característicos. Fue entonces cuando los científicos encaminaron sus investigaciones hacia el desarrollo de medicamentos que inactivaran las COX-2; este es el caso del Celecoxib y el Valdecoxib. Es ampliamente conocido en la literatura especializada, que los inhibidores de la COX-2 son utilizados de una forma eficaz en el tratamiento de la migraña.

Llamo la atención al despacho a lo revelado en el artículo "Tratamiento de la migraña"¹, publicado en 1997, donde el autor revela que para el control de la crisis migrañosa, se pueden utilizar productos que inciden en forma específica en la fisiopatología del proceso. Se trata de fármacos con actividad agonista de los receptores serotoninérgicos, especialmente los receptores 5HT1. Es el caso de la eficacia terapéutica del sumatriptán, la cual está plenamente demostrada en estudios de investigación clínica. Su acción normalizadora del calibre vascular se manifiesta en las arterias durales más que en las piales, y su potente acción vasoconstrictora incide especialmente en las anastomosis arteriovenosas, demuestran su eficacia en el tratamiento de la cefalea.

Es por lo tanto predecible y obvio para una persona versada en la materia, hacer una composición farmacéutica que comprenda receptores 5HT1 e inhibidores de la ciclooxigenasa para tratar la migraña, en la medida en que por medio de su administración combinada, se logra un efecto mejorado y sinérgico, que aquél que se lograría mediante la administración individual de cada uno de ellos. Carece pues de nivel inventivo la composición reivindicada en la solicitud colombiana CO-00-033-396, incumpliendo así lo regulado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000.

III. PRUEBAS

Además de las solicitadas en el escrito de oposición, y de aquellas que oficiosamente considere el despacho, ruego que se tengan como tales las siguientes:

- Copia del artículo "Tratamiento de la migraña" de F. Titus, publicado en 1997.

Así las cosas, y con fundamento en los argumentos y pruebas expuestos en el escrito de oposición que obra en el expediente, respetuosamente reitero la solicitud para que su

¹ TIRUS, F. Tratamiento de la migraña. Revista Neurológica, 1997.

168
187

despacho se abstenga de conceder el privilegio de patente solicitado, y ordene en consecuencia el archivo del expediente respectivo.

Señor Superintendente,



JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. 79.152.473 de Usaquén

T.P. 44655 del C. S de la J.

Tratamiento de la migraña

F. Titus

Aunque podemos describir pautas de manejo general, para el tratamiento de la migraña es necesario establecer medidas individualizadas que se tomarán en relación con las características clínico-evolutivas de la dolencia y rasgos concretos del paciente, que atienden no tan sólo el ámbito somático y psíquico, sino que deben contemplar también aspectos sociales.

En esencia consiste en:

- Identificar, y si es posible suprimir o modificar, aquellos factores que se consideren desencadenantes de sus crisis.

- Prescribir el tratamiento que se considere más idóneo para eliminar el dolor y aliviar otras manifestaciones acompañantes como las náuseas y la fotofobia.

- Establecer, cuando se considere necesario, en función de la frecuencia, intensidad y discapacidad que generan, medidas para prevenir la recurrencia de las crisis.

El aspecto principal es decidir si la situación requiere el concurso farmacológico y, en caso positivo, conducir el uso racional, de uno o más de los numerosos productos que son relativamente específicos para la migraña.

Cobertura de los factores desencadenantes

Alrededor del 70% de los migrañosos reconocen algún elemento con capacidad para desencadenar sus ataques. Algunos de estos factores no son modificables. Sin embargo, existen otros precipitantes sobre los que puede establecer un potencial control, tal es el caso de la alteración del ritmo o patrón de sueño, tanto en su defecto como por exceso. También lo es la hipoglucemia relacionada con el ayuno prolongado y, como no, el evitar la ingesta de productos con contenido alcohólico y otros elementos de la dieta, sean alimentos (chocolate, queso, cítricos, frutos secos, etc.) o aditivos (conservantes y condimentos) que se reconocen como precipitantes de las crisis. En esta línea podemos incluir también la exposición prolongada al sol, o a cualquier otro tipo de estimulación sensitiva intensa, sea ésta visual, auditiva, olfativa e incluso táctil (cefalea por presión de las gafas del nadador). Es importante valorar asimismo la existencia de cualquier tratamiento concomitante, pues un gran número de fármacos

pueden exacerbar la migraña (nitroglicerina, nifedipina, vitamina A, hidralacina, reserpina, indometacina, etc.).

La hipertensión arterial no controlada, aunque no se puede considerar un factor causal de la migraña, puede agravar su evolución, y es evidente que su adecuado control contribuye a disminuir la frecuencia de las crisis.

El estrés es el elemento desencadenante reconocido por mayor número de migrañosos, tanto en lo que podemos definir por vivencia anticipada, como durante la situación, e incluso como expresión del postestrés. No resulta muy operativo aconsejar al paciente que evite el estrés pero, sin duda, introducir medidas con el fin de lograr una mayor relajación física y psicológica es un coadyuvante útil en la prevención de la migraña.

Tratamiento del ataque agudo de migraña

La crisis de migraña se debe tratar siempre. No corresponde a una cefalea banal. La situación genera una discapacidad transitoria, más o menos prolongada (entre 4 y 72 horas), hecho que se recoge en los propios criterios necesarios para su diagnóstico que contemplan el carácter invalidante del ataque.

Es aconsejable que el paciente adopte una actitud de reposo y aislamiento, con el fin de evitar el traqueteo de la cabeza y eludir al máximo cualquier tipo de estimulación sensorial, si esta actitud no la toma el paciente por propia iniciativa, como es habitual, será aconsejable en cualquier caso.

La aplicación de frío a nivel local, el colocar una banda compresiva en la cabeza, o bien el mantenerla apoyada, con el fin de obtener una mayor relajación de la musculatura craneo-cervical, son otras medidas que alcanzan una indicación general, aunque frecuentemente resultan insuficientes.

Intentar comer, beber (infusiones azucaradas o bebidas frías), o dormir, son otras opciones que debemos considerar, aunque la aplicación deberá ser personalizada. Su indicación aislada—sin otras medidas terapéuticas—se hará siempre, no tan sólo en relación a parámetros de la propia crisis, sino considerando además la personalidad del paciente y el tipo de actividad que desarrolla.

Si el conjunto de las medidas expuestas resulta inoperante o insuficiente, prácticamente no queda otra opción que la indicación de fármacos. En este aspecto es muy importante evitar que el paciente recurra a la autoprescripción. Siguen dándose cifras del 62% de mujeres y del 74% de varones que, para controlar sus ataques de migraña, se automedican. Es una labor necesaria, del médico, hacer énfasis en el riesgo de dependencia que se produce con el abuso analgésico y una

Recibido: 24.02.96. Aceptado: 26.02.96.

Unidad de Cefaleas. Hospital General Universitario Vall d'Hebron. Barcelona, España.

Correspondencia: Dr. Felip Titus. Balmes, 371 2º 2ª E-08032 Barcelona.

Trabajo presentado en el II Congreso de la Societat Catalana de Neurologia i el Reunio Conjunta de les Societats de Neurologia Balear i Catalana, Ibiza, septiembre de 1995.

© 1997 REVISTA DE NEUROLOGIA

tarea pendiente, de la Administración, establecer un mayor control de su consumo.

El tratamiento abortivo de la crisis de migraña se puede establecer contemplando una doble incidencia con:

- Fármacos dirigidos al control sintomático del ataque.
- Fármacos dirigidos a bloquear la cascada fisiopatológica del ataque.

Tratamiento con incidencia sintomática

Fármacos dirigidos al control del dolor

La administración de un analgésico simple, al inicio, puede ser suficiente para cortar la evolución de una crisis de migraña. Existe una eficacia probada tanto para el ácido acetilsalicílico como para el paracetamol. Cuando esto es así, no debemos recurrir a otras medidas farmacológicas y nuestra actuación se debe limitar a la previsión de los posibles efectos secundarios y a la vigilancia de un posible abuso de consumo.

Como criterio general de primera indicación es preferible evitar la prescripción de aquellos productos con asociación de analgésicos. En cambio, la asociación de cafeína con un analgésico puede resultar útil porque potencia su acción antiálgica. Aunque conviene tener presente que la cafeína puede generar cierta dependencia de consumo.

Los antiinflamatorios no esteroideos, especialmente el ibuprofeno, el naproxeno y la sal sódica, y el diclofenaco sódico resultan también eficaces en el control de la crisis de migraña.

La administración oral de ibuprofeno, con una dosis inicial de 1.200 mg que puede ser reforzada con 600 mg a las 4 horas, e incluso -si fuera necesario- con una tercera de 600 mg a las 8 horas, puede reducir la duración y la intensidad del ataque, no tan sólo en su componente doloroso, sino también en las otras manifestaciones acompañantes.

El naproxeno sódico, con la facilidad que resulta de su posible aplicación oral o rectal, muestra un nivel de eficacia que alcanza el 84% de las crisis tratadas con dosis de 550 mg.

El diclofenaco sódico administrado en dosis de 75 mg, por vía intramuscular, permite controlar la crisis de migraña, con mínimos efectos secundarios, en un periodo de tiempo de 30 minutos un 88% de ataques.

El mecanismo de acción más probable de todos estos productos estaría en relación con su actividad inhibidora de la respuesta prostaglandínica, incidiendo y limitando la inflamación neurogénica estéril, que se produce con la activación del sistema trigeminovascular.

Los derivados opiáceos que evidentemente tienen una potente acción analgésica deben ser considerados como una opción que podemos tomar; la prescripción de codeína, por ejemplo, puede ser útil en ciertos casos. Sin embargo, dado que la migraña es episódica y recurrente, con una evolución global crónica por el riesgo de crear dependencia, es necesario efectuar un estricto control de su consumo.

Fármacos dirigidos al control de la sintomatología vegetativa

La presencia de náuseas y vómitos es frecuente en la crisis de migraña. Esta disfunción digestiva puede dificultar enormemente la administración de cualquier medicamento por vía

oral. Se ha demostrado que durante la crisis se produce una disminución del peristaltismo con el consiguiente enlentecimiento del vaciado gástrico y una alteración de la absorción intestinal. Su intensidad se relaciona con la intensidad del dolor, de forma directa, no guarda relación con el tipo de crisis, ni con su duración, y se presenta incluso en pacientes que no refieren náuseas ni vómitos.

Para paliar los síntomas digestivos es aconsejable el uso de fármacos activos sobre los receptores dopaminérgicos (D2). De ellos, la metoclopramida y la domperidona son los que han mostrado más ventajas. Su administración oral previa o asociada al analgésico mejora el rendimiento terapéutico antiálgico. En aquellos casos en que el vómito sea de presentación precoz, intenso y persistente, se puede recurrir a la vía rectal o bien parenteral.

La capacidad de bloquear los receptores dopaminérgicos que poseen estos productos se traduce por una actividad anti-nauseosa. La potencial acción sobre los receptores muscarínicos puede explicar su actividad gastroquinética. La metoclopramida es activa tanto a nivel de receptores centrales, como periféricos. La domperidona no atraviesa la barrera hematoencefálica, por lo que carece de efectos centrales y la probabilidad de producir sintomatología extrapiramidal es menor.

Fármacos dirigidos al control del componente afectivo

Es frecuente que durante la crisis muchos pacientes presenten síntomas de carácter afectivo con manifestaciones ansiosas o depresivas. Cuando es muy acusado es conveniente su control con medicación sedativa. El objetivo, entre otros, es evitar que se produzca hiperventilación, por una respiración ansiosa, ya que la alcalosis puede producir síntomas que serán añadidos a las manifestaciones propias de la crisis. Por otro lado, facilitan también la relajación muscular y son inductores del sueño, hecho que debemos tener presente conociendo el efecto beneficioso que el dormir produce en muchos migrañosos.

Los más aconsejables son las benzodiacepinas y los barbitúricos de vida media corta, con su habitual dosificación. En este caso es recomendable evitar la administración de cafeína. Con esta prescripción tampoco se debe olvidar el riesgo de crear tolerancia y dependencia.

Tratamiento con incidencia fisiopatológica

Para el control de la crisis de migraña podemos utilizar productos que inciden de forma específica en la fisiopatología del proceso. Se trata de fármacos con actividad agonista -más o menos selectiva- de los receptores serotoninérgicos, especialmente de los 5HT₁.

Su indicación obliga, sin embargo, a un diagnóstico preciso de la situación que vamos a tratar, dado que no serán eficaces si el mecanismo de producción del dolor no implica la participación vascular.

Tartrato de ergotamina

Derivado del cornezuelo del centeno, es el más clásico de los productos utilizados para el tratamiento de la crisis. Se le debe reconocer un alto nivel de eficacia.

Posee actividad agonista de los receptores 5HT₁ y es, además, agonista parcial alfa adrenérgico. Su beneficio terapéutico se relaciona con el efecto vasoconstrictor que ejerce, el cual resulta especialmente expresado en el territorio de la arteria carótida externa.

La absorción tanto oral como rectal de la ergotamina es muy variable, con amplias diferencias interindividuales, lo que dificulta su dosificación. Su biodisponibilidad es baja, siendo inferior al 5% en su administración oral. Su concentración plasmática máxima se alcanza en una hora. La vida media es corta, entre dos y tres horas. Se desconocen metabolitos activos.

Los efectos secundarios más comunes están en relación con su actividad alfa adrenérgica, siendo frecuente la presentación de náuseas y vómitos. Se ha descrito también la aparición de dolor abdominal, diarrea, vértigo, calambres, debilidad muscular y parestesias. Menos frecuentes son: síncope, temblor, disnea, angor y claudicación intermitente.

Las mayores contraindicaciones de uso están en relación con su efecto vasoconstrictor que no se limita al territorio craneal por lo que no se administrará ante la evidencia de cualquier patología vascular: hipertensión arterial no controlada, fenómeno de Raynaud, enfermedad de Buerger, cardiopatía isquémica, claudicación intermitente, tromboflebitis, etc.

La tolerancia se desarrolla en una proporción variable y con un rango de dosis muy amplio. La dependencia física puede ser paralela al fenómeno de tolerancia y se manifiesta por una agravación evolutiva de la migraña y posterior refractariedad a cualquier otro tratamiento. El abuso de consumo ergótico puede degradar la migraña a una cefalea crónica continua, con sintomatología de rebote ante su supresión.

Antes de indicar el tratamiento de ergotamina para el tratamiento de la crisis de migraña se deben agotar las alternativas terapéuticas más simples y, en el caso de decidir su uso, efectuar un control riguroso de la evolución de la enfermedad y del consumo del producto, que no debe exceder nunca la dosis de 6 mg al día y de 12 mg a la semana.

Dihidroergotamina

Se trata de un producto obtenido con modificaciones de la estructura química de la molécula de la ergotamina. Su acción vasoconstrictora sobre el lecho vascular periférico es menor por lo que, aunque muestre una menor eficacia terapéutica, se reducen también de forma notoria los efectos secundarios. El mecanismo de acción se relaciona con la actividad serotoninérgica lo mismo que la ergotamina. Presenta también una baja disponibilidad en su consumo oral, pero tiene la ventaja de poder administrarse por vía parenteral. Las dosis recomendadas son de 0,5-0,75 mg por vía intravenosa y de 1 mg por vía intramuscular. Aunque la presencia de vómitos, como efecto adverso, es menor que con la ergotamina, para su uso parenteral es conveniente asociarla a un antiemético.

Existe una forma en aerosol para su inhalación. Esta vía aporta rapidez de absorción, buena biodisponibilidad y obvia el problema de la gastroectasia propia de la crisis.

A pesar de que el nivel de eficacia sea algo inferior al de la ergotamina, dado que no produce dependencia física, se sigue manteniendo como una indicación a tener presente.

Sumatriptán

Es un agonista específico de los receptores 5HT_{1D}. Se fija en ellos reproduciendo la acción de la serotonina. Muestra una notoria semejanza químico-espectral con el neurotransmisor.

Posee una actividad neuroinapática más selectiva que los derivados ergóticos, dado que carece de acción a nivel alfa adrenérgico.

No cruza, o lo hace escasamente, la barrera hematoencefálica, por lo que no tiene una actividad directa sobre el sistema nervioso central. Carece también de efecto analgésico.

Su eficacia terapéutica para abortar la crisis de migraña es elevada. El mecanismo está en relación con su acción normalizadora del calibre vascular que es más manifiesta en las arterias durales que en las piales y su potente acción vasoconstrictora que incide especialmente en las anastomosis arteriovenosas. No actúa a nivel capilar, por lo que el flujo sanguíneo a nivel del parénquima cerebral, cardíaco, renal, etc., no se altera. Los receptores serotoninérgicos vasculares sobre los que incide corresponden al grupo 5HT₁ del subtipo alfa.

Se admite que el sumatriptán posee también una actividad presináptica. Bloquea la transmisión neural en las sinapsis terminales del trigémino, al fijarse en el subtipo beta de los mismos receptores, con lo que impide la liberación de neuropéptidos y en consecuencia la inflamación neurogénica estéril.

La eficacia del sumatriptán en el control de la crisis de migraña está plenamente demostrada en estudios de investigación clínica. Esta buena respuesta al sumatriptán se registra tanto para las crisis con aura como sin aura y es independiente del momento de administración, ya sea al inicio de la crisis como cuando ésta se halla ya en pleno desarrollo.

El producto puede ser administrado por vía oral, subcutánea o por inhalación. Su vida media es corta, unas dos horas. El pico máximo de concentración plasmática varía según la vía de administración entre los 10 y los 90 minutos. En su administración oral la biodisponibilidad es tan sólo del 14% mientras que por vía subcutánea se eleva al 96% lo que permite el uso de dosis mucho menores.

La metabolización del sumatriptán se produce a nivel hepático, por la vía indolacética. Se desconocen metabolitos activos y su eliminación se hace principalmente por la orina.

Con la administración oral de 100 mg de sumatriptán, en las primeras manifestaciones de la crisis, se observa una franca mejoría que se valora como notoria en un 80% de los pacientes, y en un 65% alcanza la consideración de remisión completa. Con dosis de 50 mg los porcentajes de mejoría obtenidos son discretamente inferiores. Sin embargo, se produce la mejor relación dosis-respuesta, por lo que sería ésta la de primera indicación.

Por vía subcutánea con dosis de 6 mg se obtienen índices de mejoría superiores a los que se obtienen con la dosis oral de 100 mg. Se registra la remisión de la crisis a los pocos minutos de su administración en el 70-80% de casos. Esta vía ofrece la ventaja de su rapidez de acción, la buena biodisponibilidad del producto y de eludir el tránsito digestivo.

Con dosis de 20 mg por inhalación se obtienen niveles de respuesta comparables a los obtenidos con la aplicación oral y subcutánea.

Se ha observado, muy específicamente en la administración subcutánea del sumatriptán, el fenómeno de recurrencia. Consiste en que tras haberse producido una buena respuesta inicial, con remisión de la crisis, en un 30% de casos se observa su reaparición dentro de las 24 horas. Se puede prevenir la recurrencia, cuando ésta se produce repetidamente, administrando una dosis oral complementaria de 50 mg dos horas después de la aplicación subcutánea.

Entre los efectos adversos del sumatriptán, el que ha introducido mayor preocupación es la presencia de sensación de opresión y dolor torácico que se observa en el 3-5% de casos. Por la potente acción vasoconstrictora del producto, la aparición de un dolor pseudoanginoso resulta alarmante, sin embargo, la monitorización de un elevado número de pacientes que lo presentaban no ha permitido evidenciar signos de insuficiencia coronaria, por lo que se le relaciona fundamentalmente con receptores vasculares pulmonares y esofágicos.

Los antecedentes de vasculopatía periférica o coronaria y la hipertensión arterial no controlada son una contraindicación para su uso.

Entre las interacciones medicamentosas conviene resaltar que no debe ser administrado junto con derivados ergóticos. Evitar también su asociación con sales de litio y con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

Tratamiento preventivo de la migraña

La indicación de un tratamiento pautado de forma mantenida, para evitar la presentación de crisis de migraña, se toma fundamentalmente en relación a la frecuencia de presentación de los ataques, aunque se considerarán también otros parámetros como su duración, la intensidad, la presunción de complicaciones y el grado de respuesta y facilidad de control con el tratamiento abortivo de la crisis.

Son diversos los productos que en este aspecto tienen una eficacia probada y su elección no siempre resulta fácil. En general, la indicación de cada uno de ellos debe hacerse más en relación con la previsible tolerancia al fármaco, que con el presumible nivel de eficacia.

Clásicamente se han utilizado fármacos que han caído en desuso, fundamentalmente por el efecto prexígeno que producen. Nos limitaremos, pues, a citar brevemente sus características farmacológicas, aunque no los podemos considerar productos de primera elección para la prevención de la crisis de migraña. La ciproheptadina es un antihistamínico, con actividad agonista serotoninérgica central, con poca actividad vascular periférica. La dosis habitual es de 12 a 14 mg al día y los efectos secundarios más comunes son la sedación y el aumento de peso. El pizotifeno es un fármaco de estructura química similar a la ciproheptadina que, además de su actividad serotoninérgica, posee afinidad por los receptores histamínicos H₁ y colinérgicos muscarínicos. La dosis usual es de 1,5 a 3 mg que pueden ser administrados en dosis única por la noche, con lo cual se alivia uno de sus efectos secundarios más habituales: la somnolencia. El efecto prexígeno también es importante, de tal modo —y por este motivo— no es un fármaco de primera elección en la migraña, y si mantiene una indicación en el tratamiento de la anorexia.

Metisergida

Es un derivado del ácido lisérgico, relacionado estrechamente con los alcaloides ergóticos naturales. En la actualidad, su uso se ha reducido de forma considerable y no debe ser considerado fármaco de primera elección, sin embargo, debe ser considerado entre los productos útiles para la prevención de la migraña.

Posee una acción antagonista de los receptores serotoninicos, con especial afinidad para el subtipo 5HT₂.

La metisergida se absorbe bien y con bastante rapidez, tras su administración oral, alcanzando el nivel plasmático máximo en una hora. El metabolito principal de la metisergida es la metilergonovina que alcanza niveles en plasma aproximadamente diez veces mayores que ésta y es farmacológicamente activa. La vía de excreción principal es la renal.

La dosis media eficaz oscila entre los 2 y 8 mg/día. El beneficio terapéutico suele hacerse patente a partir de los 10 días. Una vez conseguida la mejoría se debe intentar disminuir la dosis de forma progresiva hasta alcanzar el mínimo necesario para un buen control de las crisis.

Entre sus efectos secundarios destaca la presencia de náuseas, dolor abdominal, calambres musculares e insomnio que se observan en un 30% de pacientes, especialmente si se inicia el tratamiento con dosis elevadas. Es aconsejable comenzar por 2 mg/día e ir incrementando paulatinamente hasta obtener la dosis eficaz. Otros efectos adversos de observación menos frecuente son los edemas maleolares, aumento de peso y signos de insuficiencia vascular periférica. Estos secundarismos obligan a la supresión del tratamiento en cerca de un 10% de casos.

Sin embargo, la complicación más importante, que se relaciona con su uso prolongado, es la posibilidad de desarrollar fibrosis, fundamentalmente a nivel retroperitoneal pero se ha descrito también en pericardio y pleura. La mayor incidencia publicada es del 1% en pacientes tratados de forma continua. Se recomienda efectuar pausas en su administración, de al menos un mes cada tres o cuatro meses.

No debe administrarse en pacientes con vasculopatía, sea coronaria o periférica, y conviene tener presente que puede producir reactivación de úlcus péptico.

Antagonistas del calcio

Son compuestos químicos de estructura muy heterogénea que comparten la acción de bloquear los canales de calcio dificultando el paso de este ion al compartimento intracelular. Se distinguen 5 grupos en relación a sus propiedades farmacológicas y clínicas. La heterogeneidad del grupo se traduce asimismo por un distinto grado de utilidad en la profilaxis de la migraña.

Su mecanismo de acción se desarrolla a nivel central, inhibiendo la vasoconstricción con una especial afinidad por los receptores 5HT₂. Una de las funciones principales de los canales de calcio en las neuronas es la de facilitar la entrada de este ion al interior de las terminales nerviosas con el fin de facilitar la liberación del neurotransmisor. Los calcioantagonistas se unen a los receptores de los canales e interfieren la entrada de calcio principalmente a través de los canales voltaje-dependientes en los que disminuyen la posibilidad de

173 2
188

apertura, lo que indirectamente interfiere con la liberación del neurotransmisor, en concreto la serotonina.

Otro posible mecanismo de acción, invocado especialmente para la nicardipina y nimodipina, se centra en la musculatura lisa de la pared vascular, especialmente a nivel encefálico, con inhibición de la vasoconstricción, un bloqueo de la liberación de serotonina interferida por el cierre de los canales de calcio y un efecto neuroprotector frente a la hipoxia gracias a la inhibición de la activación plaquetaria inducida por el calcio iónico.

Desde el punto de vista farmacocinético se caracterizan en su conjunto por una absorción incompleta tras su administración oral. En plasma se unen a proteínas plasmáticas en cerca del 85% de la dosis absorbida. Los niveles plasmáticos máximos se obtienen en unas 5 horas. En el caso concreto de la flunarizina, la concentración plasmática aumenta gradualmente hasta alcanzar una meseta a las 5-6 semanas de tratamiento. El metabolismo se verifica en todos ellos a nivel hepático, con síntesis de productos farmacológicamente inactivos para algunos y moderadamente activos para otros, como el verapamilo y el diltiazem.

Flunarizina

Es el calcioantagonista más investigado y que posee mayor nivel de eficacia en la prevención de la migraña. Esta se manifiesta fundamentalmente por la reducción de la frecuencia de las crisis hasta en un 50%, sin que se modifique de forma tan significativa ni la intensidad ni la duración. Debe ser considerado entre los fármacos de los que se puede obtener una mejor respuesta preventiva.

Los efectos secundarios más habituales son el aumento de peso (20-54%) y la somnolencia, que se obvia en parte al administrar el producto en dosis única y por la noche. Más raramente puede aparecer depresión (7%). Se ha descrito, con el uso prolongado de flunarizina, la aparición de síntomas de afectación extrapiramidal, que se pueden relacionar con la acción antagonista de los receptores dopaminérgicos D2, que posee no sólo la flunarizina sino la mayor parte de calcioantagonistas. Los más habituales son el temblor, acatisia y discinesias periorales.

Estos efectos secundarios no justifican renunciar al beneficio de uso del producto, si mantenemos los criterios siguientes: 1. La prescripción de dosis adecuadas (no rebasar los 5 mg/día); 2. Mantener periodos de reposo del tratamiento si se considera necesario un tratamiento muy prolongado (un mes cada tres meses); 3. Al sentar la indicación, considerar la edad del paciente y otros elementos de riesgo de parkinsonismo; 4. Controlar medicaciones concurrentes que pueden compartir el efecto adverso; 5. Tener presente que puede producirse, y 6. Saber reconocerlo de forma precoz cuando ocurre.

Nicardipino

Es un calcioantagonista con una especial actividad sobre la musculatura vascular cerebral. Dentro del grupo se considera el fármaco con una acción más específica sobre la circulación craneal y con menor efecto circulatorio periférico y

cardiodepresor. En diversos estudios clínicos se ha demostrado su eficacia en la profilaxis de la migraña, tanto en la valoración clínica como farmacológica.

Nimodipino

Su eficacia en la prevención de la migraña se ha confirmado en estudios frente a placebo, aunque sin alcanzar los niveles de respuesta de la flunarizina. Se confirma una reducción entre el 28 y el 50% en la frecuencia de los ataques.

No existen suficientes estudios que avalen niveles de eficacia suficientes en el control preventivo de la migraña para otros calcioantagonistas. Ni siquiera el verapamilo, que tal elevado rendimiento terapéutico ofrece en el control de la cefalea en racimos crónica, se puede considerar fármaco de primera elección en la migraña. La dotaricina que parece ofrecer una buena expectativa se halla actualmente en fase de investigación clínica.

Betabloqueantes

Los fármacos con acción bloqueante de los receptores β -adrenérgicos han tenido un gran impacto y se mantienen como una primera indicación en la terapia preventiva de la migraña debido a su alto nivel de eficacia y a la baja incidencia de efectos secundarios. De hecho, actualmente son una de las prescripciones más habituales.

Su acción antimigrañosa fue descubierta al observar la reducción en la frecuencia de las crisis en pacientes migrañosos tratados por insuficiencia coronaria con propanolol. Esta actividad antimigrañosa se ha confirmado también para el nadolol y con menor eficacia para el atenolol, metoprolol, timolol y pindolol.

En cuanto al mecanismo de acción se vinculó en principio, con la capacidad de antagonizar el espasmo de las arterias intra y extracraneales mediante el bloqueo de los receptores β -adrenérgicos de las paredes arteriales. Sin embargo, parece ser que este bloqueo beta no es indispensable para su actividad preventiva de la migraña. Por ello se ha relacionado con un efecto indirecto sobre la transmisión serotoninérgica a través de la inhibición del sistema simpático noradrenérgico. Existen mecanismos comunes para la captación de serotonina y noradrenalina en las neuronas, plaquetas, células endoteliales y musculares lisas de los vasos. El mismo transportador de captación se emplea para serotonina y noradrenalina y las células referidas pueden almacenar ambos neurotransmisores, los cuales pueden ser liberados de forma concomitante a nivel de los terminales nerviosos, ante el estímulo adecuado. La noradrenalina desempeña también un papel en el mantenimiento del tono normal en las anastomosis arteriovenosas. Resulta pues verosímil que la actividad β -bloqueante tenga una acción parecida a la que se ejerce directamente sobre la serotonina.

Respecto a la farmacocinética, el propanolol, timolol y metoprolol son productos muy liposolubles que se caracterizan por una absorción rápida, metabolización hepática, vida media plasmática corta y rápida capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica. En cambio, el atenolol y el nadolol son hidrosolubles, por lo que su penetración en el sistema

nervioso central es menor y los efectos secundarios son asimismo cuantitativamente menores.

El rango terapéutico de estas drogas es muy amplio, y hace necesario individualizar la dosis adecuada. En el caso del propanolol puede variar entre 30 y 300 mg al día por lo que es conveniente iniciar la pauta con 20 mg que se incrementarán cada semana en 10 mg hasta alcanzar el efecto óptimo. Con esta actitud podemos efectuar además un prudente control de la aparición de bradicardia e hipotensión arterial que en este caso serían efectos no deseables. Dada la corta vida media del producto es conveniente su administración en tres dosis al día. Aunque existen preparados de liberación retardada con 80, 120 y 160 mg, que permiten una dosificación única, la dificultad de instauración y de adaptación a la dosis los hacen menos aconsejables.

Dosis bajas adicionales de propanolol han mostrado eficacia como agentes abortivos de la crisis aguda si se administran precozmente.

El atenolol y el nadolol se distinguen de los demás por su larga vida media, lo que permite su administración en dosis única que será de 50-100 mg y de 80-120 mg al día, respectivamente.

Entre los efectos secundarios se citan con relativa frecuencia: fatigabilidad, insomnio, síntomas gastrointestinales, hipotensión ortostática, depresión, impotencia y trastornos de memoria, que en la mayoría de los casos son transitorios.

Sin que se puedan considerar un efecto secundario, la hipotensión arterial y la bradicardia son respuestas obtenidas que no infrecuentemente obligan a la modificación del tratamiento con supresión del fármaco.

Contraindicaciones absolutas a su prescripción son la insuficiencia cardíaca congestiva y el asma bronquial. También deben evitarse en la diabetes lábil porque pueden enmascarar los síntomas de hipoglicemia.

Amitriptilina

La observación de que los antidepresivos tricíclicos eran efectivos en el tratamiento del dolor crónico llevó al empleo de la amitriptilina en el tratamiento de la migraña.

Estudios a doble ciego demuestran una eficacia de la amitriptilina superior al placebo en la prevención de la migraña, sin una correlación evidente con el estado psíquico afectivo previo del paciente. Por otra parte, se ha comprobado que

fármacos con una acción antidepresiva equivalente como la imipramina son prácticamente ineficaces en el tratamiento de la migraña. El mecanismo de acción se desarrollaría a nivel central sobre la transmisión serotoninérgica.

En cuanto a su farmacocinética, se absorbe bien por vía oral y su concentración plasmática se incrementa progresivamente hasta alcanzar una meseta a los tres días de tratamiento. El nivel en sangre varía en cada paciente y no se correlaciona con el efecto clínico. Su vida media es larga, lo que permite su administración en una sola dosis al día.

La dosis media efectiva es muy variable aunque es recomendable que sean moderadas.

Entre los efectos secundarios, los más molestos son la sedación y los anticolinérgicos: sequedad de mucosas, estreñimiento, hipotensión ortostática, palpitaciones, sudoración y aunque infrecuente con las dosis referidas, retención urinaria. La ganancia de peso es frecuente.

Está contraindicado su uso en la insuficiencia cardíaca congestiva y en los pacientes con arritmia cardíaca. Son contraindicaciones relativas el prostatismo e insuficiencia vesical y el glaucoma.

Otros fármacos antidepresivos, como los inhibidores específicos de la recaptación de la serotonina, ofrecen una perspectiva alentadora en este aspecto. La fluoxetina en un estudio cruzado y a doble ciego fue superior al grupo placebo con eficacia a partir del mes de iniciar el tratamiento. Los efectos secundarios no fueron significativos y su efecto antimigrañoso no tuvo relación con su actividad antidepresiva puesto que los enfermos no presentaban trastornos afectivos ni antes ni después del tratamiento.

La paroxetina y la sertralina, fármacos con similar mecanismo de acción, pueden ser útiles también en la prevención de la migraña, aunque se hallan pendientes de valoración y confirmación de eficacia para esta indicación.

Valproato sódico

Recientes estudios han confirmado la eficacia de este anti-epiléptico como tratamiento preventivo de la migraña y abogan por su empleo con esta indicación.

No se debe considerar, sin embargo, un fármaco de primera indicación. Sus efectos secundarios son notorios, se aconseja incluso un control hemático mensual, y plantea mucha dificultad de uso en mujeres que potencialmente pueden quedar embarazadas.

Bibliografía

1. Blau JN. Migraine. London: Chapman and Hall, 1987.
2. Laine H. Tratamiento profiláctico de la migraña. Rev Neurol 1995; 23 (Supl 2): 155, 212-218.
3. Rose FC. Handbook of clinical neurology. Amsterdam: Elsevier, 1986.
4. Rose FC. New advances in headaches research. London: Smith-Curtis, 1991.
5. Titus F. Tratamiento del ataque agudo de migraña. Rev Neurol 1995; 23 (Supl 2): 155, 203-207.
6. Titus F, Mederer S. Tratamiento de la migraña. Barcelona: MCR, S.A., 1991.

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
Carlos R. Olarte
Apoderado

Oficio N°: 01228

ASUNTO:	Radicación N°	00-33396
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Folios	069

Con fundamento en lo previsto por el artículo 43 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que la oposición presentada por el doctor José Luis Reyes Villamizar, quien actúa como apoderado de las sociedades Tecnoquímicas S.A., y Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A., reúne los requisitos formales exigidos por la ley al momento de su presentación.

En cumplimiento de lo dispuesto en la citada norma, se le concede el término de sesenta (60) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, para que haga valer sus argumentaciones y presente pruebas.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha,

23 FEB 2003

202021

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia