

INSTITUTO DE NEUROLOGIA V NEUROCIRUGIA

## *Un nuevo medicamento (BU-105) en el tratamiento de la migraña\**

Por el Dr.:

OTTO HERNÁNDEZ-COSSÍO<sup>30</sup>

Hernández - Cossío, O. *Un nuevo medicamento (BU-105) en el tratamiento de la migraña*. Rev. Cub. Med. 11: 5-6, 1972

Se informan los resultados obtenidos con la administración del BU 105 en el tratamiento profiláctico de la cefalea migrañosa. Los mismos fueron valorados como buenos en 7 de los 10 casos estudiados, con ausencia de efectos secundarios importantes. Se señala que estos resultados lo sitúan como un medicamento preferible al deseril y otros similares. Se revisan las teorías sobre la fisiopatogenia de la migraña, así como algunos de los hechos que las explican. Se destacan las propiedades de este medicamento.

Se calcula que aproximadamente del 5 al 12% de todos los pacientes que son vistos en las consultas médicas padecen de ataques de cefalea migrañosa.<sup>9</sup> Tal incidencia ha interesado a muchos investigadores en la búsqueda de medicamentos utilizables para la prevención y el tratamiento de las crisis, que combinen un máximo de acción terapéutica con ausencia de efectos indeseables.

La comprensión del mecanismo de producción de esta patología es necesaria para la adecuada valoración y uso de los medicamentos. Así podemos decir, que se trata de una cefalea de causa vascular, precedida por una fase vasoespástica, principalmente intracraneal,<sup>27</sup> responsable de las parestesias y

trastornos visuales, a la que continúa la fase dolorosa que se corresponde con la vasodilatación, terminando en otra de edema de la pared vascular donde el dolor cambia su carácter pulsátil por uno sordo y continuo.<sup>10</sup> Como lo precisaron *Graham* y *Wolff* al correlacionar el aumento en las pulsaciones de las arterias del cuero cabelludo, durante la crisis, con el aumento del dolor.<sup>11</sup>

Por un lado *Heyck* lo explica como causado por la apertura de cortocircuitos arteriovenosos en el territorio precapilar, siendo para él la vasodilatación un fenómeno compensatorio.<sup>12</sup> Mientras que *Wolff* lo atribuye a la vasodilatación de troncos principales de la carótida externa, ya que un aumento en la presión intracraneal no lograba el alivio del dolor tal como ocurría en la cefalea histamínica,<sup>22</sup> en tanto que la dilatación experimental de la arteria temporal superficial repro-

Trabajo- presentado en la I Jornada de Medicina Interna de la Habana. Marzo de 1972.

tiucía el dolor.<sup>20</sup> Se demostró que en los sujetos migrañosos el pulso de estas arterias es más amplio que el normal, haciéndose más variable desde 3 a 4 días antes del inicio del dolor; y que, precediendo a éste, en la fase de aparición de los escotomas visuales, la amplitud se hace menor,<sup>26</sup> aumentando sobre todo en el lado afectado al aparecer el dolor. Se ha comprobado aumento del flujo sanguíneo cutáneo en la región frontotemporal, más en el lado dolorido,<sup>8</sup> con fenómenos de agregación intravascular de hematíes.<sup>3</sup>

Parece tener especial importancia en la producción álgica la acumulación alrededor de las arterias dilatadas, de sustancias capaces de sensibilizar al dolor. Refiriéndose al hallazgo de un polipéptido en el líquido periarterial, que se cree sea responsable de la respuesta inflamatoria aséptica del vaso.<sup>1</sup> Existen evidencias definitivas de alteraciones en la serotonina plasmática en los migrañosos,<sup>6,11</sup> y otras sugerentes de que también las catecolaminas pudieran estar implicadas.<sup>5,17</sup>

El conocimiento de estos hechos ha llevado al ensayo de fármacos inhibidores de las aminas biógenas (serotoninas, histaminas, catecolaminas, triptaminas) entre los que se encuentra el BC-105<sup>18</sup> cuya fórmula es 4-(1-metil-4-piperidileno)-9,10-dihidro-4-H-benzo (4,5) ciclohepta (1,2,-b) tiofeno, el cual es un medicamento de propiedades antiserotonínicas, antihistamínicas y anticolinérgicas con acción antidepressiva y sedante central.

#### MATERIAL Y METODOS

Se escogieron 10 pacientes para la administración del medicamento, siguiendo este criterio diagnóstico en su selección: 1) presentación de ataques recurrentes de cefalea, sobre todo unilateral, asociados con náuseas, vómitos o síntomas focales cerebrales; 2) curso crónico; 3) duración de los ataques de

3 horas a varios días; 4) 5 ó más años de duración de la enfermedad; 5) ausencia de signos neurológicos que indiquen otra etiología en la cefalea; 6) frecuencia de más de 2 al mes.<sup>7</sup> Esto incluyó pacientes que de acuerdo a la clasificación del Comité de Clasificación de Cefaleas<sup>1</sup> caían dentro de los grupos de migraña clásica y migraña común.

El ensayo comprendió 6 mujeres y 4 hombres, con edades entre los 21 y 56 años, a los cuales se les administró de forma ambulatoria el medicamento en comprimidos de 0.5 mg según este esquema:

días	1-2	3-4	5-6	7-8	9-10	11-12
mañana	—	—	1	1	1	2
mediodía	—	1	1	1	2	2
noche	1	1	1	2	2	2

continuando con las dosis de 2 comprimidos 3 veces al día, hasta completar dos meses de tratamiento. La respuesta se controló mediante una tarjeta, entregada al paciente, en la cual él anotaba el número de crisis de migraña, su duración e intensidad, los síntomas acompañantes y los efectos secundarios. Se revisó la evolución y el enfermo cada 2 semanas.

#### RESULTADOS

Evaluamos los resultados ajustándonos a los criterios de *Barbara y cois.*<sup>2</sup> que los clasifica como muy buenos (desaparición total de la cefalea y efectos colaterales nulos o escasos), buenos (reducción de la sintomatología en un 50% y efectos colaterales leves), regulares (reducción de la sintomatología en menos del 50%), y nulos (ausencia de modificación del cuadro clínico).

En 2 de los casos la sintomatología desapareció por completo; en 5 se redujo la frecuencia de aparición en más del 50%, destacándose una paciente que antes del uso del BC-105 presentaba cefaleas hasta 12 veces al mes y que en el curso del tratamiento sólo tuvo una crisis; en los 3 restantes se mantuvieron, aunque con menor frecuencia e intensidad, pudiendo esquematizarse los resultados así:

	casos	
muy buenos	2	20%
buenos	5	50%
regulares	3	30%
nulos	0	—

En cuanto a efectos colaterales, nuestra experiencia coincidió con la de otros autores en lo escaso<sup>24</sup> y tolerable de los mismos, ya que sólo hallamos somnolencia en 2 casos, aumento del apetito en 3 con discreto aumento del peso en 2 de ellos y sensación de decaimiento en 1, que desapareció espontáneamente después de la primera semana

## SUMMARY

Hernández-Cossio > O. *A new drug (BC-105) in migraine treatment.* Rev. Cub. Med. 11: 5-6, 1972.

Results obtained with BC -105 administration in the prophylactic treatment of migrainous headache are reported. The same were valorated as good ones in 7 of 10 studied cases, with absence of significant secondary effects. It is pointed out that these results situate this drug as preferable to deseril and other similar ones. Theories about physiopathogeny of migraine are reviewed as well as some of the facts explaining it. Characteristics <>f this drug are outlined.

## RESUME

Hernández-Cossio, O. *Nouveau médicament (BC-105) pour le traitement de la migraine.* Rev. Cub. Med. 11: 5-6, 1972.

On rapporte les résultats obtenus par l'administration du BC -105 dans le traitement prophylactique de la céphalée migraineuse. Ceux-ci ont été valeurs comme bons dans 7 cas sur 10. On n'a pas observé d'effets secondaires importants. Ce médicament est plus employé que le deseril et d'autres similaires. On passe en revue les théories sur la physiopathogénie de la migraine. On souligne les propriétés de ce médicament.

FE3ME.

Athm Pncapao A., & ap. ApTepuantHaK ninepTeH3iiH: CTaTiicTiraecKoe H3y- qeHHe 200 CJiynaeB. Bev Cub. Med. 11: 5-6, 1972.

üpHBOHHTCH cTaTHCTireecKM oó3op 200 ony^aeB apTepuanBHoñ runepTeHSHH, perncTpiipoBaHHHx b oTflejemci apxiiBa / cTaTiicTinc nnoEiiHmianBHoro nejia- roruHecKoro rocmiTaJin mt "MaHysjib AckyHes HomshsV'. ycTaHOBjiiBaeTCfl, 'ITO ^acTOTa apTepnajiBHo: rHnepTeH3im HaaóojiBmaH y Hembra b yHTOM H meCTOM fleHTiueTiiHX }KH3HH.SaKJiKHaeTCfl,HTo HBJiHeTCH o^eHB HeoXojDn.iuM npaBiuiBHoe npmeHeHue yTBepaweHHHX hoüm h ioiaccitóiiKam'ra.jmarfiosa n jie^eHiiH.noOTepKiiBaeTCfl HeoXocnMocTB pacnjniiTt ycmuiH no iiccJieaoBaH- Hio n-mepTeH3im b Harneñ cTpaHe.

Aunque *Lance* y *Anthony*<sup>6</sup> no encontraron diferencias en los resultados obtenidos entre el grupo que recibió el medicamento y el que tomó el placebo, nuestro trabajo lo muestra como de buena acción terapéutica en el 70% de los casos seguidos, coincidiendo esta cifra con las reportadas por muchos otros autores.<sup>13,18-23,25</sup> que incluyen series en las que se utilizó el fármaco y placebo.<sup>14</sup> Por ello nos parece que es una sustancia útil para la profilaxis de la cefalea migrañosa, debiéndose destacar no obstante que no es el medicamento de elección en el tratamiento del ataque en sí.

A pesar de que no se hizo un estudio comparativo entre la eficacia del BC-105 y la de otros antimigrañosos, preferimos el primero para su uso como profiláctico a largo plazo por lo escaso y benigno de sus manifestaciones secundarias, no siendo así con el De-seril como demuestra *Elkind*<sup>6</sup> en su trabajo en el que señala la alta incidencia de fibrosis retroperitoneal en pacientes que lo recibieron por 6 o más meses.

## BIBLIOGRAFIA

- 1- —Ad Hoc Cominee 011 Classification of Htad. aehe, J. A. M. A. 179: 717, 1962.
- 2- \*—Barbara, S., Buzzi, A. y Franchelli, J.: Profilaxis de las cefaleas vasculares iludiante 1111 nuevo antihistaminico, Día Med. 42: 136, 1970.
- 3- —Bluit, J. N., and Davis, E.: Small blood- vessels in migraine, Laucet 2: 740, 1970.
4. —Chapman, !. F., Ramos, A. O., Goodell, H., Silverman, G., and Wolff, / /. G.: A humoral age-nt implicated in vascular headache of jhe migranous type, Arch. Neurol. 3: 223, 1960.
5. —Curran, D. 4., Hinterberger, H., and Lance, J. W.: Total plasma serotonin 5 hidroxyindoleacetic acid and p-hydroxy-m-metho\* xymandelie acid excretion in normal and migranous subjects, Brain: 88: 997, 1965.
- 6- Curzon, G., Theaker, P., and Phillips, B.: E>.cretion of 5 hydroxyindolyl acetic acid in migraine, J. Neurol. Neurosurg Psy- •hiaí 29: 35, 1966.
- 7- Ekboni, K.: A clinical comparison of clus. ter headache and migraine, Acta Neurol. Seand. 46: Supp. 41, 1970.
8. Elkin, A. H., Friedman, A. P., and Gross- nuin, Cutaneous blood flow in vascular headache of the migraine type, Neurology 14: 24, 1964.
9. —hkind, A. II., Friedman, A. P., Bachmun A , Siegelnutn, S. S., and Sacks, O. W.: Si- lent r- troperitoneal fibrosis associated with ethylsergide therapy, J. A M \ 21)6: 1041, 1968.
10. —Espadaler, J. M., y colab.: Las cefaleas en a práctica médica, Ed. Espaxs, Barcelona. 1965.
- 11— Grahm, J. R., and Wolff, H. G.: Mech- anism of migraine headache and aclion of ergotamine tartrate, Arch. Neurol. Psy- chiat. 39: 737, 1938.
- 12- —Hcyck, II.: Cefalalgias, Ed. Salvat, Barcelona, 1965.
13. —Homabrook, R. W., and Arthur, G.: Tria! of a serotonin inhibitor BC 105 in the pre- vention of migraine, N. Z. Med J • 70- 387, 1969.
14. Kumral, K.: B( 105 ile migren ve migren grtihunda ve diger vazomotris krizlerde onleyici tedavi, Tip Diinyasi 43: 97, 1970.
15. —Lance, J. W., Anthony. M., and Hinterber- ger, H.: The control of cranial arteries by hmioral mechanisms and its relation lo the migraine syndrome. Headache 7: 93. 1967.
16. —Lance, J. W., and Anthony, M.: Clinical trial of a new serotonin antagonist, BC-105, in the preven ti o n of migraine, Med. J. Australia 1: 54, 1968.
17. —Lance, J. W.: The mechanisni and itian- agement of headache, Butterworths, London, 1969.
18. —Marcos, M.: Un nuevo fármaco en el tra- tami nto de la jaqueca. Rev. Clin. Esp. 118: 165, 1970.
19. —Ostfeld. A. M.: Migraine headache, J. A. M. A. 174: 1188. 1960.
20. Ruy, B. S., and Wolff, H. G.: Experimental studies on headache: Pain sensitive structures of the head and their significame in headache, Arch. Surg. 41: 813, 1940.
21. —Rizzo, S.: Azioni terapeutiche di un pro- do'to aitianiico di sintesi: BC 105. 7th. Iiuernational Congress of Allergology. Ab. stracts of free Communications. Excenta Medica Foundation» 1970.
22. —Schumacher, G. A. and Wolff, H. G.: Ex- perimental studies on headache: Contrast of histamine headache with headache of migraine and that associated with hyper tensión. Arch. Neurol. Psychiat 45: 199, 1941.
23. —Sicuteri, F., Franchi, G., and DelBianco, P. L.: An antaminic drug, BC-105, in the pro- phylaxis of migraine, Int Arch. Allerg. 31 •' 78, 1967.
- 24- J\*—Sillero, J., Cañete, F., y Salido, A.: BC-105 en el tratamien:o de la migraña, Rev. Clin. Esp. 120: 51, 1971.
25. —Sjaastud, O.: Appraisal of BC-105 in migraine prophylaxis, Acta Neurol. Scand. 45: 594, 1969.
26. —Funis, M. M., and Wolff, H. G.: Studies on headache: longterm observation of the reactivity of the cranial arteries in subjects with vascular headache of the migraine type, Arch. Neurol. Psychiat. 70: 551, 1953.
- 27- Whilty, E. W. M.: Migraine variants, Brit. Med. J.: 1: 38, 1971.