



**CONSEJO GENERAL
DE COLEGIOS OFICIALES
DE FARMACÉUTICOS**

Punto Farmacológico nº 126

Migraña

Septiembre 2018



MIGRAÑA

SUMARIO

- *Introducción*
- *Cefalea y migraña*
- *Epidemiología e impacto socioeconómico*
- *Aspectos clínicos*
 - *Migraña sin aura*
 - *Migraña con aura*
 - *Migraña crónica*
 - *Complicaciones de la migraña*
 - *Migraña probable*
 - *Síndromes episódicos posiblemente asociados a migraña*
 - *Escalas de valoración de la intensidad del dolor y de la discapacidad*
- *Etiopatogenia*
- *Factores pronósticos y de riesgo*
- *Tratamiento*
 - *Objetivos generales*
 - *Control de los factores modificables desencadenantes y de riesgo*
 - *Tratamiento sintomático*
 - *Tratamiento preventivo*
 - *Tratamiento de la migraña menstrual*
 - *Tratamiento de la migraña en situaciones especiales*
 - *Deshabituación de analgésicos*
 - *Terapias no farmacológicas*
- *El papel del farmacéutico*
 - *La necesidad del asesoramiento del paciente no diagnosticado*
 - *Los riesgos de la automedicación y la importancia del farmacéutico comunitario*
 - *Asesoramiento farmacéutico*
- *Bibliografía*

Introducción

El 12 de septiembre de cada año se celebra el **Día Internacional de Acción contra la Migraña**, una efeméride cuyo objetivo es reforzar la lucha contra esta dolencia e informar sobre ella, ya que uno de los problemas principales que presenta la migraña no solo es el carácter incapacitante en quienes la padecen, sino el propio desconocimiento de la enfermedad. Por ello, diversas iniciativas internacionales y nacionales buscan sensibilizar acerca del dolor de los pacientes que sufren este tipo de cefaleas y mejorar la calidad de vida de los mismos.

Se estima que la mitad de los pacientes con migraña se automedican y hasta un 40% de los pacientes están sin diagnosticar. Según un estudio realizado por la *Sociedad Española de Neurología*, solo un 17% utiliza la medicación correcta para el tratamiento sintomático de las crisis migrañosas y un 25% de los pacientes que consultan por migraña requieren un tratamiento preventivo, aunque solo un 5% lo recibe.

Cefalea y migraña

El término **cefalea** hace referencia al dolor localizado en la cabeza, incluida la cara. La **migraña** es el tipo de cefalea más frecuente en la práctica clínica habitual y se caracteriza por la aparición de crisis de dolor de cabeza recurrente e intenso, localizado habitualmente en un lado de la cabeza y que puede acompañarse de náuseas, vómitos, hipersensibilidad a la luz y al ruido y empeoramiento con la actividad física habitual (*Irimia, 2012*).

Existen más de 300 tipos de cefalea, que pueden dividirse en tres grandes grupos:

1. **Cefaleas primarias** (migraña, cefalea tensional, cefalea en racimos, etc.): son las más frecuentes y no están causadas por lesiones del sistema nervioso.
2. **Cefaleas secundarias:** se producen como consecuencia de enfermedades o trastornos que afectan al cerebro: traumas o lesiones en la cabeza o cuello, alteraciones vasculares craneales o cervicales, alteraciones intracraneales no vasculares, abuso o retirada de sustancias, infecciones y alteraciones de la homeostasis. Asimismo, se incluyen en este grupo a las cefaleas y dolores faciales atribuidos a trastornos del cráneo, cuello, ojos, nariz, oídos, senos, dientes, boca u otras estructuras faciales o cervicales, así como las cefaleas atribuidas a trastornos psiquiátricos. Aunque forman un amplio grupo, representan menos del 5% de todos los cuadros de dolor de cabeza.
3. **Neuralgias craneales y otros dolores faciales y otras cefaleas no clasificables en los dos primeros grupos:** se producen por la irritación o compresión de los nervios que inervan la cabeza (pares craneales o algunas de sus ramas), la cara o el cuello, como la *neuralgia del trigémino*. Esta última se caracteriza por dolores faciales de breve duración, carácter lancinante e intensidad insoportable, a modo de descarga eléctrica, que se desencadenan con estímulos mínimos, como los movimientos masticatorios al comer o rozar la cara con la mano.

Epidemiología e impacto socioeconómico

La cefalea es un síntoma que la mayoría de las personas ha experimentado en alguna ocasión. En España, se ha estimado que un 74% de la población general (79% en mujeres) ha padecido dolores de cabeza a lo largo de su vida. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2016), la prevalencia mundial de la cefalea (al menos una vez en el último año) en los adultos es de aproximadamente 50%. Entre la mitad y las tres cuartas partes de los adultos de 18 a 65 años han sufrido una cefalea en el último año, y el 30% o más de este grupo han padecido migraña. La cefalea que se presenta 15 días o más cada mes afecta al 2-4% de la población adulta del mundo.

El dolor de cabeza, sobre todo cuando es frecuente e intenso, impide el desarrollo de las actividades profesionales, sociales y familiares, reduce enormemente la calidad de vida y tiene un elevado coste para el sistema sanitario y la sociedad. Las cefaleas, y especialmente la migraña, inducen una incapacidad moderada o grave en prácticamente un 50% de las personas que las padecen y ocasionan un alto porcentaje de absentismo y pérdida de productividad laboral. En el *Estudio de la Carga Mundial de Morbilidad* – OMS – la migraña representó por sí sola la sexta causa mundial de los años perdidos por discapacidad. Las pérdidas derivadas del absentismo laboral y los gastos ocasionados por la cefalea en Europa se calculan en torno a los 200.000 millones € anuales. La causa fundamental de este enorme coste se debe a la disminución de la productividad laboral, puesto que la mayoría de las cefaleas primarias produce más síntomas durante la vida productiva de las personas, es decir, entre los 25 y los 55 años.

En España, el impacto económico anual estimado, debido al absentismo laboral/escolar y a la pérdida de productividad, se calcula en torno a los 1.838 millones €, con un coste estimado por paciente activo de 730 €/año, perdiéndose una media de 16,6 días/año de trabajo. En la población general española, la migraña tiene una prevalencia en torno al 13% de la población, un 7% para los varones y un 16% para las mujeres, y las cifras se mantienen estables desde hace décadas. De ellos, aproximadamente una tercera parte tienen **migraña crónica**, de los que por cada varón diagnosticado, hay cinco mujeres (Ezpeleta, 2016).

La migraña representa algo más del 50% de los casos consultados en unidades especializadas en cefalea y ocupa el lugar número 12 entre las causas más frecuentes de discapacidad en mujeres y el 19 en varones, de acuerdo con datos de la OMS. En el caso concreto de la migraña crónica, ésta supone el 4-6% de las consultas totales de neurología en España y representan el 11-20% de todas las consultas motivadas por una cefalea.

Aspectos clínicos

El diagnóstico médico diferencial de los diferentes tipos de cefalea primaria se realiza fundamentalmente a través de la descripción de los síntomas clínicos por parte del paciente, sin que exista por el momento ningún marcador biológico o exploraciones de imagen cerebral

(tomografía axial computarizada, TAC; resonancia magnética nuclear, RMN; etc.), que permitan diferenciar los diferentes tipos de **cefaleas primarias** entre sí. Existe una serie de signos y síntomas de alarma que debe hacer pensar en una **cefalea secundaria** y que obliga a solicitar exploraciones complementarias. Los más comunes son:

- Comienzo súbito y gran intensidad
- Inicio a partir de los 55 años de edad
- Acompañada de fiebre o rigidez de cuello
- Acompaña de debilidad o pérdida de sensibilidad (especialmente si afecta a la mitad del cuerpo), cambios de personalidad o dificultad para caminar
- Aumento progresivo de la frecuencia o intensidad, o falta de respuesta adecuada a los analgésicos
- Cefalea tras un accidente o un traumatismo craneal
- Cefalea diaria que no desaparece
- Antecedentes de cáncer o virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) positivo
- Aura migrañosa que dura más de una hora

Entre las cefaleas primarias, la **migraña** es, sin duda, la más importante en la práctica clínica. En este caso, la cefalea dura entre 4 y 72 horas (no tratada o tratada sin éxito) y el dolor presenta las siguientes características:

- Localización unilateral (solo duele la mitad de la cabeza)
- Carácter pulsátil (como un latido dentro de la cabeza)
- Gran intensidad
- Empeoramiento con la actividad física

Además, durante la **crisis migrañosa** los síntomas descritos pueden ir acompañados de náuseas o vómitos, así como de hipersensibilidad a la luz (fotofobia) y al sonido (fonofobia). Se distinguen dos tipos fundamentales: migraña con aura (20% de las migrañas) y migraña sin aura (80%). Adicionalmente, cabe agregar a estos dos tipos principales de migraña cuatro variedades especiales: *complicaciones de la migraña, migraña probable y síndromes episódicos asociados a migraña*.

Migraña sin aura

Conocida también como *migraña común* o *hemicranea simple*, consiste en una cefalea recurrente que se manifiesta en ataques que duran entre 4 y 72 horas, con una localización unilateral y un carácter pulsante, de intensidad moderada a intensa, que tienden a ser agravados por la actividad física cotidiana, estando frecuentemente asociados a náuseas, fotofobia y/o fonofobia. Para cumplir con el criterio diagnóstico, deben haberse producido al menos cinco crisis.

La cefalea en niños y adolescentes es más frecuentemente bilateral que en los adultos. En general, tienden a tener una localización frontotemporal y la localización occipital podría sugerir otros diagnósticos (Arruda, 2010). Por otro lado, algunos pacientes tienen una localización facial



del dolor (*migraña facial*), pero se cuestiona que estos constituyan un auténtico subgrupo. La migraña sin aura tiene una **clara relación menstrual en la mujer**.

Migraña con aura

Denominada también *migraña clásica*, presenta una cefalea con características similares a la anterior, pero en este caso se produce el **aura**, caracterizado por un conjunto de síntomas que suelen durar entre cinco minutos y una hora, que se resuelven de forma espontánea y que generalmente preceden a la crisis de dolor. Los más frecuentes (en más del 90% de los casos) son los trastornos visuales, como la visión borrosa y la aparición de luces o líneas brillantes o zigzagueantes en el campo visual, o bien un *escotoma* (un estrechamiento del campo visual); algunos pacientes notan confusión y dificultades para hablar, así como hormigueo en diferentes partes del cuerpo (Salhofer, 2012). En los niños, las manifestaciones neurológicas pueden ser bilaterales.

Muchos pacientes que experimentan habitualmente crisis de migraña con aura también pueden padecerlos sin aura. Por otro lado, hay algunos *síntomas premonitorios* que preceden en algunas horas (o incluso un día) a los síntomas característicos de la migraña, con o sin aura. Entre ellos, frecuentemente combinados, aparecen fatiga, dificultad para concentrarse, rigidez de cuello, hipersensibilidad a la luz, náuseas, bostezos y palidez.

Aquellas formas de migraña con aura en las que ésta tiene un desarrollo gradual y no se asocia a síntomas de debilidad motriz, se las denomina *migraña con aura típica* (Eriksen, 2006) y en ella el aura va acompañada o seguida en la hora siguiente por la cefalea, aunque algunos pacientes pueden no tener ningún dolor. En cualquier caso, cuando se experimenta un aura por primera vez pasados los 40 años de edad, el origen de la cefalea podría ser diferente de la migraña (ictus, etc.).

Una forma particular de aura es la *troncoencefálica* o *basilar*, cuyos síntomas tienen un claro origen anatómico-funcional en el tronco encefálico y en la que no hay afectación motriz. Los síntomas más comunes son disartria¹, vértigo, tinnitus, hipoacusia, diplopía y ataxia². Además, puede haber síntomas característicos del aura típica (Kirchmann, 2006).

La presencia de síntomas reversibles de debilidad motriz (a veces, difíciles de distinguir de la pérdida sensorial), junto con el resto de síntomas propios de la migraña con aura, determina lo que se denomina *migraña hemipléjica* (Hansen, 2010), de la que existen dos formas, una forma familiar y otra esporádica. La forma familiar se asocia a diversas mutaciones genéticas: del gen CACNA1A (presente en el cromosoma 19, codifica un tipo determinado de canales de calcio), del gen ATP1A2 (cromosoma 1, codifica una K^+/Na^+ -ATPasa) o del gen SCN1A (cromosoma 2, codifica un tipo específico de canal de sodio). Esta forma familiar puede ser confundida como alguna forma de epilepsia; además, en la mitad de los pacientes con formas familiares se produce una ataxia cerebelar progresiva crónica de forma independiente a los ataques de migraña.

¹ Alteración de la articulación de las palabras.

² Descoordinación de los movimientos de las extremidades y partes del cuerpo.

Por su parte, la prevalencia de las formas esporádicas (no familiares) de migraña hemipléjica es similar a las familiares y sus características patológicas son idénticas, salvo en la inexistencia de un patrón genético aunque algunos pacientes con cuadros esporádicos también presentan algunas de las mutaciones genéticas encontradas en la forma familiar.

Una forma también especial de las migrañas con aura es la *migraña retiniana*, caracterizada por la aparición repetida de crisis visuales en uno de los ojos, consistentes en centelleo, escotoma o ceguera asociados al ataque de migraña. Se trata de una forma muy infrecuente que solo en casos excepcionales se ha relacionado con la pérdida permanente de la visión del ojo (Grosberg, 2006).

Migraña crónica

Se define como tal a la cefalea que persiste durante al menos 15 días de cada mes, durante más de tres meses, siempre que mantenga las características de la migraña durante al menos 8 días al mes (Buse, 2012). Aunque aparentemente ésta es una definición clínica muy precisa, en la práctica no lo es tanto, dado que la principal causa de los síntomas que sugieren una migraña crónica se encuentra en el abuso de fármacos analgésicos, una forma de cefalea que no está relacionada etiopatológicamente con la migraña. De hecho, un 50% de los pacientes aparentemente con migraña crónica revierten a formas episódicas de migraña (con o sin aura) tras suspender el uso de los fármacos, lo que indica claramente que se trataba de pacientes incorrectamente diagnosticados de migraña crónica.

La migraña episódica puede convertirse en crónica. La tasa de progresión de migraña episódica a crónica es del 3% anual. Por otro lado, entre los pacientes con formas crónicas, aproximadamente un 25% evoluciona después de 2 años hacia una forma episódica o la cefalea desaparece. Los factores de riesgo de cronificación de la migraña pueden ser modificables o no; entre estos últimos, los más relevantes son la edad, los antecedentes de migraña, sexo femenino, raza blanca, estatus familiar desagregado (separados/divorciados) y estatus socioeconómico bajo. Por su parte, entre los factores de riesgo modificables que predisponen al desarrollo de migraña crónica destacan el número de crisis de migraña (más de 10 días de cefalea al mes aumentan el riesgo de cronificación), el estrés, los trastornos de sueño (insomnio y apneas de sueño), la obesidad, la depresión y el abuso de analgésicos o cafeína. En particular, los sujetos con sobrepeso (índice de masa corporal – IMC – entre 25 y 29 kg/m²) tienen 3 veces más probabilidades de desarrollar una migraña crónica, mientras que en los obesos (IMC≥ 30 kg/m²) el riesgo de cronificación es 5 veces mayor.

Complicaciones de la migraña

Agrupa a un conjunto de síndromes que se relacionan con la migraña, pero no encajan en las formas clínicas definidas de ésta. La más relevante es el *estatus migrañoso*, consistente en una crisis debilitante de migraña (con o sin aura) que dura más de 72 horas (Perucca, 2010). Por su parte, el *aura persistente sin infarto* implica la persistencia del aura durante una semana o más, sin que exista evidencia clínica o radiológica de infarto cerebral (Wang, 2008); en estos casos, los síntomas suelen ser bilaterales y pueden persistir incluso durante varios años. Cuando uno o más síntomas del aura migrañoso se asocian con una lesión cerebral isquémica confirmada se

habla de *infarto migrañoso* (Bono, 2006), que ocurre principalmente en mujeres jóvenes. No debe confundirse el infarto migrañoso con el incremento de riesgo (al doble) de ictus que presentan los pacientes con migraña con aura, pero no en aquellos con migraña sin aura.

Finalmente, las *convulsiones provocadas por el aura migrañosa* es otra forma clínica (Belcastro, 2011) en la que se produce una crisis epiléptica durante o, como mucho, una hora después de una crisis de migraña con aura. Aunque se ha observado que las cefaleas de tipo migraña son muy frecuentes durante el periodo recuperación tras una crisis de epilepsia de tipo gran mal (periodo *postictal*), a veces la relación se invierte y es la migraña con aura la que precede o coexiste con la crisis epiléptica. Se trata de un fenómeno muy raro, al que se ha denominado *migralepsia*.

Migraña probable

Se incluye en este diagnóstico a aquellos casos que anteriormente eran denominados como *trastornos migrañosos*, es decir, cuadros clínicos compatibles con alguna forma de migraña, pero en la que falta algún elemento esencial para cumplir plenamente con el diagnóstico de migraña.

Síndromes episódicos posiblemente asociados a migraña

Se trata de otro grupo heterogéneo de síndromes, más comunes durante la adolescencia que en la edad adulta, que aparecen en pacientes con migraña, con o sin aura (Drossman, 2006). Entre ellos cabe citarse a los *trastornos gastrointestinales recurrentes*, caracterizados por crisis recurrente de dolor y/o molestias abdominales, náuseas o vómitos, etc., que ocurren de forma crónica pero infrecuente (cinco crisis son las consideradas para establecer el diagnóstico) y que son asociados con migraña, siempre que no existan otras posibles causas. El *síndrome de vómitos cílicos* implica la existencia de ataques recurrentes episódicos (al menos cuatro veces por hora y que puede durar entre 1 hora y 10 días) de intensa náusea y vómitos, con una frecuencia predecible y con una resolución completa tras cada crisis, separada con la siguiente al menos por una semana. La *migraña abdominal* es una alteración idiopática típicamente infantil en la que se produce crisis recurrentes de dolor abdominal, asociado con síntomas vasomotores, náuseas y vómitos, sin que haya cefalea, persistiendo entre 2 y 72 h. La mayoría de estos niños acabarán desarrollando formas clásicas de migraña durante su vida adulta.

El *vértigo paroxístico benigno* implica la aparición de breves ataques recurrentes de vértigo, que aparecen de forma espontánea e, igualmente, se resuelven sin intervención y sin que se produzca la pérdida de conciencia del paciente (Drigo, 2001). Conceptualmente guarda cierta relación con la *tortícolis paroxística benigna*, consistente en episodios recurrentes (cada mes, aproximadamente) en los que el paciente experimenta una inclinación involuntaria de la cabeza hacia un lado, a veces con una ligera rotación, que remite forma espontánea. Se trata de un fenómeno que solo se produce en niños menores de un año (Rosman, 2009).

Escalas de valoración de la intensidad del dolor y de la discapacidad

Para determinar el grado de afectación de las cefaleas se utilizan diversos tipos de cuestionarios. Entre los más empleados están el *Headache Impact Test-6 (HIT-6)* y el *Migraine Disability Assessment Scale (MIDAS)*.

El *HIT-6* consta de 6 preguntas y valora la frecuencia e intensidad de las cefaleas en **el último mes**, haciendo énfasis en la frecuencia de las formas severas de cada cefalea, si esta le impide realizar las labores de casa, trabajo o escuela, si precisa acostarse o si tiene cansancio, irritabilidad o dificultad de concentración en el último mes. Se utiliza una escala en la cada ítem tiene un valor numérico (nunca = 6, rara vez = 8, algunas veces = 10, muy frecuentemente = 11, siempre = 13). Se suman las puntuaciones según los valores de cada respuesta dada, con lo que el rango de puntuaciones se encuentra entre 36 y 78. Si este valor es ≤ 49 , el impacto es pequeño o ausente; si está entre 50 y 55, representa un impacto leve; si está entre 56 y 59, moderado; finalmente si es ≥ 60 , el impacto es valorado como grave (Rendas, 2014).

Por su parte, la *MIDAS* es una escala que permite evaluar el grado de incapacidad generado por la migraña. La puntuación se obtiene de la suma de los días perdidos y de los días con una pérdida de la productividad $>50\%$ debidos a cefalea registrados en las cinco preguntas, relativas al trabajo, escuela/universidad, trabajo doméstico y actividades sociales y lúdicas. Dicha puntuación puede ser mayor que el número real de días afectados si más de un dominio de actividad se afecta un mismo día. De acuerdo con la misma, se han establecido cuatro grados de discapacidad: Grado I (nula o mínima; puntuación entre 0 y 5), grado II (leve; 6-10), grado III (moderada): de 11 a 20 y grado IV (grave): 21 o más.

Etiopatogenia

El dolor de cabeza es probablemente el tipo de dolor más común. El motivo es obvio: las estructuras que constituyen la cabeza (piel, músculos, vasos sanguíneos, huesos, nervios, ojos, cavidades nasales, senos paranasales y boca) tienen una mayor cantidad de receptores para el dolor que el resto de partes del organismo. La justificación evolutiva de la elevada presencia de receptores dolorosos es proteger al cerebro y a las delicadas estructuras faciales (ojos, oídos, nariz, boca), identificando rápidamente cualquier tipo de agresión potencial, ya que, si se dañan, los efectos serían graves o incluso catastróficos para el organismo.

Paradójicamente y aunque las molestias parecen originarse en el cerebro, el propio tejido cerebral carece de receptores del dolor. Por el contrario, las estructuras extracraneales (piel, mucosas, músculos, arterias, venas y periostio) e intracraneales (duramadre y vasos sanguíneos intracraneales) sí son sensibles al dolor, recibiendo inervación del nervio trigémino y de fibras procedentes de las dos primeras ramas cervicales (Figura 1). Además, las fibras parasimpáticas y simpáticas también contribuyen a la inervación de las estructuras intracraneales. El estímulo doloroso se transmite hacia el núcleo espinal del trigémino a nivel del tronco del encéfalo y, posteriormente, hacia el tálamo y el córtex cerebral. La activación del **reflejo trigémino autonómico** en el tronco cerebral facilita la activación de las fibras parasimpáticas (que

discurren por el VII par craneal) que causan la sintomatología autonómica de los pacientes (enrojecimiento conjuntival y lagrimeo).

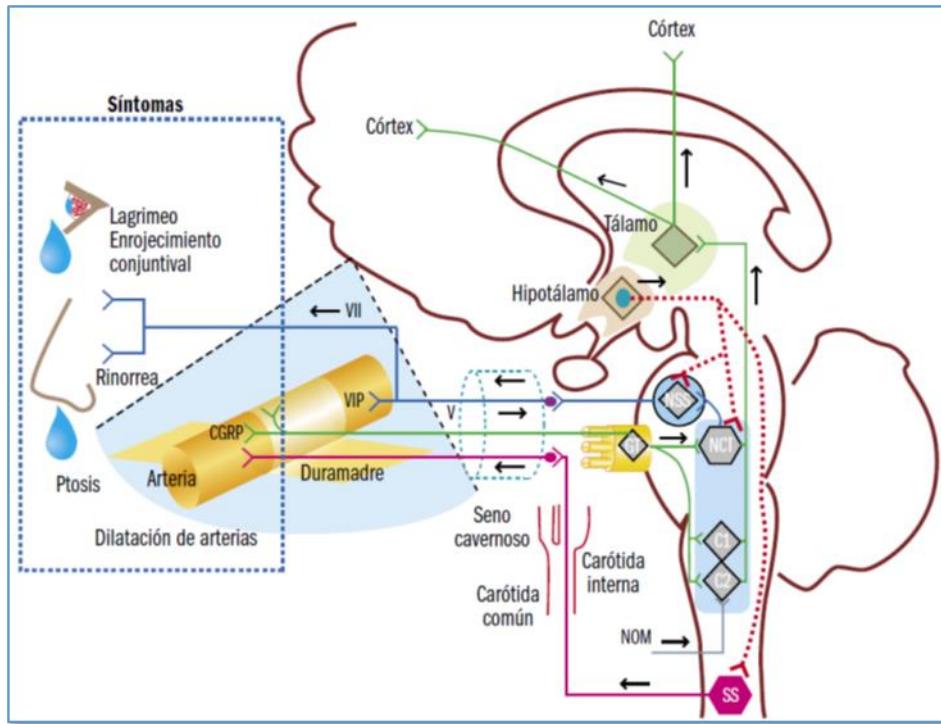


Figura 1. Etiopatogenia de la migraña: El nervio trigémino (V) transmite las sensaciones dolorosas de la piel, la duramadre y los vasos sanguíneos. Despues de hacer sinapsis en el ganglio trigeminal (GT), conecta con el núcleo caudal del trigémino (NCT). Las aferencias perivasculares del trigémino pueden activarse de forma antídromica y liberar péptido regulador del gen de la calcitonina (CGRP), lo que provoca vasodilatación. El NCT y los segmentos medulares C1-C2 conforman el complejo trigémino cervical que tiene conexiones con el nervio occipital mayor (NOM), el hipotálamo y el núcleo salivar superior (NSS). La conexión entre el sistema trigeminal y el parasimpático facial (VII) se produce al nivel del NSS y constituye el denominado reflejo trigémino autonómico. Las fibras parasimpáticas del facial (VII) alcanzan los vasos sanguíneos, donde liberan péptido intestinal vasoactivo (VIP) de efecto vasodilatador y causan la sintomatología autonómica parasimpática (enrojecimiento del ojo, lagrimeo, rinorrea). Las fibras simpáticas (SS) abandonan la médula espinal a nivel T1 y también modulan el dolor. En el seno cavernoso confluyen el trigémino y las SS y parasimpáticas. El hipotálamo tiene proyecciones hacia el NCT, NSS y las SS.

Aunque no se conocen en detalle las causas de la migraña, aproximadamente un 70% de las personas que la sufren tiene antecedentes familiares, lo que sugiere una causa genética del trastorno. Además, se han identificado una serie de mutaciones genéticas responsables decefaleas migrañosas poco frecuentes, como la *migraña hemipléjica familiar* (de herencia autosómica dominante) o el *síndrome MELAS* (miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica y accidentes cerebrovasculares por afectación del ADN mitocondrial), y se han identificado varios genes en las formas habituales de migraña.

Existe una serie de desencadenantes del dolor que provoca alteraciones en el hipotálamo, una parte del cerebro responsable de la regulación hormonal, los ciclos de sueño, el hambre y la

temperatura corporal. Desde el hipotálamo se envían señales hacia el tronco cerebral, donde se localiza el denominado generador de la migraña (núcleos del rafe y *locus coeruleus*). Este centro generador pone en marcha los mecanismos responsables del dolor.

El generador de la migraña en el tronco cerebral actúa a través de las fibras nerviosas del nervio trigémino y produce la dilatación e inflamación de los vasos sanguíneos del cerebro y las estructuras que lo recubren (duramadre), provocando el dolor; justamente, por este motivo los fármacos vasoconstrictores alivian la migraña. La vasodilatación se produce a través de la liberación de diferentes mediadores, como el *péptido regulador del gen de la calcitonina* (CGRP) y el *péptido intestinal vasoactivo* (VIP).

Ya se ha dicho que el *núcleo caudal del trigémino* gestiona las señales dolorosas hacia centros superiores del tálamo y de la corteza (responsables de la experiencia de dolor, fotofobia, fonofobia, etc.) y hacia los núcleos adyacentes del tronco encefálico, como del tracto solitario que inicia las náuseas, vómitos y los trastornos del sistema nervioso autónomo. Una parte de estas actividades está mediada por la **serotonina** (5-hidroxitriptamina; 5-HT) al actuar sobre receptores de tipo 5-HT_{1B} y 5-HT₇:

- **Efectos vasoconstrictores** por activación de receptores 5-HT_{1B} situados en el músculo liso de los vasos menígeos y, en menor medida, en los vasos coronarios.
- **Efectos vasodilatadores** por activación de receptores 5-HT_{1B} y 5-HT₇ localizados en el endotelio de los vasos menígeos y coronarios.

La presencia de receptores vasodilatadores 5-HT_{1B} sugiere que la iniciación del dolor podría deberse a su activación, lo que explicaría algunas respuestas paradójicas observadas al usar algunos fármacos (triptanes o derivados ergotamínicos) que, a veces, empeoran la cefalea. La activación preferencial de los receptores endoteliales 5-HT_{1B} y 5-HT₇ podría ser la causa de la recurrencia de la migraña, ya que al disminuir las concentraciones plasmáticas de agonistas 5-HT_{1B/1D}, se reduce la vasoconstricción ligada al efecto sobre el músculo liso y predominaría el efecto vasodilatador mantenido de los receptores endoteliales, facilitando el retorno de la migraña. Se han localizado también receptores 5-HT_{1B} en el ganglio del trigémino.

Por su parte, los receptores inhibidores 5-HT_{1D} del núcleo caudal del trigémino se proyectan periféricamente a los vasos durales, modulando la liberación de neurotransmisores, inhibiendo la actividad de los nervios trigeminales y normalizando el calibre de los vasos. También interrumpen las señales nociceptivas que desde el ganglio del trigémino se transmiten a las neuronas de segundo orden del tronco encefálico, que inician la dilatación de los vasos periféricos y posiblemente la inflamación neurogénica y la sensibilización de las terminales nerviosas sensoriales. Los receptores 5-HT_{1D} están también localizados en el núcleo del tracto solitario y pueden inhibir las náuseas y vómitos centrales.

Finalmente, los receptores inhibitorios trigeminales 5-HT_{1F} tienen localizaciones y funciones semejantes a los 5-HT_{1D}; sin embargo, tienen además una mayor distribución por el resto del cerebro, aunque su significado no está suficientemente elucidado.

En resumen, la migraña se asocia con hiperactividad cerebral. El dolor migrañoso parece estar relacionado específicamente con la activación del tronco encefálico, complejo trigeminal, vasodilatación meníngea y sensibilización y posterior activación del tronco encefálico. En este sentido, la distribución anatómica, las implicaciones fisiológicas y la experiencia farmacológica en relación con diversos subtipos de receptores serotonérgicos (5-HT) apoyan firmemente la hipótesis de un origen trigeminovascular de la migraña.

El **aura** de la migraña se produce por la disminución de la actividad de las neuronas de diferentes partes de la corteza cerebral, sobre todo a nivel occipital; se trata de un complejo fenómeno conocido como *depresión cortical propagada* que puede ser definido como una onda de despolarización neuronal y glial que se propaga a una velocidad de 3 mm/minuto y que disminuye la actividad eléctrica neuronal. La depresión propagada provoca cambios a nivel vascular, con un aumento del flujo sanguíneo (hiperperfusión) inicial seguido de una hipoperfusión (reducción del flujo sanguíneo) mantenida, que acompaña a la reducción de la actividad eléctrica neuronal y que da lugar a los síntomas característicos de aura.

Factores pronósticos y de riesgo

Como ya se ha indicado, la **migraña episódica** (menos de 15 días de cefalea cada mes) puede convertirse en **migraña crónica** (≥ 15 días/mes), siendo la tasa de progresión de episódica a crónica del 3% anual. Afortunadamente, entre los pacientes con formas crónicas, aproximadamente un 25% evoluciona después de 2 años hacia una forma episódica o la cefalea desaparece.

Entre los **factores de riesgo** que predisponen al desarrollo de migraña crónica destacan el número mensual de crisis de migraña (≥ 10 días de cefalea al mes), el estrés, los trastornos de sueño (insomnio y apneas de sueño), la obesidad, la depresión, la ansiedad y el abuso de analgésicos. En concreto, uno de los factores de riesgo más relevantes para la cronificación de la migraña es la **obesidad**, que se asocia con frecuencia a la aparición de apneas de sueño. En este sentido, las personas con sobrepeso (índice de masa corporal – IMC – entre 25 y 29 kg/m²) tienen 3 veces más probabilidades de desarrollar una migraña crónica, riesgo aumenta hasta 5 veces en los obesos (IMC ≥ 30 kg/m²).

Entre los **factores relativos al estilo de vida** – modificables por el paciente – se deben citar a los **alimentos y bebidas ricos en tiramina**³ (aguacate, caviar y sucedáneos, chocolate, embutidos, extracto de levadura, habas, hígado, higos secos, pescado seco y en escabeche, plátanos, quesos curados y semicurados, café, cerveza, vinos rosados y tintos y, en particular, Jerez y Chianti). Asimismo, el alcohol y la cafeína (en cantidades elevadas) pueden actuar por sí mismos como desencadenantes. Por último, algunos **fármacos** han sido relacionados con el desencadenamiento de crisis de migraña, en particular los **vasodilatadores**.

³ La tiramina es un precursor fisiológico de la noradrenalina y además, por sí misma, tiene potentes efectos vasculares.

Entre los **factores ambientales** relacionados con la migraña se han citado más frecuentemente a los cambios bruscos de la presión atmosférica, en particular cuando ésta cae bruscamente antes de una tormenta.

Parece ser que vivir en **altitudes elevadas** aumenta no sólo la prevalencia de migraña, sino también la gravedad de sus síntomas; no obstante, a partir de los 2.500 de altitud esta tendencia se estabiliza e incluso se reduce levemente. En este sentido, un estudio poblacional nacional de tipo transversal, se reclutó una muestra representativa de adultos de Nepal a través de un muestreo estratificado de grupos múltiples (*Linde, 2017*). Fueron visitados en casa por entrevistadores capacitados utilizando un cuestionario culturalmente adaptado, registrándose la altitud de la vivienda de cada participante. De los 2.100 participantes, más de la mitad (52,4%) eran residentes por encima de 1.000 m y un 22,4% por encima de 2.000 m. Se observó que la prevalencia de migraña, estadísticamente estandarizada por edad y sexo, aumentó del 27,9% al 45,5% con una altitud creciente entre 0 y 2.500; sin embargo, por encima de esta altitud (>2.500 m) de esta altitud, dicha prevalencia disminuyó a 37,9%. La probabilidad de tener migraña fue mayor (*odds ratio*, $OD=1,5-2,2$; $p\leq 0,007$) en todas las altitudes superiores en comparación con <500 m. Además, todos los índices de síntomas aumentaron con la altitud en el rango <500 m a 2.000-2.499 m, es decir, la frecuencia media de ataques de 1,3 a 3,0 días/mes ($p< 0,001$), la mediana de duración de la crisis de 9 a 24 h ($p< 0,001$) y la intensidad del dolor (más alta) del 35,5% al 56,9% ($p= 0,011$). También sorprendentemente, cada uno de estos parámetros mostró una tendencia a la baja por encima de los 2.500 m.

Por otro lado, los resultados de un amplio estudio prospectivo realizado entre mujeres, con un seguimiento de más de 20 años, indican un vínculo consistente entre la **migraña y el aumento de la morbilidad y la mortalidad cardiovascular**. Por ello, parece recomendable que las mujeres con migraña sean evaluadas específicamente para determinar su riesgo vascular. Estas conclusiones derivan de un amplio estudio prospectivo de cohortes entre los participantes (cohorte de enfermeras en Estados Unidos) del *Nurses' Health Study II*, con un seguimiento desde 1989 hasta 2011, incluyendo un total de 115.541 mujeres con edades comprendidas entre los 25 y los 42 años al inicio del estudio y sin patología cardiovascular previa; de todo el conjunto estudiado, un total de 17.531 (15,2%) mujeres presentaban un diagnóstico de migraña (*Kurth, 2016*).

Después del ajuste para eliminar posibles factores de confusión, la migraña se asoció con un incremento del 50% del riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares graves (tasa de riesgo, $HR=1,50$; $IC_{95\%}$ 1,33 a 1,69), un 39% más de infarto de miocardio ($HR=1,39$; $IC_{95\%}$ 1,18 a 1,64), un 62% más de ictus ($HR=1,62$; $IC_{95\%}$ 1,37 a 1,92) y un 73% más de angina o realización de procedimientos de revascularización coronaria ($HR=1,73$; $IC_{95\%}$ 1,29 a 2,32), en comparación con las mujeres sin migraña. Por otra parte, la migraña fue asociada con un aumento significativo del 37% para el riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular ($HR=1,37$; $IC_{95\%}$ 1,02 a 1,83). Las asociaciones fueron similares en todos los subgrupos de mujeres, considerando edad ($<50/\geq 50$), el tabaquismo (actual/pasado/no), hipertensión (sí/no), terapia hormonal posmenopáusica (actual /no) y el uso de anticonceptivos orales (actual/no).

Tratamiento

Objetivos generales

El objetivo del tratamiento de la migraña es conseguir la eliminación del dolor y del resto de síntomas asociados, y que el paciente pueda continuar sus actividades con normalidad, recuperando así su calidad de vida. Se basa en los siguientes pilares fundamentales:

- Identificación y, si es posible, supresión o limitación de los factores modificables de riesgo.
- Control rápido de los síntomas y de la discapacidad, reduciendo la intensidad y acortando la duración de las crisis.
- Prevención de la recurrencia de las crisis
- Evitar o limitar la incidencia de efectos adversos del tratamiento

Control de los factores modificables desencadenantes y de riesgo

Se trata de influir sobre todos aquellos factores desencadenantes que son susceptibles de modificación o supresión. Ello pasa por limitar la **influencia hormonal** en los cuadros de migraña específicamente relacionados con el ciclo menstrual. Esto no es nada fácil, ya que la evidencia clínica sugiere que el uso de *anticonceptivos hormonales* en mujeres jóvenes con migraña episódica puede transformar su patrón en la migraña crónica. Las terapias hormonales no son tratamientos de primera línea, pero pueden ser una opción en algunas paciente, aunque dadas las muchas etapas hormonales durante la vida de una mujer con la migraña, los tratamientos pueden variar en función del estadio y el estado hormonal (Brandes, 2012). Algunos estudios sugieren que la combinación de valerato de estradiol y dienogest (*Climoden®*, *Qlaira®*) podrían ser beneficiosas en este tipo de pacientes (Nappi, 2013).

En cuanto a los **factores psicológicos** potencialmente implicados y susceptibles de actuar como elementos desencadenantes de una crisis de migraña, se ha identificado a los estados de **estrés** y en particular a su cese, como principal causa desencadenante; asimismo, una duración anormal del **sueño** (tanto por exceso como por defecto) se ha relacionado con el desencadenamiento de las crisis.

Es aconsejable realizar algunos cambios en el estilo de vida, tales como fijarse un horario fijo para las comidas, evitando el ayuno prolongado, y dormir durante un número suficiente de horas, sin tampoco excederlo. El estrés es probablemente el principal desencadenante de las migrañas y debe reducirse, motivo por el cual debe actuarse en consecuencia, modificando hábitos y, en caso preciso, recurriendo a ayuda psicológica.

En relación con la **alimentación**, los pacientes migrañosos deben seguir una dieta equilibrada sin restricciones, puesto que no todos los pacientes tienen desencadenantes alimentarios. Es aconsejable fijar un horario fijo para las comidas y evitar el ayuno prolongado, así como dormir durante un número suficiente de horas, aunque sin excederlo tampoco. En la dieta deben

evitarse los alimentos y bebidas ricos en tiramina. Asimismo, el alcohol y la cafeína solo deberían ser empleados en cantidades moderadas, o preferiblemente, prescindir de ellos.

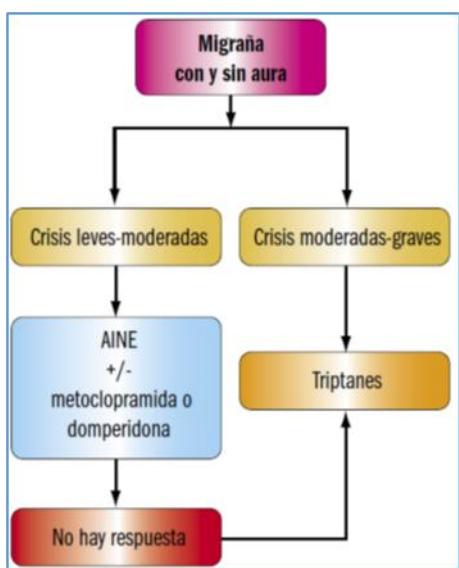
Como se ha indicado, entre los factores de riesgo más relevantes para la cronificación de la migraña se encuentra la **obesidad**, que se asocia con frecuencia a la aparición de apneas del sueño (que pueden empeorar también la cefalea). Por tanto, uno de los objetivos a considerar es normalizar el peso en aquellos con sobrepeso u obesidad ($IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$). Si el paciente presenta *apneas durante el sueño*, además de recomendarle perder peso, se beneficiará del tratamiento con dispositivos que faciliten una **presión positiva continua en la vía aérea (CPAP, continuous positive airway pressure)**.

Los pacientes bajo tratamiento con **fármacos vasodilatadores** (antagonistas del calcio, nitratos, etc.) pueden verse perjudicados. Sin embargo, hay datos contradictorios sobre esta cuestión y, de hecho, algunos agentes vasodilatadores son empleados en la prevención de la migraña. En cualquier caso, su uso debería ser estrechamente vigilado.

Tratamiento sintomático

El tratamiento debe ser individualizado para cada paciente y para cada crisis. Los pacientes con migraña pueden presentar crisis diferentes en relación con la intensidad y los síntomas asociados (náuseas, vómitos). Además, la discapacidad que produce cada episodio no es siempre igual.

El tratamiento sintomático de las crisis de migraña debe realizarse en todos los pacientes y tiene como objetivo la supresión rápida y de forma completa del dolor y los síntomas acompañantes. Puede realizarse con **fármacos no específicos** (paracetamol y antiinflamatorios no esteroideos – AINE –), **fármacos específicos** (ergóticos y triptanes) y **fármacos coadyuvantes** (antieméticos, etc.).



En general, las guías clínicas recomiendan el uso de triptanes en pacientes con crisis de migraña moderadas o graves y también en las crisis leves que no respondan a fármacos inespecíficos, siempre que no exista contraindicación para su uso (Figura 2). En la actualidad, los ergóticos no se recomiendan en los pacientes migrañosos *de novo* (de reciente diagnóstico), fundamentalmente por la menor eficacia respecto a los triptanes y su peor perfil de efectos adversos.

Figura 2. Algoritmo de tratamiento de las crisis de migraña. AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

- **Algéicos no antiinflamatorios:** metamizol, paracetamol
- **Antiinflamatorios no esteroidicos (AINE):** ácido acetilsalicílico (AAS), ibuprofeno, natropxeno, dexketoprofeno, diclofenaco,

- **Antieméticos:** metocloramida, domperidona
- **Ergóticos:** Ergotamina, dihidroergotamina
- **Opioides:** Codeína, morfina
- **Triptanes:** sumatriptán, zolmitriptán, rizatriptán, naratriptán, almotriptán, eletriptán
- **Otros:** clorpromazina, corticosteroides

En las crisis leves-moderadas, están indicados los AINE, mientras que los triptanes están indicados en pacientes resistentes a la acción de los AINE o que presentan contraindicaciones a los mismos. En caso de necesidad y durante una misma crisis, ambos tipos de fármacos pueden combinarse y, en la medida de lo posible, para las crisis de migraña crónica, se utilizarán exclusivamente ambos grupos farmacológicos. La recomendación actual para el tratamiento sintomático con AINE es que no se prolongue más de 15 días al mes, y para los triptanes, que no sea superior a 10 días al mes (Ezpeleta, 2016).

El inicio precoz del tratamiento de la crisis de migraña, en pacientes con migraña crónica, mejora la eficacia y puede reducir el consumo de medicamentos para el tratamiento sintomático, por lo que muy importante instruir al paciente para que sepa identificar el inicio de una crisis e instaurar precozmente el tratamiento sintomático, ya que puede mejorar su calidad de vida. El empleo combinado de varios AINE no está justificado en ningún caso; por otro lado, el de ergóticos y opioides, solos o en combinación, está contraindicado en pacientes con migraña crónica.

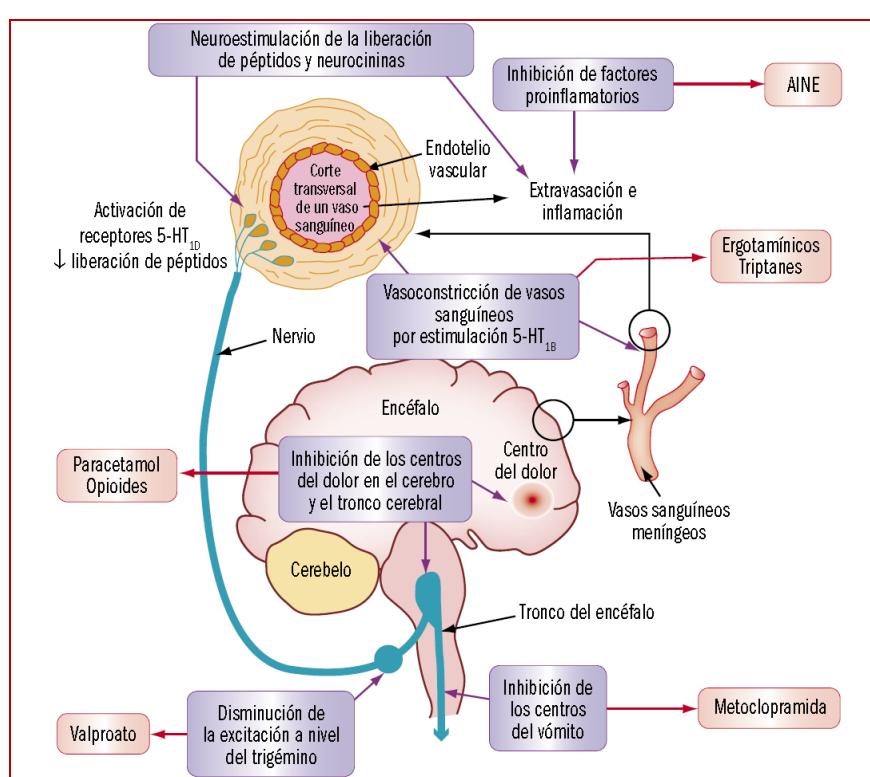


Figura 3. Mecanismos de acción de los diversos fármacos empleados en el tratamiento de la migraña.



Algunos medicamentos para la migraña

Los analgésicos y los AINE constituyen el primer escalón en el tratamiento farmacológico de las cefaleas y son una buena elección en el tratamiento de la migraña asociada a la menstruación. Todos ellos inhiben la síntesis de prostaglandinas y la inflamación neurogénica del sistema trigeminovascular y no parecen existir diferencias sustanciales entre los distintos AINE sobre su eficacia como antimigrañosos. Puesto que carece de acción antiinflamatoria, el **paracetamol** se considera algo menos eficaz que los AINE en el tratamiento de la migraña.

El **naproxeno sódico** (875 mg al primer síntoma, seguido de 275 a los 30 minutos, hasta un máximo de 1650 mg/día) ha demostrado ser más efectivo que el placebo para aliviar la migraña en adultos, pero sólo débilmente. Según una revisión (*Law, 2013/1*) los pacientes que presentaban cefalea moderada o grave, un 17% no presentaron dolor a las dos horas cuando se los trató con naproxeno. Sin embargo, alrededor del 8% no presentó dolor a las dos horas cuando se los trató con placebo. Casi cinco de diez pacientes presentaron algún alivio de la cefalea con naproxeno, y tres de diez con placebo. El naproxeno no presenta la misma efectividad que algunos otros fármacos como el ibuprofeno o el sumatriptán. Se informaron más mareos, sensación de hormigueo (parestesia), somnolencia, náuseas, indigestión (dispepsia), sensación de sequedad bucal y malestar abdominal con la dosis de 825 mg. Estos efectos generalmente fueron de gravedad leve a moderada.

La combinación **sumatriptán más naproxeno** ha demostrado ser mejor que la misma dosis de cualquiera de los fármacos administrados solos (*Law, 2013/2*). Cuando la intensidad inicial de la cefalea es leve, un 50% de los pacientes tratados con la combinación no presentaban dolor a las dos horas, comparados con un 18% de los que recibieron placebo. En el 58% de los pacientes con dolor moderado o intenso que fueron tratados con la combinación, el dolor se redujo a leve o ninguno a las dos horas, en comparación con el 27% de los tratados con placebo. El tratamiento de la cefalea tuvo más éxito cuando la medicación se tomó al inicio de un ataque, cuando el dolor era leve. La combinación fue mejor que placebo o cualquiera de los fármacos solos para el alivio de otros síntomas de la migraña (náuseas, sensibilidad a la luz o el sonido) y la pérdida de la capacidad de funcionar normalmente. En definitiva, la combinación sumatriptán más naproxeno fue útil para tratar la migraña, mucho mejor que con el uso de naproxeno solo pero no fue mucho mejor que con el uso de sumatriptán solo.

Una revisión *Cochrane* (*Derry, 2013*) concluyó que el **diclofenaco potásico** oral 50 mg fue efectivo para la migraña, redujo el dolor moderado a intenso a un dolor leve en el transcurso de dos horas en cerca de la mitad (55%) de los pacientes tratados, a ningún dolor a las dos horas en cerca de uno de cada cinco (22%) y a ningún dolor mantenido a las 24 horas en cerca del mismo número de pacientes (19%). Aunque el diclofenaco proporcionó buenos resultados en algunos pacientes, cerca de la mitad no presentó un alivio del dolor adecuado en el transcurso de dos horas y tan sólo uno de cada cinco estuvo sin dolor. No está claro si la dosis de 100 mg proporciona buenos resultados a más pacientes.

El **ácido acetilsalicílico**, en dosis de 500-1000 mg (máximo 4000 mg/día), ha demostrado ser un tratamiento efectivo para las migrañas agudas, similar al sumatriptán de 50 mg o 100 mg. El



agregado de metoclopramida de 10 mg mejora el alivio de las náuseas y los vómitos (*Kirthi, 2013*). Otro tanto puede decirse del **ibuprofeno** (600-1200 mg; máximo 2400 mg/día) y del **dexketoprofeno** (25-50 mg; máximo 75 mg/día).

Triptanes

Son fármacos agonistas selectivos de los receptores serotonérgicos 5-HT_{1B/1D} de los vasos sanguíneos cerebrales, provocando vasoconstricción que revierte la vasodilatación responsable del dolor inducido por la migraña. Deben administrarse al inicio del dolor y evitar su uso en pacientes con problemas vasculares (cardiopatía isquémica, ictus y enfermedad arterial periférica). Tampoco se recomiendan en algunos subtipos de migraña como la migraña basilar y con aura prolongada.

Tabla 1. Medicamentos con triptanes comercializados en España

	Vía oral	Vía subcutánea (SC)	Vía nasal
Almotriptán	12,5 mg (máx. 25 mg/día) <i>Almogran®, Agminul®, EFG</i>		
Electriptán	20-40 mg (máx. 80 mg/día) <i>Relert®, Relpax®</i>		
Frovatriptán	2,5 mg mg (máx. 5 mg/día) <i>Forvey®</i>		
Naratriptán	2,5 mg (máx. 5 mg/día) <i>Noramig®, EFG</i>		
Rizatriptán	10 mg (máx. 20 mg/día) <i>Maxalt® EFG</i>		
Sumatriptán	50 mg (máx. 300 mg/día) <i>Imigran®, EFG</i>	6 mg (max. 12 mg/día) <i>Imigran®, EFG</i>	10-20 mg (máx. 40 mg/día) <i>Imigran®</i>
Zolmitriptán	2,5-5 mg (máx. 10 mg) <i>Zomig®, EFG</i>		5 mg (máx. 10 mg) <i>Zomig®</i>

Todos los triptanes, excepto el sumatriptán (menos lipófilo y, por tanto, con menor penetración a nivel central), actúan, además de al nivel de los terminales perivasculares trigéminos, sobre el propio núcleo caudal del trigémino, disminuyendo la excitabilidad de las células que lo integran, lo que contribuye a controlar las náuseas y vómitos que acompañan a la cefalea.

Se les considera como **tratamiento de primera elección en las crisis de migraña** de intensidad moderada a intensa, dependiendo su grado de eficacia del momento en que se administren (cuanto más precozmente, mejor). La vía oral no se considera adecuada en los pacientes que ya estén experimentando vómitos y en los pacientes con aura no es aconsejable administrarlos hasta que aparezca la cefalea. Sin embargo, debe evitarse su uso por pacientes con problemas vasculares (cardiopatía isquémica, ictus y enfermedad arterial periférica); tampoco se recomiendan en algunos subtipos de migraña como la migraña basilar y con aura prolongada.

El **sumatriptán** es el fármaco *cabeza de la serie* de los triptanes y, de momento, el único autorizado para administrar en inyección por vía subcutánea (SC). La combinación de una eficacia relativamente alta, un moderado perfil de efectos adversos y la rapidez con que se consigue el alivio del ataque, con independencia de la fase en que se encuentre, han convertido a la inyección SC de sumatriptán en el **tratamiento favorito en urgencias**. Sin embargo, no debe administrarse a pacientes tratados con ergotamina, por los efectos tóxicos aditivos. Por vía oral,

la acción es algo más lenta y el índice de respuesta es inferior. Su principal inconveniente es que en un 40% de los casos el ataque se reproduce a las 24- 48 horas (aunque pueden responder a una segunda dosis). Por su parte, las soluciones para pulverización nasal son absorbidas rápidamente, alcanzando la concentración plasmática máxima a las 1,5 horas en adultos. La biodisponibilidad media por vía nasal, respecto a la administración por vía subcutánea, es del 16% aproximadamente, debido en parte a un metabolismo presistémico y hepático (Rabasco, 2012).

Se ha realizado una síntesis de las cuatro revisiones *Cochrane* realizadas hasta ahora sobre sobre la eficacia y la tolerabilidad del sumatriptán en el tratamiento de los ataques de migraña aguda en adultos por las cuatro vías de administración (oral, subcutánea, intranasal y rectal) en comparación con placebo y comparadores activos. Las revisiones incluidas proporcionaron datos de 18 diferentes dosis y vías de administración en 52.236 participantes (Derry, 2014). Según esta síntesis, la administración subcutánea fue la más eficaz, con un alivio del dolor de moderado o intenso a ninguno a las dos horas en casi seis de diez pacientes (59%) que recibieron 6 mg de sumatriptán, en comparación con aproximadamente uno de siete (15%) que recibieron placebo; el número necesario a tratar (NNT) fue 2,3 (IC_{95%} 2,1 a 2,4), con 2.522 participantes en el análisis. Las dosis de sumatriptán oral, rectal e intranasal utilizadas con más frecuencia también proporcionaron un alivio del dolor clínicamente útil (la dosis oral de 50 mg proporcionó alivio completo del dolor en casi tres de diez pacientes [28%] en comparación con cerca de uno en diez pacientes [11%] después de placebo [NNT 6,1 (5,5 a 6,9) en 6447 participantes]). La administración subcutánea proporcionó un alivio del dolor más rápido que las otras vías. Ingerir la medicación de forma precoz, cuando el dolor era leve, fue más eficaz que esperar hasta que el dolor fuera moderado o intenso. Las dosis más eficaces de sumatriptán para cada vía de administración para el resultado alivio de la cefalea (reducción del dolor de moderado o intenso a ninguno o leve) a las dos horas fueron: oral 100 mg (NNT 3,5 [3,2 a 3,7] en 7811 participantes), subcutánea 6 mg (NNT 2,1 [2,0 a 2,2] en 2738 participantes), intranasal 20 mg (NNT 3,5 [3,1 a 4,1] en 2020 participantes) y rectal 25 mg (NNT 2,4 [1,9 a 3,4] en 240 participantes).

Una dosis intranasal única de sumatriptán ha demostrado ser efectiva para el alivio del dolor migrañoso y los síntomas asociados de náuseas, hipersensibilidad a la luz y al sonido (Derry, 2012). El dolor se redujo de moderado o intenso a ningún dolor a las dos horas en el 24% de los pacientes que recibieron sumatriptán 10 mg, en comparación con el 10% con placebo. El dolor se redujo de moderado o intenso a dolor no peor que leve a las dos horas en el 50% de los que recibieron sumatriptán 10 mg, en comparación con el 32% con placebo. Además de aliviar el dolor por cefalea, el sumatriptán también alivió los síntomas de náuseas e hipersensibilidad a la luz y al sonido a las dos horas en cerca de la mitad de los pacientes que lo recibieron, en comparación con alrededor de un tercio de los que recibieron placebo. La dosis de 20 mg fue más eficaz, pero puede asociarse con más eventos adversos, la mayoría de los cuales fueron de poca duración y de gravedad leve o moderada.

Los derivados que siguieron al sumatriptán presentan mejores condiciones farmacocinéticas por vía oral que éste. Su biodisponibilidad es mayor (45-75%), los niveles plasmáticos terapéuticos



son alcanzados más rápidamente (30-60 min) y las semividas de eliminación son también mayores. Los perfiles farmacológicos básicos son similares a los del sumatriptán, excepto – como ya se ha comentado – en que presentan una mayor actividad sobre los receptores 5-HT_{1B/1D}, así como una más elevada lipofilia y penetración cerebral. De esta manera, adicionalmente a la vasoconstricción y a la inhibición periférica de las terminales perivasculares trigéminas, estos nuevos “triptanes” actúan directamente atenuando la excitabilidad de las células dentro del núcleo trigémino. Por lo que se refiere a su potencia para contraer las arterias coronarias, es similar a la del sumatriptán.

Una revisión *Cochrane* (Bird, 2014) concluyó que el zolmitriptán oral (2,5 y 5 mg) proporcionó alivio de la cefalea a las dos horas a la misma proporción de pacientes que el sumatriptán oral de 50 mg (66%, 67% y 68% respectivamente), aunque no necesariamente a los mismos individuos. No hubo una diferencia significativa en los números que presentaron eventos adversos.

	Dosis oral	Alivio del dolor (2 h) ^a	Ausencia de dolor (2 h)	Respuesta completa ^b	Consistencia ^c	Tolerabilidad ^d
Sumatriptán	25 mg	-	-	-	-	+
	50 mg	=	=	=	=	+
Zolmitriptán	2,5 mg	+	=	=	=	=
	5 mg	+	+			=
Naratriptán	2,5 mg	-	-	-	-	+
Rizatriptán	5 mg	+	=			+
	10 mg	+	+	+	+	=
Almotriptán	12,5 mg	=	+	+	=	+
	20 mg	-	-			=
Eletriptán	40 mg	=	=	=	=	=
	50 mg	+	+	+	=	-

^a Alivio y ausencia de dolor a las 2 horas: se expresa en porcentaje de ganancia terapéutica, obtenida después de restar el porcentaje de mejoría experimentado con placebo

^b Respuesta completa o ausencia mantenida de dolor: incluye ausencia de dolor a las 2 horas y no recurrencia entre 2 y 24 horas postratamiento, o no necesidad de medicación de rescate (analgesia) entre 2 y 24 horas postratamiento

^c Consistencia: misma respuesta en ataques sucesivos (2 y 3)

Tabla 2. Comparación de los nuevos triptanes vs. sumatriptán 100 mg oral (Cuéllar, 2012)

En un metanálisis realizado a partir de 53 ensayos clínicos controlados que incluían a un total de más de 24.000 pacientes migrañosos, se concluyó que todos los triptanes empleados son eficaces y razonablemente bien tolerados (Ferrari, 2002). De los datos obtenidos, puede deducirse que todos los triptanes orales son eficaces (más efectivos que el placebo) y que la falta de respuesta de forma persistente a un triptán es rara (79-89% de los pacientes responde al menos a 1 de 3 ataques tratados con triptanes, en términos absolutos). El sumatriptán de 50 mg obtiene resultados prácticamente superponibles a los del sumatriptán 100 mg, pero con mejor tolerabilidad. Por su parte, el rizatriptán 10 mg es el único que supera al sumatriptán 100 mg en todos los indicadores de eficacia.

En definitiva, parece que no existen diferencias en cuanto a seguridad y contraindicaciones entre los diferentes triptanes, aunque sí existen diferencias significativas en cuanto a tolerabilidad. En este sentido, aparentemente el frovatriptán, el naratriptán y el almotriptán se toleran mejor que el resto. En cuanto a eficacia, el rizatriptán, seguido del eletriptán 80 mg y el almotriptán, son los que obtienen mejores resultados. El rizatriptán y el eletriptán 80 mg son los triptanes que tienen menor $T_{máx}$, lo que explica una mayor rapidez de acción. El frovatriptán y el naratriptán tienen una semivida más prolongada, lo que justifica una mayor duración de su efecto y, por tanto, una menor tasa de recurrencias, seguidos del eletriptán y, en menor medida, del almotriptán. El frovatriptán, el naratriptán y el almotriptán tienen la menor tasa de efectos adversos y de interacciones con otros fármacos (Cuéllar, 2012).

Un aspecto que ha sido objeto de debate es el efecto de la edad sobre la respuesta al placebo, dentro de los ensayos clínicos con triptanes en pacientes con migraña. En este sentido, se llevó a cabo un estudio (Ho, 2009) para examinar el efecto de la edad en los porcentajes de respuesta con placebo en ensayos en los que participaban pacientes con migrañas moderadas/graves tratados con rizatriptán 5 mg (n=1.819), rizatriptán 10 mg (n=2.046) o placebo (n=1.322) para su análisis retrospectivo. Los pacientes con mayor edad tuvieron unos porcentajes de respuesta menores a placebo que pacientes más jóvenes, la *odds ratio* estimada (mayores frente a jóvenes) para un incremento de edad de 10 años fue de 0,83 para el alivio del dolor (CI_{95%} 0,75 a 0,93) y de 0,81 para la remisión del dolor (CI_{95%} 0,68 a 0,97). La proporción de respuesta frente a la edad fue fija para rizatriptán 5 mg y ligeramente aumentada para rizatriptán 10 mg. La interacción tratamiento-edad fue significativa para el alivio del dolor ($p<0,001$) y remisión del dolor ($p=0,001$). En definitiva, la edad parece ser un importante indicador del porcentaje de respuesta en ensayos de rizatriptán, con una probabilidad menor de respuesta a placebo y mayor a rizatriptán en pacientes ancianos.

Los efectos adversos de los triptanes son, en general, predecibles y transitorios, pero son relativamente frecuentes, especialmente un conjunto de eventos conocido como *sensaciones triptánicas*, consistentes en parestesias, sensación de calor/frío en la cabeza, el cuello, el pecho o las extremidades; mareo, enrojecimiento y dolor/rigidez cervical. Otro efecto característico del grupo son los efectos torácicos que se manifiestan como opresión o dolor, irradiado o no al cuello y/o a los miembros, junto con otras sensaciones como disnea, palpitaciones y ansiedad. Se desconoce su mecanismo, aunque se han atribuido a la contracción de musculatura estriada o lisa (músculos intercostales, esófago, bronquios, vasos sanguíneos). Entre los efectos de naturaleza neurológica pueden citarse la astenia y la somnolencia; raramente aparecen pesadillas, confusión, agitación, vértigo, ataxia, temblor y trastornos del pensamiento. Se han descrito otros efectos adversos, como hipotensión, taquicardia, náuseas, etc.

La incidencia de efectos adversos cardiovasculares graves (por vasoconstricción coronaria) con estos fármacos se estima actualmente en uno por cada millón de dosis administradas. La mayor parte de los casos descritos han acontecido en personas con alguna contraindicación para su uso. Actualmente, se consideran fármacos muy seguros, siempre y cuando no se empleen en personas con antecedentes de enfermedad vascular en sentido amplio (coronaria, cerebral,

mesentérica o periférica) y de hipertensión arterial mal controlada. Tampoco es prudente usar triptanes en mayores de 65 años.

En relación con la capacidad para inducir cefalea de rebote y cefalea crónica por abuso, en general se considera que son menos frecuentes y más fáciles de tratar que las producidas por otros fármacos, en especial los ergotamínicos. La posibilidad de este tipo de cefalea es menor con aquellos triptanes que son menos lipofílicos (naratriptán, almotriptán y sumatriptán) y que, por tanto, tienen menor capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica y ejercer efectos a nivel central, los cuales podrían justificar esta complicación.

Fármacos ergóticos

Son eficaces en el tratamiento de las crisis de migraña, aunque en España sólo se dispone de ergóticos por vía oral o rectal, en combinación con otros fármacos. En concreto, ya no hay disponibles medicamentos que contengan *únicamente ergotamina ni dihidroergotamina*; solo hay combinaciones de **ergotamina/cafeína** (*Cafergot®*) y de **ergotamina/cafeína/paracetamol** (*Hemicraneal®*).

Tienen, al igual que los triptanes, una acción agonista sobre los receptores 5-HT_{1B/1D} y producen, por tanto, vasoconstricción y mejoran el dolor, pero también interactúan con otros diversos receptores de la serotonina (5-HT_{1A}, 5-HT₂, 5-HT₅, entre otros), lo que favorece la aparición de efectos secundarios.

El mecanismo antimigrañoso de la ergotamina es complejo. Es uno de los alcaloides presentes en el cornezuelo del centeno – un hongo parásito, *Claviceps purpurea*– y su estructura química presenta cierta similitud con varios neurotransmisores, como la dopamina, la adrenalina y, en especial, la serotonina, actuando de formas diversas –aunque mayoritariamente como agonista– sobre varios receptores de tales neurotransmisores en diversas localizaciones neurales. Los efectos antimigrañosos parecen deberse a la vasoconstricción de las arterias que rodean el cerebro mediante la unión al receptor 5-HT_{1B} presente en ellas, y por inhibición de la capacidad de transmisión nerviosa del V par craneal (trigémino), implicado en la transmisión de las señales dolorosas procedentes de la cavidad craneal, gracias a los receptores 5-HT_{1D}. La acción sobre el receptor D₂ de dopamina y el receptor 5-HT_{1A} puede provocar efectos indeseables (especialmente, vómitos).

Respetando sus contraindicaciones, que no son pocas, la ergotamina es eficaz en buen número de casos que no responden a los analgésicos convencionales. La efectividad puede ser del orden del 50%. Sin embargo, actualmente los derivados ergóticos tienen interés solo en aquellos pacientes con crisis prolongadas o infrecuentes, prefiriéndose en general los triptanes para la mayoría.

La cafeína potencia el efecto antimigrañoso de la ergotamina, al acelerar e incrementar su absorción, pero otras combinaciones tienen un valor mucho más dudoso. El inconveniente principal es la toxicidad (ergotismo). No se recomienda exceder los 10-12 mg a la semana ni repetir tratamientos con un intervalo inferior a los 3 días. La absorción oral es bastante irregular. La rectal es mucho mejor y los supositorios (*Hemicraneal®*) pueden dar resultados en

casos que no responden al tratamiento por vía oral. La vía sublingual, la parenteral o la inhalación son también efectivas, pero no hay medicamentos comercializados en nuestro país para estas vías.

La administración previa de **metoclopramida** puede mejorar la absorción oral y contribuye al alivio de los vómitos que se presentan a veces como efecto secundario. Éstos se deben al estímulo del centro quimiorreceptor y, por tanto, se producen también con los preparados de ergotamina por vía rectal.

Los derivados ergóticos, por su efecto vasoconstrictor, no deben usarse en personas con antecedentes de enfermedad vascular y **nunca deben combinarse con los triptanes**. Entre sus efectos secundarios destaca que pueden inducir náuseas y vómitos. En los últimos años y con la introducción de los triptanes, se ha reducido su uso por los efectos secundarios y su tendencia a favorecer la aparición de cefalea por abuso de medicación.

Fármacos opioides

Solo se utilizan cuando el dolor es intratable de otro modo. Pueden inducir la aparición de náuseas y vómitos, además de sedación, mareos y estreñimiento. No se recomienda su uso de forma continuada porque no actúan sobre los mecanismos generadores del dolor de la migraña, existe riesgo de adicción y la abstinencia de este tipo de fármacos puede inducir también cefalea.

Otros fármacos

También pueden utilizarse para las crisis de migraña son la **clorpromazina** y los **corticosteroides**, especialmente cuando las crisis migrañosas son de duración muy prolongada, como ocurre en el estatus migrañoso.

Evolución del consumo de medicamentos antimigrañosos en el Sistema Nacional de Salud

La dispensación de recetas oficiales de medicamentos específicamente antimigrañosos (grupo N02C) en España en el ámbito del *Sistema Nacional de Salud* (SNS), a través de las oficinas de farmacia comunitarias, ha crecido en los últimos cinco años (2012-2017) en un 30% (Tabla 3). La gran mayoría de los medicamentos que actualmente (2017) se prescriben y dispensan en este ámbito son **triptanes**, grupo que ha crecido en un 54% en este periodo, pasando de una cuota dentro del grupo de antimigrañosos (N02C) del 77% en 2012 al 91% en 2017. Por el contrario, los derivados **ergóticos** han visto reducida su dispensación en este ámbito a la mitad (-51%), quedando su cuota en apenas un 9% en 2017 (23% en 2012). El resto de medicamente de este grupo han dejado de comercializarse, como la **dihidroergotamina** sola, o han dejado de estar financiados por el SNS, como el **pizotifeno** (*Mosegor®*).

En el grupo de los triptanes (N02CC), todos los fármacos han experimentado algún incremento en su dispensación, desde un 14% para el naratriptán hasta un 83% para el eletriptán, aunque el grueso de dispensaciones dentro del grupo se lo llevan el zolmitriptán (29%) y rizatriptán (27%), totalizando el 58% de todo el grupo. En el grupo de ergóticos (N02CA), prácticamente la

totalidad (98%) de las dispensaciones correspondieron a la combinación de ergotamina, cafeína y paracetamol, cuyo nivel de consumo se ha mantenido constante en el periodo analizado (-2%).

En términos económicos, el coste total correspondiente a los medicamentos del grupo dispensados (farmacia comunitaria) y financiados por el SNS fue en 2012 de casi 56 millones €, mientras que en 2017 estuvo ligeramente por encima de los 59 millones €, con una variación global del 5,8%.

Tabla 3. Evolución del consumo (número de envases) de medicamentos antimigráñosos en el SNS (2012-2017)
(Fuente: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos)

	2012	2017	Variación (%)	Grupo (%)	TOTAL (%)
Dihidroergotamina	5.081	0	-100%	0%	
Dihidroergotamina/Cafeína/Propifenazona	231.297	0	-100%	0%	
Ergotamina/Cafeína	13.301	5.017	-62%	2%	
Ergotamina/Cafeína/Paracetamol	246.585	240.534	-2%	98%	
Total N02CA	496.264	245.551	-51%	100%	9%
Almotriptán	261.666	323.699	24%	12%	
Eletriptán	128.560	235.241	83%	9%	
Frovatriptán	55.188	71.577	30%	3%	
Naratriptán	25.482	29.019	14%	1%	
Rizatriptán	429.647	699.175	63%	27%	
Sumatriptán	315.433	501.279	59%	19%	
Zolmitriptán	475.863	746.431	57%	29%	
Total N02CC	1.691.839	2.606.421	54%	100%	91%
Pizotifeno	9.069	0	-100%	-	
Total N02CX	9.069	0	-100%	-	0%
TOTAL N02C	2.197.172	2.851.973	30%	-	100%

Tratamiento preventivo

Cuando los ataques de migraña superan una frecuencia de más de 3 veces al mes, duran mucho tiempo o no responden adecuadamente a la medicación utilizada para aliviar las crisis de dolor, se recurre a un tratamiento preventivo. También puede plantearse tomar tratamiento preventivo una persona con una migraña mensual, pero que dura 2-3 días y le incapacita para desarrollar sus actividades, o aquella con migrañas leves pero muy frecuentes o cuando existen contraindicaciones de uso de determinados medicamentos para actuar contra las crisis, como los triptanes, o cuando los analgésicos convencionales no son efectivos.

El tratamiento preventivo no es curativo, pero puede reducir sustancialmente la frecuencia, la intensidad y/o la duración de las crisis migrañosas, y mejoran la respuesta al tratamiento sintomático; se considera que el tratamiento no es eficaz cuando no sea capaz de reducir al menos a la mitad la frecuencia de las crisis. El tratamiento preventivo se toma a diario durante períodos variables de tiempo, que oscilan entre 3 y 12 meses al año, aunque su efecto preventivo puede tardar hasta varias semanas en manifestarse. Los fármacos más ampliamente

utilizados como preventivos de las crisis migrañas son los indicados a continuación; todos ellos son de administración oral, salvo la toxina botulínica (IM) y suelen requerir un ajuste progresivo de la dosificación hasta alcanzar el equilibrio óptimo entre eficacia y efectos adversos:

- **Betabloqueantes:** metoprolol (50-100 mg/12 h), propranolol (40-80 mg/12 h); también se utiliza el atenolol
- **Antiepilepticos:** topiramato (50 mg/12 h), ácido valproico, gabapentina.
- **Antagonistas del calcio:** flunarizina (5-10 mg/24 h)⁴, cinarizina (75 mg/24 h).
- **Tonina botulínica**
- **Antidepresivos:** amitriptilina, nortriptilina, venlafaxina
- **Antihipertensivos:** lisinopril, candesartán.
- **Antagonistas serotonérgicos:** pizotifeno, ciproheptadina
- **Otros fármacos:** riboflavina (vitamina B₂), ubiquinona (coenzima Q₁₀).

El tratamiento preventivo debe iniciarse utilizando las dosis más bajas eficaces, que se incrementarán progresivamente hasta que se produzca una mejoría clínica, se alcance la dosis máxima recomendada o aparezcan efectos adversos intolerables. Posteriormente, cuando se produce una mejoría (habitualmente entre 3 y 12 meses de tratamiento), se podrá reducir progresivamente la dosis hasta suspender el fármaco preventivo. En algunos casos, es necesario mantener dosis bajas del fármaco por la reaparición de la cefalea cada vez que se intenta suspender. Es importante tener en cuenta que todos los fármacos preventivos tienen efectos adversos y que conllevan cierto riesgo para el feto en caso de un embarazo. La selección del fármaco debe realizarse de acuerdo con las preferencias del paciente y las enfermedades que padece. Por ejemplo, el fármaco recomendado para un paciente con cefalea y depresión es un antidepresivo, no debiendo ser utilizados ciertos fármacos preventivos que inducen depresión.

En general, los **betabloqueantes** se usan en los pacientes migrañosos que además sean hipertensos y tengan mucho estrés. La utilización de estos fármacos en pacientes con migraña es antigua, sin embargo, los datos clínicos disponibles sobre la utilización de betabloqueantes para el tratamiento de los *ataques agudos* de migraña muestran que no es eficaz. Algunos autores habían sugerido que esta falta de eficacia podría deberse, en realidad, a la lentitud con que estos fármacos alcanzan los niveles séricos terapéuticos cuando se administran por vía oral, que es la habitualmente utilizada en esta indicación. Sin embargo, se han presentado siete casos de éxito en el tratamiento de los síntomas agudos de migraña utilizando **colirios con betabloqueantes**, los cuales permiten alcanzar niveles terapéuticos en plasma a los pocos minutos de la administración ocular (*Migliazzi, 2014*).

Los **antidepresivos tricíclicos** (amitriptilina, etc.) se utilizan en pacientes con migraña y depresión, que presenten insomnio o en los que se asocie migraña y cefalea tensional. El **valproato**, la **gabapentina** o el **topiramato** se utilizan en pacientes que asocien migraña y epilepsia (asociación relativamente frecuente), o determinadas enfermedades psiquiátricas

⁴ La dosis en pacientes <65 años es de 10 mg/24 h, preferiblemente por la noche (para que la somnolencia no interfiera con las actividades diurnas) durante 5 días a la semana. En pacientes >65 años, la dosis debe ser la mitad. En todos los casos, se recomienda no prolongar el tratamiento más de 6 meses.

(trastorno bipolar). Para algunos especialistas (*Pascual, 2012*), el **topiramato** es el medicamento de elección en prevención de la migraña crónica. Asimismo, una revisión *Cochrane (Linde, 2013/1)* ha concluido que el **valproato** es efectivo para reducir la frecuencia de las cefaleas y razonablemente bien tolerado en los pacientes adultos con migraña episódica. Por el contrario, otra revisión (*Linde, 2013/2*) concluyó que las pruebas agrupadas derivadas de los ensayos de **gabapentina** indican que no es eficaz para la profilaxis de la migraña episódica en adultos.

Los **antagonistas del calcio** (flunarizina, cinarizina) son los preferidos en los pacientes con migraña e hipertensión que no puedan tomar betabloqueantes o en sujetos con migraña con aura de larga duración o migraña basilar, aunque habitualmente se requieren 2-3 meses de tratamiento continuado para determinar su eficacia. Los **AINE** se utilizan sobre todo en la migraña menstrual, iniciándose el tratamiento en los días previos a la menstruación.

Entre los efectos adversos de los diferentes fármacos preventivos destacan los mareos que pueden inducir los betabloqueantes y los calcioantagonistas (al bajar la tensión arterial), el aumento de peso (calcioantagonistas, valproato y antidepresivos tricíclicos), la sedación (antidepresivos tricíclicos, calcioantagonistas y gabapentina), el estreñimiento (calcioantagonistas) o la diarrea (magnesio).

La **toxina botulínica** ha demostrado que es un tratamiento eficaz en pacientes con migraña crónica. Según el *NICE (2012)*, es una opción para la profilaxis de dolores de cabeza en los adultos con migraña crónica y que no han respondido a tres tratamientos de profilaxis farmacológicos previos y en aquellos cuya condición es manejada adecuadamente por uso excesivo de medicamentos. No obstante, el tratamiento debe detenerse en personas que no respondan adecuadamente al tratamiento (definido como menos de un 30% de reducción en días de dolor de cabeza por mes después de dos ciclos de tratamiento) o hayan cambiado a migraña episódica durante tres meses consecutivos.

El tratamiento se aplica por vía intramuscular en lugares fijos y a una dosis también fija. Los pacientes habitualmente reciben 155 U de *Botox*[®]⁵ distribuida en 31 puntos de infiltración (5 U por punto) en la cara y el cuello, con la opción de administrar 40 U adicionales, que se distribuyen en 8 puntos de inyección siguiendo la estrategia *follow the pain*, que utiliza un protocolo estándar. Las inyecciones se realizan cada 12 semanas y reducen tanto los episodios de migraña, como los días de cefalea y el consumo de triptanes, con muy pocos efectos secundarios.

Tratamiento de la migraña menstrual

Durante la fase fértil de la mujer – entre la menarquía y la menopausia – la migraña manifiesta una estrecha relación con el ciclo menstrual en más de la mitad de las mujeres afectadas, particularmente durante los días menstruales. En general, las migrañas asociadas con la menstruación son más graves y debilitantes que las migrañas se producen en otros momentos del ciclo menstrual. Al igual que con otras formas de migraña, los **triptanes** han demostrado eficacia en el uso como terapia abortiva de la migraña menstrual. Para las mujeres que

⁵ Único medicamento toxina botulínica que tiene autorizada la indicación en migraña en España.

experimentan un aumento de la frecuencia de las migrañas durante la menstruación, estos dolores de cabeza pueden ser tratados con profilaxis intermitente. Las **terapias hormonales** pueden provocar un aumento de dolores de cabeza cuando se suspende la terapia, pero algunas han demostrado una disminución general en la frecuencia de cefalea. La profilaxis intermitente con **naproxeno** también ha mostrado beneficio y puede considerarse un tratamiento seguro.

La mayoría de los estudios que han analizado el uso de triptanes en la profilaxis intermitente de la migraña menstrual, examinaron el efecto de una terapia comenzada 2 días antes del inicio previsto de la menstruación o de la migraña menstrual, siguiendo un ciclo de 6-7 días al mes. En general, han demostrado una buena eficacia para la disminución de días con cefalea y debilidad asociados a la migraña, con una buena tolerabilidad. Los triptanes no parecen asociarse con el riesgo de dolor de cabeza de rebote, aunque éste puede aumentar si se utilizan durante más de 10 días al mes, en lugar de los 6-7 días indicados (Sullivan, 2010).

Tratamiento de la migraña en situaciones específicas

Embarazo

Habitualmente las migrañas mejoran significativamente durante el embarazo, lo que permite que la mayoría de las mujeres migrañosas que se quedan embarazadas puedan evitar la toma de analgésicos y medicación preventiva. El tratamiento debe basarse en evitar los desencadenantes de la cefalea y tratar de dormir durante el ataque (la migraña generalmente mejora con el sueño). Sin embargo, en ocasiones es necesario tomar tratamiento cuando la cefalea empeora y se acompaña de vómitos frecuentes que causen deshidratación o pérdida de peso.

El fármaco más utilizado para el dolor durante el embarazo es el **paracetamol** (dosis de 1 g para cada crisis de migraña), que excepcionalmente puede administrarse combinado con **codeína** en caso de que la cefalea persista. Los AINE (ibuprofeno, naproxeno) pueden utilizarse durante el embarazo, pero deben evitarse durante el tercer trimestre, especialmente durante la última fase próxima al parto. Los **triptanes** no deben utilizarse durante el embarazo, aunque no se ha demostrado que causen daño al feto, y los **ergóticos** están absolutamente contraindicados porque provocan malformaciones fetales.

El tratamiento de las **náuseas y vómitos** puede hacerse con **doxilamina** y, cuando son muy intensos y persistentes, deben ser motivo de consulta médica para evitar la deshidratación y pérdida de peso de la madre.

Los fármacos más utilizados como **preventivos** durante el embarazo son los betabloqueantes y algunos antidepresivos, pero sólo cuando sean estrictamente necesarios.

Infancia y adolescencia

Afortunadamente, la prevalencia de la migraña es baja durante la infancia y la adolescencia, e incluso cuando se producen crisis, éstas suelen ser más leves y responden mejor a los tratamientos con analgésicos que en los adultos. El único triptán que ha sido autorizado

específicamente para su uso en adolescentes el **sumatriptán** (12-18 años) en forma de espray nasal; el resto solo ha sido autorizado para pacientes adultos (a partir de 18 años).

Según una revisión *Cochrane (Richer, 2016)* el ibuprofeno parece mejorar el alivio del dolor en el tratamiento agudo de los niños con migraña, aunque los datos clínicos eran de baja calidad, consistentes en dos pequeños ensayos clínicos y solamente se cuenta con información limitada sobre los eventos adversos asociados con el ibuprofeno a partir de los ensayos incluidos en esta revisión. Los triptanes también son eficaces en el alivio del dolor en niños y adolescentes, pero se asocian con tasas mayores de eventos adversos leves. Sumatriptán más naproxeno sódico también es eficaz para tratar a los adolescentes con migraña.

En cuanto al tratamiento preventivo, existen muchas dudas sobre su eficacia en niños y adolescentes. Un metanálisis (*El-Chammas, 2013*) solo pudo encontrar evidencia científica de eficacia – y aun así, moderada – para el **topiramato** y la **trazodona**. En concreto, en un estudio aleatorizado, controlado, multicéntrico y doblemente ciego, con grupos paralelos, realizado sobre 103 pacientes adolescentes de entre 12 a 17 años con historia de migraña de seis meses de evolución, el tratamiento con 100 mg/día de **topiramato** fue eficaz en la prevención de migraña en adolescentes y globalmente seguro y bien tolerado (*Lewis, 2009*).

Por el contrario, no pudo documentar ninguna eficacia mayor que la del placebo para otros fármacos, tales como clonidina, flunarizina, pizotifeno, propranolol o ácido valproico. Sí, en cambio un estudio clínico (*Ashrafi, 2014*) ha concluido que la **cinarizina** (*Stugeron®*) es efectiva y segura como profilaxis para migraña en niños, aunque existe incertidumbre acerca de la magnitud y la precisión de los datos.

Migraña en ancianos

El **paracetamol** se considera el fármaco más seguro para el tratamiento sintomático de la migraña en los ancianos. El uso de inhibidores selectivos de 5-HT_{1B/1D} no se recomienda, incluso en la ausencia de riesgo cardiovascular o cerebrovascular, y el uso de AINE debe limitarse debido a los posibles efectos adversos gastrointestinales.

Entre los tratamientos profilácticos cabe citarse a antidepresivos, betabloqueantes, antagonistas de los canales de calcio y antiepilepticos. La selección de uno u otro debe ser dictada por las comorbilidades del paciente. Los betabloqueantes son apropiados en pacientes con hipertensión, pero están contraindicados en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca y enfermedad vascular periférica. El uso de antidepresivos en dosis bajas es, en general, bien tolerado por las personas de edad avanzada y son igualmente eficaces, en general, que en los adultos jóvenes; este enfoque es preferible en los pacientes con trastornos concomitantes del estado de ánimo. Sin embargo, el prostatismo, el glaucoma o las enfermedades del corazón hacen más difícil el uso de antidepresivos tricíclicos. Menos datos de eficacia en las personas mayores están disponibles para los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), que tienen un mejor perfil de tolerabilidad en los ancianos.

Los antagonistas del calcio están contraindicados en pacientes con hipotensión, insuficiencia cardíaca, bloqueo auriculoventricular, enfermedad de Parkinson o depresión (flunarizina), y en los que recibieron betabloqueantes e IMAO (verapamilo). El uso de medicamentos antiepilepticos debe limitarse a la migraña con alta frecuencia de los ataques y refractariedad a otros tratamientos. Entre las estrategias más modernas y prometedoras se puede citar a los IECA (enalapril, etc.) y a los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II: losartán, etc.), debido a su eficacia y buena tolerabilidad, particularmente en aquellos con hipertensión (Sarchielli, 2006).

Deshabituación de los analgésicos

La **cefalea por abuso de fármacos** es una entidad frecuente y conocida desde hace décadas. De hecho, se estima que el 40% de los pacientes con migraña crónica sufren cefalea por abuso de la medicación analgésica. En todo caso, el consumo excesivo y continuado de analgésicos puede inducir el empeoramiento de cualquier cefalea primaria (sobre todo ocurre en la migraña o la cefalea tensional) y la aparición de dolor a diario, generalmente continuo y que afecta a toda la cabeza, el cual desaparece tras la supresión de los analgésicos. En la actualidad, se considera que un paciente abusa de los analgésicos cuando consume ergóticos, triptanes y opiáceos más de 10 días cada mes o bien toma analgésicos simples o combinaciones más de 15 días cada mes.

En los pacientes en los que se sospecha una cefalea por abuso de fármacos se recomienda la supresión brusca de los analgésicos. Esta suspensión provoca en la mayoría de los pacientes empeoramiento de la cefalea, náuseas (incluso vómitos), trastornos del sueño y sintomatología de ansiedad durante períodos variables de tiempo, pero que en general duran menos de 7 días. Por este motivo, junto con la suspensión de los analgésicos, el paciente debe recibir AINE y antieméticos pautados durante unos 7 días y puede ser útil la utilización de amitriptilina, tiaprida o clorpromazina en dosis única nocturna. El uso de corticosteroides, en lugar de los antiinflamatorios, también facilita el proceso de deshabituación de los analgésicos. En ocasiones, considerando el número de comprimidos que toma el paciente o los fármacos de los que abusa (ergóticos u opiáceos), puede ser recomendable realizar la deshabituación de los analgésicos en régimen de ingreso.

Terapias no farmacológicas

La **neuroestimulación**, colocando un electrodo en el nervio occipital mayor, podría resultar útil en los pacientes con migraña crónica refractaria, aunque son necesarios más estudios para demostrar con claridad su eficacia. En ocasiones se realizan bloqueos locales (corticosteroides más anestésicos locales) en determinados puntos dolorosos que pueden desencadenar las crisis de dolor de migraña, como son la región troclear (*ángulo superointerno de la órbita*) o la región del nervio occipital mayor (*punto de Arnold*).

La **acupuntura** podría ser también una alternativa eficaz en la migraña crónica, con una eficacia comparable al topiramato, incluso en aquellos pacientes que abusan de los analgésicos. De hecho, una revisión *Cochrane* (Linde, 2016), concluyó que las pruebas disponibles indican que

un ciclo de acupuntura que consista en al menos seis sesiones de tratamiento puede ser una opción valiosa para los pacientes con migraña.

El papel del farmacéutico

La necesidad del asesoramiento del paciente no diagnosticado

La importancia del consejo sanitario y del adecuado encauzamiento hacia la consulta del neurólogo de los pacientes que dicen manifestar síntomas de migraña. Sin embargo la realidad observada en la práctica cotidiana difiere lamentablemente de los conceptos teóricos. En este sentido, y con el fin de conocer el perfil de los pacientes con migraña que acuden por primera vez a una consulta de neurología en España, así como las actitudes diagnósticas y terapéuticas adoptadas por los neurólogos con respecto a ellos, se llevó a cabo un estudio transversal y multicéntrico, realizado en consultas de neurología de todo el territorio nacional (Mateos, 2012). Participaron en este estudio (PRIMERA) 168 neurólogos que reclutaron un total de 851 pacientes (74,6% mujeres; edad media: $34,0 \pm 10,7$ años). Los resultados mostraron que el 66,5% de los pacientes consultó por consejo médico y el 33,5% restante lo hizo por iniciativa propia; sólo el 55,9% de ellos tenía un diagnóstico previo de migraña. Los principales motivos de consulta fueron la ineeficacia del tratamiento sintomático (25%) y el incremento en la frecuencia o de la intensidad de las crisis (23,4%). Aunque el 70,3% de los pacientes mostraron niveles elevados de discapacidad por la migraña, sólo el 17,4% utilizaba tratamiento específico y únicamente el 13,3% tratamiento preventivo. En definitiva, lo que este estudio confirmó es que **la migraña es una entidad infradiagnosticada e infratratada**, por lo que siguen siendo precisas intervenciones de tipo educativo y formativo específicas para esta patología.

Los riesgos de la automedicación y la importancia del farmacéutico comunitario

La importancia de una **inadecuada automedicación** pueden ser ilustrada por otro estudio observacional, en este caso realizado en farmacias comunitarias de Bélgica, que tenía como objetivo a investigar las características del dolor de cabeza y el uso de medicación de las personas con dolor de cabeza que solicitaban automedicación (Mehuys, 2012). Los participantes (n= 1.205) completaron tres cuestionarios: uno para evaluar su medicación habitual para el dolor de cabeza y el diagnóstico médico previo, otro para establecer el tipo de migraña (ID Migraine Screener, ID-M) y un cuestionario de Evaluación de Discapacidad por Migraña (Migraine Disability Assessment).

Los resultados mostraron que el 44% de la población de estudio (n=528) no tenía diagnóstico médico previo de su dolor de cabeza, aunque un 43% mostraron valores positivos en la ID-M. Los fármacos más comúnmente utilizados para el dolor de cabeza agudo fueron paracetamol (62% de la población de estudio), AINE (39%), y la combinación de analgésicos (36%). Sólo el 12% de los pacientes diagnosticados de migraña por el médico utilizaban medicación profiláctica de migraña y el 25% utilizaba triptanes. Alrededor del 24% de la muestra mostraron un abuso crónico del tratamiento, tanto con la combinación de analgésicos, analgésicos en solitario, triptanes, ergóticos y opioides. Solo el 14,5% había sido asesorado sobre limitar la

frecuencia de consumo de los tratamientos para el dolor de cabeza agudo. En definitiva, este estudio ilustra un claro infradiagnóstico de la migraña, la baja utilización de los medicamentos indicados para la profilaxis de la migraña y de los triptanes, y la alta prevalencia del abuso de medicamentos entre los sujetos que buscan la automedicación para la cefalea.

Según los autores de este último estudio, los farmacéuticos comunitarios tienen una posición estratégica en la educación y la derivación de estos pacientes con cefalea de automedicarse. Por ello, puede resultar iluminador otro estudio realizado en farmacias comunitarias del norte de Alemania, con el fin de determinar la utilidad de los procedimientos de seguimiento farmacoterapéutico, en el ámbito de la Atención Farmacéutica, mediante una intervención prospectiva, controlada con asignación aleatoria (Hoffmann, 2008). Un total de 112 farmacias (26% de todas las farmacias de la región donde se realizó el estudio) reclutaron 410 pacientes con cefalea que se asignaron aleatoriamente a los grupos de intervención o de control. Se entrevistó telefónicamente a los pacientes antes de la intervención y al cabo de 4 meses, estableciéndose como criterios de evaluación primarios el número de días con cefalea, el número y la intensidad de los ataques, la autoeficacia⁶ y la percepción la calidad de vida relacionada con la salud.

Para ello, cada farmacia trató a una media de 4,6 pacientes (9 h de tiempo total dedicado); 201 pacientes recibieron Atención Farmacéutica (grupo intervención) mientras que 209 pacientes recibieron los consejos habituales (grupo control). Aunque el número de ataques y la intensidad del dolor en las cefaleas tratadas no cambiaron significativamente entre la primera y la segunda entrevista en ninguno de los dos grupos, se encontró una mejora estadísticamente significativa en la salud mental y la autoeficacia en el grupo intervención. La intensidad del dolor en las cefaleas no tratadas y el número de días sin cefalea disminuyeron en ambos grupos. La mayoría de los participantes describieron esta intervención como útil y efectiva y el 90% recomendaría la Atención Farmacéutica a otros pacientes con cefalea. En definitiva, los autores de este estudio concluyeron que el aumento de la autoeficacia y la mejora de la salud mental inducida por la Atención Farmacéutica pueden jugar un papel decisivo en la mejora del tratamiento farmacológico de los pacientes con cefalea y migraña.

Asesoramiento farmacéutico

Desde la perspectiva del **seguimiento farmacoterapéutico** (SFT), uno de los objetivos del tratamiento es identificar los posibles factores desencadenantes: hormonales (especialmente, en mujeres sobre todo en la menopausia), ambientales, ingesta excesiva de cafeína o alcohol, ciertos fármacos (como los vasodilatadores). También se considera como factor desencadenante el exceso o la falta de horas de sueño, el estrés, etc. Un aspecto a tener en cuenta es la dificultad para medir o valorar el dolor, ya que se hace de forma subjetiva, siendo importante que el paciente nos describa como son las crisis al detalle. Por todo ello, es importante la actuación desde la farmacia comunitaria optimizando la farmacoterapia y reforzando el seguimiento farmacoterapéutico. La intervención del farmacéutico puede mejorar

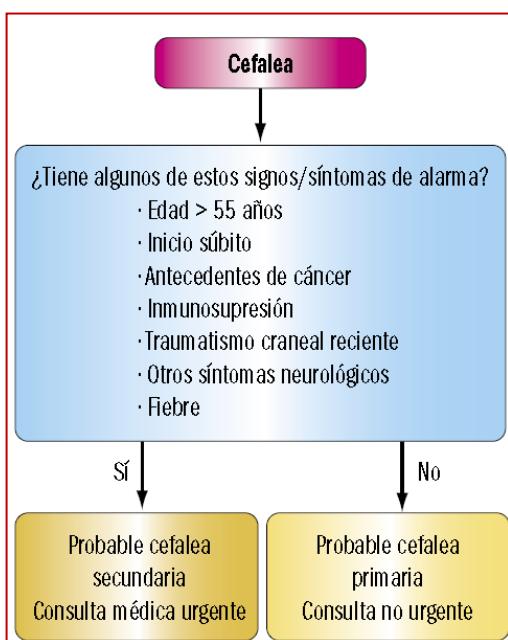
⁶ Definida como la convicción personal de que uno puede realizar con éxito cierta conducta requerida en una situación dada.



el conocimiento que el paciente tiene sobre cómo prevenir las crisis y factor desencadenantes presentes, y por otra parte, sobre su medicación, dosis correctas, pautas de uso, aparición de efectos adversos. Por lo que también, aquellos pacientes en los que se identifiquen necesidades farmacoterapéuticas serán candidatos para la inclusión del servicio SFT (Grau, 2016).

¿Qué hacer ante una persona que acude a la farmacia solicitando un medicamento para un “dolor de cabeza insoportable que me aparece de vez en cuando”? Lo primero que debe indicársele a dicha persona es que la cefalea requiere un adecuado diagnóstico médico y un tratamiento muy preciso. Pueden ser indicios de migraña cuando el dolor tiene una localización unilateral, presenta un carácter pulsátil, es de gran intensidad y empeora con el movimiento o el ejercicio físico, especialmente si va acompañado de náuseas y/o vómitos, fotofobia y fonofobia. Aunque siempre es recomendable remitir el paciente al médico en estos casos, lo es particularmente y con urgencia cuando se dan una serie de manifestaciones o circunstancias relacionadas con la cefalea (figura 4):

- Comienzo súbito y gran intensidad
- Aparece por vez primera por encima de los 55 años de edad
- Va acompañada de fiebre o rigidez de cuello, de debilidad o pérdida de sensibilidad (especialmente si afecta a la mitad del cuerpo), cambios de personalidad o dificultad para caminar.
- Aumenta progresivamente en frecuencia o intensidad, o no responde adecuadamente a los analgésicos convencionales.
- Tras un accidente o un traumatismo craneal
- Se manifiesta diariamente o no desaparece
- De aparición reciente en personas con antecedentes de cáncer o virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) positivo
- En caso de presencia de aura, si ésta dura más de una hora.



Una vez establecidos el diagnóstico médico y el tratamiento paliativo (y, si procede, el preventivo), es muy importante trasladar al paciente una serie de mensajes sencillos pero muy relevantes. El primero de ellos es que debe evitar los elementos que habitualmente actúan en él como desencadenantes de las crisis de migraña y evitar la automedicación; de hecho, el consumo indiscriminado de analgésicos podría cronificar el dolor de cabeza.

Figura 4. Criterios de derivación urgente a consulta médica

Como ya se ha indicado, sobre la predisposición general genética particular de cada individuo son

capaces de influir diversos factores desencadenantes de las crisis, tanto de tipo interno (hormonales y psicológicos, principalmente) como externos (ambientales y otros relacionados con el estilo de vida). La **influencia hormonal** se relaciona sobre todo con la fase de descenso de los niveles de estrógenos durante el ciclo menstrual (previa a la menstruación); por ello, muchas mujeres aquejadas de migraña durante toda su vida fértil dejan de padecerla con el advenimiento de la menopausia. En cuanto a los **factores psicológicos** potencialmente implicados y susceptibles de actuar como elementos desencadenantes de una crisis de migraña, se ha identificado a los estados de **estrés** y en particular a su cese, como principal causa desencadenante; asimismo, una duración anormal del sueño (tanto por exceso como por defecto) se ha relacionado con el desencadenamiento de las crisis.

Entre los **factores ambientales** relacionados con la migraña se han citado más frecuentemente a los cambios bruscos de la presión atmosférica, en particular cuando ésta cae bruscamente antes de una tormenta. Entre los factores relativos al estilo de vida se deben citar a los **alimentos y bebidas ricos en tiramina** (aguacate, caviar y sucedáneos, chocolate, embutidos, extracto de levadura, habas, hígado, higos secos, pescado seco y en escabeche, plátanos, quesos curados y semicurados, café, cerveza, vinos rosados y tintos y, en particular, Jerez y Chianti). Asimismo, el **alcohol** y la **cafeína** (en cantidades elevadas) pueden actuar por sí mismos como desencadenantes. Por último, algunos **fármacos** han sido relacionados con el desencadenamiento de crisis de migraña, en particular los **vasodilatadores** y sin perder de vista a los vasoconstrictores utilizados como **descongestivos**. En este sentido, el seguimiento farmacoterapéutico del farmacéutico resulta de gran trascendencia.

La **cefalea por abuso de analgésicos** es frecuente y bien conocida. El consumo excesivo y continuado de fármacos analgésicos puede inducir el empeoramiento de cualquier cefalea primaria (sobre todo ocurre en la migraña o la cefalea tensional) y la aparición de dolor a diario, generalmente continuo y que afecta a toda la cabeza, el cual desaparece tras la supresión de los analgésicos. En la actualidad, el criterio para considerar que un paciente abusa de los medicamentos para la cefalea se sitúa en el consumo de medicamentos ergóticos, triptanes y opioides durante más de 10 días cada mes o bien analgésicos no opioides o combinaciones durante más de 15 días cada mes.

En los pacientes en los que se sospecha una **cefalea por abuso de fármacos** se recomienda la supresión de los analgésicos, aunque tal medida suele provocar en la mayoría de los pacientes un empeoramiento de la cefalea, náuseas o vómitos, trastornos del sueño y ansiedad, aunque generalmente durante menos de 7 días. Para este proceso, es fundamental acudir al médico para establecer el plan terapéutico, ya que puede requerirse el empleo de algunos fármacos para paliar los síntomas de la supresión brusca (amitriptilina, antipsicóticos, corticosteroides, etc.), así como adecuar el tratamiento a las circunstancias específicas de cada paciente. De hecho, en algunos casos especiales puede ser preciso realizar la deshabituación de los analgésicos en régimen de internamiento hospitalario.

Es importante tener en cuenta que la **adhesión al tratamiento antimigráñoso es baja**, calculándose en un 24% los pacientes con migraña episódica y en un 41% con migraña crónica que descontinúan su tratamiento prescrito, lo que dificulta la obtención de los objetivos

terapéuticos e induce, a su vez, el uso incontrolado de analgésicos, provocando con ello un círculo vicioso muy difícil de revertir. Por lo tanto, la mejora de la adhesión al tratamiento constituye un objetivo principal en la atención farmacéutica del paciente migrañoso.

Bibliografía

1. **Arruda MA, Guidetti V, Galli F, et al.** Primary headaches in childhood – A population-based study. *Cephalalgia* 2010; 30: 1056-64.
2. **Ashrafi MR, Salehi S, Malamiri RA, Heidari M, Hosseini SA, Samiei M, et al.** Efficacy and safety of cinnarizine in the prophylaxis of migraine in children: a double-blind placebo-controlled randomized trial. *Pediatr Neurol.* 2014; 51: 503-8.
3. **Belcastro V, Striano P, Kastelein-Nolst Trenite DG, et al.** Migralepsy, hemicrania epileptica, post-ictal headache and 'ictal epileptic headache': A proposal for terminology and classification revision. *J Headache Pain* 2011; 12: 289–94.
4. **Bermejo Pareja F, Porta-Etessam J, Díaz Guzmán J, Martínez-Martín P, et al.** Más de cien escalas en neurología. Series manuales. Biblioteca Aula Médica. Aula Médica Ediciones. 2008.
5. **Bird S, Derry S, Moore R.** Zolmitriptán para los ataques de migraña aguda en adultos. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014 Issue 5. Art. No.: CD008616. DOI: 10.1002/14651858.CD008616
6. **Bono G, Minonzio G, Mauri M and Clerici AM.** Complications of migraine: Migrainous infarction. *Clin Exp Hypertens* 2006; 28: 233–42.
7. **Brandes JL.** Migraine in women. *Continuum (Minneap Minn)*. 2012; 18(4): 835-52. doi: 10.1212/01.CON.0000418646.70149.71.
8. **Buse DC, Manack AN, Fanning KM, et al.** Chronic migraine prevalence, disability, and sociodemographic factors. Results from the American Migraine Prevalence and Prevention Study. *Headache* 2012; 52: 1456–70.
9. **Cuéllar Rodríguez S.** Migraña. *Panorama Actual Med.* 2013; 37(366): 707-23.
10. **Cuéllar Rodríguez S.** Fármacos analgésicos. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos del sistema nervioso*. Programa de Actualización en Farmacología y Farmacoterapia. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2012. pp. 1-80.
11. **Derry C, Derry S, Moore R.** Sumatriptán (todas las vías de administración) para los ataques de migraña aguda en adultos: resumen de revisiones de Cochrane. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014 Issue 5. Art. No.: CD009108. DOI: 10.1002/14651858.CD009108
12. **Derry C, Derry S, Moore R.** Sumatriptán (vía intranasal) para los ataques de migraña aguda en adultos. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012 Issue 2. Art. No.: CD009663. DOI: 10.1002/14651858.CD009663
13. **Derry S, Rabbie R, Moore R.** Diclofenac con o sin antiemético para la migraña aguda en adultos. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013 Issue 6. Art. No.: CD008783. DOI: 10.1002/14651858.CD008783
14. **Drigo P, Carli G, Laverda AM.** Benign paroxysmal vertigo of childhood. *Brain Dev (Netherlands)* 2001; 23: 38–41.
15. **Drossman DA, Dumitrescu DL.** Rome III: New standard for functional gastrointestinal disorders. *J Gastrointestin Liver Dis* 2006; 15: 237–41.
16. **El-Chammas K, Keyes J, Thompson N, Vijayakumar J, Becher D, Jackson JL.** Pharmacologic treatment of pediatric headaches: a meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2013; 167(3): 250-8. doi: 10.1001/jamapediatrics.2013.508.
17. **Eriksen MK, Thomsen LL, Olesen J.** Implications of clinical subtypes of migraine with aura. *Headache* 2006; 46: 286–97.
18. **Ferrari MD, Goadsby PJ, Roon KL, Lipton RB.** Triptans (serotonin, 5-HT1B/1D agonists) in migraine: detailed results and methods of a meta-analysis of 53 trials. *Cephalalgia*. 2002; 22(8): 633-58.
19. **Ezpeleta D, Pozo Rosich P, et al; Grupo de trabajo del Protocolo para el manejo del paciente con migraña crónica.** Protocolo para el manejo del paciente con migraña crónica. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS); 2016
20. **Grau Martínez A.** El reto del seguimiento farmacoterapéutico en migraña crónica. *Pharm Care Esp.* 2016; 18(3): 122-9.
21. **Grosberg BM, Solomon S, Friedman DI, Lipton RB.** Retinal migraine reappraised. *Cephalalgia* 2006; 26: 1275–86.

22. Hansen JM, Thomsen LL, Olesen J, et al. Coexisting typical migraine in familial hemiplegic migraine. *Neurology* 2010; 74: 594–600.
23. Ho TW, Fan X, Rodgers A et al. Age effects on placebo response rates in clinical trials of acute agents for migraine: pooled analysis of rizatriptan trials in adults. *Cephalgia*. 2009; 29(7):711-8. doi: 10.1111/j.1468-2982.2008.01788.x
24. Hoffmann W, Herzog B, Mühlig S, Kayser H, Fabian R, Thomsen M, et al. Pharmaceutical Care for Migraine and Headache Patients: A Community-Based, Randomized Intervention. *Ann Pharmacother*. 2008; 42(12): 1804-13. doi:10.1345/aph.1K635
25. Irimia Sieira P, Martínez-Vila E. Terapéutica de la migraña y de otras cefaleas. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos del sistema nervioso*. Programa de Actualización en Farmacología y Farmacoterapia. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2012. pp. 109-122.
26. Kirchmann M, Thomsen LL, Olesen J. Basilar-type migraine: Clinical, epidemiologic, and genetic features. *Neurology* 2006; 66: 880–6.
27. Kirthi V, Derry S, Moore R. Aspirina con o sin antiemético para la migraña aguda en adultos. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013 Issue 6. Art. No.: CD008041. DOI: 10.1002/14651858.CD008041
28. Kurth T, Winter AC, Eliassen AH, Dushkes R, Mukamal KJ, Rimm EB, et al. Migraine and risk of cardiovascular disease in women: prospective cohort study. *BMJ*. 2016; 353: i2610. doi: 10.1136/bmj.i2610.
29. Law S, Derry S, Moore R. Naproxeno con o sin antiemético para la migraña aguda en adultos. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013 Issue 12. Art. No.: CD009455. DOI: 10.1002/14651858.CD009455
30. Law S, Derry S, Moore R. Sumatriptán más naproxeno para los ataques de migraña aguda en adultos. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013 Issue 12. Art. No.: CD008541. DOI: 10.1002/14651858.CD008541
31. Lewis D, Winner P, Saper J, Ness S, Polverejan E, Wang S, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of topiramate for migraine prevention in pediatric subjects 12 to 17 years of age. *Pediatrics*. 2009; 123(3): 924-34. doi: 10.1542/peds.2008-0642.
32. Linde M, Edvinsson L, Manandhar K, Risal A, Steiner TJ. Migraine associated with altitude: results from a population-based study in Nepal. *Eur J Neurol*. 2017 May 29. doi: 10.1111/ene.13334.
33. Linde M, Mulleners W, Chronicle E, McCrory D. Valproato (ácido valproico o valproato de sodio o una combinación de ambos) para la profilaxis de la migraña episódica en adultos. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013 Issue 6. Art. No.: CD010611. DOI: 10.1002/14651858.CD010611
34. Linde K, Allais G, Brinkhaus B, Fei Y, Mehring M, Vertosick E, et al. Acupuntura para la prevención de la migraña episódica. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016 Issue 6. Art. No.: CD001218. DOI: 10.1002/14651858.CD001218
35. Linde M, Mulleners W, Chronicle E, McCrory D. Gabapentina o pregabalina para la profilaxis de la migraña episódica en adultos. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013 Issue 6. Art. No.: CD010609. DOI: 10.1002/14651858.CD010609
36. Mateos V, Porta-Etessam J, Armengol-Bertolín S, Larios C, García M; investigadores del estudio PRIMERA. Situación de partida y abordaje asistencial de la migraña en las consultas de neurología de España. Estudio PRIMERA. *Rev Neurol* 2012; 55: 577-84.
37. Mehuys E, Paemeleire K, Van Hees T, Christiaens T, Van Bortel LM, Van Tongelen I, et al. Self-medication of regular headache: a community pharmacy-based survey. *Eur J Neurol*. 2012; 19(8): 1093-9. doi: 10.1111/j.1468-1331.2012.03681.x.
38. Migliazzo CV, Hagan JC 3rd. Beta blocker eye drops for treatment of acute migraine. *Mo Med*. 2014; 111(4): 283-8.
39. NICE (National Institute for Health and care Excellence). Botulinum toxin type A for the prevention of headaches in adults with chronic migraine. *NICE technology appraisal guidance* 260. 2012.
40. Nappi RE, Terreno E, Sances G, Martini E, Tonani S, Santamaria V, et al. Effect of a contraceptive pill containing estradiol valerate and dienogest (E2V/DNG) in women with menstrually-related migraine (MRM). *Contraception*. 2013 Feb 28. doi:pii: S0010-7824(13)00045-0.10.1016/j.contraception.2013.02.001
41. Organización Mundial de la Salud (OMS). Cefaleas. <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/headache-disorders> (8 de abril de 2016)
42. Pascual J. Migraña Crónica: tratamiento. Ponencia. *Rev Neurol*. 2012; 54(Supl 2): S31-8.
43. Perucca P, Terzaghi M, Manni R. Status epilepticus migrainosus: Clinical, electrophysiologic, and imaging characteristics. *Neurology* 2010; 75: 373–4.

44. Rabasco Álvarez AM, González Rodríguez ML. Aspectos galénicos de los medicamentos que actúan en el sistema nervioso central. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos del sistema nervioso*. Programa de Actualización en Farmacología y Farmacoterapia. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2012. pp. 437-76.
45. Rendas-Baum R, Yang M, Varon SF, Bloudek LM, DeGryse RE, Kosinski M. Validation of the Headache Impact Test (HIT-6) in patients with chronic migraine. *Health Qual Life Outcomes*. 2014; 12: 117.
46. Richer L, Billinghurst L, Linsdell M, Russell K, Vandermeer B, Crumley E, et al. Fármacos para el tratamiento agudo de la migraña en niños y adolescentes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016 Issue 4. Art. No.: CD005220. DOI: 10.1002/14651858.CD005220
47. Rosman NP, Douglass LM, Sharif UM, Paolini J. The neurology of benign paroxysmal torticollis of infancy: Report of 10 new cases and review of the literature. *J Child Neurol* 2009; 24: 155–60.
48. Salhofer-Polanyi S, Frantl S, Brannath W, et al. Prospective analysis of factors related to migraine aura – The PAMINA Study. *Headache* 2012; 52: 1236–45.
49. Sarchielli P, Mancini ML, Calabresi P. Practical considerations for the treatment of elderly patients with migraine. *Drugs Aging*. 2006; 23(6): 461-89.
50. Sullivan E, Bushnell C. Management of menstrual migraine: a review of current abortive and prophylactic therapies. *Curr Pain Headache Rep*. 2010; 14(5): 376-84. doi: 10.1007/s11916-010-0138-2.
51. Wang YF, Fuh JL, Chen WT, Wang SJ. The visual aura rating scale as an outcome predictor for persistent visual aura without infarction. *Cephalgia* 2008; 28: 1298–304.