



**CONSEJO GENERAL
DE COLEGIOS OFICIALES
DE FARMACÉUTICOS**

Punto Farmacológico nº 77

Migraña

MIGRAÑA

Sumario

- Epidemiología e impacto económica
- Clasificación y aspectos clínicos
 - o Cefaleas primarias
 - o Migraña
 - Migraña sin aura
 - Migraña con aura
 - Migraña crónica
 - Complicaciones de la migraña
 - Migraña probable
 - Síndromes episódicos posiblemente asociados a migraña
- Etiopatogenia de la migraña
- Terapéutica
 - o Control de los factores desencadenantes
 - o Tratamiento sintomático de la migraña
 - Paracetamol y antiinflamatorios no esteroídicos (AINE)
 - Derivados ergóticos
 - Triptanes
 - Otros fármacos
 - o Tratamiento preventivo de la migraña
 - o Tratamiento quirúrgico y otras técnicas
 - o Situaciones especiales
 - Migraña menstrual
 - Migraña durante el embarazo
 - Migraña en la infancia y adolescencia
 - Migraña en ancianos
- El papel del farmacéutico
- Bibliografía

El **dolor de cabeza** o **cefalea** hace referencia genéricamente al dolor localizado en la cabeza, incluida la cara. La migraña es la forma de cefalea más común y se caracteriza por la existencia de crisis de cefalea recurrentes y eventualmente muy intensas, generalmente localizadas en uno de los hemisferios longitudinales de la cabeza y que en bastantes ocasiones va acompañada de náuseas, vómitos e hipersensibilidad a la luz y al ruido, pudiendo ser agravada por la actividad física.

Epidemiología e impacto socioeconómico

Pocos síntomas como la cefalea han sido experimentados tan universalmente por las personas adultas, al menos en alguna ocasión. En concreto, se ha estimado que tres de cada cuatro (74%) personas (79% en mujeres) experimentan dolores de cabeza en algún momento de su vida. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la prevalencia mundial de la cefalea (al menos una crisis en el último año) en los adultos es de un 47%. 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 más del 10% de este grupo ha padecido migraña¹.

La migraña representa algo más del 50% de los casos consultados en unidades especializadas en cefalea y ocupa el tercer lugar entre las patologías más prevalentes y el séptimo como causa específica de discapacidad a escala mundialⁱⁱ. En particular, dentro de la población general española la migraña tiene una prevalencia¹ que oscila entre un 7% para los varones y un 16% para las mujeres; unas tasas que se mantienen más o menos estables desde hace décadas (un 12% para la población general).

La cefalea que se presenta 15 días o más cada mes afecta de un 1,7% a un 4% de la población adulta del mundo. A pesar de las variaciones

¹ La prevalencia indica la proporción de individuos de una población que presentan una característica o un evento determinado en un momento específico (puntual, generalmente en el momento actual) o en un período determinado (anual, semanal, toda la vida, etc.). Por tanto, la prevalencia puntual indica un “corte transversal” (una “foto” instantánea de la población en un momento específico), mientras que la prevalencia de periodo expresa un valor que expresa el porcentaje de esa población que padece o padecerá previsiblemente dicho evento, siendo una proyección “longitudinal”. Cuando no se indica expresamente, el término suele referirse a la prevalencia puntual en el momento más cercano del que se dispone de datos epidemiológicos.

regionales, las cefaleas son un problema mundial que afecta a personas de todas las edades, razas, niveles de ingresos y zonas geográficas. Las cefaleas y, con especial relevancia, la migraña inducen un grado moderado a grave de incapacidad en prácticamente un 50% de las personas que las padecen, provocando un elevado índice de absentismo laboral y una notable pérdida de su productividad. En este sentido, las pérdidas derivadas del absentismo laboral y los gastos sanitarios ocasionados por la cefalea en Europa se estiman en torno a los 175.000 millones de euros anuales. Este descomunal impacto socioeconómico se debe, entre otros motivos, a que la mayoría de las cefaleas producen sus síntomas más discapacitantes durante la vida productiva de las personas, especialmente, entre los 25 y los 55 años. En España, los pacientes migrañosos pierden una media de 7,6 días de trabajo al año (9,4 días al año para las mujeres) como consecuencia de su cefalea.

Clasificación y aspectos clínicos de las cefaleas

La actual clasificación de las cefaleas de 2013 definida por la *Internacional Headache Society* (ICS), incluye a más de 300 tipos, que se agrupan en tres grandes apartados: cefaleas primarias, cefaleas secundarias y neuropatías craneales dolorosas (incluyendo otros dolores faciales y otras cefaleas)ⁱⁱⁱ.

- Entre las **cefaleas primarias** se distinguen la migraña, la cefalea de tipo tensional, las cefalalgias autonómicas trigeminales y otras cefaleas no causadas por lesiones del sistema nervioso.
- Las **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.
- Finalmente, en el último grupo se incluyen a las **neuropatías craneales dolorosas, otros dolores faciales y otras cefaleas no clasificables en los dos primeros grupos**. Suelen estar relacionadas con 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.

Cefaleas primarias

El diagnóstico 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, como la tomografía axial computarizada (TAC) o la resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral, que permitan diferenciar los diferentes tipos de cefaleas primarias entre sí. Afortunadamente, casi nunca se requiere la realización de exploraciones complementarias para el diagnóstico de las cefaleas primarias cuando los pacientes cumplen los criterios diagnósticos de consenso, como los establecidos por la ICS.

La **migraña** es la más importante de todas las cefaleas primarias en la práctica clínica. Se caracteriza por dolores de cabeza muy intensos, de varias horas de duración, que suelen localizarse en la mitad de la cabeza, que se describen generalmente como un latido o pulsación y pueden acompañarse de náuseas, vómitos e hipersensibilidad a la luz y al ruido. Se distinguen seis tipos fundamentales: *sin aura*, *con aura*, *crónica*, *complicaciones de la migraña*, *migraña probable* y *síndromes episódicos asociados a migraña*.

Por su parte, las **cefaleas de tipo tensional** pueden ser *episódicas (frecuentes o infrecuentes)*, *crónicas y probables*. Se caracterizan por dolores de cabeza de intensidad menor que los de la migraña pero también de varias horas o días de duración, que suelen afectar a toda la cabeza y que se describen generalmente como una sensación opresiva constante. Pueden ir acompañados, en algunos casos, de náuseas (raramente de vómitos) y de una ligera hipersensibilidad a la luz y al ruido. Al igual que ocurre con la migraña, es más frecuente en las mujeres que en los varones. Asimismo, se trata de una forma de cefalea muy común, con una prevalencia en la población general a lo largo de la vida de entre un 30% y un 80%, y también con un elevado impacto socioeconómico. Una de sus manifestaciones características – que da

nombre al grupo – es la tensión de los músculos que se insertan en el cráneo, fácilmente distinguible mediante una simple palpación y girando levemente la cabeza.

Las **cefalalgias autonómicas trigeminales** incluyen la *cefalea en racimo*, la *hemicránea paroxística*, los *ataques de cefalea neuralgiformes unilaterales de corta duración*, la *hemicránea continua* y la *cefalalgia autonómica trigeminal probable*. Todas ellas se caracterizan por estar lateralizadas y presentar manifestaciones típicamente parasimpáticas en el mismo lado en que se localiza el dolor (ipsilaterales). Entre ellas, la **cefalea en racimos** es la más reconocida y se caracteriza por múltiples episodios de cefalea de gran intensidad pero de corta duración (entre 15 y 180 minutos) y unos síntomas acompañantes característicos (conjuntivitis, lagrimeo, congestión nasal, rinorrea, sudación facial, miosis, edema palpebral, etc.). Típicamente, las crisis de dolor son nocturnas y despiertan al paciente de madrugada, aunque pueden aparecer hasta ocho veces al día. Se denomina cefalea en racimos porque las crisis se presentan agrupadas y en determinadas épocas del año, que duran habitualmente entre 4 y 12 semanas, permaneciendo posteriormente el resto del año asintomático. Los pacientes suelen presentar crisis una vez al año, preferentemente en primavera o en otoño. La forma crónica, en la que el dolor se mantiene de forma ininterrumpida durante casi todo el año, ocurre en aproximadamente un 10% de los casos. Otras formas primarias de cefalea son las *asociadas a tos, ejercicio físico, actividad sexual, tormentas, frío, presión, cefalea punzante, numular, hípica*, etc.

Migraña

Migraña sin aura

Conocida también como *migraña común* o *hemicránea simple*, consiste en una cefalea recurrente que se manifiesta en ataques que duran entre 4 y 72 horas. Tienen una localización unilateral y son de carácter pulsante, de intensidad moderada a intensa y tienden a ser agravados por la actividad física cotidiana, 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^{iv}. 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 lo que se denomina *aura*, caracterizado por un conjunto de síntomas que duran entre cinco minutos y una hora, que se resuelven espontáneamente y 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 dificultades para hablar y confusión, así como hormigueo en diferentes partes del cuerpo^v. En los niños, las manifestaciones neurológicas pueden ser bilaterales.

Muchos pacientes que experimentan 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*^{vi} 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* (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 disartria², vértigo, tinnitus, hipoacusia, diplopía y ataxia³. Además, puede haber síntomas característicos del aura típica^{vii}.

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*^{viii}, 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.

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 genético⁴.

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^{ix}.

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^x. 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

² Alteración de la articulación de las palabras.

³ Descoordinación de los movimientos de las extremidades y partes del cuerpo.

⁴ Algunos pacientes con cuadros esporádicos también presentan algunas de las mutaciones genéticas encontradas en la forma familiar.

una migraña crónica se encuentra en el abuso de fármacos analgésicos, una forma de cefalea que no está relacionada etiopatogénicamente 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 2,5% 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. 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 \geq 30 kg/m²) el riesgo de cronificación es 5 veces mayor.

Complicaciones de la migraña

Agrupar 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^{xi}. 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^{xii}; en estos casos, los síntomas suelen ser bilaterales y pueden persistir incluso durante varios años. Cuando uno o más síntomas del aura migrañosa se asocian con una lesión cerebral isquémica confirmada se habla de *infarto migrañoso*^{xiii}, que ocurre principalmente en mujeres jóvenes. No debe confundirse el infarto migrañoso con el incremento de riesgo (al doble) de accidente cerebrovascular 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^{xiv} 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)^{xv}. 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 cíclicos* 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^{xvi}. 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^{xvii}.

Etiopatogenia de la migraña

Aunque el cerebro carece de receptores del dolor y, por tanto, “no duele”, la cefalea constituye la forma más común en que el dolor es experimentado por el ser humano. Esta aparente contradicción se resuelve si se tiene en cuenta que el resto – quitando al cerebro – de las estructuras que forman la cabeza (piel, músculos, vasos sanguíneos, huesos, nervios, ojos, cavidades nasales, senos paranasales y boca) disponen de muchos más receptores para el dolor que otras partes del cuerpo. El motivo de ello parece ser, precisamente, proteger al cerebro y a otras estructuras faciales, como los ojos, los oídos, la nariz o la boca. Las estructuras extracraneales sensibles al dolor (piel, mucosas, músculos, vasos sanguíneos extracraneales y periostio) y las intracraneales (duramadre y vasos sanguíneos intracraneales) reciben inervación del nervio trigémino (V par craneal) y fibras procedentes de las dos primeras ramas cervicales. 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 encefálico facilita la activación de las fibras parasimpáticas (que discurren por el nervio facial o VII par craneal) que causan la sintomatología autonómica de los pacientes (enrojecimiento conjuntival, lagrimeo, etc.).

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 habla a favor de una causa genética global del trastorno. Además, existen algunas formas específicamente familiares de migraña (como la migraña hemipléjica familiar).

Sobre esta predisposición general genética 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**⁵ (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**.

La evolución de una crisis migrañosa sigue una compleja serie de acontecimientos que comienzan por una activación de un **generador central**, situado en el rafe dorsal del tronco encefálico o en el núcleo caudal del trigémino, de forma contralateral al lado en el que se localiza el dolor, activado por óxido nítrico (NO). A continuación, se produce una estimulación del sistema trigeminovascular, originando vasodilatación meníngea, que a su vez produce, por un lado, la activación de las terminales nerviosas sensoriales trigeminales, que transmiten impulsos dolorosos al *núcleo caudalis* del tronco encefálico, mientras que por otro da lugar a una liberación de péptidos vasoactivos, que producen vasodilatación e inflamación neurogénica, entre los que cabe citar al *péptido regulador del gen de la calcitonina* (CGRP) y al *péptido intestinal vasoactivo* (VIP).

⁵ La tiramina es un precursor fisiológico de la noradrenalina y además, por sí misma, tiene potentes efectos vasoactivos.

Posteriormente, se produce una especie de relevo o estación intermedia de los impulsos dolorosos, entre los nervios sensoriales periféricos activados y las neuronas sensoriales de segundo orden en el complejo trigeminocervical, con sensibilización e intensificación del dolor migrañoso, mediante el cual el ataque progresa y aumenta la sensibilidad para la convergencia de estímulos extracraneales (piel, órganos sensoriales), produciéndose un estado final de hiperexcitación.

El **aura** de la migraña se produce por la disminución en la actividad de las neuronas de diferentes partes de la corteza cerebral (especialmente, a nivel occipital), un complejo fenómeno conocido como *depresión cortical propagada* (se define como una onda de despolarización neuronal y glial que se propaga a una velocidad de 3,5 mm/minuto y que disminuye la actividad eléctrica neuronal). La depresión cortical propagada provoca cambios a nivel vascular con un aumento del flujo sanguíneo inicial seguido de una hipoperfusión mantenida que acompaña a la reducción de la actividad eléctrica neuronal y que da lugar a los síntomas característicos del aura. Por otro lado, se han detectado alteraciones estructurales en la región de la corteza visual (donde se inicia la sintomatología del aura) y el tronco encefálico (que corresponde con el *generador* de la migraña) que explicarían por qué esas regiones no funcionan correctamente^{xviii}.

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-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 meníngeos 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 meníngeos 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 duros, 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 definitiva, la migraña se asocia con hiperactividad cerebral, siendo la depresión cortical propagada muy probablemente la causa del aura. 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 serotoninérgicos (5-HT) apoyan firmemente la hipótesis de un origen trigeminovascular de la migraña.

Terapéutica

El objetivo del tratamiento de la cefalea es conseguir que el paciente pueda continuar sus actividades con normalidad y mejorar así su calidad de vida. Se basa en tres pilares fundamentales^{xix}:

- Identificación y, si es posible, supresión o modificación de los factores desencadenantes.
- Control de los síntomas y de la discapacidad, reduciendo la intensidad y acortando la duración de las crisis.
- Prevención de la recurrencia de las crisis

Control de los factores desencadenantes

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 orales 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, 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^{xx}. Algunos estudios sugieren que la combinación de valerato de estradiol y dienogest (*Climoden®*, *Mevaren®*, *Qlaira®*) podrían ser beneficiosas en este tipo de pacientes^{xxi}.

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 la dieta deben evitarse los alimentos y bebidas ricos en tiramina. Asimismo, el alcohol y la cafeína solo deberían ser empleadas en cantidades moderadas. Los pacientes bajo tratamiento con agentes 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.

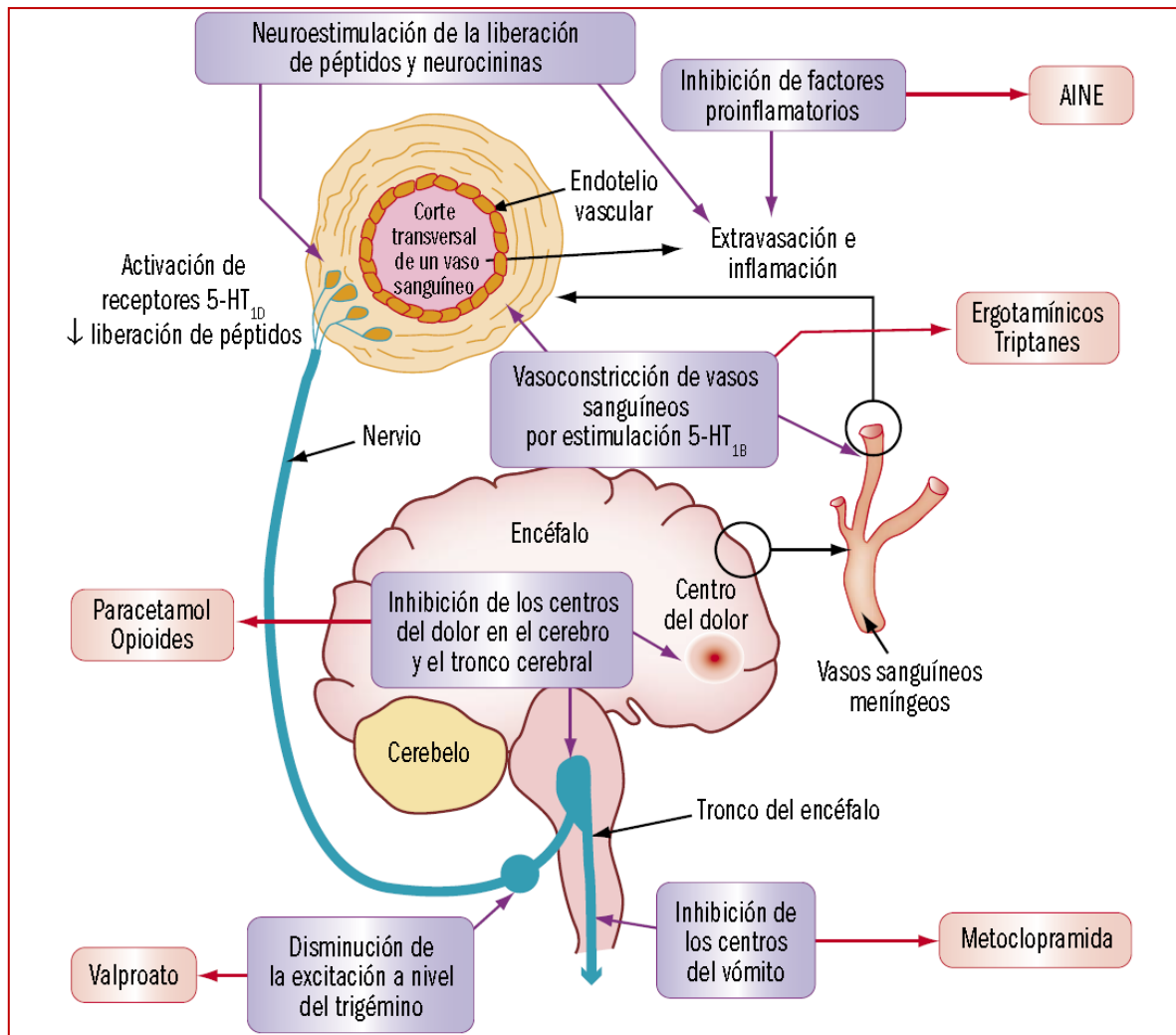
Como se ha indicado, entre los factores de riesgo más relevantes para la cronificación de la migraña se encuentra la obesidad, que se asocia con frecuencia a la aparición de apneas del sueño (que pueden empeorar también la cefalea). Por tanto, uno de los objetivos a considerar es normalizar el peso en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

Tratamiento sintomático de la migraña

El conocimiento de la fisiopatología de las cefaleas primarias ha evolucionado extraordinariamente en los últimos años, aportando no sólo una mejor comprensión de los procesos, sino nuevas vías de tratamiento. Habida cuenta de que los síntomas y la discapacidad acompañantes de la crisis de migraña, varían tanto en intensidad como en perfil en un mismo paciente, no parece razonable insistir siempre el mismo tratamiento.

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 la sintomatología acompañante. El tratamiento sintomático puede realizarse con analgésicos (paracetamol, antiinflamatorios no esteroideos –AINE–, opiáceos), fármacos específicos (ergóticos o triptanes) y fármacos coadyuvantes (como los antieméticos). Como se aprecia en la figura, son múltiples las dianas farmacológicas sobre las que es posible actuar^{xxii}.

En general, se recomienda el uso de triptanes en pacientes con crisis de migraña moderadas o graves y también en las crisis leves que no respondan a los analgésicos convencionales, siempre que no exista contraindicación para su uso. 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 perfil de efectos adversos.



Paracetamol y antiinflamatorios no esteroídicos (AINE)

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.

Derivados ergóticos

Los fármacos ergóticos son eficaces en el tratamiento de las crisis de migraña. En España sólo se dispone de ergóticos por vía oral o rectal. En España están comercializadas *Cafergot®* y *Hemicraneal®*, que combinan **ergotamina** (1 mg) con cafeína (100 mg) y, en el caso de *Hemicraneal®*, con paracetamol (300 mg).

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%. Para algunos autores^{xxiii}, 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.

La **dihidroergotamina** es menos potente que la ergotamina, lo que significa que es menos eficaz, pero también que tiene menos efectos adversos. En otros países tiene bastante aceptación por vía parenteral o intranasal, pero en España sólo está disponible por vía oral en *Tonopan®* (0,5 mg, asociada a 40 mg de cafeína y 175 mg de propifenazona).

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.

Triptanes: agonistas de los receptores 5-HT_{1B/1D}

Los triptanes resultan más eficaces que los ergóticos y presentan menos efectos adversos. Son agonistas selectivos de los receptores serotoninérgicos 5-HT_{1B/1D} de los vasos sanguíneos cerebrales, y provocan una vasoconstricción que revierte la vasodilatación responsable del dolor inducido por la migraña. Constituyen un grupo químicamente muy homogéneo, con una manifiesta relación estructural con la serotonina, cuyo primer representante fue el sumatriptán. Todos los triptanes, excepto este último (menos lipófilo y, por tanto, con menos penetración a nivel central), actúan, además del 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 admistren (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 único que se puede administrar en inyección por vía subcutánea (*Imigran*®, EFG). La combinación de una eficacia relativamente alta, un bajo índice 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 o dihidroergotamina, por los efectos tóxicos aditivos. Por vía oral (*Imigran*®, EFG), 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 responde a una segunda dosis). Por su parte, las soluciones para pulverización nasal (*Imigran*®) se presentan como un líquido acondicionado en viales de vidrio, con un pulverizador nasal monodosis que libera 10 mg de sumatriptán en 0,1 ml de una solución tamponada acuosa. Una vez administrado en su forma nasal, se absorbe 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^{xxiv}.

Los llamados “triptanes de segunda generación”, 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 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.

El **zolmitriptán** se presenta en comprimidos bucodispersables, comprimidos recubiertos con película y espray nasal. Los comprimidos bucodispersables (*Zomig Flas®*, EFG) están formulados a base de excipientes de rápida disgregación y disolución (crospovidona, celulosa microcristalina, manitol), con el fin de que no se requiera la ingestión de líquido, ya que se disuelven en la lengua y se tragan con la saliva. Esta formulación puede ser empleada en situaciones en las que no se disponga de líquidos o para evitar las náuseas y vómitos que pueden acompañar a la ingestión de comprimidos con líquidos. Las formas bucodispersables han demostrado ser bioequivalentes a los comprimidos convencionales.

El **rizatriptán** se encuentra comercializado (*Maxalt®*) en liofilizados orales (*liotabs*) y comprimidos. Los liofilizados orales contienen en su formulación glicina, dando lugar a estructuras consistentes y porosas. Además, este excipiente tiene la ventaja de acelerar la disgregación en la formulación, ofreciendo a ésta una naturaleza humectante excelente; por ello, no es preciso tomarlos con agua. A diferencia de los comprimidos, pueden utilizarse en situaciones en las que no se disponga de líquidos, o para evitar las náuseas y vómitos que pueden acompañar a la ingestión de los comprimidos con líquidos. Con los liofilizados se consigue una prolongación del efecto terapéutico, ya que el T_{máx} después de la administración del rizatriptán en la formulación en liofilizados orales se prolonga 30-60 minutos en comparación con el comprimido; sin embargo, la administración de comprimidos de rizatriptán con alimentos da lugar a un retraso en el T_{máx} de, aproximadamente, una hora. No se ha estudiado el efecto de los alimentos sobre la absorción del liofilizado oral, pero el retraso en la absorción podría ser mayor.

En un metaanálisis 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^{xxv}. De los datos obtenidos, puede deducirse que todos los triptanes orales son más efectivos que el placebo y que la falta de respuesta de forma persistente a un triptán es rara (entre un 79 y un 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.

El **almotriptán** (*Almogran®*, *Amignul®*) 12,5 mg se aproxima o supera al sumatriptán 100 mg en eficacia y tiene una tolerabilidad comparable a la del placebo. El **eletriptán** (*Relert®*, *Relpax®*) obtiene resultados en parámetros de eficacia similares a los del almotriptán y el rizatriptán, siendo peor tolerada la dosis de 80 mg. El triptán con mayor rapidez de acción por vía oral es el rizatriptán 10 mg y en cuanto a duración del efecto, el eletriptán y el almotriptán aparecen en primer lugar, aunque el triptán de mayor semivida es el **frovatriptán** (*Forvey®*, *Perlic®*), con 26 h, no incluido en el metaanálisis.

El **naratriptán** (*Naramig®*, EFG) en dosis de 2,5 mg se caracteriza por una muy buena tolerancia, si bien su eficacia es menor a la del sumatriptán 100 mg en todos los parámetros estudiados, por lo que se ha sugerido que podría ser una buena opción en crisis de migraña leves-moderadas que no responden a AINE, o si éstos están contraindicados. Con todo, es importante tener en cuenta que la respuesta individual de cada paciente es imprevisible y hay muchos pacientes que no responden a uno o más triptanes y sí lo hacen a otro u otros, por lo que encontrar el mejor tratamiento para un paciente concreto requiere a veces probar varios fármacos.

En cuanto al frovatriptán, se ha registrado una tasa de ausencia de dolor a las 2 horas de aproximadamente un 10% y de alivio del dolor a las 2 horas de un 24%. Las tasas a las 4 horas suben hasta un máximo de un 26 y un 36%, respectivamente. La tolerabilidad del frovatriptán sería próxima a la del placebo. Por otro lado, el frovatriptán 2,5 mg en dosis única diaria durante 6 días ha demostrado ser útil en el tratamiento preventivo intermitente de la migraña menstrual o preferentemente relacionada con la menstruación.

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 explica 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.

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^{xxvi} 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.

	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	=	+	+	=	+
Eletriptán	20 mg	-	-			=
	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)

Comparación de los diferentes triptanes vs. sumatriptán 100 mg oral (Cuéllar, 2012)

Los efectos adversos de los triptanes son, en general, predecibles y transitorios. Son comunes para todos ellos un conjunto de eventos, conocidos 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). Otros efectos son de naturaleza neurológica, como la astenia y la somnolencia; son raros pesadillas, confusión, agitación, vértigo, ataxia, temblor y trastornos del pensamiento. Se han descrito otros efectos adversos, como hipo- o hipertensión, 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.

Otros fármacos

Los **analgésicos opiáceos** no se utilizan generalmente en la cefalea, excepto cuando el dolor es intratable de otro modo, ya que pueden inducir la aparición de náuseas y vómitos, además de sedación, mareos y estreñimiento. En caso de considerarse necesario su uso, no se recomienda que sea de forma continuada porque no actúan sobre los mecanismos que general el dolor en la migraña, además existe riesgo de adicción y la abstinencia de este tipo de fármacos puede inducir también cefalea. Otros fármacos que pueden utilizarse para las crisis de migraña son la **clorpromazina** y los **corticoesteroides**, muy útiles cuando las crisis son de duración muy prolongada: estado migrañoso.

Tratamiento preventivo de la migraña

Cuando los ataques de migraña son frecuentes (más de 3 veces al mes), duran demasiado tiempo, no responden adecuadamente a la **medicación paliativa** utilizada para las crisis de dolor o no se tolera ésta, se utiliza el **tratamiento preventivo**. Éste puede ayudar a prevenir, conjuntamente con la terapia sintomática apropiada cuando aparezca algún ataque aislado, el desarrollo de graves complicaciones de la migraña y, en especial, el estatus migrañoso. Además, es especialmente importante para evitar el desarrollo de los cuadros de abuso de analgésicos (u otros medicamentos empleados habitualmente en el tratamiento de las crisis), que acabarían provocando una cefalea persistente de muy difícil tratamiento.

Como indicación general, el tratamiento preventivo se recomienda en monoterapia. Para poder saber si funciona o no, es necesario mantenerlo durante al menos dos meses y, en el caso de que sea así, debería mantenerse durante al menos seis meses, aunque algunos especialistas consideran que sería mejor mantenerlo durante un año como mínimo. En aquellos casos en los que la monoterapia preventiva fracasa, se suele recurrir a combinar a dos tipos de fármacos, siempre que tengan mecanismos de acción diferentes.

En general, cuando se produce una mejoría de la cefalea (después de entre 6 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.

El tratamiento preventivo debe ser seleccionado dependiendo del tipo de cefalea y las características de cada paciente. En general, los betabloqueantes (propranolol, metoprolol, atenolol) se usan en los pacientes migrañosos que además sean hipertensos y tengan mucho estrés. Los antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, imipramina) se utilizan en pacientes con migraña y depresión, que presenten insomnio o en los que se asocie migraña y cefalea tensional; también se han utilizado ISRS (fluoxetina, paroxetina, sertralina) y venlafaxina. Se los suele emplear conjuntamente con los betabloqueantes.

Los antiepilépticos topiramato, valproato y gabapentina se utilizan en pacientes con migraña con o sin aura, en el aura migrañosa sin cefalea y en la migraña troncoencefálica, aunque solo el topiramato tiene autorizada esta indicación. Se emplea especialmente en pacientes que asocien migraña y epilepsia, o determinadas enfermedades psiquiátricas (trastorno bipolar). Los calcioantagonistas, como la flunarizina (Flerudin®, Flurpax®, Sibelium®), 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. Los AINE se utilizan especialmente en la migraña menstrual, iniciándose el tratamiento en los días previos a la menstruación.

La toxina botulínica de tipo A se ha venido utilizando durante años en la prevención de la migraña, especialmente en aquellos cuadros en los que se detectan cuadros espasmódicos en los músculos de la cabeza y

cuello. Sin embargo, hay estudios^{xxvii} que llegan a la conclusión de que las inyecciones repetidas de bajas dosis de botulínica no son más efectivas que las de placebo, aunque posiblemente los grupos específicos de pacientes tratados, así como el régimen administrado (en cuanto a repetición de inyecciones, zonas de aplicación, etc.) podrían haber tenido que ver con esta falta de eficacia. En cualquier caso, no es una indicación actualmente autorizada para los medicamentos con toxina botulínica.

En cuadros refractarios a otros tratamientos, se realizan bloqueos locales mediante la administración de corticosteroides y 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).

Tratamiento quirúrgico y otras técnicas

La neuroestimulación, colocando un electrodo en el nervio occipital mayor, podría resultar útil en los pacientes con migraña crónica refractaria, pero por el momento solo tiene un carácter experimental. En este sentido, un dispositivo manual que administra un impulso magnético en la cabeza podría ofrecer alivio para algunos pacientes de migraña^{xxviii}. Dicho dispositivo utiliza estimulación magnética simple y podría prevenir el aura al interrumpir el sistema eléctrico cerebral. Los datos clínicos muestran que el 39% de los pacientes que emplearon el dispositivo verdadero no reportaron dolor tras dos horas, frente al 22% de los que usaron el aparato simulado.

Hay revisiones^{xxix} que sugieren que la **acupuntura** es al menos tan efectiva, o incluso más, que los tratamientos farmacológicos empleados en la profilaxis de la migraña y, además, produce menos efectos adversos. De hecho, muchos expertos la consideran una opción plenamente válida.

Situaciones especiales

Migraña menstrual

Durante la fase fértil de la mujer – entre la menarquia y la menopausia – más de la mitad de las mujeres con migraña manifiestan una relación evidente con el ciclo menstrual y, más específicamente, con 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 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^{xxx}.

Migraña durante el embarazo

En dos de cada tres embarazadas migrañosas se aprecia una mejora significativa de las migrañas, lo que permite que la mayoría de las mujeres migrañosas que se quedan embarazadas puedan evitar la toma de analgésicos y medicación preventiva. En estas pacientes, el tratamiento debe basarse en evitar los desencadenantes de la cefalea y tratar de acostarse y dormir durante el ataque.

Sin embargo, en el tercio restante de embarazadas, las crisis de migraña pueden persistir o, en un 10% de los casos, incluso empeorar, lo que hace necesario tomar algún medicamento cuando la cefalea se hace especialmente intensa y se acompaña de vómitos que podrían llegar a provocar deshidratación o pérdida de peso. En estos casos, 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, etc.) pueden utilizarse durante el embarazo, pero deben evitarse en el tercer trimestre, especialmente al final. Los triptanes no deben utilizarse durante el embarazo, ya que aunque no se haya demostrado que causen daño al feto en seres humanos, sí hay datos de embriotoxicidad y fetotoxicidad en animales de experimentación. En lo referente a los medicamentos ergóticos, estos están absolutamente contraindicados porque provocan malformaciones fetales y alteran la circulación placentaria. El tratamiento de las náuseas y vómitos puede hacerse con doxilamina. Los fármacos más utilizados como preventivos durante el embarazo son los betabloqueantes.

Durante la lactancia suele persistir el efecto observado durante el embarazo. Si fue beneficioso, lo más probable es que durante el periodo de lactación materna se mantenga este “efecto preventivo” y, por el contrario, si persistió o se agravó, tal condición tenderá a mantenerse durante la lactancia. En este caso, los fármacos recomendables son los mismos que los indicados durante los dos últimos trimestres del embarazo.

Migraña en la 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 tratamientos con analgésicos que en el caso de los adultos. El único triptán que ha sido autorizado para su uso en adolescentes el **sumatriptán** (12-18 años) en forma de spray nasal; el resto solo ha sido autorizado para adultos (a partir de 18 años).

En cuanto al tratamiento preventivo, existen muchas dudas sobre su eficacia en niños y adolescentes. Un reciente meta-análisis^{xxxi} solo ha podido encontrar evidencia científica de eficacia – y aun así, moderada – para el **topiramato** y la **trazodona**. 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.

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 antiepilépticos. 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 antiepilépticos 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^{xxxii}.

El papel del farmacéutico

Aunque la relevancia del consejo sanitario y del adecuado encauzamiento de los pacientes con migraña hacia la consulta del neurólogo parecen evidentes, 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^{xxxiii}. 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 ineficacia 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, este estudio vino a confirmar que la migraña es una entidad infradiagnosticada e infratratada en nuestro medio, por lo que siguen siendo precisas intervenciones de tipo educativo y formativo específicas para esta patología.

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 solitaban automedicación^{xxxiv}. Los participantes ($n= 1205$) 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 225 de ellos (225/528; 42,6%) 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 (n= 292) mostraron un abuso crónico del tratamiento, tanto con la combinación de analgésicos (n= 166), de analgésicos en solitario (n= 130), de triptanos (n= 19), medicamentos ergóticos (n= 6) y opioides (n= 5). 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 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^{xxxv}. 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.

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

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.

¿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 especialmente y con urgencia cuando se dan una serie de manifestaciones o circunstancias relacionadas con la cefalea:

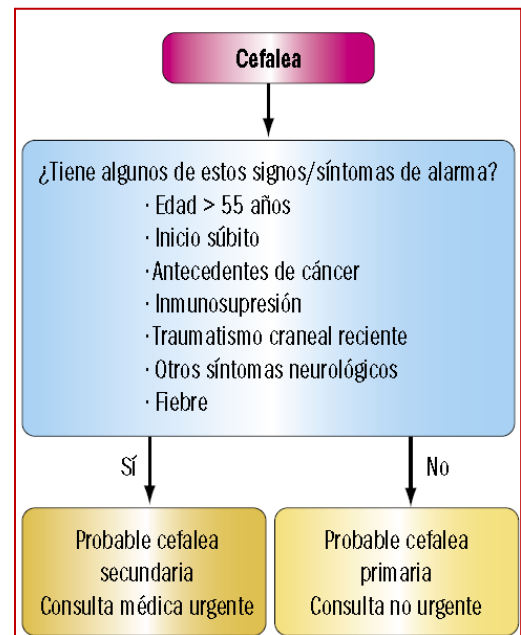
- Comienzo súbito y gran intensidad
- Aparece por vez primera por encima de los 55 años de edad
- Va acompañada de fiebre o rigidez de cuello, de debilidad o pérdida de sensibilidad (especialmente si afecta a la mitad del cuerpo), cambios de personalidad o dificultad para caminar.
- Aumenta progresivamente 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.

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 brusca 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 importante 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.). En algunos pacientes puede ser recomendable realizar la deshabitación de los analgésicos en régimen de ingreso hospitalario.

Bibliografía

- ⁱ Organización Mundial de la Salud (OMS). **Cefaleas; notas descriptivas.** **Octubre 2012.**
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs277/es/index.html>
- ⁱⁱ Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, et al. **Years lived with disability (YLD) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: A systematic analysis for the global burden of disease study 2010.** *Lancet* 2012; 380: 2163–96.
- ⁱⁱⁱ Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). **The International Classification of Headache Disorders, 3er edition (beta version).** *Cephalalgia* 2013; 33(9): 629–808. DOI: 10.1177/0333102413485658 cep.sagepub.com
- ^{iv} Arruda MA, Guidetti V, Galli F, et al. **Primary headaches in childhood – A population-based study.** *Cephalalgia* 2010; 30: 1056–64.
- ^v Salhofer-Polanyi S, Frantal S, Brannath W, et al. **Prospective analysis of factors related to migraine aura – The PAMINA Study.** *Headache* 2012; 52: 1236–45.
- ^{vi} Eriksen MK, Thomsen LL, Olesen J. **Implications of clinical subtypes of migraine with aura.** *Headache* 2006; 46: 286–97.
- ^{vii} Kirchmann M, Thomsen LL, Olesen J. **Basilar-type migraine: Clinical, epidemiologic, and genetic features.** *Neurology* 2006; 66: 880–6.
- ^{viii} Hansen JM, Thomsen LL, Olesen J, et al. **Coexisting typical migraine in familial hemiplegic migraine.** *Neurology* 2010; 74: 594–600.
- ^{ix} Grosberg BM, Solomon S, Friedman DI, Lipton RB. **Retinal migraine reappraised.** *Cephalalgia* 2006; 26: 1275–86.
- ^x 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.

-
- ^{xi} Perucca P, Terzaghi M, Manni R. **Status epilepticus migrainosus: Clinical, electrophysiologic, and imaging characteristics.** *Neurology* 2010; 75: 373–4.
- ^{xii} Wang YF, Fuh JL, Chen WT, Wang SJ. **The visual aura rating scale as an outcome predictor for persistent visual aura without infarction.** *Cephalalgia* 2008; 28: 1298–304.
- ^{xiii} Bono G, Minonzio G, Mauri M and Clerici AM. **Complications of migraine: Migrainous infarction.** *Clin Exp Hypertens* 2006; 28: 233–42.
- ^{xiv} Belcastro V, Striano P, Kasteleijn-Nolst Trenite DG, et al. **Migraine, hemiparesis, post-ictal headache and 'ictal epileptic headache': A proposal for terminology and classification revision.** *J Headache Pain* 2011; 12: 289–94.
- ^{xv} Drossman DA, Dumitrascu DL. **Rome III: New standard for functional gastrointestinal disorders.** *J Gastrointest Liver Dis* 2006; 15: 237–41.
- ^{xvi} Drigo P, Carli G, Laverda AM. **Benign paroxysmal vertigo of childhood.** *Brain Dev (Netherlands)* 2001; 23: 38–41.
- ^{xvii} 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.
- ^{xviii} 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. 109-22.
- ^{xix} Grupo de Cefalea de la Sociedad Española de Neurología. **Migraña. En: Actitud diagnóstica y terapéutica en la cefalea. Recomendaciones 2006.** Ergon; Madrid, 2006.; pp. 19-53.
- ^{xx} Brandes JL. **Migraine in women.** *Continuum (Minneapolis)* 2012; 18(4): 835-52. doi: 10.1212/01.CON.0000418646.70149.71.
- ^{xxi} Nappi RE, Terreno E, Sances G, Martini E, Tonani S, Santamaria V, Tassorelli C, Spinillo A. **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.

xxii 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.

xxiii Tfelt-Hansen P, Saxena PR, Dahlöf C, Pascual J, Láinez M, Henry P, Diener H, Schoenen J, Ferrari MD, Goadsby PJ. **Ergotamine in the acute treatment of migraine: a review and European consensus.** *Brain*. 2000; 123 (Pt 1): 9-18.

xxiv 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.

xxv Ferrari MD, Goadsby PJ, Roon KI, Lipton RB. Triptans (serotonin, 5-HT_{1B/1D} agonists) in migraine: detailed results and methods of a meta-analysis of 53 trials. *Cephalalgia*. 2002; 22(8): 633-58.

xxvi 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.** *Cephalalgia*. 2009; 29(7):711-8. doi: 10.1111/j.1468-2982.2008.01788.x.

xxvii Elkind AH, O'carroll P, Blumenfeld A, et al. A series of three sequential, randomized, controlled studies of repeated treatments with botulinum toxin type a for migraine prophylaxis. *J Pain* 2006; 7(10): 688-96.

xxviii Lipton R, Dodick D, Silberstein S, et al. **Single-pulse transcranial magnetic stimulation for acute treatment of migraine with aura: a randomised, double-blind, parallel-group, sham-controlled trial.** *Lancet Neurol* 2010; 9(4):373-80. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70054-5

xxix Linde K, Allais G, Brinkhaus B, Manheimer E, Vickers A, White AR. Acupuncture for migraine prophylaxis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jan 21;(1):CD001218. doi: 10.1002/14651858.CD001218.pub2.

xxx **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.

xxxix **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.

xxxix **Sarchielli P, Mancini ML, Calabresi P.** **Practical considerations for the treatment of elderly patients with migraine.** *Drugs Aging.* 2006; 23(6): 461-89.

xxxix **Mateos V, Porta-Etessam J, Armengol-Bertolín S, Larios C, García M; en representación de los 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.

xxxix **Mehuys E, Paemeleire K, Van Hees T, Christiaens T, Van Bortel LM, Van Tongelen I, De Bolle L, Remon JP, Boussey K.** 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.

xxxix **Hoffmann W, Herzog B, Mühlhig S, Kayser H, Fabian R, Thomsen M, Cramer M, Fiß T, Gresselmeyer D, y Janhsen K.** Pharmaceutical Care for Migraine and Headache Patients: A Community-Based, Randomized Intervention. *Ann Pharmacother.* 2008; 42(12): 1804-13. doi:10.1345/aph.1K635