

## Evidencias en el tratamiento de la migraña

Eduardo Rubio Nazábal<sup>a</sup>, Purificación Álvarez Pérez<sup>b</sup> y Ángel Núñez Vázquez<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Especialista en Neurología. Servicio de Neurología. Hospital Juan Canalejo. La Coruña.

<sup>b</sup>Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud San José. La Coruña.

<sup>c</sup>Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud San José. Coordinador de la Unidad Docente de La Coruña. La Coruña. España.

### Puntos clave

- La migraña es un problema importante desde el punto de vista social, sanitario y económico, ya que afecta al 17% de las mujeres y el 6% de los varones.
- A pesar de su prevalencia, es una afección poco reconocida, infradiagnosticada e infratratada.
- El tratamiento debe ser individualizado en función de las características del paciente, la frecuencia y la gravedad de las crisis, el grado de discapacidad que conllevan, los síntomas asociados y las enfermedades concomitantes.
- Los triptanes han supuesto el mayor avance en los últimos años, y son los fármacos más eficaces en el tratamiento agudo de la migraña.
- La cefalea por abuso es una complicación importante del tratamiento, es necesario prevenirla evitando combinaciones de analgésicos y barbitúricos, codeína o cafeína, y derivados opiáceos, y limitando el uso de ergotamínicos.
- El tratamiento preventivo de la migraña está infrautilizado en la práctica clínica.
- El aumento en la frecuencia de las crisis de migraña favorece la aparición de la cefalea crónica diaria.
- La utilización adecuada del tratamiento preventivo puede ahorrar costes en el tratamiento de la migraña y mejorar la calidad de vida del paciente.
- Los principios básicos del tratamiento preventivo descansan en 3 pilares: utilización adecuada de los fármacos, educación del paciente y evaluación periódica del tratamiento.
- La aparición de nuevos fármacos en el tratamiento preventivo (moduladores de angiotensina, toxina botulínica y, sobre todo, neuromoduladores) puede suponer un avance importante en este campo en los próximos años.

**Palabras clave:** Migraña • Cefalea • Tratamiento.

La migraña se define como una cefalea idiopática caracterizada por ser de intensidad moderada-severa, a menudo unilateral y pulsátil, agravada por la actividad física y acompañada por síntomas vegetativos, como náuseas, vómitos, fotofobia y fonofobia<sup>1</sup>. En el año 2004, la International Headache Society (IHS) definió los criterios diagnósticos (tabla 1)<sup>2</sup>.

La migraña es un problema de primera magnitud desde el punto de vista social, sanitario y económico, y desde el punto de vista social, por su elevada prevalencia y la incapacidad que representa para los pacientes; así, se estima que afecta al 17% de las mujeres y al 6% de los varones; además, más del 40% de los afectados va a tener 2 o más ata-

ques al mes, y en el 24% la duración es superior a 24 h, lo que conlleva una notable afectación de la calidad de vida del paciente. Desde el punto de vista sanitario, por el alto consumo que se produce en recursos sanitarios (consultas, cuidados médicos, etc.) y en gasto farmacéutico, es una de las afecciones donde se produce mayor autoconsumo. Y desde el punto de vista económico, por los costes indirectos que ocasiona en pérdidas de jornadas de trabajo, teniendo en cuenta que afecta a población laboralmente activa (edad más frecuente entre los 25 y 44 años). De hecho, se estima que en nuestro país puede producir unas pérdidas de unos 20 millones de jornadas laborales al año, lo que suponen 2.000 millones de euros<sup>3</sup>. Estos datos nos dan una idea de la mag-

**TABLA 1. Criterios diagnósticos de migraña de la clasificación de la International Headache Society (2004)**

- A. Cinco episodios al menos cumpliendo los criterios B-D
- B. Cefalea con duración entre 4 y 72 h (sin tratamiento o tratada sin éxito)
- C. Cefalea que tiene al menos 2 de las siguientes características:
1. Localización unilateral
  2. Pulsátil
  3. Dolor de intensidad moderada o grave
  4. Su agravamiento causa incapacidad para llevar a cabo actividades de la vida diaria (caminar, subir escaleras u otra actividad física similar)
- D. Durante la cefalea presenta al menos 1 de los siguientes síntomas:
1. Náuseas y/o vómitos
  2. Fotofobia y fonofobia
- E. No atribuible a otro trastorno.

Tomada de Headache Classification Committee of the International Headache Society<sup>2</sup>.

nitud del problema; si además tenemos en cuenta que se diagnostica por criterios clínicos y que se dispone en la actualidad de un arsenal terapéutico muy eficaz, esto hace que el abordaje de la migraña en el ámbito de la atención primaria sea muy rentable, tanto para el paciente como para el sistema sanitario.

A pesar de su elevada prevalencia, diversos estudios han demostrado que la migraña es un padecimiento poco reconocido, infradiagnosticado e infratratado en muchos pacientes. En un estudio internacional, el porcentaje de pacientes que no consultaba con un médico fue del 37% en Francia y del 59% en Estados Unidos<sup>4</sup>. Las razones para no consultar o abandonar las consultas incluían la satisfacción con los medicamentos de venta sin receta, la creencia de que cada ataque de migraña era “sólo un dolor de cabeza” y la insatisfacción con los resultados médicos previos. Por ello, es muy importante tanto la educación del enfermo sobre su padecimiento como la formación de los médicos de atención primaria en el diagnóstico y tratamiento de esta afección.

## Principios generales del tratamiento

En primer lugar, debemos hacer un diagnóstico correcto (tabla 1). Posteriormente, es necesario educar al paciente sobre su enfermedad y tratamiento. En este sentido, el paciente debe saber que no hay un tratamiento que le vaya a curar definitivamente su enfermedad, puesto que es un padecimiento crónico, pero que se dispone de un arsenal terapéutico que le va a permitir llevar una buena calidad de vida. Es necesario establecer con el paciente unas expectativas realistas sobre la meta del tratamiento, y éste debe seguir las indicaciones terapéuticas evitando la automedicación. Debemos estable-

cer un programa de tratamiento individualizado en función de las características del paciente, la frecuencia y gravedad de las crisis, el grado de discapacidad que conllevan, los síntomas asociados y las enfermedades concomitantes. Por último, debemos animar al paciente a identificar y evitar los factores desencadenantes de las crisis<sup>5</sup>.

## Factores desencadenantes de las crisis

En el tratamiento de la migraña es importante identificar los posibles factores desencadenantes de las crisis (tabla 2)<sup>6</sup>. Estos factores son variados y particulares de cada paciente. En general, se recomienda mantener unos hábitos de vida regulares, evitar el ayuno, los desencadenantes alimentarios y ciertas medicaciones.

## Tratamiento agudo de las crisis

El US Headache Consortium identifica 6 metas principales en el tratamiento agudo de la migraña: aliviar los síntomas rápida, consistentemente y sin recurrencias, restaurar la capacidad funcional del paciente, minimizar el uso de medicación de rescate para el dolor migrañoso, optimizar la capacidad del paciente para su autocuidado, reduciendo así la dependencia de servicios sanitarios, ser coste-efectivos y minimizar o evitar efectos adversos<sup>7</sup>.

Actualmente, se aconseja el tratamiento estratificado (adecuar el tratamiento a la gravedad de las crisis), en lugar del tratamiento escalonado intracrisis o entre crisis<sup>8</sup>.

También debe hacerse un tratamiento precoz en los siguientes supuestos: *a)* ataques caracterizados por una rápida progresión del dolor o síntomas asociados, o *b)* pacientes que presentan alodinia cutánea (respuesta dolorosa a estímulos no dolorosos, como tocarse el cuero cabelludo) en estadio precoz. Además, debemos escoger una vía de tratamiento no oral para pacientes con náuseas o vómitos.

Los fármacos utilizados en el ataque agudo pueden dividirse en inespecíficos (analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos [AINE]) y específicos (ergotamínicos y triptanes).

**TABLA 2. Factores desencadenantes de las crisis**

- Psicológicos: estrés, período postestrés, ansiedad, depresión
- Hormonales: (pre)menstruación, ovulación, anovulatorios
- Alimentarios: alcohol (vino tinto), chocolate, quesos, ayuno, comidas ricas en nitritos/nitros (conservas), glutamato monosódico (comida china), abuso o privación de cafeína
- Ambientales: estímulos visuales, olores, ruidos, cambios atmosféricos, altitud elevada
- Del sueño: exceso y déficit de sueño
- Farmacológicos: vasodilatadores (nitroglicerina), reserpina, estrógenos
- Otros: traumatismo craneal, exceso de ejercicio físico, fatiga, hipertensión arterial

Modificada de Pascual et al<sup>6</sup>.

Todos ellos pueden, a su vez, beneficiarse de la administración conjunta de un antiemético (metoclopramida o domperidona).

### Antieméticos

Se recomienda su utilización para tratar los síntomas asociados a la migraña (náuseas, vómitos) y porque se asume que favorecen la absorción de los analgésicos. Además, actualmente hay evidencias de que metoclopramida intravenosa (i.v.) y proclorperacina i.v. o intramuscular (i.m.) en monoterapia tienen una eficacia analgésica en la migraña, y son los fármacos que se utilizan en los servicios de urgencias (nivel B)<sup>9</sup>. Sin embargo, los antieméticos orales sólo estarían indicados como terapia adjunta. Los más utilizados son la metoclopramida y la domperidona. La evidencia para el uso de domperidona es menos sustancial que para la metoclopramida, pero no tiene efectos extrapiramidales, por lo que es la preferida en niños<sup>10,11</sup>. Por otro lado, algunos estudios recientes indican que la domperidona y la metoclopramida, utilizadas en fase de pródromos de la migraña, pueden prevenir el comienzo de la crisis. En un estudio con domperidona (40 mg) en los pródromos de la crisis, se consiguió evitarla en el 63% de los casos en pacientes seleccionados<sup>12</sup>.

### Analgésicos y AINE

Son fármacos en general bien tolerados y de elección para los ataques de intensidad leve o moderada. Los que presentan evidencia de eficacia en el tratamiento de la migraña se exponen en la tabla 3<sup>7</sup>. Los analgésicos simples actualmente se estima que tienen una utilidad escasa en el tratamiento de

la migraña, por su menor eficacia y estar implicados en cefaleas por abuso, por lo que su indicación es muy limitada (infancia y adolescencia)<sup>6</sup>. Es recomendable evitar especialmente las combinaciones de analgésicos con barbitúricos, codeína o cafeína, por el riesgo de ocasionar cefalea por abuso de estos fármacos<sup>13</sup>. Para evitar esta situación, el uso de analgésicos simples debe restringirse a 15 días al mes y, en caso de combinaciones de analgésicos, a 10 días al mes<sup>1</sup>. Un defecto en nuestro medio es la excesiva utilización de analgésicos simples en el tratamiento de la migraña<sup>14</sup>.

Los AINE presentan la ventaja de ser eficaces y baratos, y tienen poca capacidad de inducir cefalea por abuso. Además, se pueden combinar con triptanes en las crisis de larga duración o intensas; también han demostrado un efecto sinérgico<sup>15</sup>. Como inconvenientes, destacan su eficacia limitada en las crisis moderadas-graves y los problemas gastrointestinales.

Los derivados opiáceos deben evitarse en el tratamiento de la migraña aguda, puesto que han demostrado una menor eficacia en el alivio del dolor, tienen efectos adversos (incrementan las náuseas y los vómitos), un potencial aditivo y están implicados en la cefalea por abuso de analgésicos<sup>11</sup>.

### Derivados ergotamínicos

Debido a sus efectos secundarios, los derivados ergotamínicos han caído en desuso en el tratamiento de la migraña. Varios estudios comparativos han demostrado una mayor eficacia con los triptanes, y estos últimos presentan un perfil de efectos secundarios más favorable<sup>16-18</sup>. Un consenso de expertos ha establecido que los ergotamínicos no estarían indi-

**TABLA 3. Analgésicos con evidencia de eficacia en el tratamiento de la migraña**

| Sustancia                   | Dosis                  | Nivel de recomendación | Comentarios                                             |
|-----------------------------|------------------------|------------------------|---------------------------------------------------------|
| AAS                         | 500-1.000 mg (oral)    | A                      | Efectos adversos gastrointestinales, riesgo de sangrado |
|                             | 1.000 mg (i.v.)        | A                      |                                                         |
| Ibuprofeno                  | 400-2.400 mg           | A                      | Igual que AAS                                           |
| Naproxeno Na                | 750-1.250 mg           | A                      | Igual que AAS                                           |
| Diclofenaco K               | 50-100 mg              | A                      | Igual que AAS                                           |
| Flurbiprofeno               | 100-300 mg             | B                      | Igual que AAS                                           |
| Ketorolaco i.m.             | 30-60 mg               | B                      | Efectos adversos: mareo y náuseas                       |
| Paracetamol                 | 1.000 mg (oral)        | B                      | Precaución en insuficiencia hepática y renal            |
|                             | 1.000 mg (supositorio) |                        |                                                         |
| AAS + paracetamol + cafeína | 250 mg (oral)          | A                      | Igual que AAS y paracetamol                             |
|                             | 200-250 mg             |                        |                                                         |
|                             | 50 mg                  |                        |                                                         |

AAS: ácido acetilsalicílico; i.m.: intramuscular; i.v.: intravenoso.

Calidad de la evidencia. Nivel A: ensayos aleatorizados controlados, multicéntricos, bien diseñados con resultados consistentes (reproducibles); nivel B: alguna evidencia de ensayos aleatorizados y controlados, pero con soporte científico no óptimo; nivel C: recomendación en ausencia de ensayos aleatorizados y controlados. Modificado de Matchar et al<sup>7</sup>.

cados en pacientes migrañosos de novo, en los que se prefieren los triptanes. Los ergotamínicos se utilizarían en pacientes que ya los están utilizando; han demostrado una respuesta satisfactoria, no presentan contraindicaciones para su uso y tienen una baja frecuencia de crisis (no más de una a la semana). Además, debido a la larga vida media de los ergotamínicos en comparación con los triptanes, también estarían indicados en pacientes con crisis prolongadas y una tasa elevada de recurrencia del dolor. Los efectos secundarios más frecuentes son las náuseas, los vómitos y los problemas cardiovasculares (claudicación intermitente y vasoconstricción coronaria). Debe restringirse su uso a 10 días al mes para evitar la aparición de cefalea por abuso, situación que representa casi el 10% de las consultas por cefalea al neurólogo<sup>19</sup>. Están contraindicados en las siguientes situaciones: embarazo, lactancia, enfermedad vascular periférica, enfermedad coronaria, hipertensión no controlada. Debe evitarse su uso si se han administrado triptanes en las 6 h previas, y éstos no deben administrarse en las 24 h siguientes a la administración de ergotamínicos<sup>20</sup>. No deben usarse tampoco en situaciones de migraña complicada, migraña con aura prolongada, migraña basilar o migraña hemipléjica familiar<sup>21</sup>.

En nuestro medio, el componente del grupo recomendado es el tartrato de ergotamina 2 mg (oral o supositorio)<sup>1</sup>, aunque en Estados Unidos la dihidroergotamina es un fármaco muy utilizado (nivel de evidencia A)<sup>7</sup>.

### **Triptanes (agonistas de receptores 5HT<sub>1B-1D</sub>)**

Estos fármacos actúan sobre los mecanismos fisiopatológicos de la migraña: inhiben la liberación de péptidos vasoactivos, promueven la vasoconstricción y bloquean las vías del dolor en el tallo cerebral. Son los fármacos que han demostrado mayor eficacia en el tratamiento de las crisis de migraña. Además, son los únicos que actúan sobre los síntomas asociados a la migraña (náuseas, vómitos, fonofobia y fotofobia). De hecho, según las encuestas realizadas a pacientes migrañosos, éstos son los fármacos con los que se encuentran más satisfechos<sup>22</sup>.

Aunque comparten el mismo mecanismo de acción, cada uno ofrece ligeras diferencias, que pueden condicionar la respuesta en un paciente: vía de administración, vida media, biodisponibilidad y tiempo para el inicio del alivio del dolor. Esto hace que cada paciente pueda beneficiarse de un triptán determinado en función de las características de sus crisis de migraña y que la ausencia de respuesta a uno de ellos no suponga una respuesta negativa a otro<sup>23</sup>. Actualmente en el mercado hay 7 triptanes comercializados, que pueden ofrecer varias vías de administración, por lo que en los pacientes con náuseas o vómitos puede utilizarse la vía intranasal o subcutánea.

### **Estudios comparativos**

En los estudios comparativos entre diferentes triptanes se han analizado varias características, como son: rapidez de

acción, eficacia, efectos secundarios, recurrencia del dolor en las primeras 24 h y ausencia mantenida del dolor (ausencia de dolor a las 2 h y ausencia de recurrencia o uso de medicación a las 2-24 h de la administración de la dosis). En muchos de estos estudios se suele tomar como elemento de comparación el sumatriptán oral 100 mg:

- Rapidez de acción. El sumatriptán subcutáneo (6 mg) tiene el inicio de acción más rápido, aproximadamente de 10 min<sup>24</sup>; rizatriptán y eletriptán necesitan 30 min, zolmitriptán, sumatriptán oral y almotriptán tienen su inicio de efecto en 45-60 min<sup>25</sup>, y naratriptán y frovatriptán necesitarían más de 4 h para el inicio de eficacia<sup>26</sup>. Zolmitriptán en nebulizador nasal<sup>27</sup> tiene un efecto más rápido que la presentación oral y no hay evidencias de que las presentaciones dispersables o de liberación rápida tengan un inicio de acción más rápido<sup>28</sup>.

- Eficacia. La mayor eficacia del grupo se alcanza con el sumatriptán subcutáneo. La administración inicial de 50 mg de sumatriptán oral fue tan efectiva como 100 mg, lo que sugiere que la dosis más baja proporcionó la mejor combinación de eficacia y tolerabilidad; ambas fueron más eficaces que 25 mg oral<sup>29</sup>. Rizatriptán 10 mg oral es ligeramente más eficaz que sumatriptán 100 mg oral; zolmitriptán 2,5 o 5 mg, almotriptán 12,5 mg y eletriptán 40 mg tienen similar eficacia y efectos secundarios<sup>30-32</sup>, y eletriptán 80 mg es el más eficaz por vía oral, pero el que presenta más efectos secundarios<sup>25</sup>. Naratriptán y frovatriptán (2,5 mg) son menos eficaces que sumatriptán 50 o 100 mg.

- Recurrencia. La recurrencia del dolor se presenta en el 15-40% de los casos, y el porcentaje es mayor tras la administración de sumatriptán subcutáneo y menor con naratriptán y frovatriptán<sup>33</sup>.

- Efectos secundarios. Los que presentan un mejor perfil son naratriptán, frovatriptán y almotriptán; sumatriptán subcutáneo y eletriptán 80 mg son los que presentan más efectos secundarios.

- Ausencia mantenida de dolor. Los fármacos que han presentado un mejor perfil son rizatriptán (10 mg), almotriptán (12,5 mg) y eletriptán (80 mg)<sup>25</sup>.

Este diferente perfil de los triptanes implica que en la práctica puedan utilizarse en función del tipo de crisis de los pacientes. A modo de ilustración, incluimos algunos ejemplos<sup>34</sup>:

- Si un paciente se despierta con una crisis de máxima intensidad, y en un tiempo mínimo alcanza el máximo dolor, muy incapacitante, y presenta vómitos, probablemente tengamos que escoger el triptán más rápido, efectivo y por vía no oral: sumatriptán subcutáneo, como segunda elección sumatriptán o zolmitriptán intranasal.

- Si una paciente presenta migraña menstrual, en la que el dolor se instaura lentamente y tiene una larga duración, de-

beremos escoger un triptán con larga vida media: naratriptán o frovatriptán.

– Si un paciente experimenta muchas sensaciones con triptanes, como opresión faríngea, náuseas y astenia, deberemos escoger un triptán con bajo perfil de efectos secundarios: almotriptán, naratriptán o frovatriptán.

– Si un paciente solicita un comprimido de triptán para el alivio rápido de su migraña, podría utilizarse rizatriptán o eletriptán (80 mg).

– Si un paciente tiene una migraña estándar, podría utilizarse cualquiera de los 5 triptanes: sumatriptán, zolmitriptán, rizatriptán, almotriptán o eletriptán.

## Efectos secundarios, contraindicaciones e interacciones

En general, son fármacos bien tolerados, con una baja frecuencia de efectos secundarios (tabla 4)<sup>25</sup>.

## Posibles estrategias cuando un triptán no funciona

Ante el fracaso en la respuesta a un triptán, la medida más sencilla es administrar otro triptán oral (la falta de respuesta a un triptán no excluye la respuesta a otro)<sup>23</sup>. Además, podemos utilizar el triptán precozmente en la crisis; aunque los triptanes pueden ser efectivos en cualquier momento durante una crisis, hay evidencias de que su administración precoz incrementa su eficacia. Esto se debe a que los triptanes pierden eficacia cuando se produce la “sensibilización central”, circunstancia que clínicamente se relaciona con la aparición de la alodinia cutánea<sup>35,36</sup>. Si no se consigue respuesta, se puede incrementar al doble la dosis del triptán inicial (esto es particularmente eficaz en el caso de eletriptán). Si no es efectivo, se puede usar una vía no oral: nasal o subcutánea. Ante una respuesta insuficiente a las estrategias anteriores

TABLA 4. Triptanes

| Fármaco      | Dosis                          | Nivel recomendación | Eficacia    | Rapidez | Recurrencia | Efectos secundarios | Ausencia mantenida de dolor | Indicaciones                                    |
|--------------|--------------------------------|---------------------|-------------|---------|-------------|---------------------|-----------------------------|-------------------------------------------------|
| Sumatriptán  | 25, 50 y 100 mg (oral)         | A                   | =           | =       | =           | =                   | =                           | Migraña estándar                                |
|              | 25 mg (supositorio)            |                     |             |         |             |                     |                             | Migrañas resistentes a vía oral                 |
|              | 10 y 20 mg (nebulizador nasal) |                     |             |         |             |                     |                             | Niños, adolescentes (10 mg)                     |
|              | 6 mg (subcutáneo)              |                     |             |         |             |                     |                             | Migraña intensa, resistente a vía nasal y oral  |
| Zolmitriptán | 2,5 y 5 mg (oral)              | A                   | =           |         |             |                     | =                           | Migraña estándar                                |
|              | 2,5 y 5 mg (nebulizador nasal) |                     |             |         |             |                     |                             | Migraña resistente a vía oral, vómitos          |
| Rizatriptán  | 10 mg                          | A                   | +           | +       | +           | =                   | +                           | Migraña intensa, rápida, de corta duración      |
| Almotriptán  | 12,5 mg                        | A                   | =           |         | –           | –                   | +                           | Migraña estándar, efectos secundarios con otros |
| Eletriptán   | 20 mg                          | A                   | =           |         | =           | =                   | –                           | Migraña intensa de larga duración               |
|              | 40 mg                          | A                   | ± (+ 80 mg) |         | –           | +                   | +                           |                                                 |
| Frovatriptán | 2,5 mg                         | A                   | –           | –       | –           | –                   | –                           | Migraña leve o moderada de larga duración       |
| Naratriptán  | 2,5 mg                         | A                   | –           | –       | –           | –                   | –                           | Migraña leve o moderada de larga duración       |
|              |                                |                     |             |         |             |                     |                             | Efectos secundarios con otros                   |

Efectos secundarios para todos los triptanes: síntomas torácicos, náuseas, parestesias distales, fatiga.  
 Contraindicaciones generales: hipertensión arterial (no tratada), enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular, enfermedad de Raynaud, embarazo, edad menor de 18 años (excepto sumatriptán en nebulizador nasal) y edad mayor de 65 años, enfermedad renal o hepática grave, migraña hemipléjica familiar, migraña basilar. Administrar la primera dosis bajo supervisión médica en pacientes con factores de riesgo cardiovascular.  
 Deben evitarse en caso de tratamiento con ergotamínicos o agonistas de la serotonina en las 24 h previas, o si se han empleado inhibidores de la monoaminoxidasa en las anteriores 2 semanas. En caso de asociar rizatriptán y bloqueadores beta, no se debe pautar más de 5 mg del triptán.  
 Modificada de Ferrari et al<sup>25</sup>.

puede asociarse un AINE al triptán; esta combinación ofrece un efecto sinérgico fundamentalmente en las crisis intensas o largas. Si persiste la falta de respuesta al tratamiento sintomático, puede estar indicado un tratamiento preventivo para disminuir el número y/o la intensidad de las crisis<sup>37</sup>.

Tratamiento preventivo

Después de valorar las características y la frecuencia de la cefalea, evitar cuidadosamente los factores desencadenantes de las crisis y aplicar las normas correctas para el tratamiento agudo de las crisis, el paciente debe ser evaluado para decidir si precisa un tratamiento preventivo.

El objetivo del tratamiento preventivo sería reducir la frecuencia, la intensidad y la duración de las crisis, mejorar la respuesta de éstas al tratamiento agudo y, en último término, reducir la incapacidad que la enfermedad supone para el paciente.

Actualmente, la profilaxis de la migraña se reserva para pacientes con crisis intensas, frecuentes e incapacitantes, en los que el tratamiento agudo fracasa. Otros factores, como los subtipos determinados de migraña o la decisión del paciente de optar por este tratamiento, también deben considerarse (tabla 5)<sup>38</sup>.

Teniendo en cuenta las indicaciones del tratamiento preventivo, los resultados del American Migraine Study demostraron que dicho tratamiento está infrautilizado en la práctica clínica. En este estudio, el 25% de los pacientes migrañosos describieron más de 3 crisis al mes, que eran muy incapacitantes en más de la mitad de los episodios; sin embargo, sólo el 5% de los pacientes seguía un tratamiento preventivo<sup>39</sup>. En general, hay una tendencia a utilizar el tratamiento profiláctico sólo cuando la incapacidad del paciente es grave. La experiencia sugiere que cuanto más tiempo se espera para utilizar la profilaxis los resultados son peores; además, los estudios recientes indican que a partir de una frecuencia de crisis de 1 por semana, el riesgo de transformar la migraña

| TABLA 5. Indicaciones del tratamiento preventivo                                                                                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Frecuencia elevada de ataques de migraña (2-3 o más ataques al mes) que produce un impacto sustancial en la vida del paciente, a pesar del tratamiento agudo (incapacidad de al menos 3 días al mes) |
| Los episodios son de intensidad grave o invalidante                                                                                                                                                  |
| Contraindicación o efectos adversos que limitan el uso del tratamiento agudo                                                                                                                         |
| Falta de eficacia del tratamiento agudo                                                                                                                                                              |
| Migraña de evolución crónica con riesgo de abuso de fármacos (uso de medicación de rescate más de 2 veces a la semana)                                                                               |
| Crisis de migraña con sintomatología especial: migraña hemipléjica, migraña basilar, migraña con aura prolongada e infarto migrañoso                                                                 |
| Preferencia del paciente por el tratamiento preventivo (el paciente puede ser psicológicamente incapaz de enfrentarse a las crisis)                                                                  |
| Elevado coste del tratamiento                                                                                                                                                                        |
| Modificada de Ramadan et al <sup>38</sup> .                                                                                                                                                          |

en cefalea crónica diaria crece exponencialmente<sup>40</sup>. Por otro lado, es evidente que en pacientes gravemente incapacitados por la migraña el tratamiento profiláctico disminuiría de forma significativa el uso de tratamiento de fase aguda, lo que reduciría notablemente el coste de la enfermedad<sup>41</sup>.

Los principios básicos de la utilización del tratamiento preventivo descansan en 3 pilares: utilización adecuada de los fármacos, educación del paciente y evaluación periódica del tratamiento (tabla 6)<sup>8,42</sup>.

El tratamiento preventivo se considera eficaz cuando produce una reducción de al menos el 50% en la frecuencia

| TABLA 6. Principios básicos del tratamiento preventivo                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Utilización adecuada de fármacos:                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| – El tratamiento debe iniciarse con dosis bajas e ir aumentándolas lentamente hasta alcanzar el beneficio clínico o la aparición de efectos adversos                                                                                                                                                                  |
| – Pautarlo un tiempo adecuado para medir su eficacia. Es importante mantener el tratamiento al menos 1-2 meses antes de desestimarlos por falta de eficacia; una vez alcanzada la respuesta deseada, el tratamiento debe mantenerse al menos 3-6 meses                                                                |
| – Evitar la interferencia con otros fármacos, sobre todo los utilizados en fase aguda. Ejemplo de ello sería la asociación ergóticos-bloqueadores beta, rizatriptán (más de 5 mg)-bloqueadores beta                                                                                                                   |
| – Evitar o minimizar la utilización de fármacos que pueden cronificar la cefalea y, por tanto, reducir la efectividad del tratamiento profiláctico (opiáceos, combinación de analgésicos y barbitúricos, cafeína)                                                                                                     |
| – Los preparados de acción prolongada mejoran el cumplimiento terapéutico manteniendo la misma eficacia                                                                                                                                                                                                               |
| – La prevención debe realizarse con monoterapia. Se ha sugerido que el tratamiento combinado con 2 fármacos se prescriba solamente en pacientes que no responden a 2 tratamientos preventivos con fármacos de primera línea                                                                                           |
| – En caso de retirada del tratamiento preventivo, ésta debe realizarse de forma progresiva para evitar el efecto rebote                                                                                                                                                                                               |
| – La elección del tratamiento preventivo debe realizarse en función de los criterios de eficacia, el perfil de efectos adversos, las interacciones farmacológicas y las posibles afecciones comórbidas (tabla 3)                                                                                                      |
| Educación del paciente:                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| – Explicar al paciente el objetivo del tratamiento preventivo y establecer un plan de seguimiento, haciendo hincapié en la importancia de cumplirlo y evitar el abuso de tratamiento de fase aguda                                                                                                                    |
| – Explicar al paciente la necesidad de mantener el tratamiento un tiempo adecuado para poder valorar su eficacia real                                                                                                                                                                                                 |
| – Explicar al paciente las características del fármaco utilizado y sus posibles efectos secundarios                                                                                                                                                                                                                   |
| Evaluación del tratamiento:                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| – El paciente debe llevar un diario de cefaleas donde se registre su frecuencia, intensidad, duración, incapacidad, respuesta al tratamiento agudo y efectos secundarios del tratamiento. Esto nos va a permitir valorar la eficacia del tratamiento preventivo y detectar el posible abuso de fármacos de fase aguda |
| – Evaluar periódicamente el tratamiento pautado                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Modificada de Ramadan et al <sup>38</sup> .                                                                                                                                                                                                                                                                           |

TABLA 7. Opciones farmacológicas en la profilaxis de la migraña

| Fármaco                          | Dosis (mg/día) | Evidencia | Eficacia | Afecciones comórbidas                                                                                                                                                                              |                                                                                                             |
|----------------------------------|----------------|-----------|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                  |                |           |          | Contraindicaciones                                                                                                                                                                                 | Indicaciones                                                                                                |
| Bloqueadores beta                |                |           |          |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                             |
| Propranolol                      | 80-240         | A         | 1        | Raynaud, diabetes tipo 1, migraña basilar, vasculopatía periférica, fallo cardíaco, asma                                                                                                           | Hipertensión arterial                                                                                       |
| Timolol                          | 20-30          | A         | 1        |                                                                                                                                                                                                    | Temblor                                                                                                     |
| Atenolol                         | 100            | B         | 2        |                                                                                                                                                                                                    | Angor                                                                                                       |
| Metoprolol                       | 50-200         | B         | 2        |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                             |
| Nadolol                          | 80-240         | B         | 2        |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                             |
| Antidepresivos                   |                |           |          |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                             |
| Amitriptilina                    | 25-150         | A         | 1        | Hipotensión, arritmia cardíaca, glaucoma, retención urinaria                                                                                                                                       | Depresión, ansiedad<br>Cefalea tensional<br>Migraña transformada<br>Dolor neuropático<br>Delgadez, insomnio |
| Nortriptilina                    | 25-150         | C         | 3a       | Manía                                                                                                                                                                                              |                                                                                                             |
| Protriptilina                    | 10-40          | C         | 3a       |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                             |
| Fluoxetina                       | 20-60          |           | 2        |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                             |
| Venlafaxina                      | 75-225         | B         |          |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                             |
| Nefazodona                       | 200-600        | B         |          |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                             |
| Antiepilépticos                  |                |           |          |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                             |
| Valproato                        | 500-1.500      | A         | 1        | Hepatopatía                                                                                                                                                                                        | Epilepsia, enfermedad bipolar, Aura prolongada o sin cefalea                                                |
| Topiramato                       | 50-200         | A         | 1        |                                                                                                                                                                                                    | Epilepsia, sobrepeso, dolor neuropático                                                                     |
| Gabapentina                      | 1.200-3.600    | B         | 2        |                                                                                                                                                                                                    | Epilepsia, dolor neuropático                                                                                |
| Antagonistas del calcio          |                |           |          |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                             |
| Flunarizina                      | 5-10           | B         | 2        | Fallo cardíaco, bloqueo de conducción, estreñimiento, hipotensión                                                                                                                                  | Anorexia, insomnio                                                                                          |
| Verapamilo                       | 90-360         |           |          |                                                                                                                                                                                                    | Aletas, aura prolongada, infarto migrañoso                                                                  |
| Diltiazem                        | 240-640        | C         | 3a       |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                             |
| Antagonistas serotoninérgicos    |                |           |          |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                             |
| Derivados ergotínicos            |                |           |          | Fibrosis pulmonar, hipertensión arterial no controlada, migraña con aura prolongada, infarto migrañoso, migraña basilar, vasculopatía periférica, enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular |                                                                                                             |
| Metilergonovina                  | 0,6-2          | C         | 3b       |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                             |
| Metisergida                      | 4-10           | A         | 4        |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                             |
| Derivados no ergotínicos         |                |           |          |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                             |
| Ciproheptadina                   | 4-12           | C         | 3a       |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                             |
| Inhibidores de la MAO            |                |           |          |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                             |
| Fenelcina                        | 30-90          | C         | 3b       |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                             |
| Tranilcipromina                  | 30-60          | C         |          |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                             |
| Antiinflamatorios no esteroideos |                |           |          |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                             |
| Aspirina                         | 80-325         | B         | 2        | Úlcera, gastritis                                                                                                                                                                                  | Artritis, migraña menstrual                                                                                 |
| Ibuprofeno                       | 2.400          | C         | 3a       |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                             |
| Naproxeno                        | 1.100          | B         | 2        |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                             |

Clasificación realizada por el US Headache Consortium. Grupo 1: media-elevada eficacia y efectos secundarios en un rango de gravedad leve a moderado y frecuencia en un rango de infrecuente a frecuente; grupo 2: menor eficacia que los anteriores, o limitada evidencia y efectos secundarios de leves a moderados; grupo 3: clínicamente eficaz basado en el consenso y la experiencia clínica, pero sin evidencia científica de eficacia (a, efectos adversos de leves a moderados; b, preocupación por algún efecto adverso); grupo 4: eficacia media-elevada, buena evidencia, pero con preocupación por los efectos secundarios; grupo 5: las evidencias indican sin eficacia frente a placebo.  
Modificada de Pierangeli et al<sup>44</sup> y Loder y Biondi<sup>45</sup>.

de las crisis por mes, en un período aproximado de 3 meses. Considerando en conjunto los distintos fármacos preventivos, esto ocurre en más de la mitad de los pacientes. El fallo del tratamiento preventivo se puede deber a varios factores: incumplimiento terapéutico del paciente, elección errónea del fármaco, dosis o duración inadecuada del tratamiento, abuso de tratamiento de fase aguda con cefalea

de rebote, e incorrecto diagnóstico de la cefalea o presencia de cefalea secundaria con una lesión estructural subyacente<sup>43</sup>.

Los grupos farmacológicos con evidencia de eficacia y buena tolerabilidad en el tratamiento preventivo de la migraña son: bloqueadores beta, antagonistas del calcio, antiepilepticos, AINE y antidepresivos (tabla 7)<sup>44,45</sup>.

## Bloqueadores beta

Los bloqueadores beta han demostrado una clara efectividad en el tratamiento preventivo de la migraña en ensayos aleatorizados, controlados y bien diseñados. La referencia del grupo la constituye el propranolol, que reduce la frecuencia y la intensidad de las crisis en el 60-80% de los pacientes en dosis de 80-240 mg/día<sup>46</sup>. La mejor evidencia científica del grupo se obtiene con propranolol y timolol<sup>47</sup>. Sin embargo, nadolol, atenolol y metoprolol<sup>48</sup> también han demostrado su efectividad en la prevención. Los fármacos más utilizados en nuestro medio son propranolol y nadolol. La formulación retard de estos 2 fármacos aportaría la ventaja de poder administrarse en una única dosis diaria. Los bloqueadores beta con actividad simpaticomimética intrínseca (pindolol, acebutolol) no han demostrado eficacia en la prevención de la migraña<sup>45</sup>.

Los bloqueadores beta estarían especialmente indicados en pacientes con migraña e hipertensión arterial, angor, temblor esencial y ansiedad o ataques de pánico.

Estos fármacos deberían evitarse en pacientes con arteriopatía periférica, enfermedad de Raynaud, disfunción eréctil, bradicardia, hipotensión, asma, diabetes mellitus y trastornos de la conducción cardíaca. Además, debe evitarse su utilización en casos de abuso real de ergotamínicos, por el peligro de desencadenar un cuadro de ergotismo. Algunos autores son partidarios de evitarlos en la migraña con aura, por la posibilidad de facilitar un infarto migrañoso. En general, son bien tolerados y sus efectos secundarios más frecuentes son: cansancio, fatiga, náuseas, depresión, vértigo e insomnio. Deben iniciarse en dosis bajas e ir aumentándolos progresivamente, controlando la frecuencia cardíaca y presión arterial<sup>49</sup>.

## Antagonistas del calcio

Se han evaluado varios antagonistas del calcio en el tratamiento preventivo de la migraña, pero sólo la flunarizina y el verapamilo han mostrado efectividad en estudios controlados y aleatorizados.

La flunarizina es el antagonista del calcio que ha demostrado mayor efectividad en el tratamiento preventivo de la migraña. Es un fármaco muy utilizado en Europa y el único de este grupo recomendado en nuestro medio. La dosis habitual es de 5-10 mg/día, en una única toma nocturna, y parece que las mujeres se beneficiarían de una dosis más baja que los varones. La tasa de efectividad es muy similar a los bloqueadores beta (60-70%)<sup>50,51</sup>. Los efectos secundarios más frecuentes son: depresión, ganancia de peso, sedación y efectos extrapiramidales. Estaría especialmente indicado en pacientes con insomnio o poco apetito. Otro antagonista del calcio que ha demostrado su efectividad en la prevención es el verapamilo en una dosis media de 240-320 mg/día<sup>52</sup>. Es un fármaco utilizado en Estados Unidos, menos eficaz que la flunarizina y no recomendado en nuestro medio. Este fármaco sería una buena alternativa a los bloqueadores beta en atletas o pacientes hipertensos con enfermedad pulmonar.

Su efecto secundario más frecuente es el estreñimiento, y estaría contraindicado en pacientes con bradicardia y bloqueo auriculoventricular. El nimodipino y el nifedipino han resultado ineficaces en estudios controlados<sup>53</sup>.

## Antidepresivos

El único antidepresivo con eficacia consistente en el tratamiento profiláctico de la migraña es la amitriptilina, utilizado en dosis de 10-150 mg/día en una única toma nocturna<sup>54</sup>. Estaría especialmente indicado en pacientes que además presentan depresión, ansiedad y trastornos del sueño. En un estudio comparativo entre amitriptilina y propranolol se obtuvo que este último es más eficaz en pacientes con migraña pura, mientras que la amitriptilina sería más eficaz en pacientes con migraña y cefalea de tensión asociada<sup>55</sup>. Está contraindicado en pacientes con glaucoma, prostatismo o estreñimiento persistente. Sus efectos secundarios más importantes son: sequedad de boca, estreñimiento, retención urinaria, taquicardia, palpitaciones, hipotensión ortostática, ganancia de peso y visión borrosa. Otros antidepresivos tricíclicos, como la nortriptilina, la protriptilina y la doxepina, también han demostrado eficacia clínica; de hecho, aunque no se ha estudiado el efecto de la nortriptilina en estudios aleatorizados, controlados y bien diseñados, es frecuente preferir su uso frente a la amitriptilina, por su mejor tolerabilidad<sup>45</sup>. Los inhibidores de la monoaminoxidasa (que también han demostrado su eficacia en la profilaxis) se reservan para los pacientes con cefalea refractaria a otros tratamientos. La literatura médica no apoya de forma consistente la utilización de los inhibidores de la recaptación de serotonina en la profilaxis de la migraña, aunque los expertos sugieren que pueden ser eficaces en los pacientes que tienen cefaleas diariamente, o casi a diario, y depresión. De este grupo, el más utilizado es la fluoxetina, en dosis de 20-40 mg/día<sup>56</sup>.

## Antiepilépticos o neuromoduladores

Los 2 fármacos aprobados por la FDA para la profilaxis de la migraña son el valproato y el topiramato; sólo este último está aprobado en nuestro país con esta indicación.

El valproato se ha estudiado ampliamente en la profilaxis de la migraña, con una efectividad bien establecida<sup>57,58</sup>. Se considera una buena indicación en los pacientes en que coexiste migraña y trastorno bipolar o epilepsia. Las auras de migraña frecuentes, sin cefalea, pueden tratarse con valproato. Debería evitarse en pacientes con enfermedades hepáticas; sus efectos adversos más frecuentes son: somnolencia, ganancia de peso, temblor, alopecia, náuseas y vértigo. La preparación de liberación retardada ha demostrado ser eficaz y mejor tolerada que la formulación normal, lo que favorece además el cumplimiento terapéutico<sup>59</sup>.

La dosis óptima de topiramato se ha establecido en 100 mg/día. Con esta dosis, alrededor del 50% de los pacientes experimenta un 50% o más de reducción en la frecuencia de

la cefalea. El fármaco estaría especialmente indicado en pacientes en quienes además coexiste epilepsia o sobrepeso. Los efectos secundarios más frecuentes son: parestesias, fatiga, disminución de apetito, náuseas, diarrea, pérdida de peso y trastorno del gusto<sup>60</sup>. En un estudio comparativo con propranolol se ha demostrado una eficacia similar<sup>61</sup>.

Se han realizado estudios ocasionales con otros neuromoduladores (lamotrigina, gabapentina, oxcarbazepina, levetiracetam, zonisamida), que indican que pueden ser beneficiosos en algunos pacientes migrañosos, pero en el momento actual precisan de rigurosos estudios científicos<sup>6</sup>.

## AINE

Los AINE han demostrado su efectividad en la profilaxis de la migraña. El naproxeno sódico ha demostrado la mayor efectividad del grupo, aunque otros AINE (ácido mefenámico, ibuprofeno, ácido acetilsalicílico, flurbiprofeno y ketoprofeno) también han demostrado su efectividad. Los pacientes con episodios de migraña predecibles, como los que presentan una migraña premenstrual o una migraña inducida por el ejercicio, son los que se beneficiarían de una miniprofilaxis con estos fármacos<sup>38,62</sup>. Los efectos secundarios más frecuentes son las molestias gastrointestinales y la toxicidad renal.

## Otros fármacos

### Antiserotoninérgicos

Los más utilizados son la metisergida, la ciproheptadina y el pizotifeno. La metisergida (no comercializada en nuestro país) es la más eficaz del grupo; no obstante, actualmente está en desuso por sus importantes efectos secundarios (complicaciones fibróticas sistémicas: retroperitoneales, cardíacas y pulmonares)<sup>38</sup>.

### Moduladores de angiotensina

El lisinopril (10 mg/día) y el candesartán (16 mg/día) han demostrado su efectividad en la profilaxis de la migraña en ensayos controlados con placebo, ya que reducen la intensidad y el número de días de duración de la migraña<sup>63,64</sup>. A pesar de su posible eficacia, estos fármacos todavía no tienen indicación específica en el tratamiento de la migraña.

### Toxina botulínica tipo A

En dosis de 25-50 unidades, en inyecciones trimestrales en los músculos frontales, glabulares y temporales, ha demostrado su eficacia en ensayos controlados con placebo<sup>65</sup>.

### Tratamientos nutricionales

Estos tratamientos han demostrado eficacia en la prevención de la migraña en estudios aislados, pero se requieren nuevos estudios para obtener conclusiones definitivas. Destacan el magnesio (400-600 mg/día)<sup>66</sup>, la riboflavina (400 mg/día)<sup>67</sup>, la coenzima Q10 (300 mg/día)<sup>68</sup> y el feverfew (3 × 6,25 mg/día)<sup>69</sup>.

## Terapia no farmacológica

Está especialmente indicada en niños y mujeres embarazadas o en período de lactancia. La US Headache Consortium admite, con grado de recomendación A, el uso de técnicas de relajación: *biofeedback* combinado con técnicas de relajación, *biofeedback* con electromiografía y terapias cognitivo-conductuales. La combinación de terapia conductual, técnicas de relajación y *biofeedback* con tratamiento farmacológico preventivo tendría un grado de recomendación B<sup>70</sup>.

## Situaciones especiales

### Migraña en niños y adolescentes

La migraña suele aparecer en el 5% de la población infantil y, en general, se relaciona con un factor desencadenante, como situaciones de estrés o algún alimento de la dieta, que es necesario localizar y evitar.

En el tratamiento abortivo de la migraña en niños y adolescentes, del grupo de los analgésicos y AINE, el ibuprofeno y el paracetamol han demostrado mayor eficacia que placebo en más de 2 estudios controlados. El ibuprofeno (7,5-10 mg/kg, en mayores de 6 años) (nivel de evidencia A) ha sido superior al paracetamol (15 mg/kg, en mayores de 4 años) (nivel B), y ambos superiores a placebo. Los ergotamínicos no se utilizan. En el grupo de los triptanes, sólo el sumatriptán intranasal (5-20 mg, en mayores de 12 años) ha demostrado ser efectivo cuando las crisis fueron graves o acompañadas de vómitos (nivel A). Los triptanes por vía oral no han demostrado ser superiores a placebo en el tratamiento abortivo de la migraña en niños. La causa se desconoce, y probablemente la alta respuesta en niños al placebo y al tratamiento no farmacológico, así como la corta duración de las crisis, puedan marcar esa diferencia con los adultos.

En el tratamiento preventivo sólo la flunarizina (5 mg/día, en mayores de 5 años) presenta evidencia suficiente para el tratamiento en niños (nivel de evidencia B). Los resultados con propranolol y pizotifen fueron contradictorios, y actualmente no hay evidencia suficiente para recomendar el empleo de ciproheptadina, amitriptilina, valproato o topiramato<sup>71</sup>.

### Migraña menstrual

En sentido estricto, se define la migraña menstrual como ataques de migraña sin aura que cumple los criterios IHS: aparecen de forma regular en el período comprendido entre los 2 días previos al inicio de la menstruación y los 2 primeros días del sangrado menstrual, pero no se presentan en ningún otro momento del ciclo.

El tratamiento agudo de la migraña menstrual es similar al comentado para la migraña no menstrual. En cuanto al tratamiento preventivo, se puede utilizar una profilaxis corta con AINE o triptanes. El tratamiento se iniciaría 2 días antes de la menstruación y se mantendría durante 6 días. El naproxeno sódico (550 mg/12 h) fue el AINE más utilizado con una efectividad demostrada<sup>72</sup>. En cuanto a los triptanes, se

prefieren los de larga vida media, fundamentalmente nartriptán (1 mg, 2 veces al día) y frovatriptán (2,5 mg, 2 veces al día), que han demostrado efectividad en estudios frente a placebo<sup>73,74</sup>.

Se puede realizar otra profilaxis con una terapia de reemplazamiento de estrógenos. La mayor evidencia (aunque no tan eficaz como los fármacos de primera línea) se ha conseguido con estradiol transdérmico (no menos de 100 µg aplicados durante 6 días perimenstruales, como gel o parche)<sup>75</sup>.

### Migraña y embarazo

El embarazo ejerce un efecto positivo en el curso de la migraña, que mejora en el 70% de los casos. Para el tratamiento agudo están contraindicados los ergamínicos, y no hay datos suficientes respecto a la utilización de triptanes; solamente se permite el paracetamol durante todo el embarazo y los AINE (ibuprofeno, naproxeno); se debe restringir su uso al menor número de dosis posible en el primer trimestre de embarazo y evitarlos en el tercero. La profilaxis debería evitarse durante el embarazo; si ésta resultase imprescindible, sólo estarían recomendados el magnesio y los bloqueadores beta. Las medidas no farmacológicas (técnicas de relajación, evitar factores desencadenantes, reposo, etc.) cobrarían especial importancia<sup>1</sup>.

### Comentarios finales

La migraña es una enfermedad con un alto impacto social, sanitario y económico en nuestro medio. En el tratamiento agudo, los fármacos clásicos, como los analgésicos simples y los ergotamínicos, cada vez están más en desuso, y los AINE mantienen su utilidad en crisis leves-moderadas. En este sentido, los triptanes han supuesto la mayor revolución en el tratamiento de la migraña de los últimos años. Debido a la gran variedad de triptanes disponibles en el mercado, el uso de estos fármacos cada vez es más individualizado, en función de las características del paciente y sus crisis.

El tratamiento preventivo, en general, está infrutilizado en la práctica clínica. En este tratamiento todavía hay mucho que mejorar, ya que los fármacos clásicos alcanzan, en el mejor de los casos, una eficacia del 60%. La irrupción de los neuromoduladores, los antihipertensivos o la toxina botulínica, entre otros fármacos, abre nuevas perspectivas interesantes al respecto.

Dada la importancia de la migraña en atención primaria, parece evidente la necesidad que para los médicos de esta especialidad supone la formación continuada en esta afección.

### Bibliografía

1. Evers S, Áfra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, et al. EFNS guideline on the drug of migraine: report of the EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2006;13:560-72.
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders. 2nd ed. *Cephalalgia*. 2004;24 Suppl 1:1-160.
3. Láinez JM. Impacto socioeconómico de la cefalea. En: Mateos Marcos V, Lanteri-Minet M, editores. *II curso de actualización en cefaleas*. Madrid: Eds. S.A. de Ediciones; 2006. p. 7-31.
4. Mac Gregor EA, Brandes J, Eikermann A. Migraine prevalence and treatment patterns: the Global Migraine and Zolmitriptan Evaluation (MAZE) survey. *Headache*. 2003;43:19-26.
5. Silberstein SD. American Academy of Neurology (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache. *Neurology*. 2000;55:754-62.
6. Pascual J, Aguirre JJ, García JC, Seijo M. Migraña y cefalea de tensión. En: Mateos V, editor. *Guía para el diagnóstico y tratamiento de cefaleas*. Comité ad hoc del grupo de estudio de cefaleas. Madrid: Sociedad Española de Neurología; 2006. p. 37-65.
7. Matchar D, Young W, Rosenberg J, Pietrzak MD, Silberstein SD, Lipton RB, et al. Evidence-based guidelines for migraine headache in the primary care setting: pharmacological management of acute attacks [citado 5 Mar 2007]. Disponible en: <http://www.aan.com/public/practiceguidelines/03.pdf>
8. Brandes JL. Treatment approaches to maximizing therapeutic response in migraine. *Neurology*. 2003;61 Suppl 4:21-6.
9. Colman I, Brown MD, Innes GD, Grafstein E, Roberts TE, Rowe BH. Parenteral metoclopramide for acute migraine: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2004;329:1369-73.
10. *Drugs & Therapeutics Bulletin*. Managing Migraine. 1998;36:41-4.
11. Guidelines for all doctors in the diagnosis and management of migraine and tension-type headache. British Association for the Study of Headache [citado 20 Mar 2007]. Disponible en: <http://www.bash.org.uk/>
12. Waelkens J. Dopamine blockade with domperidone: bridge between prophylactic and abortive treatment of migraine? A dose-finding study. *Cephalalgia*. 1984;4:85-90.
13. Colás R, Muñoz P, Temprano R, Gómez C, Pascual J. Chronic daily headache with analgesic overuse. *Epidemiology and impact on quality of life*. *Neurology*. 2000;62:1338-42.
14. Martínez JM, Calero S, García ML, Tranche S, Castelló J, Pérez I. Actitud de los médicos de atención primaria españoles ante la cefalea. *Aten Primaria*. 2006;38:33-8.
15. Krymchantowski AV, Barbosa JS. Rizatriptan combined with rofecoxib vs. rizatriptan for the acute treatment of migraine: an open label pilot study. *Cephalalgia*. 2002;22:309-12.
16. The Multinational Oral Sumatriptan Cafergot Comparative Study Group. A randomized, double-blind comparison of sumatriptan and Cafergot in the acute treatment of migraine. *Eur Neurol*. 1991;31:314-22.
17. Diener HC, Reches A, Pascual J, Pitei D, Steiner TJ. Eletriptan and Cafergot Comparative Study Group. Efficacy, tolerability and safety of oral eletriptan and ergotamine plus caffeine (Cafergot) in the acute treatment of migraine: a multicentre, randomised, double-blind. Placebo controlled comparison. *Eur Neurol*. 2002;47:99-107.
18. Christie S, Göbel H, Mateos V, Allen C, Vrijens F, Shivaprakash M. Rizatriptan-Ergotamine/Caffeine Preference Study Group. Crossover comparison of efficacy and preference for rizatriptan 10 mg versus ergotamine/caffeine in migraine. *Eur Neurol*. 2003;49:20-9.
19. Pascual J, Berciano J. Cefalea crónica diaria de pacientes migrañosos inducida por abuso de analgésicos-ergotamínicos. Respuesta a un protocolo de tratamiento ambulatorio. *Neurología*. 1993;8:212-5.
20. Tfelt-Hansen P, Saxena PR, Dahlöf C, Pascual J, Láinez M, Henry P, et al. Ergotamine in the acute treatment of migraine. A review and European consensus. *Brain*. 2000;123:9-18.
21. Peroutka SJ. Drugs effective in therapy of migraine. En: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman AG, editors. *Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 1996. p. 487-502.
22. Pascual J, Leira R, Láinez JM, Alberca R, Titus F, Díez-Tejedor E, et al. Estudio español de calidad de vida en la migraña (II). Patrón de consumo de fármacos y eficacia subjetiva. *Neurología*. 1999;62:1338-42.
23. Rozen TD. Acute therapy for migraine headaches. *Semin Neurol*. 2006;26:181-7.
24. Treatment of migraine attacks with sumatriptan. The Subcutaneous Sumatriptan International Study Group. *N Engl J Med*. 1991;325:316-21.
25. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Triptanes (agonistas de la serotonina 5HT1B/1D) en el tratamiento agudo de la migraña: un metaanálisis de 53 ensayos. *Lancet*. 2001;358:1668-75.

26. Goadsby PJ. Role of naratriptan in clinical practice. *Cephalalgia*. 1997; 17:472-3.
27. Charlesworth BR, Dowson AJ, Purdy A, Becker WJ, Boes-Jansen S, Farkila G. Speed of onset and efficacy of zolmitriptan nasal in the acute treatment of migraine. *CNS Drugs*. 2003;17:653-67.
28. Dahlöf C, Cady R, Poole AC. Speed of onset and efficacy of sumatriptan fast disintegrating/rapid release tablets: results of two replicate randomised, placebo-controlled studies. *Headache Care*. 2004;1:277-80.
29. Pfaffenrath V, Cunin G, Sjonen G, Prendergast S. Efficacy and safety of sumatriptan tablets (25, 50, and 100 mg) in the acute treatment of migraine: defining the optimum doses of oral sumatriptan. *Headache*. 1998;38:184-90.
30. Goldstein J, Ryan R, Jiang J, Getson A, Norman B, Block GA, et al. Crossover comparison of rizatriptan 5 mg an 10 versus sumatriptan 25 and 50 mg in migraine. *Headache*. 1998;38:737-47.
31. Tfelt-Hansen P, Teall J, Rodríguez F, Giacobozzo M, Paz J, Malbecq W, et al. Oral rizatriptan versus oral sumatriptan: a direct comparative study in the acute treatment of migraine. *Headache*. 1998;38:748-55.
32. Tfelt-Hansen P, Ryan RE. Oral therapy for migraine: comparisons between rizatriptan and sumatriptan. A review of four randomized, double-blind clinical trials. *Neurology*. 2000;55 Suppl 2:19-24.
33. Geraud G, Keywood C, Senard JM. Migraine headache recurrence: relationship to clinical, pharmacological, and pharmacokinetic properties of triptans. *Headache*. 2003;43:376-88.
34. Tepper SJ, Rapoport AM. Triptans in migraine. *CNS Drugs*. 1999;12: 403-19.
35. Burstein R, Collins B, Jacobowsky M. Defeating migraine pain with triptans: a race against the development of cutaneous allodynia. *Ann Neurol*. 2004;55:19-26.
36. Dowson A, Massiou H, Láinez J, Cabarrocas X. Almotriptan improves response rates when treatment is within 1 hour of migraine onset. *Headache*. 2004;44:318-22.
37. Mateos Marcos V. Actualización en cefaleas. I Curso de actualización para el neurólogo general. *Neurología*. 2006; Supl 1:26-34.
38. Ramadan NM, Silberstein SD, Freitag FG, Gilbert TT, Frishberg BM. Evidence-based guidelines for migraine headache in the primary care setting: pharmacological management for prevention of migraine, 2000. Disponible en: [www.aan.com/pro-fessio-nal/practice/guidelines.dcfm](http://www.aan.com/pro-fessio-nal/practice/guidelines.dcfm)
39. Lipton RB, Diamond S, Reed M, Diamond ML, Stewart WF. Migraine diagnosis and treatment: results from the American Migraine Study II. *Headache*. 2001;41:638-45.
40. Katsarava Z, Schneeweiss S, Kurth T, Kroener U, Fritsche G, Eikerman A, et al. Incidence and predictors for chronicity of headache in patients with episodic migraine. *Neurology*. 2004;62:788-90.
41. Ramadan NM, Schultz LL, Gilkey SJ. Migraine prophylactic drugs: proof of efficacy, utilization and cost. *Cephalalgia*. 1997;17:73-80.
42. Silberstein SD, Freitag FG. Preventive treatment of migraine. *Neurology*. 2003;60 Suppl 2:38-44.
43. Lipton RB, Silberstein SD, Saper JR, Bigal ME, Goadsby PJ. Why headache treatment fails. *Neurology*. 2003;60:1064-70.
44. Pierangeli G, Cevoli S, Sancisi E, Grimaldi D, Zanigni S, Montagna P, et al. Which therapy for which patient? *Neurol Sci*. 2006;27:153S-8S.
45. Loder E, Biondi D. General principles of migraine management: the changing role of prevention. *Headache*. 2005;45 Suppl 1:33-47.
46. Holroyd KA, Penzien DB, Cordingley GE. Propranolol in the management of recurrent migraine: a meta-analytic review. *Headache*. 1991;31:333-40.
47. Stellar S, Ahrens SP, Meibohm AR, Reines SA. Migraine prevention with timolol. A double-blind crossover study. *JAMA*. 1984;252:2576-80.
48. Steiner TJ, Joseph R, Hedman C, Rose FC. Metoprolol in the prophylaxis of migraine: parallel group comparison with placebo and dose-ranging follow-up. *Headache*. 1988;28:15-23.
49. Davidoff R. Migraine: manifestations, patogénesis and management. *Contemp Neurol Series*. 1995;42:223-8.
50. Diamond S, Freitag FG. A double blind trial of flunarizine in migraine prophylaxis. *Headache Quarterly*. 1993;4:169-72.
51. Diener H, Matias-Guiu J, Hartung E, Pfaffenrath V, Ludin HP, Nappi G, et al. Efficacy and tolerability in migraine prophylaxis of flunarizine in reduced doses: a comparison with propranolol 160 mg daily. *Cephalalgia*. 2002;22:209-21.
52. Markley HG, Cheronis JC, Piepho RW. Verapamil in prophylactic therapy of migraine. *Neurology*. 1984;34:973.
53. Toda N, Tfelt-Hansen P. Calcium antagonist in migraine prophylaxis. En: Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan NM, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, editors. *The headache*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006. p. 539-44.
54. Ziegler DK, Hurwitz A, Preskorn S, Hassanein R, Seim J. Propranolol and amitriptyline in prophylaxis of migraine: pharmacokinetic and therapeutic effects. *Arch Neurol*. 1993;50:825-30.
55. Mathew NT. Prophylaxis of migraine and mixed headache. A randomized controlled study. *Headache*. 1981;21:105-9.
56. D'Amato CC, Pizze V, Marmolo T, Giordano E, Alfano V, Nasta A. Fluoxetine for migraine prophylaxis: a double-blind trial. *Headache*. 1999;39:716-9.
57. Klapper J. Divalproex sodium in migraine prophylaxis: a dose controlled study. *Cephalalgia*. 1997;17:103-7.
58. Kaniecki RG. A comparison of divalproex with propranolol and placebo for the prophylaxis of migraine without aura. *Arch Neurol*. 1997;54:1141-5.
59. Freitag FG, Collins SD, Carlson HA, Goldstein J, Saper J, Silberstein S, et al. A randomized trial of divalproex sodium extended-release tablets in migraine prophylaxis. *Neurology*. 2002;58:1652-9.
60. Silberstein SD. Topiramate in migraine prevention. *Headache*. 2005;45 Suppl 1:57-65.
61. Diener HC, Tfelt-Hansen P, Dahlöf C, Láinez MJA, Sandrini G, Wang SJ, et al. Topiramate in migraine prophylaxis. Results from a placebo-controlled trial with propranolol as an active control. *Eur Neurol*. 2004;251:953-60.
62. Ramadan NM. Prophylactic migraine therapy: mechanisms and evidence. *Curr Pain Headache Rep*. 2004;8:81-5.
63. Schrader H, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G. Prophylactic treatment of migraine with angiotensin converting enzyme inhibitor (lisinopril): randomized, placebo controlled, crossover study. *BMJ*. 2001;322:19-22.
64. Tronvik E, Stovner LJ, Heide G, Sand T, Bovim G. Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;289:65-9.
65. Evers S, Vollmer-Haase J, Schwaag S, Rahmann A, Husstedt IW, Frese A. Botulinum toxin A in the prophylactic treatment of migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 2004;24:838-43.
66. Peikert A, Wilimzig C, Köhne-Volland R. Prophylaxis of migraine with oral magnesium: results from a prospective, multi-center, placebo-controlled and double-blind randomized study. *Cephalalgia*. 1996;16:257-63.
67. Schoenen J, Jacquy J, Lenaerts M. Effectiveness of high-dose rivoflavin in migraine prophylaxis: a randomized controlled trial. *Neurology*. 1998;50:466-70.
68. Sandor PS, di Clemente L, Coppola G, Saenger U, Fumal A, Magis D, et al. Efficacy of coenzyme Q10 in migraine prophylaxis: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2005;64:713-5.
69. Ernst E, Pittler MH. The efficacy and safety of feverfew (*Tanacetum Parthenium*): an update of a systematic review. *Public Health Nutr*. 2000;3:509-14.
70. Campbell JK, Penzien DB, Wall EM, and US Headache Consortium. Evidence-based guidelines for migraine headache: behavioural and physical treatment. *Neurology*. 2000. Disponible en: [www.aan.com](http://www.aan.com)
71. Lewis D, Ashwal S, Hershey D, Hirtz D, Yonker M, Silberstein S. Practice parameter: pharmacological treatment of migraine headache in children and adolescents: report of the American Academy of Neurology quality Standards subcommittee and the practice committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 2004;63:2215-24.
72. Sances G, Martignoni E, Fioroni L, Blandini F, Facchinetti G. Naproxen sodium in menstrual migraine prophylaxis: a double-blind placebo controlled study. *Headache*. 1990;30:705-9.
73. Newman L, Mannix LK, Landy S, Silberstein S, Lipton RB, Putnam DG, et al. Naratriptan as short-term prophylaxis in menstrually associated migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Headache*. 2001;41:248-56.
74. Silberstein SD, Elkind AH, Schreiber C, Keywood C. A randomized trial of frovatriptan for the intermittent prevention of menstrual migraine. *Neurology*. 2004;63:261-9.
75. Dennerstein L, Morse C, Burrows G, Oats J, Brown J, Smith M. Menstrual migraine: a double blind trial of percutaneous oestradiol. *Gynecol Endocrinol*. 1988;2:113-20.