ACTUALIZACIÓN EN EL TRATAMIENTO DE LA MIGRAÑA

Belén Montañés Pauls

PATROCINAN: AstraZeneca NOVARTIS Pfizer SANOFI

1. MIGRAÑA. DEFINICIÓN Y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

La migraña es un trastorno cerebral con ataques episódicos que consiste en dolor de cabeza y otros síntomas neurológicos. Tiene un curso clínico variable a lo largo de la vida del paciente. En algunos pacientes la migraña puede mejorar hasta tener pocos o ningún ataque, otros tienen una evolución estable y, en un subconjunto, los ataques aumentan en frecuencia en un periodo de tiempo y pueden volverse crónicos.

La migraña en una enfermedad del sistema nervioso central que se presenta con cefalea recurrente, en general pulsátil, acompañada por síntomas autonómicos y de aumento de la sensibilidad a estímulos (luz, sonidos, movimiento). Se ha redefinido en los últimos años como una enfermedad crónica con manifestaciones episódicas. Afecta en promedio al 12% de la población, con clara predominancia femenina (3:1). Si bien se han descrito varias formas o subtipos, las formas clínicas más ampliamente estudiadas son la migraña sin aura y la migraña con aura. Los episodios de dolor se presentan determinados por dos factores: la predisposición genética y los estímulos precipitantes.

La migraña pertenece al conjunto de trastornos neurológicos denominado cefaleas. La cefalea está dentro de las primeras diez causas de consulta en términos de frecuencia para el médico de familia. La mayoría de los pacientes que consultan por cefalea sufren cefaleas primarias, casi siempre una migraña o una cefalea de tensión. Ambas entidades son de diagnóstico clínico, han de ser diagnosticadas utilizando únicamente una buena (que no necesariamente larga) anamnesis y una exploración resumida y bien dirigida, y deberían ser manejadas en muchos casos por el médico de familia.

Las cefaleas pueden ser primarias o secundarias. Las cefaleas primarias más frecuentes son la migraña, la cefalea tensional y la cefalea en racimo; las cefaleas secundarias se asocian a una enfermedad subyacente (infecciones, neoplasias, alteraciones vasculares) o al uso de medicamentos y otras sustancias. La OMS considera las cefaleas como una de las mayores causas de incapacidad, con una prevalencia global del 47%. Aunque las cifras son variables, en la población europea existen datos de incidencia anual del 38% para la migraña, del 35% para la cefalea tensional y del 0,15% para la cefalea en racimo. En España, se ha estimado que un 12,6% de las personas de entre 18 y 65 años de edad pueden padecer migraña.

Tercera edición de la Clasificación Internacional de las Cefaleas (ICHD-III)

Cefaleas primarias

- ***Migraña***
- Cefalea tensional
- Cefaleas trigémino-autonómicas (*en racimo*)
- Otras cefaleas primarias

Cefaleas secundarias

- Cefalea atribuida a traumatismo craneoencefálico y/o cervical
- Cefalea atribuida a vasculopatía craneal y/o cervical
- Cefalea atribuida a trastorno intracraneal no vascular
- Cefalea atribuida a administración o privación de una sustancia
- Cefalea de origen infeccioso
- Cefalea atribuida a trastorno de la homeostasis
- Cefalea o dolor facial atribuidos a trastornos de cráneo, cuello, ojos, oídos, nariz, senos paranasales, dientes, boca u otras estructuras faciales o cervicales
- Cefalea atribuida a trastorno psiquiátrico

Más del 90% de las cefaleas que nos encontremos en atención primaria podremos etiquetarlas de primarias; este porcentaje aumentará a un 96% si sumamos las de origen secundario de etiología tóxica (alcohol, tabaco) o farmacológica, o las provocadas por procesos víricos benignos. Dentro de las

primarias, la más prevalente es la cefalea tensional (38-78%, según la serie), seguida de la migraña (12-18%); en las de origen secundario, las más frecuentes son las que se relacionan con el hábito tóxico (alcohol) y la fiebre.

Respecto al sexo, la cefalea es más frecuente en la mujer que en el varón (2-3:1), sin que haya una diferencia significativa entre ámbito rural o urbano ni entre comunidades autónomas. Fisiopatológicamente y a groso modo, el dolor que provoca la cefalea se trasmite por una vía neuronal, en la que el nervio trigémino desempeña un papel básico. Esta transmisión se produce por los haces espinotalámicos, llegando al tálamo y posteriormente al cerebro parietal, donde se percibe dicha sensación dolorosa. Más adelante se abordará la fisiopatología de la migraña más específicamente.

1.1. TIPOS DE MIGRAÑA

Pueden distinguirse diferentes variedades de migraña según los síntomas que se presenten. Las más usuales son las siguientes:

1.1.1. Migraña sin aura

Cefalea recurrente que se manifiesta con crisis de 4-72 horas de duración. Las características típicas de la cefalea son la localización unilateral, el carácter pulsátil, la intensidad moderada o grave, el empeoramiento con la actividad física rutinaria y la asociación con náuseas y/o fotofobia y fonofobia.

1.1.2. Migraña con aura

Crisis recurrentes de varios minutos de duración con síntomas visuales, sensitivos o del sistema nervioso central de localización unilateral y completamente reversibles, que suelen desarrollarse de manera gradual y preceder a una cefalea y a síntomas asociados a migraña.

Migraña con aura típica

Migraña con aura en la que el aura consiste en síntomas visuales o sensitivos o del lenguaje, pero que no presenta debilidad motora y que se caracteriza por un desarrollo progresivo, una duración de cada uno de los síntomas inferior a una hora y una combinación de manifestaciones positivas y negativas, y por ser completamente reversible.

Aura típica con cefalea

Migraña con aura típica, en la que el aura cursa con o se sucede de cefalea en un plazo de 60 minutos, la cual puede o no tener características de migraña.

Aura típica sin cefalea

Migraña con aura típica que no presenta cefalea de manera simultánea ni posterior al aura.

Migraña con aura del tronco del encéfalo

Migraña con síntomas de aura que claramente se originan en el tronco encefálico, pero que no incluyen debilidad motora.

Migraña hemipléjica

Migraña con aura que incluye debilidad motora.

Migraña hemipléjica familiar (MHF)

Migraña con aura que incluye debilidad motora; por lo menos un pariente de primer o segundo grado padece aura migrañosa con debilidad motora.

Migraña hemipléjica esporádica (MHE)

Migraña con aura que incluye debilidad motora; no hay ningún pariente de primer o segundo grado que padezca aura migrañosa con debilidad motora.

Migraña retiniana

Crisis repetidas de alteración visual monocular, incluyendo fotopsias, escotomas o amaurosis, asociados con cefalea migrañosa.

1.1.3. Migraña crónica

Cefalea que aparece durante 15 o más días/mes durante más de 3 meses y que, al menos durante 8 días/mes, presenta características de cefalea migrañosa.

La razón por la que se aísla la migraña crónica de los tipos episódicos de migraña es que resulta imposible distinguir los episodios individuales de cefalea en pacientes con dolores de cabeza tan frecuentes y continuados. De hecho, las características de la cefalea pueden variar no solo de un día a otro sino incluso durante el mismo día. Resulta extremadamente complicado mantener a estos pacientes sin medicación con el fin de observar la historia natural de la cefalea. En esta situación se cuentan los episodios tanto con aura como sin aura, así como las cefaleas de tipo tensional y las migrañosas (pero no las cefaleas secundarias).

1.2. SÍNTOMAS COMUNES EN EL EPISODIO DE MIGRAÑA:

1. Dolor de cabeza. El dolor de cabeza es la característica principal de la migraña. Típicamente, afecta a un lado mucho más que al otro, aunque puede comenzar en un lado de la cabeza y luego cambiar al otro. Es un dolor punzante que generalmente se acumula en intensidad en una o dos horas, dura cuestión de horas y luego se resuelve en un día o dos. Se asocia a hipersensibilidad, especialmente a la luz y al ruido, pero también a los olores fuertes. La severidad del dolor de cabeza varía de un dolor leve a una incomodidad insoportable.

2. Aura. En aproximadamente el 30% de los casos de migraña el dolor de cabeza es precedido por un aura que, comúnmente, es una perturbación visual. Por lo general, comienza con la sensación de que las cosas están desenfocadas y luego puede haber una alteración de la visión centelleante, resplandeciente o parpadeante hacia un lado de donde la persona está mirando. Esta alteración puede tener un borde en zigzag que luego se extiende gradualmente hacia afuera, dejando una mancha en el campo de visión en la que el paciente no puede ver nada. El aura es generalmente la misma cada vez que ocurre para una persona en particular, aunque ocurre en uno u otro lado en diferentes ataques. La perturbación progresa durante 2-10 minutos y puede durar desde 10 minutos hasta aproximadamente 1 hora.

3. Náuseas y vómitos. Las náuseas suelen ser una característica de la migraña, y en unas pocas personas el vómito recurrente es un problema importante. Por el contrario, algunos pacientes refieren que el vómito les alivia el dolor de cabeza y acelera la resolución de la migraña. En la infancia, los

ataques recurrentes de náuseas y vómitos (ataques biliares) pueden ser las únicas manifestaciones de la migraña, sin el dolor de cabeza habitual.

4. Otros síntomas. Algunas personas tienen diarrea con su migraña y otras sienten la necesidad de orinar con frecuencia. Las personas con migraña severa tienden a experimentar sensibilidad en el cuero cabelludo cuando el dolor de cabeza ha estado presente durante 1 ó 2 horas. Otros síntomas frecuentes son vértigo y sudoración.

Clásicamente se distinguen cuatro fases en el episodio de migraña (los pródromos, el aura, la fase de dolor y los pósdromos o resolución) aunque a menudo no están todas presentes.

PRÓDROMOS

Alrededor de un 80% de los pacientes con migraña experimentan síntomas premonitorios el día o las horas previos al aura o al dolor. La avidez por los dulces, los bostezos, los cambios de humor o la retención hídrica excesiva son algunos ejemplos de estos síntomas prodrómicos.

AURA

Aproximadamente un 15-20% de los pacientes con migraña experimentan síntomas neurológicos, ya descritos previamente, inmediatamente antes del dolor que traducen una disfunción neurológica focal transitoria.

FASE DE ESTADO

En esta fase, la crisis de migraña ya ha alcanzado su acmé y viene determinada por la presencia del dolor migrañoso propiamente dicho y los síntomas que a él se asocian y que afectan a las esferas vegetativas, sensoriales, autonómicas y afectivas. Por definición, la duración del dolor de las crisis de migraña (sin tratamiento) oscila entre 4 y 72 horas. En los niños se acepta que la duración pueda ser inferior (de hecho así sucede en la mayor parte de ellos). En la población general se calcula que uno de cada seis pacientes sufre crisis con una duración superior a las 48 horas. Muchas de estas crisis tienen lugar en mujeres, en relación con su periodo menstrual. Solo un 1% de los pacientes con migraña experimentan crisis de duración superior a 3 días; estos casos pasarían a ser considerados, a efectos académicos, en situación de estado migrañoso si además de la duración la intensidad es alta y la respuesta al tratamiento correcto, pobre o nula.

FASE DE RESOLUCIÓN: PÓSDROMO

En la mayoría de los pacientes, la cefalea y los síntomas asociados disminuyen lentamente su intensidad a lo largo de varias horas hasta desaparecer por completo. Algunos, sobre todo los niños, refieren que si consiguen dormirse durante la crisis el dolor desaparece: el sueño adquiere un carácter reparador. Sin embargo, una gran mayoría de pacientes (del orden del 80%) declaran encontrarse mal durante el día siguiente de la crisis, cuando el dolor inherente a esta ya ha desaparecido (es lo que denominan «resaca»).

No en todos los pacientes con migraña la localización del dolor es hemicraneal, sino que esta circunstancia se limita aproximadamente a la mitad de los casos o, lo que es lo mismo, muchos pacientes con migraña aquejan dolor bilateral. En cualquier caso, tanto unos como otros suelen localizar el dolor en la región anterior del cráneo, especialmente en el área periocular o en las sienes.

La descripción de las características del dolor varía de unas personas a otras. A veces es percibido como opresivo o sordo, aunque más de dos tercios de los pacientes aceptan que tiene un componente pulsátil, en general cuando la crisis ya está bien establecida y la intensidad del dolor es alta.

Característicamente, el dolor de la migraña se agrava con las luces, los ruidos o determinados olores y, sobre todo, por el ejercicio físico, incluido el simple movimiento cefálico; de ahí que, a diferencia de lo que sucede en otras cefaleas, como la cefalea en racimos, durante la cual el paciente muestra una inusitada inquietud, el paciente con migraña evite cualquier tipo de movimiento y busque el reposo, en general recostado en la cama. La explicación a todo ello estriba en la sensibilización de las fibras nociceptivas del nervio trigémino que inervan las meninges y los vasos durales.

2. FACTORES PRECIPITANTES DE CRISIS DE MIGRAÑA

Se han descrito multitud de factores capaces de comportarse como provocadores de crisis en pacientes concretos. Estos factores solo son capaces de inducir la aparición de una crisis en personas constitucionalmente predispuestas a ello; por tanto, no pueden ser considerados como etiológicos. No todos los factores precipitantes lo son en todos los pacientes.

Los estudios epidemiológicos nos indican que entre el 65 y el 90% de los pacientes identifican uno o más factores precipitantes de crisis, de los cuales los más habituales son el estrés y el ritmo menstrual.

Una cuarta parte de los pacientes relacionan sus crisis con factores dietéticos o con la ingestión de bebidas alcohólicas, en algunos casos limitada a un tipo concreto de bebida (p. ej., el vino tinto) y no a otras.

Otros desencadenantes de crisis bien conocidos son los cambios de ritmo del sueño (tanto por exceso como por defecto), los cambios barométricos (que convierten a algunos pacientes con migraña en auténticos «hombres o mujeres del tiempo», al anticiparse a los cambios de éste), la exposición a determinados estímulos sensoriales (deslumbres, luces intensas, olores fuertes), así como otros muchos (altitud, traumatismo craneal, ejercicio físico) entre los cuales no podemos dejar de señalar los fármacos (anticonceptivos en algunas mujeres, vasodilatadores en casi todos los pacientes).

El diagnóstico de las cefaleas primarias requiere realizar una correcta anamnesis y exploración general y neurológica, de tal forma que confirmemos que se cumplen los criterios diagnósticos definidos en la clasificación de la IHS y que la exploración física sea normal, o bien, si es anormal, que esta alteración se encuentre

definida en dichos criterios. Si una cefalea no cumple claramente los criterios definidos por la IHS para las cefaleas primarias, debemos descartar otras causas.

Se deben realizar estudios complementarios en aquellas cefaleas que se acompañen de los llamados síntomas de alarma, debido a la alta posibilidad de encontrarnos ante una cefalea secundaria.

Diagnóstico diferencial de la cefaleas primarias			
Características del dolor	Migraña	Cefalea Tensional	Cefalea en racimos (cluster)
Localización	Unilateral o bilateral	Bilateral	Unilateral (periocular, hemifacial, hemicraneal)
Tipo	Pulsatil	Opresivo (no pulstail)	Variable(agudo, penetrante, lacerante u opresivo)
Intensidad	Moderado/grave	Leve/moderado	Grave/muy grave
Relación con la actividad	Agravado	No agravado	Inquietud/agitación
Otros síntomas	Aura. Fotofobia, fonofobia, náuseas, vómitos	Ninguno	Inyección conjuntival, lagrimeo, miosis, congestión nasal, rinorrea, sudoración
Duración	4-72 horas	Variable (≥30 minutos)	15-180 minutos
Frecuencia	Episódica:≤15 días al mes Crónica: ≥15 días/mes durante> 3 meses	Episódica:≤15 días al mes Crónica: ≥15 días/mes durante> 3 meses	Episódica:1/48h a 8/día con remisión > 1mes Crónica: 1/48h a 8/día con remisión <1mes

Fuente: Campoy JG, Oria CG, Recio MF, Aranda FG, Cobo CJ, Pérez JH. Guía rápida de cefaleas. Consenso entre Neurología (SAN) y Atención Primaria (SEMERGEN Andalucía). Criterios de derivación. Semergen-Medicina de Familia. 2012; 38(4): 241-244.

Tabla 1. Diagnóstico diferencial de las cefaleas primarias

3. FISIOPATOLOGÍA DE LA MIGRAÑA

Las diferentes fases de un ataque de migraña representan una oportunidad para caracterizar y distinguir los cambios fisiológicos que se están produciendo al inicio del ataque, los responsables del dolor de cabeza y los implicados en el proceso de recuperación.

Circuitos talámicos y tálamo-corticales

Los estudios electrofisiológicos muestran cambios en la función cerebral en la fase premonitoria, particularmente en los circuitos que conectan el tálamo y la corteza.

En conjunto, estos estudios proporcionan una fuerte evidencia de que los cambios en la actividad talámica y tálamo-cortical juegan un papel clave en el procesamiento sensorial aberrante que es una característica central de un ataque de migraña, y podría representar una diana terapéutica para los enfoques farmacológicos y neuromoduladores como la estimulación magnética transcraneal.

Conectividad funcional del cerebro

Varios estudios han usado la RMN en reposo para investigar cambios en la conectividad de diferentes regiones cerebrales antes y durante los ataques de migraña. Estos estudios mostraron una conectividad alterada de la corteza, el tálamo, el hipotálamo, el tronco encefálico, la amígdala y el cerebelo, consistente con cambios en la función de múltiples circuitos sensoriales y de procesamiento del dolor que se superponen, y circuitos involucrados en la ansiedad y el estado de ánimo. Todavía no ha surgido un patrón coherente de cambios en la conectividad cerebral en la migraña; sin embargo, estudios en estado de reposo confirman que la migraña implica alteraciones generalizadas en la función cerebral.

Dolor de cuello

El dolor de cuello es un síntoma común de la migraña que puede comenzar en la fase premonitoria y continuar hasta la fase de pósdromo, y puede ser un síntoma con una contribución importante a la discapacidad relacionada con la migraña. La frecuente aparición de dolor de cuello podría indicar un papel de los nervios cervicales superiores en la transmisión del dolor de la migraña.

Los neuropéptidos como mediadores de la migraña

La evidencia acumulada indica un papel primario para el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) como mediador de la migraña y como una diana terapéutica importante. Los estudios han demostrado que el CGRP se libera a la circulación durante un ataque de migraña o de cefalea en racimos y que su concentración se normaliza con el tratamiento con triptán pero no con un analgésico opiáceo inespecífico.

Se ha informado de que las concentraciones de CGRP se elevan de forma persistente en pacientes con migraña crónica. La infusión de CGRP desencadena la migraña retardada en individuos susceptibles, y varios antagonistas de CGRP de moléculas pequeñas han mostrado eficacia como terapias para la migraña aguda.

Se sabe que cada célula del ganglio trigémino proyecta axones individuales a la pía aracnoidea y sus vasos sanguíneos y a la duramadre. Sus proyecciones centrales se encuentran en el núcleo caudal del trigémino (TNc). Los terminales presinápticos de los nervios del trigémino contienen la sustancia neuropéptida P, péptido relacionado con la calcitonina (CGRP) y neurocinina A (NKA).

La despolarización de las fibras C sensoriales del trigémino que inervan los vasos sanguíneos cerebrales tiene como resultado la liberación de neuropéptidos,

que interactúan con la pared del vaso sanguíneo causando dilatación, exudación de proteínas plasmáticas y la activación y degranulación de los mastocitos (fenómeno de la inflamación neurogénica).

4. MIGRAÑA CRÓNICA Y EPISÓDICA: EVOLUCIÓN

La migraña crónica (MC), tal como la conocemos hoy en día, se introdujo por primera vez en la segunda edición de la Clasificación Internacional de las Cefaleas (ICHD-II), publicada en 2004, como una complicación de la migraña. En la última clasificación (ICHD, tercera edición de la versión beta), la MC se considera un tipo de migraña en sí misma y se define como un dolor de cabeza que ocurre 15 o más días al mes durante más de 3 meses y que tiene las características del dolor de cabeza por migraña al menos 8 de estos días.

La MC es una evolución posible de la migraña episódica, cuya cronificación es independiente del abuso o no de analgésicos.

Sobre la base de que la migraña puede ser considerada una enfermedad progresiva que puede transformarse en crónica, Bigal y Lipton propusieron un modelo de transición: los individuos que no tienen migraña pueden desarrollar migraña episódica (ME), que puede aumentar progresivamente en frecuencia dependiendo de ciertos factores de riesgo como el uso excesivo de medicamentos o cafeína, la obesidad o la concurrencia de otros síndromes de dolor crónico. Por consiguiente, la ME puede clasificarse como de baja frecuencia (LFEM) o de alta frecuencia (HFEM) dependiendo de los días de cefalea sufridos por mes. Este modelo crea el concepto dinámico de la posibilidad de transformación de la migraña hacia la progresión o la remisión.

La transformación de una ME es un proceso gradual y puede subdividirse en tres tipos de evolución natural: remisión, persistencia y progresión. Es importante recordar que, cuando es progresiva, la transformación primero pasa de pacientes episódicos a pacientes que sufren una migraña de baja frecuencia; posteriormente, a una migraña de alta frecuencia y, finalmente, a una MC. Además, este proceso no

es irreversible y el paciente, en vez de sufrir una progresión hacia la cronificación, puede experimentar una progresión hacia la mejoría de los síntomas.

Factores de riesgo de cronificación de la migraña

La progresión de la migraña desde ME a MC sucede en meses o años. Tal evolución puede deberse a la propia historia natural de la ME, con independencia del abuso de analgésicos.

Se han implicado varios mecanismos: abuso de fármacos, elevada frecuencia de crisis, predisposición genética, alteración de neurorreceptores nociceptivos, factores psicopatológicos y mecanismos de sensibilización central y periférica. Los estudios poblacionales han identificado predictores clínicos de MC, como alodinia cutánea, ansiedad, depresión y grado de discapacidad según la escala MIDAS. Fisiopatológicamente, se piensa que la persistencia de los estímulos nociceptivos favorecería la sensibilización central, produciendo una disfunción de los sistemas de antinocicepción que potenciaría los factores cronificadores, cerrándose así un círculo vicioso.

Se han identificado numerosos factores de riesgo de MC, que pueden clasificarse en no modificables, modificables y putativos. Entre los factores de riesgo modificables que predisponen al desarrollo de MC destacan: número de crisis de migraña (más de 10 días de cefalea al mes), estrés, trastornos del sueño (fundamentalmente el síndrome de apneas del sueño), obesidad, depresión, abuso de analgésicos y abuso de cafeína. Los factores de riesgo pueden coexistir.

5. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El tratamiento de la migraña comprende tres aspectos principales: las medidas generales y el tratamiento sintomático, que son necesarios en todos los pacientes, y el tratamiento preventivo, que solo está indicado en determinados casos. Un paso previo al tratamiento, tras el diagnóstico de migraña con o sin aura, es la explicación comprensible del proceso al paciente. Es importante explicarle que la migraña es una enfermedad recurrente y episódica para la que no existe curación, pero que en general puede ser controlada para permitir una aceptable calidad de vida, y clarificar las diferencias entre el tratamiento de las crisis agudas y el tratamiento preventivo.

El siguiente paso en el tratamiento de la migraña es la identificación de los posibles factores desencadenantes de las crisis. Estos desencadenantes son muy variados y complejos, ya que son particulares para cada enfermo y no siempre tienen la capacidad de originar una crisis migrañosa en un paciente determinado. Además, buena parte de estos potenciales factores desencadenantes son imposibles de evitar en los pacientes con migraña. Como ejemplo sirvan el periodo premenstrual, el estrés o los cambios de presión atmosférica. Aunque algunas recomendaciones generales tales como intentar mantener unos hábitos de vida regulares y evitar el ayuno, los desencadenantes alimentarios y ciertas medicaciones siguen siendo válidas, no hemos de caer en el error de intentar controlar al paciente únicamente con estos consejos. Para la inmensa mayoría de las personas con migraña, el tratamiento basado únicamente en prevenir los factores desencadenantes consigue, todo lo más, un efecto terapéutico marginal; y de hecho, en la actualidad, el tratamiento farmacológico es obligatorio. Más aún cuando las terapéuticas que pudiéramos denominar como no convencionales, tales como la

crioterapia, la manipulación quiropráctica cervical, la acupuntura o la homeopatía, no han demostrado ninguna eficacia consistente frente a la migraña en estudios bien diseñados.

5.1. Tratamiento sintomático

El tratamiento supresor de las crisis, comúnmente conocido como sintomático, es obligatorio en todos los pacientes migrañosos. El tratamiento agudo recomendado es el que mejor se adapte a las características del paciente, de sus crisis y al grado de discapacidad. Encontrar una medicación efectiva para las crisis agudas puede ser relativamente sencillo en pacientes con crisis leves o moderadas, o bien precisar varios intentos antes de encontrar un tratamiento satisfactorio. Las medicaciones para el tratamiento de la crisis de migraña pueden dividirse en inespecíficas, específicas y adyuvantes. Las medicaciones no específicas incluyen los analgésicos y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Las específicas comprenden los ergóticos y los agonistas de los receptores 5-HT1B/1D, comúnmente conocidos como triptanes. Las medicaciones adyuvantes son fundamentalmente antieméticos/procinéticos (domperidona, metoclopramida), necesarios en pacientes con náuseas y vómitos. Los analgésicos tienen una utilidad muy escasa en el tratamiento de la migraña, por lo que hoy en día su indicación es muy limitada (migraña en la infancia y la adolescencia). Es altamente recomendable evitar los mórficos y las combinaciones de analgésicos con barbitúricos, codeína, tramadol y/o cafeína, por el riesgo de ocasionar cefalea crónica diaria por abuso de estos fármacos (nivel de evidencia III-IV, grado de recomendación B). El metamizol, ampliamente utilizado en nuestro país, aunque ha demostrado alguna eficacia desde el punto de vista práctico, no cuenta con estudios sólidos que lo avalen, por lo que su indicación debe ser muy limitada, dado que existen alternativas mejor contrastadas y carentes de los efectos secundarios propios

de este fármaco (reacciones alérgicas, anafilaxia y, excepcionalmente, agranulocitosis).

El tratamiento sintomático ha de ser individualizado para cada paciente y para cada crisis: no todos los pacientes requieren el mismo tratamiento para todos los episodios. Los pacientes deben ser educados en evitar el uso excesivo de medicamentos para la migraña aguda. Se debe evitar el uso de AINE y paracetamol más de 14 días al mes, y el uso de triptanes, ergotamina, opioides, analgésicos combinados y múltiples tipos de fármacos sin abuso individual de los mismos más de 9 días al mes.

Analgésicos

No hay ensayos clínicos controlados que hayan demostrado la eficacia de muchos de estos fármacos (p. ej., paracetamol, metimazol o codeína) en las crisis de migraña. En un estudio realizado en nuestro medio con más de 300 pacientes migrañosos, menos del 10% presentaban buena respuesta a estas medicaciones. Esto es lógico si tenemos en cuenta que, a diferencia de la cefalea de tensión, donde estos fármacos sí son eficaces, el dolor de la migraña es de moderado a intenso. El empleo de estos fármacos con esta indicación conlleva dos importantes consecuencias. En primer lugar, es causa demostrada de fracaso terapéutico y de ruptura de la relación médico-enfermo. En segundo lugar, estos fármacos presentan una elevada capacidad de inducir cefalea de rebote y, por ende, cefalea crónica diaria por abuso de analgésicos (migraña transformada o crónica), un cuadro de tratamiento complejo una vez desarrollado. Este riesgo es especialmente alto en caso de que se utilicen analgésicos compuestos, tan populares en nuestro

medio, y sobre todo para el caso de los opiáceos. Los analgésicos compuestos y los opiáceos no deberían recomendarse a los pacientes migrañosos. Los analgésicos simples, tipo paracetamol, solo deberían usarse en la edad infantil.

AINE

A diferencia de los analgésicos, los AINE sí ocupan un importante papel en el tratamiento sintomático de la migraña. Los AINE están indicados en el tratamiento de las crisis de migraña que pudiéramos calificar como leves a moderadas. Es recomendable utilizarlos con un fármaco antiemético-procinético y de forma precoz, ya que los AINE son ineficaces en el acmé del dolor. Una ventaja de los AINE en la práctica es que pueden combinarse, para la misma crisis, tanto con ergóticos como con triptanes, por lo que el paciente que ha iniciado el tratamiento de una crisis con AINE puede añadir un tratamiento específico si a las 2 horas no ha aparecido alivio. No todos los AINE son útiles en el tratamiento sintomático de la migraña. Los AINE con eficacia bien demostrada y disponibles en nuestro medio son el ácido acetilsalicílico, el naproxeno sódico, el ibuprofeno, el diclofenaco (nivel de evidencia I, grado de recomendación A) y el dexketoprofeno trometamol (nivel de evidencia II, grado de recomendación B). Sus frecuentes efectos secundarios digestivos constituyen el factor limitante más importante para el uso de estos fármacos en el tratamiento de la migraña; de hecho, hasta un 20 % de los pacientes pueden mostrar dispepsia con su consumo, aunque el efecto digestivo más grave son las úlceras con hemorragias y perforaciones.

El consumo crónico, especialmente en pacientes de edad avanzada, puede empeorar la hipertensión arterial, aumentar el riesgo cardiovascular e inducir retención hídrica y nefropatía (nefritis intersticial y afectación glomerular). Los pacientes con crisis leves-moderadas y falta de respuesta o intolerancia a los AINE deben recibir triptanes (nivel de evidencia II-III, grado de recomendación C).

Triptanes

Los triptanes son medicamentos específicos, generalmente muy seguros y bien tolerados, con eficacia demostrada en el tratamiento sintomático de las crisis de migraña (nivel de evidencia I, grado de recomendación A). Hoy en día son el tratamiento de elección para las crisis de migraña de intensidad moderada-grave (nivel de evidencia III-IV, grado de recomendación C). Los triptanes son vasoconstrictores, de modo que están contraindicados en pacientes con hipertensión no controlada, enfermedad coronaria y cerebrovascular y enfermedad vascular periférica, pero han demostrado ser muy seguros en pacientes sin enfermedad vascular. Los efectos secundarios más comunes son náuseas y sensación de ardor o de presión en la cabeza, el cuello o el pecho, síntoma este último que puede ser desconcertante para el paciente. Los efectos adversos cardiovasculares graves son raros y ocurren en menos de un uno por millón de tratamientos.

Estos fármacos son los primeros que podrían considerarse como realmente selectivos para el tratamiento sintomático global de las crisis de migraña y han sido desarrollados en los últimos años a raíz del mejor

conocimiento de la fisiopatología íntima del dolor migrañoso. A diferencia de los ergóticos, son agonistas selectivos de los receptores 5-HT1B/1D, responsables del control del dolor migrañoso en el sistema trigémino-vascular. Todos pertenecen al mismo grupo farmacológico, de ahí que su nivel de eficacia y su perfil de efectos adversos no sean, en general, espectacularmente distintos. Su farmacodinámica y, sobre todo, su farmacocinética distan de ser homogéneas. Esto hace que en la práctica clínica sí existan diferencias en la eficacia y en la tolerabilidad de estos compuestos. Aunque no conocemos el perfil del paciente ideal para cada triptán, es frecuente que un paciente no responda o no tolere alguno de ellos y sí responda o tolere perfectamente otro.

Sumatriptán.

Entre sus ventajas destaca que fue el primer triptán comercializado y por tanto es el más experimentado. Puede administrarse por vía subcutánea (6 mg), nasal (20 mg) y oral (50 mg). La formulación subcutánea de sumatriptán es, sin duda, el fármaco antimigrañoso más rápido y potente (respuesta antes de 2 horas en más del 80% de las crisis), si bien la posibilidad de efectos secundarios es mayor que con el resto de las vías. La vía nasal está indicada en aquellos enfermos con náuseas y vómitos que hagan impracticable la vía oral. El inconveniente de esta formulación de sumatriptán es su sabor desagradable. En cuanto a las tabletas, en nuestro país solo existe comercializada la dosis de 50 mg. Hay que recordar que el 20-30 % de los pacientes necesitan 100 mg para atajar una crisis de migraña. Los efectos adversos de sumatriptán son de corte similar a los del resto de los triptanes.

Aparecen en este caso en aproximadamente el 20-30 % de los pacientes y son mayoritariamente leves y transitorios, en forma de calor facial, presión cervical, mareo, náuseas o astenia. Aunque un 3 % de los pacientes que usan sumatriptán oral (u otros triptanes) aprecian síntomas torácicos, no parece que en una mayoría sean debidos a isquemia coronaria, al menos en los pacientes sin enfermedad cardiovascular subyacente.

Naratriptán.

Este fármaco tiene una elevada biodisponibilidad oral (60 %) y una vida media 3 veces más larga (6 h) que la de sumatriptán. Sin embargo, su tmáx (3 h) es incluso más larga que la de sumatriptán. Este perfil básico hace que naratriptán sea un fármaco muy bien tolerado y con bajo nivel de recurrencias. Sin embargo, su inicio de acción es lento y su eficacia la más baja dentro de los triptanes y, por tanto, ha de quedar reservado para aquellos pacientes con crisis de migraña leves a moderadas, con alto grado de recurrencias e intolerancia a otros triptanes.

Zolmitriptán.

Este agonista ofrece interesantes características farmacocinéticas en comparación con sumatriptán, como son una mayor biodisponibilidad oral (45 %), una mayor vida media (3 h) y una mayor capacidad de paso de la barrera hematoencefálica. La dosis recomendada es de 2,5 mg, aunque un 20-30 % de los pacientes precisan tomar 5 mg para conseguir un beneficio óptimo. Sus perfiles de eficacia y tolerabilidad son similares a los de sumatriptán. Sin embargo, la práctica clínica ha puesto de manifiesto que

hay pacientes que no responden a sumatriptán pero sí lo hacen a zolmitriptán, y viceversa.

Rizatriptán.

Este fármaco tiene una vida media (3 h) y una biodisponibilidad oral (40 %) mejoradas frente a sumatriptán y comparables a las de zolmitriptán. Rizatriptán es el único triptán comercializado que ha demostrado unos niveles de eficacia a las 2 horas de su administración significativamente superiores a los de sumatriptán, naratriptán y, en menor medida, zolmitriptán, manteniendo un perfil de efectos adversos totalmente comparable. La mayor eficacia a las 2 horas de la dosis recomendada de rizatriptán, 10 mg, se debe seguramente a su breve tmáx (1 h), la más corta dentro de los triptanes. Un aspecto relevante es que la tmáx de este fármaco se mantiene dentro de la crisis de migraña, lo cual solo parece ocurrir para rizatriptán. Su tasa de recurrencia, 35-40 %, es similar a la de sumatriptán y zolmitriptán y un 10 % superior a la de naratriptán y almotriptán. Rizatriptán es la opción en el tratamiento sintomático de la migraña si buscamos combinar una alta eficacia y rapidez.

Almotriptán.

Es el último triptán desarrollado. Tiene la mejor biodisponibilidad (70 %) de este grupo farmacológico, una vida media relativamente larga (3-4 h) y una tmáx algo elevada (2,5 h), si bien el 75 % de la dosis administrada se absorbe dentro de la primera hora. La dosis recomendada de almotriptán, 12,5 mg, mantiene el nivel de eficacia de sumatriptán y ofrece, como ventajas

potenciales, un bajo nivel de recurrencia y una excelente tolerabilidad, similar a la del placebo.

En los pacientes con falta de respuesta (hecho relativamente infrecuente), intolerancia o contraindicaciones al sumatriptán subcutáneo, podemos utilizar AINE parenterales con/sin metoclopramida vía intravenosa (i.v.). Los esteroides El tratamiento con triptanes orales no proporciona alivio de la cefalea en aproximadamente un tercio de los pacientes. Dado que la respuesta a una sola dosis de triptán no es predecible en el paciente individual, puede ser útil probar una gama de diferentes triptanes en cada caso, con el fin de seleccionar el "triptán ideal" en términos de eficacia y tolerabilidad para ese paciente. Las evidencias en los ensayos clínicos indican que los pacientes con una pobre respuesta a un triptán pueden beneficiarse en sucesivos tratamientos con un triptán diferente. La recurrencia del dolor dentro de las 24 horas tras el éxito del tratamiento inicial se produce en aproximadamente un tercio de las crisis tratadas con triptanes. En caso de recurrencia de la cefalea, se puede tomar una segunda dosis de triptán.

Si la primera terapia de elección con un triptán resulta ineficaz a pesar de haberlo tomado al inicio del ataque (es decir, tan pronto como se inicia el dolor), se debe considerar el aumento de la dosis, otra forma galénica o probar con otro triptán. Si la recurrencia de la cefalea es un problema, entonces se puede considerar el uso de naratriptán o frovatriptán, que tienen vidas medias más prolongadas que los otros triptanes, o el uso de una combinación de un triptán y un AINE de acción prolongada como el naproxeno.

Ergóticos

Probablemente por su bajo coste, los ergóticos son los medicamentos sintomáticos específicos más utilizados en nuestro país. Es importante recordar que todas las presentaciones de ergóticos disponibles en España son en realidad combinaciones de ergotamina o dihidroergotamina con cafeína, otros analgésicos y barbitúricos. Los ergóticos comparten con los triptanes su acción agonista sobre los receptores 5-HT1B/D, responsables del control del dolor migrañoso. Sin embargo, son fármacos farmacodinámicamente «sucios», ya que interactúan con otros muchos receptores (5-HT1A, 5-HT2, 5-HT5; 5-HT7, alfaadrenérgicos, D2), lo que explica su variado perfil de efectos adversos.

El empleo crónico de ergotamina se asocia a efectos adversos específicos. Entre estos destaca sin duda la capacidad de la ergotamina (y de la cafeína que va unida en las formulaciones de nuestro país) para inducir cefalea de rebote y desencadenar la temida cefalea crónica diaria por abuso de ergóticos. Este cuadro no es ni mucho menos anecdótico: casi el 10% de las consultas por cefalea a un neurólogo en nuestro medio son debidas a este motivo. Además, la utilización crónica de ergotamina puede provocar claudicación intermitente y acrocianosis de los miembros inferiores, náuseas constantes, úlceras rectales y trastornos fibróticos del tipo de la fibrosis peritoneal, miocárdica o pleural. La eficacia de la ergotamina es intermedia entre la de los AINE y la de los triptanes. Un grave inconveniente, que influye sin duda decisivamente en su limitado nivel de eficacia, es su baja biodisponibilidad (un 1% por vía oral y un máximo de un 3% por vía rectal).

Teniendo en cuenta la superior eficacia y el perfil más limpio de los triptanes, un consenso de expertos llegó a la conclusión de que los ergóticos no están indicados en pacientes con migraña de reciente aparición, en los que son siempre preferibles los triptanes (nivel de evidencia III-IV, grado de recomendación C). Los ergóticos pueden mantenerse en aquellos pacientes que los lleven utilizando largo tiempo con respuesta satisfactoria, no presenten contraindicaciones para su uso y tengan una baja frecuencia de las crisis (no más de una a la semana). Otra posible indicación de los ergóticos serían algunos pacientes con crisis de larga duración y elevada tasa de recurrencia del dolor, ya que su efecto es prolongado, si bien los triptanes son de elección en este tipo de crisis por su superior eficacia (nivel de evidencia I, grado de recomendación A).

Tratamiento de la crisis de migraña en Urgencias y tratamiento del estado migrañoso

El paciente que acude a Urgencias para el tratamiento de una crisis de migraña suele hacerlo cuando esta crisis ha resultado refractaria a su tratamiento habitual, generalmente por vía oral sin éxito. En ocasiones, esa crisis es debilitante, se prolonga más de 72 horas y se acompaña de náuseas y vómitos, denominándose estado migrañoso.

En primer lugar se debe recabar la historia clínica del paciente, confirmar el diagnóstico, descartar signos de alarma y, si es preciso, excluir otros procesos. Deben evaluarse las comorbilidades que pueden determinar la selección del fármaco (evitar triptanes en caso de patología vascular, hipertensión arterial no controlada o migraña hemipléjica o basilar; evitar

AINE si existe historia de sangrado gastrointestinal reciente), así como evaluar la situación clínica y las constantes (si existe hipotensión, iniciar bolos de fluidos intravenosos antes de considerar neurolépticos o metamizol, que podrían empeorarla). Se revisará la historia de respuesta a tratamientos administrados en otras ocasiones, así como qué tratamientos ya ha tomado el paciente en la crisis que lo ha llevado a Urgencias para evitar repetirlos, y se tendrá cuidado en evitar combinaciones contraindicadas, como triptanes con ergóticos.

El tratamiento debe iniciarse precozmente y debe incluir siempre una adecuada reposición de fluidos. La administración de fluidos intravenosos es una necesidad obvia en pacientes que han vomitado previamente, especialmente si presentan vómitos de repetición, indicación extensible a todos los pacientes con estado migrañoso (nivel de evidencia IV, grado de recomendación GECSEN).

Existe evidencia consistente de la eficacia de sumatriptán vía subcutánea en el tratamiento de la crisis de migraña. Se recomienda el uso de sumatriptán 6 mg subcutáneo en los pacientes sin contraindicaciones para su uso que no han tomado triptanes ni ergóticos en las últimas 24 horas (nivel de evidencia I, grado de reco- mendación A). La dihidroergotamina vía i.v. o intranasal puede utilizarse también en las crisis graves, pero se recuerda que no está disponible en nuestro país.

Los AINE parenterales son una opción recomendable y relativamente segura, aunque la evidencia de su eficacia es solo moderada. Disponemos de ketorolaco trometamol 60 mg vía intramuscular (i.m.) y 30 mg vía i.v. (nivel de evidencia II), diclofenaco 75 mg vía i.m. (nivel de evidencia II-III, grado de

recomendación C), dexketoprofeno trometamol 50 mg vía i.v. (nivel de evidencia II, grado de recomendación B) y acetilsalicilato de lisina o AAS 1-1,8 g vía i.v.(nivel de evidencia I-II, grado de recomendación A). Entre los anteriores, quizás el menos recomendable por su peor perfil de seguridad es ketorolaco, cuya formulación de 60 mg se ha retirado del mercado en algunos países por su asociación con fallo renal agudo, y cuyo uso se recomienda que no supere los 2 días por su alto riesgo de toxicidad gastrointestinal grave (ulcus, perforaciones o hemorragias, en ocasiones mortales, en particular en ancianos) en comparación con dosis equivalentes de otros AINE.

Los antagonistas de los receptores de la dopamina muestran diferentes efectos potencialmente útiles: antiemético, alivio del dolor y sedante por su efecto antihistamínico y anticolinérgico. En nuestro medio destacan la metoclopramida 10-20 mg vía i.v. (nivel de evidencia II, grado de recomendación B) y la clorpromazina 10-12,5 mg vía i.v. y 25-50 mg vía i.m. (nivel de evidencia II, grado de recomen- dación B). Entre los efectos adversos de los antagonistas de los receptores de la dopamina, con metoclopramida son más frecuentes las reacciones distónicas agudas y la acatisia, mientras que con clorpromazina son más frecuentes la hipotensión y la prolongación del intervalo QT, por lo que se recomienda un bolo i.v. de fluidos previo, así como la práctica de un electrocardiograma antes de su administración.

Los estudios no han mostrado evidencia suficiente de la eficacia de los corticoides en el tratamiento agudo de la migraña, pero dosis únicas de dexametasona por vía parenteral (4-24 mg; media 10 mg) reducen el riesgo de recurrencia de la cefalea, por lo que pueden tener un papel en el tratamiento en Urgencias de las crisis de migraña resistentes, graves o

prolongadas. Por otra parte, en el tratamiento del estado migrañoso se utilizan pautas cortas de dosis altas de corticoides v.o. (8 mg de dexametasona o 50-60 mg de prednisona), con reducción rápida de la dosis en unos días, que pueden considerarse en las crisis refractarias sin respuesta al tratamiento agudo. La dosis recomendada para el tratamiento de la migraña es de 100 mg/día aunque algunos pacientes pueden beneficiarse de una dosis de 50 mg/día.

El valproato vía i.v. a dosis de 400-1.000 mg se ha evaluado en estudios abiertos y comparativos con otros fármacos, pero no frente a placebo, por lo que su uso debe reservarse para casos refractarios (nivel de evidencia IV, grado de recomendación GECSEN). En las crisis refractarias, el bloqueo anestésico del nervio occipital puede ser una alternativa (nivel de evidencia IV, grado de recomendación GECSEN). El oxígeno normobárico a alto flujo, habitualmente utilizado en el tratamiento de las crisis de cefalea en racimos, no ha demostrado su eficacia en el tratamiento de las crisis de migraña (nivel de evidencia II).

5.2. Tratamiento preventivo

Se calcula que al menos un 25 % de los pacientes que consultan por migraña necesitan tratamiento preventivo. El objetivo fundamental de la prevención consiste en reducir la frecuencia de las crisis y hacer que estas sean más leves y, por tanto, más sencillas de manejar. El tratamiento preventivo, correctamente planteado, mejora en la práctica clínica claramente al menos a la mitad de los pacientes migrañosos con elevada frecuencia de crisis. Como veremos, no es una tarea fácil, ya que cada tipo de paciente migrañoso se beneficiará específicamente de algunos fármacos y no de otros, y el escalado, las dosis y el mantenimiento del tratamiento preventivo requieren tiempo, interés, conocimiento y experiencia. La indicación del tratamiento preventivo ha de ser individualizada. El tratamiento preventivo de la migraña ha de mantenerse durante un plazo recomendable de 6 meses, con un mínimo de 3. El periodo máximo de tratamiento es individual y depende de la severidad de la migraña en un paciente dado, del grado de eficacia alcanzado y de su tolerabilidad. En general, tras 6-12 meses de tratamiento debemos intentar la retirada del fármaco, preferiblemente de forma lenta en el transcurso de 1 mes. En caso de recidiva de los dolores, reintroduciremos la medicación preventiva por otro periodo mínimo de 6 meses. El tratamiento preventivo no es una indicación que haya que plantearse de forma inmediata. Por tanto, no debe indicarse nunca en situaciones en las que no dispongamos de un tiempo mínimo (p. ej., un paciente que acude a urgencias en una guardia) para explicar al paciente los objetivos del tratamiento y algunas recomendaciones generales necesarias.

En cuanto a los objetivos generales del tratamiento hemos de dejar claro al paciente que el objetivo realista del abordaje preventivo es reducir significativamente en frecuencia e intensidad las crisis de migraña, pero no su desaparición.

Una de las causas de fracaso del tratamiento preventivo de la migraña son las expectativas demasiado optimistas: no es infrecuente que el paciente abandone el tratamiento tras sufrir su primera crisis durante este. Es importante explicar al paciente que la migraña es una enfermedad recurrente y episódica para la que no existe curación, pero que en general puede ser controlada para permitir una aceptable calidad de vida y clarificar las diferencias entre el tratamiento de la crisis aguda y el tratamiento preventivo. El tratamiento preventivo ha de ser introducido de forma progresiva para minimizar los efectos adversos. Hemos de avisar al paciente de que suele tardar 1-1,5 meses en comenzar a ser eficaz, por lo que, y esto es muy importante, debemos retirar un tratamiento preventivo por ausencia de eficacia antes de 1,5 meses de su inicio.

Como normal general y de inicio, el tratamiento preventivo ha de ser empleado en monoterapia aunque, como veremos más adelante, actualmente se aboga, en determinados casos, por la combinación de fármacos con diferentes mecanismos de acción (para conseguir un efecto sinérgico) en pacientes refractarios a la monoterapia. La elección del fármaco preventivo antimigrañoso debe realizarse valorando el nivel de eficacia y los diferentes efectos adversos, con el objeto de adaptar el perfil del fármaco al del paciente. Los posibles efectos secundarios de un fármaco, así como la

existencia de otras patologías asociadas a la migraña, nos servirán también como ayuda en la elección de un fármaco en particular.

Este tratamiento está indicado en pacientes con más de 3 crisis al mes, sobre todo si tienen mala respuesta al tratamiento sintomático ya comentado. El tratamiento preventivo ideal no existe. Los fármacos preventivos consiguen en general reducir la frecuencia e intensidad de las crisis en aproximadamente la mitad y pueden inducir efectos adversos, fundamentalmente aumento de peso y sedación, a veces molestos en una población compuesta mayoritariamente por mujeres jóvenes.

Revisaremos ahora las principales opciones de tratamiento preventivo de la migraña.

Beta-Bloqueantes

Son los fármacos de elección si no hay contraindicaciones (asma, diabetes, depresión). Dentro de ellos los mejores son propranolol (20-40 mg/8 h) y nadolol (40-80 mg/24 h). Están indicados de forma continuada en pacientes migrañosos e hipertensos. Los efectos secundarios de los bloqueadores beta incluyen intolerancia al ejercicio, hipotensión y broncospasmo.

Antagonistas del calcio. La flunaricina (2,5-5 mg/24 h en una única toma nocturna) es el fármaco de elección de este grupo terapéutico. Sus efectos adversos incluyen aumento de peso, somnolencia, depresión y, muy raramente, parkinsonismo.

Amitriptilina

Es de especial utilidad en aquellos pacientes que combinen cefalea tensional y migraña o abuso de medicación sintomática. La dosis recomendada es de 20-50 mg en una toma nocturna. Como efectos secundarios puede inducir aumento de peso, estreñimiento, palpitaciones y somnolencia, estando contraindicada en pacientes con glaucoma o adenoma de próstata.

Ácido valproico

Este fármaco ha demostrado recientemente en estudios controlados bien diseñados su utilidad en la profilaxis de la migraña. Las dosis necesarias, 400-1.000 mg/día, son inferiores a las utilizadas en la epilepsia, lo que mejora su tolerabilidad. Precisa seguimiento analítico por posible daño hepático y hay que recordar que puede condicionar náuseas, sobrepeso, temblor postural en manos y alopecia. Está indicado en pacientes resistentes a los tratamientos preventivos ya comentados, siendo de elección en aquellos con crisis frecuentes de migraña con aura.

Topiramato

En comparación con placebo, el topiramato redujo la frecuencia de las migrañas en aproximadamente 1,2 por mes. Los pacientes también presentaron alrededor del doble de probabilidades de reducir el número de migrañas en un 50% o más con topiramato en comparación con placebo .Los efectos secundarios asociados con el topiramato fueron comunes aunque generalmente leves; sin embargo, el topiramato puede causar

defectos congénitos y por lo tanto, debe utilizarse con cuidado en mujeres en edad fértil. Se necesita investigación adicional que compare topiramato con otros fármacos activos utilizados para la prevención de los ataques de migraña.

En un paciente migrañoso estándar el tratamiento preventivo recomendable de inicio serían los beta bloqueantes o bien la flunarizina. El ácido valproico deberíamos reservarlo para aquellos pacientes que no hayan respondido a estas medicaciones o para aquellos pacientes con migraña con aura. La amitriptilina, sola o asociada a beta bloqueantes, está indicada si hay mezcla de migraña y cefalea de tensión. Por último, los AINE (naproxeno sódico 250 a 550 mg/8 h) son útiles en tandas cortas, de varios días, por ejemplo.

5.3. Tratamiento crónico

La toxina botulínica está indicada para migraña crónica tras la publicación de los estudios PREEMPT. En España, se aprobó en enero de 2012 como tratamiento preventivo de la migraña crónica "en pacientes que no han respondido adecuadamente o son intolerantes a los medicamentos profilácticos de la migraña". Se propone comenzar el tratamiento con toxina botulínica en pacientes con falta de respuesta a un b-bloqueante y topiramato u otro neuromodulador, en quienes no toleran dichos fármacos o los tienen contraindicados.

El tratamiento de administración compleja, con 31-39 puntos de inyección en cabeza y cuello, indicado para el alivio de los síntomas en los pacientes adultos que cumplen los criterios de migraña crónica, en los pacientes que no han respondido adecuadamente o que son intolerantes a los medicamentos preventivos de la migraña.

Es necesario esperar hasta el tercer ciclo para definir como respondedor o no al paciente.

MIGRAÑA REFRACTARIA

La eficacia de los tratamientos disponibles para la migraña crónica es limitada y se estima que aproximadamente un 40 % de los pacientes con migraña crónica abandona el tratamiento preventivo por ineficacia o efectos adversos. Existe un grupo de pacientes con migraña crónica que no responden adecuadamente a ninguno de los tratamientos preventivos disponibles y que por este motivo reciben la denominación de refractarios. Los pacientes con migraña refractaria pueden llegar a constituir el 5,1 % de los pacientes nuevos tratados en una unidad de cefaleas, y son los que sufren un mayor grado de discapacidad.

Sin embargo, aunque en la práctica clínica se utiliza el término migraña refractaria, no existen unos criterios para definir esta entidad en la última edición de la Clasificación Internacional de las Cefaleas. En el año 2006 se realizó la primera propuesta para definir la migraña refractaria o intratable, y posteriormente los criterios diagnósticos se han ido mejorando y actualizando por la asociaciones americana y europea de cefalea.

La necesidad de disponer de unos criterios de migraña refractaria surgió inicialmente para identificar los pacientes que podrían ser candidatos a terapias innovadoras y de elevado coste como las técnicas de neuroestimulación, pero además permitirán definir mejor esta entidad y facilitar el acceso de estos pacientes a centros terciarios de cefaleas. Considerando que los pacientes con migraña refractaria son los que sufren mayor discapacidad y comorbilidad dentro del grupo de migraña crónica, es recomendable que estos enfermos sean atendidos por un equipo multidisciplinar integrado en una unidad de cefaleas.

En las diferentes propuestas de migraña refractaria publicadas se consideran una serie de premisas:

- Deben cumplirse los criterios de migraña crónica en ausencia de abuso de medicación.
- El paciente no habrá respondido al tratamiento con fármacos preventivos de diferentes clases, con dosis apropiadas y durante un tiempo razonable salvo efectos adversos.
- Será necesario tratar de forma adecuada las comorbilidades (sobre todo psiquiátricas) por un equipo multidisciplinar.

NUEVAS DIANAS TERAPEUTICAS

Tradicionalmente la migraña se consideraba una enfermedad neurovascular causada por una disfunción cerebral debida a la constricción y a la dilatación repentina de los vasos sanguíneos del cerebro. Sin embargo, en estudios recientes se ha observado que existe un mecanismo primario neuronal y que la migraña desencadena cambios estructurales y funcionales en el cerebro.

Se ha sugerido que el origen de las crisis de migraña podría ser debido a la depresión cortical programada y/o a la activación de núcleos tronco-encefálicos. Los terminales del nervio trigémino liberan a la sangre neuropéptidos, entre los que se incluyen el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP, por sus siglas en inglés) y la sustancia P, que actúan como vasodilatadores de los vasos craneales, produciendo inflamación neurogénica y provocando los síntomas de la migraña y la sensibilización de las neuronas del nociceptor trigeminal.

Como ya se ha comentado anteriormente, las concentraciones de CGRP se elevan de forma persistente en pacientes con migraña crónica. La infusión de CGRP desencadena la migraña retardada en individuos susceptibles, y varios antagonistas de CGRP de moléculas pequeñas han mostrado eficacia como terapias para la migraña aguda.

Por este motivo, se ha sugerido que bloquear la interacción de CGRP con su receptor permitiría interferir en la señalización central y periférica de CGRP en el sistema trigémino-vascular, lo que en la práctica clínica podría significar reducir las crisis de migraña.

La eficacia reportada de los anticuerpos dirigidos al CGRP o a sus receptores es importante para la comprensión de la fisiopatología de la migraña. Primero, debido a que es poco probable que el CGRP cruce la barrera hematoencefálica en concentraciones sustanciales, la focalización del CGRP fuera del cerebro podría prevenir la migraña. Aunque los anticuerpos pueden dirigirse al CGRP o a sus receptores en regiones cerebrales que podrían estar fuera de la barrera hematoencefálica, como la eminencia media, el área postrema y la glándula pineal, su acción terapéutica podría ser totalmente periférica (incluido el ganglio trigémino, que está fuera de la barrera hematoencefálica).

Recientemente se han comercializado en España dos fármacos inhibidores del péptido CGRP.

El primero de ellos ERENUMAB es un anticuerpo monoclonal IgG2 (inmunoglobulina tipo G2) completamente humano que actúa uniéndose al receptor del CGRP, impidiendo que el ligando pueda unirse y bloqueando su actividad.

En particular, erenumab se une a las subunidades RAMP1 (proteína modificadora de la actividad del receptor 1) y RCP (proteína componente del receptor) del receptor del CGRP, impidiendo que el ligando pueda unirse al receptor y bloqueando su actividad.

La dosis recomendada es de 70 mg vía SC de erenumab cada 4 semanas, aunque algunos pacientes pueden beneficiarse de una dosis de 140 mg cada 4 semanas.

Ha sido autorizado para la profilaxis de la migraña en adultos con al menos 4 días de migraña al mes basado en dos estudios principales, en migraña crónica y en migraña episódica, donde se observaron reducciones de 2-3 días y de 1-2 días en el cambio en días de migraña mensuales (variable primaria de ambos estudios) frente a placebo en pacientes que presentaban de media 18 y 8 días de migraña al mes, respectivamente. El beneficio en términos de respuesta (reducción del 50 % al menos de los días de migraña mensuales, que fue una variable secundaria), se produce en uno de 4-6 pacientes en migraña episódica y uno de cada 6 en migraña crónica, si se compara con placebo.

El estudio LIBERTY, que estudió la dosis de 140 mg de erenumab, incluyó una población con migraña episódica más pretratada que la de los estudios pivotales, con 2 a 4 tratamientos profilácticos previos. Este estudio también mostró beneficio en términos de respuesta para erenumab (aunque de menor magnitud respecto a los estudios pivotales), con un 30 % de pacientes que redujeron al menos el 50 % los días de migraña al mes, frente a un 14 % en los pacientes que recibieron placebo.

Los ensayos clínicos han demostrado que la mayoría de pacientes que respondieron al tratamiento mostraron un beneficio clínico en un plazo de 3 meses. En los pacientes que no han mostrado ninguna respuesta tras 3 meses de tratamiento, se debería considerar la subida de dosis o interrupción del tratamiento. A partir de entonces se recomienda evaluar regularmente la necesidad de continuar con el tratamiento.

Erenumab es un fármaco bien tolerado en general, con eventos adversos leves y tolerables (nasofaringitis, infección respiratoria superior,

dolor en el punto de administración, etc.) no demasiado diferente de los del placebo. Con respecto a otros fármacos usados como preventivos en la migraña (OBT-A, topiramato, amitriptilina, propranolol), la comparación indirecta del ICER no mostró diferencias en los abandonos por cualquier causa o por efectos adversos entre erenumab y los fármacos de comparación.

Entre un 4,2 % y un 8 % de pacientes tratados con erenumab han presentado anticuerpos contra el fármaco (69 casos en la fase de investigación clínica), aunque únicamente en 2 fueron neutralizantes.

Se carece de datos para conocer la seguridad de erenumab en poblaciones especiales (ancianos, embarazadas, niños, madres lactantes).

Se carece de datos comparativos con otras alternativas en profilaxis, como topiramato, toxina botulínica, betabloqueantes, flunarizina o amitriptilina. La limitada evidencia disponible no permite considerar la superioridad de una u otra opción en profilaxis de la migraña. Ante la ausencia de comparaciones directas y de beneficio añadido respecto a las alternativas de tratamiento, el uso de erenumab podría considerarse en pacientes en los que no exista mejoría o que presenten intolerancia a las otras opciones de profilaxis antimigrañosa, considerando la dosis de inicio habitual de 70 mg y reservando la dosis de 140 mg para pacientes que no presenten mejoría con la dosis de 70 mg.

El segundo medicamento autorizado en España para la profilaxis de la migraña de al menos 4 días al mes es el GALCANEZUMAB.

Galcanezumab es un anticuerpo monoclonal humanizado (IgG4) que se une al CGRP. El receptor del CGRP está localizado en lugares que son

relevantes en la fisiopatología de la migraña, tales como el ganglio del trigémino. El CGRP es un neuropéptido que además de modular señales nociceptivas es un vasodilatador que se asocia a la migraña.

El galcanezumab se une al CGRP e inhibe su función. La inhibición de los efectos del CGRP podría teóricamente atenuar la vasodilatación compensatoria en situaciones de isquemia.

La dosis recomendada es de 120 mg de galcanezumab inyectado (vía subcutánea) una vez al mes, tras una dosis de carga inicial de 240 mg.

Galcanezumab ha sido autorizado para la profilaxis de la migraña en adultos con al menos 4 días de migraña al mes basado en tres estudios principales, uno en migraña crónica y dos en migraña episódica, llevados a cabo en pacientes con migraña moderada a grave, donde se observaron reducciones de 2 días en los días de migraña mensuales (variable primaria de los estudios para ambas formas) frente a placebo en pacientes que presentaban de media 19 y 9 días de migraña crónica y episódica al mes, respectivamente. El beneficio en términos de porcentaje de respuesta (reducción del 50 % al menos de los días de migraña mensuales, que fue una variable secundaria), se produce en uno de cada 4-5 pacientes en migraña episódica y en uno de cada 8 en migraña crónica (NNT), si se compara con placebo.

Como con el erenumab, se debe evaluar el beneficio terapéutico en un plazo de 3 meses y posteriormente se recomienda evaluar regularmente la necesidad de continuar con el tratamiento.

El perfil de seguridad se caracteriza por reacciones en el lugar de la inyección, estreñimiento, vértigo y reacciones de hipersensibilidad. En general

es un fármaco bien tolerado, si bien existe incertidumbre en pacientes con ciertas enfermedades cardiovasculares graves, lo cual debe tenerse en cuenta antes de plantear el tratamiento con galcanezumab, debido a su mecanismo de acción inhibidor de la acción vasodilatadora del CGRP. Se desconoce el perfil de seguridad a largo plazo.

Se carece de datos comparativos directos con otras alternativas en profilaxis, como topiramato, toxina botulínica, betabloqueantes, flunarizina o amitriptilina. La limitada evidencia disponible no permite considerar la superioridad de una u otra opción en profilaxis de la migraña.

Al cierre de este capítulo está pendiente la comercialización en España de un tercer anticuerpo monoclonal IgG2Δa/kappa humanizado derivado de un precursor murino. FREMANEZUMAB se une selectivamente al ligando péptido relacionado con el CGRP y bloquea la unión de las dos isoformas del CGRP (α-CGRP y β-CGRP) al receptor del CGRP. Aunque se desconoce el mecanismo de acción exacto por el que fremanezumab previene las crisis migrañosas, se cree que la prevención de la migraña se consigue gracias a su efecto modulador del sistema trigeminal.

El tratamiento estará indicado en pacientes con al menos cuatro días de migraña al mes al inicio del tratamiento.

Se va a disponer de dos opciones de pauta posológica: 225 mg una vez al mes (pauta posológica mensual), o 675 mg cada tres meses (pauta posológica trimestral).

Al cambiar de pauta posológica, la primera dosis de la nueva pauta debe administrarse en la siguiente fecha de administración prevista de la pauta anterior.

La eficacia de fremanezumab se evaluó en dos estudios de fase III, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo de 12 semanas de duración en pacientes adultos con migraña episódica (estudio 1) y migraña crónica (estudio 2). La variable principal de la eficacia fue la variación media con respecto al inicio del estudio en el promedio de días con migraña al mes durante el periodo de tratamiento de 12 semanas. Tanto la pauta posológica mensual como la pauta posológica trimestral de fremanezumab demostraron una mejoría estadísticamente significativa y clínicamente importante con respecto al inicio del estudio en comparación con el placebo en las variables fundamentales. El efecto también se produjo ya desde el primer mes y se mantuvo durante el periodo de tratamiento. Respecto a los resultados a largo plazo se realizó un tercer estudio: para todos los pacientes con migraña episódica y crónica, la eficacia se mantuvo hasta 12 meses más en el estudio a largo plazo (estudio 3), en el que los pacientes recibieron 225 mg de fremanezumab una vez al mes o 675 mg cada tres meses. El 79 % de los pacientes completó el periodo de tratamiento de 12 meses del estudio 3. Combinando los datos de las dos pautas posológicas, se observó una reducción de 6,6 días con migraña al mes después de 15 meses en comparación con el valor inicial en los estudios 1 y 2. El 61 % de los pacientes que completaron el estudio 3 alcanzó una respuesta del 50 % en el último mes del estudio. No se observaron signos relacionados con la seguridad durante el periodo de tratamiento combinado de 15 meses.

El beneficio terapéutico debe evaluarse en un plazo de tres meses desde el inicio del tratamiento. La eventual decisión de continuar con el tratamiento se debe tomar de forma individualizada en cada paciente. Se

recomienda evaluar la necesidad de continuar con el tratamiento de forma periódica a partir de entonces.

Las reacciones adversas medicamentosas notificadas de forma frecuente fueron reacciones locales en el lugar de inyección (induración [17 %], eritema [16 %] y prurito [2 %]). Respecto a la inmunogenicidad, en los estudios controlados con placebo, el 0,4 % de los pacientes (6 de 1.701) tratados con fremanezumab desarrollaron anticuerpos anti-fármaco (AAF).

Como los dos fármacos anteriormente descritos, se carece de datos comparativos directos con otras alternativas en profilaxis, como topiramato, toxina botulínica, betabloqueantes, flunarizina o amitriptilina. La limitada evidencia disponible no permite considerar la superioridad de una u otra opción en profilaxis de la migraña.

Ante la ausencia de comparaciones directas y de beneficio añadido respecto a las alternativas de tratamiento, el uso de erenumab, galcanezumab y fremanezumab podría considerarse en pacientes en los que no exista mejoría o que presenten intolerancia a las otras opciones de profilaxis antimigrañosa, siendo en este escenario alternativas terapéuticas sin que exista un predominio de una frente a otra en la actualidad.

6. ABORDAJE MULTIDISCIPLINAR DE LA MIGRAÑA. PAPEL DEL FARMACÉTICO DE HOSPITAL.

6.1. Rol de los profesionales sanitarios en el abordaje de la migraña

El abordaje del tratamiento de la migraña debe ser multidisciplinar, donde cada una de las especialidades debe tener un rol específico. En el caso de neurología y medicina de familia es necesario:

- Diagnosticar la migraña, descartando otras patologías, por medio de pruebas diagnósticas adecuadas.
- Realizar un informe claro especificando el diagnóstico de la migraña, con el fin de evitar que el paciente vague por el sistema sanitario.
- Informar a la persona con migraña sobre las diferentes opciones de tratamiento farmacológico (preventivo o sintomático) y pautar un tratamiento personalizado con cada una.

Por otra parte, profesionales sanitarios como fisioterapeutas, nutricionistas y psicólogos destacan que el abordaje de la migraña desde estas disciplinas requiere formación y experiencia adicionales en esta patología y que sus principales funciones serían:

- Analizar los posibles factores precipitantes e intentar evitarlos, así como ofrecer recomendaciones sobre un estilo de vida saludable.
- Favorecer la integración de pautas de ejercicios en la rutina diaria que permitan al paciente mitigar sus molestias.

- Dotar a la persona con migraña de herramientas que le permitan abordarla en el día a día.

El rol del farmacéutico de hospital consistiría en, además de dispensar los fármacos:

- controlar e informar al paciente de las posibles interacciones entre los distintos fármacos que toma y con otros tratamientos alternativos a los que algunos pacientes recurren cuando el tratamiento farmacológico no funciona.
- Informarle de la falta de eficacia de estos tratamientos alternativos y de los riesgos que suponen.
- Evaluar junto con el médico la evolución del plan terapéutico.
- Corresponsabilizar al paciente, dotándolo de información completa sobre la enfermedad.
- Fomentar la adherencia al tratamiento especialmente difícil en estos pacientes.

La ineficacia de los fármacos disponibles para tratar la migraña obliga a los neurólogos a realizar frecuentes cambios en la medicación de los pacientes hasta encontrar el más efectivo para cada caso particular.

Como consecuencia de esta falta de eficacia, ocurre una alta de adherencia al tratamiento farmacológico, que consistiría, por un lado, en la automedicación basada en recomendaciones farmacológicas y no farmacológicas de personas que no son expertas en migraña (otros pacientes, profesionales no cualificados para el manejo de la migraña,...) y,

por otro, en el abandono total de la medicación. La persona con migraña que opta por la automedicación prueba diferentes fármacos hasta decidir cuál le reporta mayor beneficio, resignándose a alcanzar un alivio temporal del dolor.

Además de los resultados poco satisfactorios del tratamiento farmacológico, existen otras causas que fomentan la falta de adherencia en estos pacientes como:

- El padecimiento de episodios de migraña caracterizados por síntomas de elevada intensidad que impiden hacer un buen cumplimiento de la pauta terapéutica, llegando incluso a requerir la ayuda de un familiar.
- La aparición de efectos adversos que obliga a retirar el tratamiento.
- La identificación del momento oportuno para tomar la medicación analgésica prescrita es completa, especialmente por parte de los pacientes diagnosticados de migraña crónica, ya que éstos pueden tomar una cantidad limitada de fármacos por efectos secundarios o el riesgo de desarrollar una cefalea por abuso de analgésicos. Por eso, esperan a que el dolor aumente para decidir tomar la medicación, dando lugar al aumento de la intensidad y de la duración de la migraña.
- Falta de compromiso con el tratamiento de la migraña una vez que los síntomas desaparecen.

La elección del tratamiento farmacológico es particularmente compleja en el caso de las mujeres con migraña con aura que, adicionalmente,

padezcan otras complicaciones de salud como endometriosis, sangrado menstrual abundante o dismenorrea.

6.2. Necesidades detectadas para mejorar la eficacia, adherencia al tratamiento y calidad en vida de los pacientes

Debemos Impulsar programas educativos y formativos a las personas con migraña y a los profesionales sanitarios:

- Enseñar a los pacientes a reconocer la sintomatología de la migraña. Esta patología se caracteriza, además de por el dolor, por otra serie de síntomas (como falta de concentración, fotofobia -molestia frente a la luz-, sonofobia molestia frente al sonido-, mareos, ansiedad…) que el paciente no siempre sabe reconocer.
- Potenciar el interés de los profesionales sanitarios en la migraña, particularmente de neurólogos generalistas y médicos de familia, pero también de ginecólogos y otros profesionales, mediante una oferta de formación continuada sobre la patología.

Favorecer el autocontrol y autocuidado de la migraña:

- Promocionar el conocimiento y uso de un calendario de migraña (interactivo o en papel) que permita realizar un control diario de síntomas así como de webs científicas con información sobre migraña y otras herramientas similares.
- Crear un pacto terapéutico entre la persona con migraña y el profesional sanitario con el fin de aumentar la adherencia terapéutica, en cuyo marco se informe al paciente sobre las diferentes opciones de tratamiento farmacológico y no

farmacológico y sus posibles interacciones, así como de la importancia de cumplir la pauta terapéutica indicada.

Mejorar la preparación de la consulta por parte de profesionales sanitarios y pacientes:

Algunas estrategias ya implementadas en este sentido en otras patologías consisten en la proyección de vídeos en las salas de espera de los centros sanitarios con información relativa a la planificación de la consulta.

- Dotar al paciente de una hoja de ruta o cuestionario previo que sirva para orientar a la persona con migraña en la preparación de su primera visita y así estar preparado para responder a las preguntas sobre fármacos administrados, número de días mensuales que sufre migraña, etc.

Favorecer el abordaje multidisciplinar y coordinado de la migraña:

- Proporcionar a los médicos de familia herramientas que mejoren la derivación, diagnóstico y tratamiento de los pacientes con migraña. Informar a los médicos de familia de la importancia de registrar en la historia clínica toda la información relativa a la migraña y sus síntomas con el fin de que todos los profesionales tengan acceso a esa información y facilitar así el manejo de la enfermedad.
- Entre los profesionales sanitarios implicados en el abordaje de la migraña, que actualmente se encuentran incluidos en la cartera de servicios (neurólogos, médicos de familia, ginecólogos y

farmacéuticos) y los profesionales paramédicos (psicólogos, fisioterapeutas y nutricionistas), por medio del intercambio de informes relativos a la evolución de la persona con migraña.

- Entre hospitales de primer, segundo y tercer nivel.

Integrar otros perfiles sanitarios en el abordaje y manejo de la migraña, tales como:

- Profesionales de enfermería. Se espera que, en el futuro, la introducción de nuevos tratamientos favorezca la incorporación de esta figura en el abordaje de la migraña.
- Profesional de farmacia comunitaria como canal de entrada del paciente al sistema sanitario. La inclusión de este profesional aportaría información útil sobre el consumo de fármacos por parte de las personas con migraña.
- Recomendación por parte de los médicos de familia y neurólogos de los servicios de especialistas paramédicos tales como fisioterapeutas, nutricionistas y psicólogos, con el fin de ofrecer al paciente un abordaje integral de la migraña.

Implicar a diferentes agentes del entorno laboral (empleadores, representantes de medicina de empresa y compañeros de trabajo) en el manejo de la migraña en el entorno laboral dotándoles de información con la finalidad de:

- Comprender a la persona con migraña y adaptar el puesto de trabajo a sus necesidades (flexibilidad horaria, regulación de luces y ruidos, etc.).

Reducir el número de bajas laborales que se producen debido a esta enfermedad crónica. En ocasiones, se dan casos de abuso de medicación por parte de pacientes que tratan de evitar ausentarse del puesto de trabajo y que no pueden solicitar una adaptación de éste.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Torres-Ferrús M, Quintana M, Fernández-Morales J, Álvarez-Sabín J, Pozo-Rosich P. When does chronic migraine strike? A clinical comparison of migraine according to the headache days suffered per month. Cephalalgia. 2017; 37(2): 104-113.
2. Buonanotte CF, Buonanotte MC. Migraña. Neurología Argentina. 2013; 5(2): 94-100.
3. Cefaleas y migrañas. Boletín Terapéutico Andaluz. 2017; 32(3). 2003. OMC / Ministerio de Sanidad y Consumo. Atención Primaria de Calidad.
4. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018; 38(1): 1-211.
5. Guía de buena práctica clínica en migraña y otras cefaleas. V.V. A.A. Madrid. 2003. OMC / Ministerio de Sanidad y Consumo. Atención Primaria de Calidad.
6. Campoy JG, Oria CG, Recio MF, Aranda FG, Cobo CJ, Pérez JH. Guía rápida de cefaleas. Consenso entre Neurología (SAN) y Atención Primaria (SEMERGEN Andalucía). Criterios de derivación. Semergen-Medicina de Familia. 2012; 38(4): 241-244.
7. Mateos V. Migraña con y sin aura. En: Mateos V, editor. Migraña y otras cefaleas. Barcelona: Elsevier Masson, 2010; 63-82.
8. Waelkens J. Warning symptoms in migraine: characteristics and therapeutic implication. Cephalalgia. 1985; 5: 223-228.
9. Quintela E, Castillo J, Muñoz P, Pascual J. Premonitory and resolution symptoms in migraine: a prospective study in 100 unselected patients. Cephalalgia. 2006; 26: 1.051-1.060.
10. Denuelle M, Fabre N, Payoux P, Chollet F, Geraud G. Hypothalamic activation in spontaneous migraine attacks. Headache. 2007; 47: 1.418-1.426.
11. Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan NM, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, editores. The headaches, 3rd edition. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006; 407-421.
12. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The

International Classification of Headache Disorders, 2th edition. Cephalalgia. 2004; 24(supl 1): 1-151.

13. Mateos Marcos V, editor. Guía oficial de cefaleas de la Sociedad Española de Neurología. Barcelona: Prous Science, 2007.
14. Burstein R, Yarnitsky D, Goor-Aryehl, Ransil BJ, Bajwa ZH. An association between migraine and cutaneous allodynia. Ann Neurol. 2000; 47: 614-624.
15. Charles A. The pathophysiology of migraine: implications for clinical management. Lancet Neurol. 2018; 17(2): 174-182.
16. Silberstein SD. Migraine pathophysiology and its clinical implications. Cephalalgia. 2004; 24: 2-7.
17. Pascual J. Migraña: diagnóstico y tratamiento. Med Clin (Barc). 2001; 116: 550-555.
18. Pryse-Phillips WEM, Dodick DW, Edmeads JG, Gawel MJ, Nelson RF, Purdy RA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of migraine in clinical practice. Can Med Assoc. 1997; 156: 1.273-1.287.
19. Danish Neurological Society and Danish Headache Society. Guidelines for the management of headache. Cephalalgia. 1998; 18: 9-22.
20. Snow V, Weiss K, Wall EM, Mottur-Pilson C, for the American Academy of Family Physicians and the American College of Physicians-American Society of Internal Medicine. Ann Intern Med. 2002; 137: 840-849.
21. Silberstein SD. Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2000; 55: 754-762.
22. Dowson AJ, Lipscombe S, Sender J, Rees T, Watson D; MIPCA Migraine Guidelines Development Group. Migraine in Primary Care Advisors. New guidelines for the management of migraine in primary care. Curr Med Res Opin. 2002; 18: 414-439.
23. Geraud G, Lanteri-Minet M, Lucas C, Valade D. French Society for the Study of Migraine Headache (SFEMC). Clin Ther. 2004; 26: 1.305-1.318.

24. ANAES. Recommendations for clinical practice. Review of diagnosis and treatment of migraine in the adult and child. October 2002. Professional recommendations and references: economic evaluation service. Rev Neurol (Paris). 2003; 159: S5-S15.
25. Diener HC, Brune K, Gerber WD, Gobel H, Pfaffenrath V. Treatment of migraine attacks and migraine prophylaxis: recommendations of the German Migraine and Headache Society. Med Monatsschr Pharm. 1998; 21: 30-39.
26. Steiner TJ, MacGregor EA, Davies PTG. British Association for the Study of Headache. 2.ª edición, revisada en agosto de 2004. Disponible en: www.bash.org.uk
27. Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine-revised report of an EFNS task force. Eur J Neurol. 2009; 16: 968-981.
28. Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2015. 3. Guía oficial de práctica clínica en cefaleas © 2015, Sociedad Española de Neurología.
29. Rosich PP. Migraña crónica: epidemiología e impacto. Revista de Neurología. 2012; 54(2): 3-11.
30. Bigal ME, Lipton RB. Clinical course in migraine: conceptualizing migraine transformation. Neurology. 2008; 71(11): 848-855.
31. Pascual J, Leira R, Laínez JM, Alberca R, Titus F, Morales F, et al. Estudio español de calidad de vida de la migraña (II). Patrón de consumo de fármacos y eficacia subjetiva. Neurologia. 1999; 14: 204-209.
32. Bigal ME, Lipton RB. Modifiable risk factors for migraine progression. Headache. 2006; 46(9): 1.334-1.343.
33. Bigal ME, Lipton RB. Concepts and mechanisms of migraine chronification. Headache. 2008; 48(1): 7-15.
34. Lipton RB. Chronic migraine, classification, differential diagnosis, and epidemiology. Headache. 2011; 51: 77-83.
35. Bigal ME, Lipton RB. Migraine chronification. Curr Neurol Neurosci Rep. 2011; 11(2): 139-148.

36. Carod-Artal FJ, Irimia P, Ezpeleta D. Migraña crónica: definición, epidemiología, factores de riesgo y tratamiento. Rev Neurol. 2012; 54(1): 629-637.
37. Colás R, Muñoz P, Temprano R, Gómez C, Pascual J. Chronic daily headache with analgesic overuse: epidemiology and impact on quality of life. Neurology. 2004; 62: 1.338-1.342.
38. Sánchez del Río-González M. Migraña crónica: fisiopatología. Rev Neurol. 2012; 54(supl 2): S13-S19.
39. Manack A, Buse DC, Serrano D, Turkel CC, Lipton RB. Rates, predictors, and consequences of remission from chronic migraine to episodic migraine. Neurology. 2011; 76(8): 711-718.
40. Tfelt-Hansen P, Saxena PR, Dahlof 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.
41. Ashina M, et al. 2017 Neurology. Pre-planned analysis of 5-year open-label extension study of patients completing Ph 220120178 study (in EM).
42. Tepper, et al. Presented at: the 60 th Annual Scientific Meeting of the American Headache Society (AHS); June 28-July 1, 2018; San Francisco, CA, USA. Poster PF 115 LB.
43. Ashina M, Tepper SJ, et al. Poster PF 106 LB p presentado en American Headache Society, 60 th Annual Scientific Meeting; San Francisco, CA; June J-28-July 1, 2018.
44. Tepper, 60 th annual Meeting of the AHS, San Francisco, 2018.
45. Goadsby PJ, N Engl J Med. 2017; 377 (22): 2.123-2.132.
46. Lipton JB, Tepper S J, et al. Poster #PS PS25 presentado en American Headache Society, 60 th Annual Scientific Meeting, San Francisco, CA; June 28-July -1,2018 .
47. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Erenumab en la profilaxis de migraña. Ministerio de Sanidad. 15 de noviembre de 2019.
48. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Galcanezumab en la profilaxis de migraña. Ministerio de Sanidad. 15 de noviembre de 2019.