



Facultad de Farmacia



Universidad de Sevilla

Actualización y avances en el manejo de la migraña

M^a CARMEN PRIETO GONZÁLEZ

DOBLE GRADO EN FARMACIA Y ÓPTICA Y OPTOMETRÍA



Universidad de Sevilla

Facultad de Farmacia

Doble Grado en Farmacia, Óptica y Optometría

Trabajo Fin de Grado

Departamento de Farmacología

“Actualización y avances en el manejo de la
migraña”

Revisión bibliográfica

Alumna: M^a Carmen Prieto González

Tutora: Dra. Marina Sánchez Hidalgo

Sevilla, Julio de 2021

RESUMEN

Introducción: La migraña es una cefalea primaria cuyo síntoma principal es un dolor de cabeza pulsátil y unilateral, que puede ir acompañado de náuseas y/o vómitos. Puede ser episódica o crónica, y existen factores desencadenantes que pueden influir en su frecuencia e intensidad, como el estrés, los cambios hormonales, el ayuno, ciertos alimentos, etc. Se trata de una enfermedad infradiagnosticada que produce una gran discapacidad e impacto laboral. Además, la frecuencia e intensidad de las crisis de migraña pueden ser disminuidas cuando se siguen unos hábitos de vida saludables, por lo que es nuestra labor como farmacéuticos y ópticos optometristas asegurar su cumplimiento y el buen uso de sus tratamientos prescritos. En los últimos años han surgido nuevos avances en su abordaje terapéutico. **Objetivo:** El objetivo principal del presente trabajo fue realizar una revisión bibliográfica actualizada sobre el abordaje terapéutico de la migraña. **Metodología:** Para realizar la búsqueda se han utilizado bases de datos científicas como Pubmed, Fisterra y Fama+, y diversas guías y páginas web de interés especializadas. La estrategia de búsqueda se ha basado en el uso de palabras claves y criterios de inclusión y exclusión. **Resultados:** Hasta la fecha, existen diversos fármacos que permiten tratar la migraña y mejorar la calidad de vida de los pacientes que la padecen. Entre ellos, destacan los antiinflamatorios no esteroides y/o triptanes, en la fase aguda, y los tratamientos preventivos orales (betabloqueantes, topiramato, flunarizina, amitriptilina y ácido valproico), toxina botulínica y los recientemente introducidos en la clínica, anticuerpos monoclonales (erenumab, galcanezumab y fremanezumab), en la fase preventiva. Los fármacos de fase aguda presentan un buen nivel de evidencia, si bien presentan efectos secundarios y contraindicaciones que impiden su uso en determinados pacientes. En cuanto a los tratamientos preventivos orales, tienen una gran cantidad de efectos secundarios y una eficacia limitada, por ello, la toxina botulínica o los anticuerpos monoclonales resultan una buena opción para aquellos pacientes sin respuesta o intolerancia a los anteriores. **Conclusiones:** En la actualidad, no existe un tratamiento que cure la migraña; sin embargo, las opciones de tratamiento disponibles ayudan a aliviar los síntomas y signos mejorando con ello la calidad de vida del paciente; asimismo, cabe destacar la existencia de novedosos estudios con nuevos tratamientos encaminados a aportar un mejor manejo de dicha enfermedad.

Palabras clave: cefalea, dianas terapéuticas, dolor de cabeza, farmacología, farmacoterapia, migraña.

ABREVIATURAS

	Abreviatura	Significado
A	ACTH	Hormona adrenocorticotrópica
	AEMICE	Asociación Española de Migraña y Cefalea
	AEMPS	Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios
	AINE	Antiinflamatorio no esteroideo
C	CGRP	Calcitonin Gene Related Peptide (Péptido relacionado con el gen de la calcitonina)
	CIMA	Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS
	COX	Ciclooxigenasa
D	DAO	Diamino oxidasa
E	EMA	European Medicines Agency (Agencia europea del medicamento)
F	FDA	Food and Drug Administration
G	GBD2017	Global Burden of Disease Study 2017
	G6PD	Glucosa-6 fosfato deshidrogenasa
H	HDU	Unidades de histamina degradadas
	hGH	Hormona del crecimiento
	HUVR	Hospital Universitario Virgen del Rocío
I	IACS	Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud
	ICHD-III	International Classification of Headache Disorders, 3rd edition
	IHS	International Headache Society
	IL-6	Interleucina-6
M	MAbs	Monoclonal antibodies (Anticuerpos monoclonales)
	MC	Migraña crónica
	ME	Migraña episódica
	MHE	Migraña hemipléjica episódica
	MHF	Migraña hemipléjica familiar
N	NKA	Neuroquinina A
	NLM	National Library of Medicine
O	OnabotA	Onabotulinumtoxina A
P	PCR	Proteína C reactiva
	PREEMPT	Phase III Research Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy
R	RAM	Reacción adversa del medicamento
S	SANCE	Grupo de Estudio de Cefaleas de la Sociedad Andaluza de Neurología
	SP	Sustancia P
	STV	Sistema Trigémico-Vascular
T	TNF- α	Factor de necrosis tumoral α
	TPO	Tratamiento preventivo oral
U	US	Universidad de Sevilla

ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN	3
1.1.	CONCEPTO DE MIGRAÑA	3
1.2.	EPIDEMIOLOGÍA	3
1.3.	ETIOPATOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA	4
1.4.	FACTORES DESENCADENANTES O DETONANTES.....	5
1.4.1.	ESTRÉS	6
1.4.2.	CAMBIOS HORMONALES.....	6
1.4.3.	AYUNO.....	6
1.4.4.	FACTORES AMBIENTALES	6
1.4.5.	TRASTORNOS DEL SUEÑO	7
1.4.6.	DIETA	7
1.4.7.	ESFUERZO FÍSICO.....	7
1.5.	DISCAPACIDAD Y LIMITACIÓN EN EL TRABAJO	8
1.6.	MANIFESTACIONES Y CURSO CLÍNICO DE LA ENFERMEDAD	9
1.7.	DIAGNÓSTICO Y SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD	12
2.	JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVO	14
3.	METODOLOGÍA.....	15
4.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	16
4.1.	ABORDAJE Y OBJETIVO TERAPÉUTICO EN LA MIGRAÑA	16
4.2.	TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO	16
4.3.	TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO	18
4.3.1.	TRATAMIENTO AGUDO	18
4.3.2.	TRATAMIENTO PREVENTIVO	23
4.4.	TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN SITUACIONES ESPECIALES.....	33
4.5.	NUEVAS DIANAS	33
4.5.1.	GEPANTES.....	34
4.5.2.	DIPTANES.....	34
4.6.	PROPUESTA DE ALGORITMO DE ACTUACIÓN EN LA MIGRAÑA	35
4.7.	PAPEL DEL FARMACÉUTICO Y ÓPTICO OPTOMETRISTA.....	36
5.	CONCLUSIONES	36
6.	BIBLIOGRAFÍA	38

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Esquema de la fisiopatología de la migraña	5
Figura 2. Problemas relacionados con el trabajo a causa de la migraña	9
Figura 3. Clasificación de la migraña episódica.....	9
Figura 4. Fotografía de fondo de ojo	10
Figura 5. Fases durante las crisis de migraña.....	10
Figura 6. Lugares y dosis fijos de inyección de onabotulinumtoxina en la migraña crónica.....	28
Figura 7. Propuesta de algoritmo de actuación en el tratamiento de la migraña.....	35

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Criterios diagnósticos de migraña sin aura y con aura	13
Tabla 2. Criterios diagnósticos de migraña crónica	14
Tabla 3. Alimentos con alto contenido en histamina	18
Tabla 4. Tratamiento agudo de las crisis leves a moderadas	21
Tabla 5. Tratamiento agudo de crisis moderadas-intensas	22
Tabla 6. Tratamientos preventivos orales	24
Tabla 7. Grados de recomendación y eficacia de tratamientos preventivos en la migraña episódica	25
Tabla 8. Número de días de cefalea e intensidad de los episodios en cada infiltración	29
Tabla 9. Comparación de efecto del tratamiento con el factor tiempo	29
Tabla 10. Tratamientos preventivos con toxina botulínica y anticuerpos monoclonales	32

1. INTRODUCCIÓN

1.1. CONCEPTO DE MIGRAÑA

La migraña es uno de los tipos más comunes de cefalea primaria (Riesco et al., 2016). La propia palabra “migraña” proviene de la palabra latina “hemicrania”, cuyo significado es “medio cráneo”. Fue Galeno de Pérgamo el primer médico que usó este término (Shankar Kikkeri y Nagalli, 2021).

La migraña es una enfermedad neurológica cuyo síntoma principal es un dolor de cabeza, normalmente pulsátil, localizado en uno de los dos hemisferios, aunque también puede ser bilateral. Su intensidad puede ser moderada o severa, y suele ir acompañada de sensibilidad neurológica (fotofobia, fonofobia), náuseas y/o vómitos. También pueden asociarse mareos, vértigos y visión borrosa (Torres-Collado y Morán-Salvador, 2020).

Se trata de un trastorno frecuente e incapacitante, de intensidad, frecuencia y duración variables, cuyas crisis pueden durar más de cuatro horas si no son tratadas (Garrido Cumbreña et al., 2018).

Se puede distinguir entre migraña episódica (ME) y migraña crónica (MC) en función del número de crisis mensuales. Se considera episódica cuando el paciente presenta hasta 15 días al mes episodios de cefalea (Torres-Collado y Morán-Salvador, 2020) y crónica en aquella situación en la que un paciente migrañoso sufre 15 o más días al mes de cefalea, de los cuales 8 presenta características de migraña, durante más de 3 meses (Olesen, 2018).

La crisis de migraña también puede clasificarse en migraña con aura o sin aura. Las auras de migraña son aquellos síntomas sensoriales, como destellos de luz, puntos ciegos u hormigueos en la cara o en la mano, que pueden preceder u ocurrir durante un ataque de migraña (Shankar Kikkeri y Nagalli, 2021).

1.2. EPIDEMIOLOGÍA

La migraña es, a nivel mundial, la sexta enfermedad más prevalente según el informe del Global Burden of Disease Study 2017 (GBD2017) (Torres-Collado y Morán-Salvador, 2020). En España, su prevalencia es del 12%, por lo que afecta a más de 4 millones de españoles.

Se da más en mujeres que en hombres, existiendo una relación 3:1 (Asociación Española de Migraña y Cefalea (AEMICE), 2021), si bien no se observan diferencias entre ambos sexos antes de la pubertad (Broner et al., 2017).

De forma activa, es más común entre los 20 y 40 años de edad (Olesen, 2018) y su prevalencia disminuye a partir de los 50 (Riesco et al., 2016). En la senectud se observa de forma excepcional (González Oria et al., 2019).

Se trata de una de las principales causas de consulta al neurólogo (Olesen, 2018). En concreto, uno de cada cinco pacientes que acuden a neurología lo hacen por esta enfermedad (Pascual, 2019).

1.3. ETIOPATOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

En los últimos años, se ha producido un gran avance acerca de la fisiopatología de la migraña.

El dolor migrañoso es generado en el *locus coeruleus* y los núcleos del rafe, zonas encontradas en el tronco del encéfalo. Cuando se produce un desequilibrio de las estructuras neuronales, se puede generar una depresión cortical propagada (responsable del aura), provocando una onda de despolarización cortical que se inicia en el lóbulo occipital y se propaga hacia delante a 3 mm/min. Estos cambios activan el sistema trigémino-vascular (STV) (Figura 1) formado por el nervio trigémino en su brazo aferente y la porción parasimpática del nervio facial en su brazo eferente. Las terminaciones de este sistema dilatan los vasos craneales sensibles al dolor y liberan péptidos como el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP, *calcitonin gene-related peptide*) y el péptido intestinal vasoactivo. Estos producen fenómenos vasculares responsables de la migraña, dilatación e inflamación leptomeníngea, controlados por los receptores de serotonina 5 – HT_{1B} y 5 – HT_{1D}, controladores de la vasodilatación y de la liberación de péptidos, respectivamente. Esta activación del STV se traduce en el dolor típico pulsátil (González Oria et al., 2019; Pascual, 2019; Riesco et al., 2016).

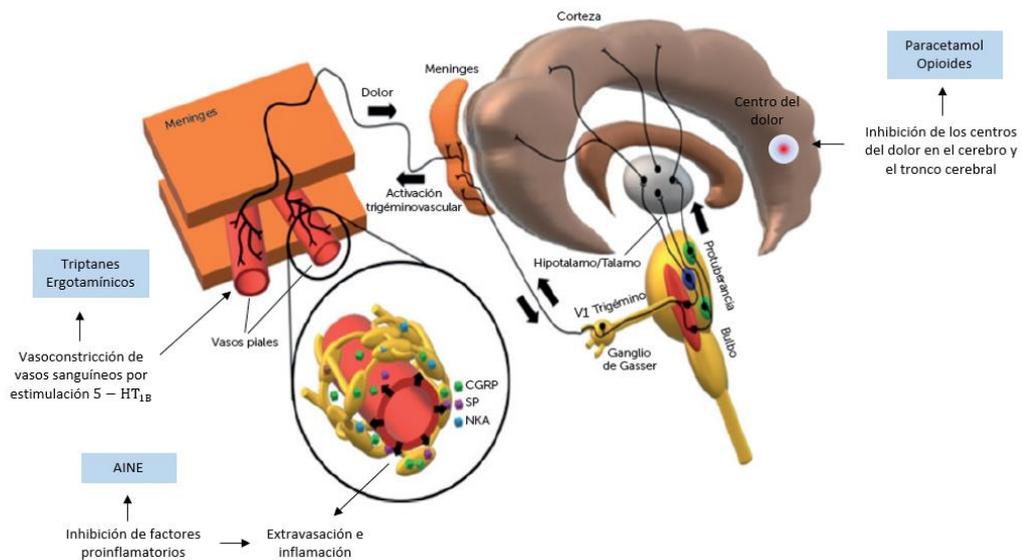


Figura 1. Esquema de la fisiopatología de la migraña. CGRP: péptido relacionado con el gen de la calcitonina; SP: sustancia P; NKA: neuroquinina A. Tomada y modificada de (González Oria et al., 2019).

Por tanto, hoy sabemos que el CGRP desempeña un papel fundamental en la génesis fisiopatológica del dolor migrañoso. De hecho, algunos estudios españoles demostraron la alta concentración de este péptido en sangre periférica durante una crisis aguda de migraña, y también fuera de las crisis, en pacientes crónicos, manifestando que en ellos la activación del STV es permanente, o casi permanente (Pascual, 2019).

Para confirmarlo, se inyectó el péptido en voluntarios humanos que presentaban antecedentes de migraña, induciendo una cefalea con sintomatología característica de migraña. Esto llevó a la búsqueda de fármacos antagonistas del CGRP para tratar las crisis o incluso como profiláctico (Pascual, 2019).

1.4. FACTORES DESENCADENANTES O DETONANTES

La migraña puede ser influida por factores desencadenantes (Robblee y Starling, 2019). Son, por orden de frecuencia: el estrés, los cambios hormonales en mujeres, el ayuno, factores ambientales, trastornos del sueño, el alcohol, ciertos alimentos y el ejercicio físico (Fisterra, 2021). Sin embargo, son complejos, variados y particulares para cada paciente (Riesco et al., 2016). Por eso, cada enfermo debe intentar identificar cuáles son aquellos que más les afectan aunque, en ocasiones, son imposibles de evitar (Santos Lasaosa y Pozo Rosich, 2020).

1.4.1. ESTRÉS

El estrés constituye el factor desencadenante más frecuente (79,7%) (Fisterra, 2021). Afortunadamente, existen técnicas con evidencia científica que se utilizan en el manejo del estrés y los trastornos del estado de ánimo que pueden mejorar la migraña, como son la terapia cognitivo-conductual, técnicas de relajación y la atención plena (Robblee and Starling, 2019).

1.4.2. CAMBIOS HORMONALES

La migraña menstrual está relacionada con la disminución brusca de estrógenos que precede a la menstruación (AEMICE, 2021), razón por la que, en ocasiones, la migraña comienza días previos al inicio del ciclo o el primer día. Pocas mujeres refieren migraña hacia el final de su periodo, lo que podría estar relacionado con la pérdida de sangre (Marmura, 2018).

Por esta misma razón, es posible que mejore o, incluso, desaparezca con el embarazo o la menopausia, y empeore con los tratamientos hormonales como la píldora anticonceptiva. (AEMICE, 2021).

1.4.3. AYUNO

Las personas con migraña pueden sufrir un ataque en contextos de ayuno, cuando se saltan comidas, especialmente el desayuno. Es uno de los desencadenantes más estudiados y aumenta su frecuencia con ayunos más prolongados. No está claro el mecanismo que lo produce, pero estudios nutricionales muestran que la falta de alimento altera el metabolismo de la glucosa, reduce la energía y se asocia a una baja actividad física, por lo que parece que son múltiples factores los que reducen el umbral de la migraña (Marmura, 2018; Robblee y Starling, 2019).

1.4.4. FACTORES AMBIENTALES

Algunos pacientes asocian crisis de migraña con variaciones meteorológicas, especialmente si son bruscas. Diferentes estudios han intentado demostrar correlación entre la migraña y factores ambientales, utilizando variables como la altura, cambios barométricos, temperatura y precipitación. Aunque se ha comprobado que estos cambios climáticos pueden generar cefalea, la magnitud de su efecto es pequeña y la probabilidad de poder tratarla mínima (Marmura, 2018; Olmedillo et al., 2015).

1.4.5. TRASTORNOS DEL SUEÑO

Tanto el exceso como la falta de sueño están relacionados con la aparición de crisis de migraña (AEMICE, 2021).

1.4.6. DIETA

Alimentos como aquellos con un alto contenido en histamina podrían estar relacionados con la migraña por su efecto inflamatorio y vasodilatador (Torres-Collado y Morán-Salvador, 2020). Sin embargo, los fármacos antagonistas de la histamina como preventivos de crisis de migraña han fracasado, por lo que el vínculo entre la histamina y la migraña no está del todo clara. No es recomendable realizar una dieta específica para la migraña, pues los factores dietéticos pueden variar entre personas (Marmura, 2018).

Por otro lado, sustancias como la cafeína tienen efecto analgésico debido a su capacidad de vasoconstricción e inhibición de leucotrienos y prostaglandinas implicadas en la fisiopatología de la migraña. Sin embargo, de forma crónica, pueden inducir cambios fisiológicos como una regulación al alza de los receptores de adenosina y su hipersensibilidad. Por eso, al suspender la cafeína de forma brusca, se produce una “tormenta de adenosina” generando vasodilatación y aumentando el flujo sanguíneo cerebral. Esta es la razón por la que la Sociedad Internacional de Cefaleas solo considera la cafeína como sustancia que genera cefalea cuando, de forma abrupta, se suspende durante más de dos semanas su consumo excesivo, esto es, más de 200 mg/día (Espinosa y Sobrino, 2017).

Actualmente, los datos acerca de la cafeína son insuficientes, pero sí está demostrado que su consumo de forma crónico es un factor de riesgo para la cronificación de ciertas cefaleas primarias (Espinosa y Sobrino, 2017).

1.4.7. ESFUERZO FÍSICO

Existen mecanismos que explican la migraña inducida por el ejercicio. Un estudio ha demostrado correlación entre una mayor frecuencia de migraña y un aumento de los niveles de lactato cerebral, producido durante el ejercicio (Barber y Pace, 2020). El CGRP también es liberado durante el ejercicio, sin embargo, no se han medido directamente sus niveles en un paciente que sufre migraña en ese momento, por lo que su función aún no está del todo clara (Barber y Pace, 2020).

Actualmente, está limitado el conocimiento sobre el efecto que presenta el ejercicio en pacientes migrañosos (Lemmens et al., 2019) y a pesar de estas teorías, el mecanismo no puede ser descrito con más detalle (Barber y Pace, 2020).

1.5. DISCAPACIDAD Y LIMITACIÓN EN EL TRABAJO

La migraña es considerada como una enfermedad infradiagnosticada, pese a la discapacidad que produce en los pacientes que la padecen (Hospital Universitario Virgen del Rocío (HUVR), 2021). Es la segunda causa de **discapacidad** según el informe del GBD2017, pero al no poner en riesgo la vida de ningún paciente, no es tratada con la dedicación que merece (Pascual, 2019).

Especialmente, aquellos pacientes con migraña crónica, llegan a ver su vida alterada por esta patología, no pudiendo asistir a ciertos eventos sociales, teniendo dificultad para concentrarse y rendir en su trabajo o, incluso, perdiendo empleos (HUVR, 2021).

En el ámbito laboral, es una causa importante de **absentismo** (Marmura, 2018). Según el estudio realizado por el Atlas 2018, un quinto de los pacientes trabajadores sometidos a su encuesta, necesitaron solicitar días de permiso, y la media se situó en más de una semana durante ese año. Aquellos pacientes autónomos, se vieron obligados a realizar sus tareas fuera del horario laboral para así recuperarlas (Garrido Cumbre et al., 2018).

Con respecto a las **bajas laborales**, un estudio realizado en Noruega puso de manifiesto la necesidad de 14,6 días al año de baja laboral en pacientes de migraña crónica, y 2,6 días al año en pacientes de migraña episódica (Garrido Cumbre et al., 2018).

Uno de cada 10 pacientes precisó de una **reducción en su jornada laboral**. Un estudio en Estados Unidos situó la media en 1,1 horas a la semana en pacientes de migraña episódica, y 3,6 horas a la semana en aquellos con migraña crónica (Garrido Cumbre et al., 2018).

Además, los pacientes encuestados informaron de su **dificultad para concentrarse** en el trabajo, si les suponía un **esfuerzo cumplir su horario laboral** y si tenían **problemas** a la hora de **faltar por acudir a citas médicas**, obteniéndose el siguiente gráfico (Figura 2):

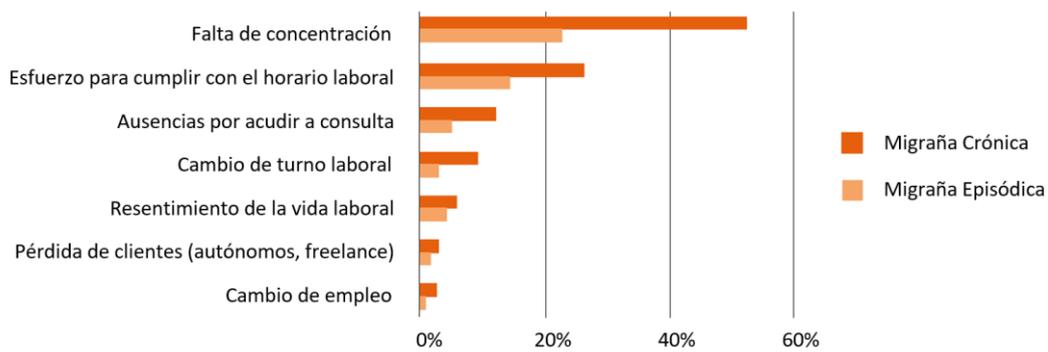


Figura 2. Problemas relacionados con el trabajo a causa de la migraña. Tomada y modificada de (Garrido Cumbreira et al., 2018).

1.6. MANIFESTACIONES Y CURSO CLÍNICO DE LA ENFERMEDAD

Según la Clasificación Internacional de Cefaleas en su tercera edición (ICHD-III: International Classification of Headache Disorders, 3rd edition), la migraña episódica puede ser con o sin aura, con aura de tronco, hemipléjica o retiniana (Figura 3) (Olesen, 2018).

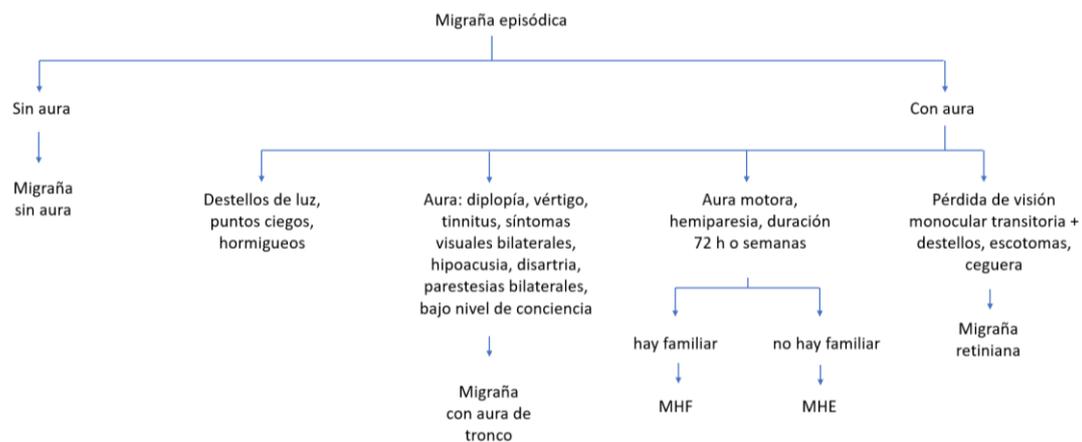


Figura 3. Clasificación de la migraña episódica.

La **migraña con aura de tronco**, también conocida como migraña basilar, es aquella cuya aura se manifiesta con síntomas como diplopía, vértigo, tinnitus, síntomas visuales bilaterales, hipoacusia, ataxia, disartria, parestesias bilaterales y disminución del nivel de conciencia (Ying et al., 2014).

La **migraña hemipléjica** es una forma infrecuente de migraña con aura motora característica, incluyendo también otros tipos de auras. Se produce, en la mayoría de los casos hemiparesia, no siendo necesario llegar a hemiplejía, y puede durar hasta 72 horas o, incluso, semanas (González Oria et al., 2019). Puede ser **migraña hemipléjica familiar (MHF)** si hay familiares de primer o segundo grado, y en este caso está asociada a una mutación genética en los genes *CANA1A*, *ATP1A2* y *SCN1A*, alterándose la neurotransmisión

glutamatérgica e hiperexcitabilidad cortical, lo que provoca una mayor susceptibilidad del cerebro a la depresión cortical y produciéndose de esta forma el aura (Sutherland et al., 2019). Si no hay familiares, **será migraña hemipléjica esporádica (MHE)** (Gómez Camello et al., 2021).

La **migraña retiniana** es una forma extremadamente rara de pérdida de visión monocular transitoria, que puede incluir desde destellos y escotomas hasta ceguera (Olesen, 2018). Un posible fenómeno responsable de este hecho es una vasoconstricción arterial reversible (González Oria et al., 2019).

Este es el caso de un paciente de 56 años con 5 episodios de 5 minutos cada uno, durante 2 días, de pérdida visual en el ojo izquierdo (Figura 4) (El Youssef et al., 2018).

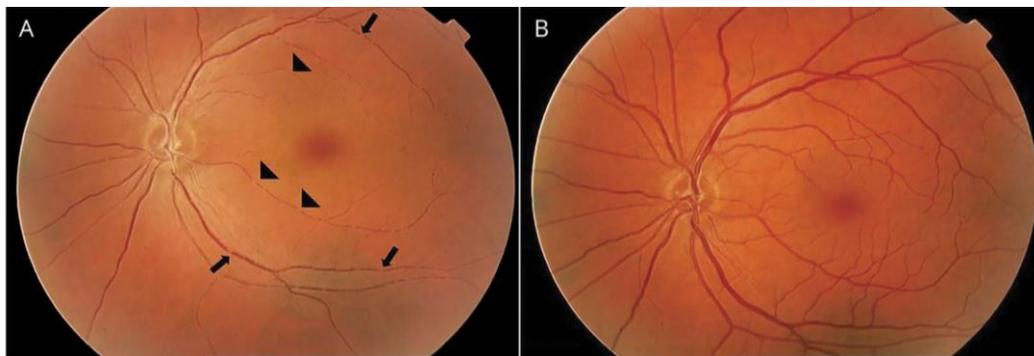


Figura 4. Fotografía de fondo de ojo. (A) Ictal y (B) postictal. (A) Durante el episodio de pérdida visual, múltiples vasoconstricciones de la arteria retiniana central izquierda (flechas) / vena (puntas de flecha) y sus ramas. (B) Resolución completa de la vasoconstricción 10 minutos después de la imagen anterior, cuando el paciente informó que su visión había vuelto a la línea de base normal. Tomada de (El Youssef et al., 2018).

La migraña se manifiesta en forma de crisis entre las cuales el paciente se encuentra normal, por eso se considera crónica y al mismo tiempo episódica (Riesco et al., 2016).

En un ataque de migraña se suelen diferenciar 4 fases: pródromos, aura, cefalea y síntomas asociados y resolución (Figura 5).

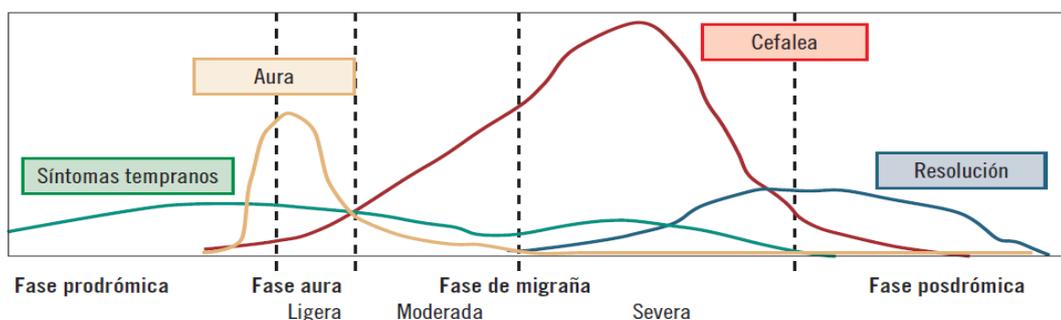


Figura 5. Fases durante las crisis de migraña. Tomada de (Torres-Collado and Morán-Salvador, 2020).

Fase prodrómica o premonitoria: precede al inicio de la cefalea. Un tercio de los pacientes refieren, en primer lugar, pródromos, cuya duración tiene un máximo de dos días. Pueden ser inhibitorios (lentitud mental, astenia, anorexia) y excitatorios (irritabilidad, euforia, bostezos, avidez por alimentos concretos) (Riesco et al., 2016).

Fase del aura: el aura es experimentado ocasionalmente por hasta un tercio de los pacientes. Puede coincidir con la aparición del dolor o inmediatamente antes. Sus síntomas suelen ser positivos (fotopsias, imágenes coloreadas en zigzag o incluso sensación anormal de cosquilleo, frío o calor, conocida como parestesias), y su duración no debe ser superior a 60 minutos (Riesco et al., 2016).

El componente visual se encuentra en más del 90% de las auras migrañosas, y casi dos de cada tres pacientes presentan sintomatología visual aislada. Comienza en el punto de fijación, donde aparece un escotoma con bordes de naturaleza brillante y coloreada (espectros de fortificación) cuyo tamaño aumenta hacia uno de los hemisferios visuales (Riesco et al., 2016).

Por otro lado, los segundos en frecuencia son los síntomas sensitivos, y en menos del 20% de los casos, las auras incluyen afasia. La sintomatología motora es excepcional, salvo en la migraña hemipléjica (Riesco et al., 2016).

Fase de cefalea y otros síntomas: la fase de cefalea y síntomas asociados es en muchas ocasiones la única experimentada por los pacientes migrañosos. Puede durar entre 4-72 horas. Es descrito como un dolor pulsátil acompañado de fotofobia y sonofobia, y también, a veces, de náuseas, diarreas o vómitos. Comienza levemente con un dolor hemicraneal y aumenta progresivamente, transformándose en 30-120 minutos en un dolor moderado o intenso, pudiendo interferir en las tareas habituales o, incluso, impedir las (Riesco et al., 2016).

Fase posdrómica o de resolución: es aquella que se produce tras el cese del dolor, con síntomas similares a los pródromos. Algunos pacientes la experimentan tras dormir o vomitar (González Oria et al., 2019).

Como hemos comentado anteriormente, cuando se producen 15 o más días de cefalea al mes, de los cuales, como mínimo, 8 con características de migraña, se considera migraña crónica.

Anualmente, un 3% de las migrañas episódicas se convierten en crónicas (González Oria et al., 2019; Torres-Collado and Morán-Salvador, 2020).

Diferentes mecanismos explican la cronificación de la migraña, como la continua activación del STV y la liberación reiterada de péptidos algógenos que sensibilizan las vías centrales del dolor provocando un dolor diario o casi diario (Pascual, 2019; Riesco et al., 2016).

Por otro lado, el consumo excesivo de analgésicos también puede cronificar la migraña, siendo más de un tercio los pacientes que cumplen criterios de abuso de analgésicos; es decir, toman analgésicos simples o antiinflamatorios no esteroideos (AINE) más de 15 días al mes, o ergóticos, triptanes u opiáceos más de 10 días al mes. Muchos de estos pacientes llegan a sufrir hipertensión o problemas gástricos y tienen una mayor incidencia de comorbilidades como obesidad, depresión, ansiedad, trastorno de la personalidad o fibromialgia (Riesco et al., 2016).

1.7. DIAGNÓSTICO Y SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD

Las crisis suelen aparecer antes de los 20 años de edad y nunca comienzan por encima de los 50, siendo el aura una de las causas que con más frecuencia llevan al paciente a consulta, por lo que es importante conocer muy bien sus síntomas (Riesco et al., 2016).

La migraña se diagnostica clínicamente (Riesco et al., 2016), basándose en los síntomas que comunican los pacientes durante su anamnesis (Torres-Collado y Morán-Salvador, 2020). Los criterios diagnósticos de la migraña con aura y sin aura se muestran en la siguiente tabla (Tabla 1).

En consulta, se recoge información básica con preguntas como (González Oria et al., 2019): ¿dónde le duele?, ¿qué intensidad tiene?, ¿cómo alivia o empeora? y ¿con qué fármacos se alivia o no, y con qué frecuencia los consume?

También se debe realizar una exploración física y neurológica, prestando especial interés a la palpación de las zonas craneales dolorosas y del fondo de ojos (González Oria et al., 2019). Posteriormente, en más del 90% de los pacientes no se solicitan estudios complementarios, pues no puede ser confirmada por parámetros de laboratorio ni por estudios neurofisiológicos o de neuroimagen (Riesco et al., 2016).

Tabla 1. Criterios diagnósticos de migraña sin aura y con aura. Tomada de (González Oria et al., 2019).

Criterios diagnósticos de la migraña sin aura:
A. Al menos 5 crisis que cumplan los criterios B-D
B. Episodios de cefaleas entre 4 y 72 horas de duración (no tratadas o tratadas sin éxito)
C. La cefalea presenta al menos 2 de las siguientes características: <ol style="list-style-type: none"> 1. Localización unilateral 2. Carácter pulsátil 3. Dolor de intensidad moderada-severa 4. Empeora o condiciona el abandono de la actividad física habitual
D. Al menos uno de los siguientes síntomas durante la cefalea: <ol style="list-style-type: none"> 1. Náuseas y/o vómitos 2. Fotofobia y fonofobia
E. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la ICHD-III

Criterios diagnósticos de la migraña con aura:
A. Al menos 2 crisis que cumplan los criterios B y C
B. Uno o más de los síntomas de aura siguientes totalmente reversibles: <ol style="list-style-type: none"> 1. Visuales 2. Sensitivos 3. Del habla o del lenguaje 4. Motores 5. Troncoencefálicos 6. Retinianos
C. Al menos dos de las siguientes 4 características: <ol style="list-style-type: none"> 1. Progresión gradual de al menos uno de los síntomas del aura durante un periodo \geq 5 minutos, y/o dos o más síntomas se presentan consecutivamente 2. Cada síntoma del aura tiene una duración de entre 5-60 minutos 3. Al menos uno de los síntomas del aura es unilateral 4. El aura se acompaña o se sigue antes de 60 minutos de cefalea
D. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la ICHD-III y se ha descartado un accidente isquémico transitorio

Se solicitarán pruebas complementarias de neuroimagen (Tomografía Computerizada o Resonancia Magnética craneal) en aquellos pacientes cuyas crisis no sean típicas de migraña, presenten aura no visual, dolor localizado siempre en el mismo lado e incrementos recientes en la frecuencia de las crisis. No están indicadas pruebas como un electroencefalograma en el diagnóstico diferencial rutinario de las cefaleas, pues solo las técnicas de neuroimagen pueden descartar una cefalea secundaria a un proceso estructural (Riesco et al., 2016).

En el caso de migraña crónica, cuyos criterios diagnósticos se muestran a continuación (Tabla 2), se deben buscar señales de alarma que harían sospechar de una cefalea secundaria y en su caso, realizar exploraciones complementarias que la descarten (Gómez Camello et al., 2021).

Tabla 2. Criterios diagnósticos de migraña crónica. Tomada de (Olesen, 2018).

Criterios diagnósticos de migraña crónica
A. Cefalea (similar a la migraña o similar a cefalea tipo de tensión) en ≥ 15 días/mes durante > 3 meses, y cumple los criterios B y C
B. Ocurre en un paciente que ha tenido al menos cinco ataques que cumplen los criterios B-D para migraña sin aura y/o criterios B y C para migraña con aura
C. En ≥ 8 días/mes durante > 3 meses, cumpliendo cualquiera de los siguientes: <ol style="list-style-type: none">1. Criterios C y D de migraña sin aura2. Criterios B y C de migraña con aura3. El paciente "cree que es migraña de inicio" y que la crisis se alivia con un triptán o derivado de ergotamina
D. No se explica mejor por otro diagnóstico ICHD-III

Posiblemente, en un futuro, puedan utilizarse los niveles séricos de CGRP y péptido intestinal vasoactivo como ayuda para su diagnóstico (Riesco et al., 2016).

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVO

La migraña es una enfermedad incapacitante con muchos factores detonantes que, en ocasiones, son difíciles de evitar. Existen diferentes tratamientos para su abordaje según se trate de ME o MC, la intensidad de la crisis y si nos encontramos en fase aguda o preventiva. En los últimos años se ha avanzado mucho en la farmacología de esta enfermedad, por ello el **objetivo principal** de este trabajo fue realizar una revisión bibliográfica actualizada del abordaje terapéutico de esta patología para así:

- Identificar las medidas no farmacológicas con evidencia científica que permitan a los pacientes llevar un adecuado control de su enfermedad usando la farmacología como última opción, o retrasando su necesidad lo máximo posible.
- Estudiar los diferentes tratamientos farmacológicos empleados en la actualidad, recopilando de forma clara y sencilla su efectividad según la evidencia científica. Para ello, se describirán los tratamientos no farmacológicos y farmacológicos, profundizando en sus mecanismos de acción, posología, indicaciones específicas, contraindicaciones, eficacia de cada uno de ellos y la gravedad de sus efectos secundarios.
- Describir la importancia del farmacéutico y óptico optometrista en la detección y educación sanitaria de la migraña desde la farmacia comunitaria, asegurando el cumplimiento de las medidas no farmacológicas, así como la adherencia, efectividad y seguridad de los tratamientos farmacológicos prescritos.

3. METODOLOGÍA

El presente trabajo bajo el título “Actualización y avances en el manejo de la migraña” constituye una revisión bibliográfica realizada a partir de publicaciones influyentes sobre el manejo terapéutico de la migraña. Dicha búsqueda tuvo lugar de febrero a mayo de 2021.

La base de datos de acceso gratuito más utilizada fue PubMed, sistema integrado de búsqueda desarrollado en la National Library of Medicine (NLM), en el que se introdujeron las siguientes palabras clave: “cefalea”, “dianas terapéuticas”, “dolor de cabeza”, “farmacoterapia”, “migraña” y “tratamiento”. Se establecieron criterios de inclusión y exclusión, asegurando de esta forma la calidad de los artículos y revisiones seleccionados.

Incluimos aquellos documentos que comprenden entre el año 2010 y 2021 en inglés o español. Se incluyeron aquellos de acceso libre. Excluimos aquellos que excedían más de 15 años de su publicación o cuyo acceso resultaba ser restringido.

Una vez realizada la primera búsqueda, se consultaron otras bases de datos como Fama+, catálogo de la Universidad de Sevilla (US), a los que accedemos como alumnos de esta institución; Fistera, la cual proporcionó guías prácticas útiles y actualizadas para dicho trabajo; y páginas web oficiales como las de la Asociación Española de Migraña y Cefalea (AEMICE) y Hospitales Universitarios Virgen del Rocío (HHUUVR), que permitieron profundizar más en cada uno de los apartados. También se utilizó la página web Portalfarma, del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos que contiene información de interés profesional para la farmacia.

A partir de la información obtenida, se contrastó con manuales de cefaleas y guías prácticas elaboradas, principalmente, por el Grupo de Estudio de Cefaleas de la Sociedad Andaluza de Neurología (SANCE). Y finalmente, para consultar las características de los diferentes tratamientos disponibles acudimos a sus correspondientes fichas técnicas, informes de posicionamiento y páginas web de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), en el Centro de Información Avanzada de Medicamentos (CIMA) (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, 2021), Agencia Europea del Medicamento (EMA) (European Medicines Agency, 2021) y Botplus (Bot Plus – Web de Portalfarma, 2021), a las que accedimos como invitado. Estas páginas nos proporcionaron información relevante acerca del mecanismo de acción, posología, vía de administración, principales reacciones adversas, contraindicaciones y precauciones de cada uno de los medicamentos, así como su estado actual de comercialización.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. ABORDAJE Y OBJETIVO TERAPÉUTICO EN LA MIGRAÑA

El tratamiento de la migraña difiere según tratemos la migraña episódica o crónica, y dentro de éstas, la fase aguda o preventiva.

En ambos casos, las medidas generales se recomiendan a todos los enfermos de migraña y el tratamiento farmacológico sintomático es obligatorio (Pascual, 2019); sin embargo, los tratamientos preventivos aprobados para la ME y MC son diferentes.

Los objetivos que se pretenden alcanzar cuando se decide establecer un tratamiento preventivo son, principalmente, reducir la frecuencia e intensidad de las crisis, en concreto (Benedicto González et al., 2016):

- Reducción de la frecuencia de las crisis en al menos un 50% de los casos.
- Reducir el consumo de fármacos en la fase aguda, evitando así el abuso de analgésicos que puede cronificar la migraña, y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

4.2. TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

El tratamiento no farmacológico consiste en una serie de medidas generales que se recomiendan a los pacientes que acuden a consulta con diagnóstico de migraña.

Por un lado, se deben evitar los factores desencadenantes nombrados anteriormente (Gómez Camello et al., 2021) y por otro lado, existen cada vez más datos que refieren la importancia de mantener unos hábitos de vida saludables para que el tratamiento de los pacientes tenga éxito (Pascual, 2019). Hospitales con Unidad de Cefaleas como el HUVR, hacen a sus pacientes una serie de recomendaciones (HUVR, 2021):

- Beber **2 litros de agua** al día para evitar la deshidratación. Algunos estudios sugieren la falta de agua como un posible desencadenante (Marmura, 2018).
- Hacer **5 comidas** al día para evitar el ayuno prolongado.
- Dormir **8 horas** diarias, manteniendo un horario regular de sueño, incluso en fin de semana, para evitar de esta forma tanto la alteración del ritmo circadiano como modificar el horario de comidas.
- Hacer **ejercicio 3 días** en semana. Existen mecanismos biológicos que sugieren la mejora de la migraña en frecuencia, duración e intensidad, como resultado de una mejora de la condición física. El ejercicio aeróbico eleva, a largo plazo, el umbral del dolor a través de

hormonas del estrés como la hormona del crecimiento (hGH), hormona adrenocorticotrópica (ACTH), cortisol y prolactina. También actúa sobre los marcadores inflamatorios (proteína C reactiva (PCR)), citocinas (CGRP, sustancia P) y adipocitocinas (TNF- α , IL-6) suprimiendo su efecto, lo que también podría explicar la mejora en la frecuencia, duración e intensidad. Sin embargo, también existen mecanismos que explican la inducción de ataques de migraña por el ejercicio. En estos pacientes el ejercicio no aeróbico o de bajo impacto como el yoga podría ser beneficioso gracias a la mejora en flexibilidad, fuerza y coordinación, así como sus efectos psicológicos de reducir la ansiedad y el estrés y mejorar el estado de ánimo, sintiendo una mayor autocompetencia y conciencia de sí mismos, lo que mejora su calidad de vida (Barber y Pace, 2020).

- Hacer un **diario** de los días de migraña junto al uso de medicación y posibles detonantes. Actualmente, existen aplicaciones gratuitas como Migraine Buddy, disponibles para Android e iOS, que permiten, especialmente a los jóvenes, registrar los síntomas, duración, intensidad y frecuencia de sus crisis de migraña, así como identificar sus factores detonantes.
- Realizar técnicas de **relajación**.
- Evitar el **estrés**.

Estas simples recomendaciones pueden llegar a prevenir crisis e incluso mejorar el tratamiento sintomático.

Con respecto a la alimentación, la acumulación de histamina alimentaria o exógena debida a la disminución de su degradación se traduce en un efecto inflamatorio y vasodilatador. Puede deberse a un polimorfismo genético en el gen AOC1 para la proteína diamino oxidasa (DAO), o bien a la reducción o bloqueo de esta enzima por causas como fármacos bloqueadores de la DAO, periodo menstrual, enfermedades inflamatorias intestinales, consumo de bebidas alcohólicas, etc., en definitiva, causas adquiridas (Torres-Collado y Morán-Salvador, 2020).

Un 15% de la población sufre déficit de DAO, es decir, presentan valores inferiores a 80 unidades de histamina degradadas (HDU)/mL. Hoy en día, es posible determinarlo de forma objetiva estudiando la genotipificación de alta sensibilidad de las variantes genéticas del gen AOC1. Se trata de un test no invasivo que puede realizar el propio farmacéutico desde la oficina de farmacia (especializadas en déficit de DAO) tomando una muestra de saliva que será enviada al laboratorio (Torres-Collado y Morán-Salvador, 2020).

Si el resultado es positivo, el tratamiento se basa en reducir o eliminar los alimentos ricos en histamina (Tabla 3). De esta forma, el farmacéutico puede hacer una derivación al nutricionista para establecer pautas alimentarias bajas en histamina y saludables. También puede recomendar una suplementación con DAO vía oral, aumentando la capacidad de degradación de la histamina alimentaria localmente en el intestino delgado y evitando su absorción sistémica. Se trata de una estrategia clave en el manejo dietético de la migraña, ya que no suele estar indicado el contenido de histamina en los alimentos, lo que complica reducir su ingesta (Torres-Collado y Morán-Salvador, 2020).

Tabla 3. Alimentos con alto contenido en histamina. Tomada y modificada de (Torres-Collado y Morán-Salvador, 2020).

Alimentos con alto contenido en histamina	
Bebidas alcohólicas fermentadas	Cerveza, vino espumoso, vino
Productos lácteos	Leche, yogur, queso curado, crema
Embutidos fermentados	Jamón, chorizo, sobrasada
Huevos	Clara de huevo
Grasas	Chocolate
Pescados grasos y mariscos	Salmón, atún, sardina, mejillones
Verduras, legumbres y frutas	Espinacas, tomate, berenjenas, calabaza, calabacín, aguacate, cítricos, plátano, kiwi, fresas, piña, nueces y derivados de soja fermentados

4.3. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Tras el diagnóstico de migraña, el paciente debe entender la migraña como una enfermedad sin curación, pero con posibilidad de ser controlada, de forma aguda y profiláctica. Es muy importante diferenciar ambos tratamientos (Riesco et al., 2016).

4.3.1. TRATAMIENTO AGUDO

El tratamiento farmacológico agudo o sintomático debe realizarse en todos los pacientes y su objetivo es suprimir de forma rápida y completa el dolor y los síntomas que lo acompañan (Portalfarma, 2021). Se emplea el mismo tanto en la ME como en la MC (González Oria et al., 2019). Puede dividirse en medicación no específica, específica y coadyuvantes.

- Medicación no específica: analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos (AINE).
- Medicación específica: ergóticos y triptanes.
- Medicación coadyuvante: antieméticos y/o procinéticos.

De esta forma, el tratamiento de elección en las crisis de migraña consiste en:

- Primer escalón (crisis **leves a moderadas**): Son de elección los **AINE (nivel de evidencia I, grado de recomendación A)** y fármacos antieméticos/procinéticos asociados en pacientes con náuseas y vómitos. Los analgésicos simples se usarán cuando exista contraindicación a los AINE (Gómez Camello et al., 2021). Encontramos los más utilizados en la Tabla 4, junto a sus mecanismos de acción, posologías, vías de administración, reacciones adversas más frecuentes, contraindicaciones y precauciones.
- Segundo escalón (crisis **moderadas-graves** o pacientes con crisis leve-moderadas intolerantes a AINE o sin respuesta a estos): **TRIPTANES** (agonistas 5 – HT_{1B} y 5 – HT_{1D}).
En la actualidad, existen 7 triptanes comercializados: sumatriptán, zolmitriptán, rizatriptán, almotriptán, eletriptán, naratriptán y frovatriptán. Es el tratamiento de elección por su rápida acción y escasos efectos adversos (**nivel de evidencia I, grado de recomendación A**) (Gómez Camello et al., 2021).

En primer lugar, se comercializó sumatriptán, mientras que el resto de triptanes pertenecen a la segunda generación, obteniendo una serie de ventajas como una mejor farmacocinética, mayor lipofilia y penetración en el sistema nervioso central. Sin embargo, ésta también conlleva efectos secundarios. Naratriptán y frovatriptán se caracterizan por tener una mayor vida media. En la Tabla 5 aparecen sus mecanismos de acción, posologías, vías de administración, reacciones adversas más frecuentes, contraindicaciones y precauciones, si bien cabe destacar su contraindicación en pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica o hipertensión sin controlar (Gómez Camello et al., 2021), y efectos secundarios como recurrencia del ataque a las 24-48 horas.

Los triptanes deben tomarse tan pronto como se inicia el dolor, pues si se usan precozmente, resultan más eficaces (González Oria et al., 2019). Si esta opción resulta ineficaz, se considera aumentar la dosis, probar otra forma farmacéutica o cambiar de triptán.

- Ejemplo Eletriptán® (Ficha técnica Eletriptán®, 2018): La dosis inicial recomendada es de 40 mg.

Si la cefalea reaparece en menos de 24 horas: Se ha demostrado eficacia para la toma de una segunda dosis igual a la anterior, pero no debe tomarse, como mínimo, hasta 2 horas más tarde de la primera.

Si no se obtiene respuesta en 2 horas con la primera dosis: No existe evidencia para la toma de una segunda dosis para el mismo ataque, si bien los ensayos clínicos demuestran que pacientes no respondedores a un ataque pueden responder a un ataque posterior. Por ello, aquellos que obtengan respuesta en 1 ataque de 3, podrían ser tratados con el doble de la dosis inicial, esto es, 80 mg (2 x 40 mg). En este caso, no se debe administrar una segunda dosis de 80 mg durante las 24 horas posteriores.

Si la cefalea continua sin ser controlada, se pueden probar triptanes con una vida media más prolongada o combinar un triptán con un AINE de acción prolongada (Santos Lasaosa y Pozo Rosich, 2020), por ejemplo, la combinación de sumatriptán con naproxeno resulta ser más eficaz que el uso de cada uno por separado (Fisterra, 2021).

Algunos estudios han demostrado la eficacia de 1 g de paracetamol en el tratamiento de la migraña (Fisterra, 2021). Sin embargo, la escasa utilidad de los analgésicos y los efectos secundarios de los ergóticos (náuseas, vómitos, diarreas, mialgias, arritmias, etc.) causan una indicación limitada e incluso poco recomendables respectivamente (Riesco et al., 2016). Actualmente, el uso de los segundos no se aconseja en pacientes *de novo* (**nivel de evidencia III-IV, grado de recomendación C**), pues han mostrado menor eficacia que los triptanes y peor seguridad. Solo se considera en aquellos que ya los están utilizando esporádicamente y tienen buena respuesta (González Oria et al., 2019).

El tratamiento sintomático debe ser revisado y evaluado periódicamente, y modificado en caso necesario para evitar el abuso de analgésicos. Es muy importante concienciar al paciente sobre el buen uso de los medicamentos utilizados de forma aguda, pues su uso excesivo puede favorecer la cronificación de la migraña, en el caso de los AINE, y cefalea de rebote con los triptanes.

Para ello, se les debe explicar la importancia de tratar los ataques siempre y de forma rápida (Gómez Camello et al., 2021), especialmente el triptán, tan pronto como sea posible en el inicio de la crisis, y nunca de forma preventiva (Ficha técnica Eletriptán®, 2018). Tampoco se deben administrar más de dos días en semana, como máximo tres. El uso de AINE y paracetamol no debe exceder más de 15 días al mes (González Oria et al., 2019).

En pacientes de migraña crónica, se limita el AINE a 3 días/semana y triptanes a 2 días/semana (González Oria et al., 2019).

Tabla 4. Tratamiento agudo de las crisis leves a moderadas. Tomada y modificada de (Gómez Camello et al., 2021).

Fármaco	Mecanismo de acción	Posología (mg)	Vía de administración	Reacciones adversas más frecuentes	Contraindicaciones	Precauciones	Información adicional
AINE							
Ácido acetilsalicílico (AAS)	Inhibidor irreversible de la COX-1	500-1000	Oral	Hemorragia Síndrome de Reye	Menstruación, menores de 16 años	Cardiopatía isquémica, EII, insuficiencia renal y hepática	
Naproxeno	Inhibidor reversible de la COX-1 y COX-2	550-1100	Oral	- Gastrointestinales: erosiones mucosa digestiva, úlcera péptica, hemorragias digestivas. - Cardiovasculares: infarto agudo de miocardio - Hepáticos: síndrome de reye, hepatitis	Intolerancia digestiva Úlcera péptica Alergias Insuficiencia renal Insuficiencia hepática Alteraciones hematológicas Hipertensión arterial	Niños Embarazadas Ancianos Insuficiencia renal	Mejor índice beneficio/riesgo sobre el aparato cardiovascular
Ibuprofeno		600-1200	Oral				Aumenta la tensión
Diclofenaco		50-100	Oral				*Diclofenaco Muy gastrolesivo Se debe tomar acompañado de gastroprotector
		100	Rectal				
		75	Parenteral				
Dexketoprofeno		12,5-50	Oral				
Ketorolaco		25-50	Parenteral				
	20-30	Intramuscular					
Analgésicos simples							
Paracetamol	Inhibidor de la COX-3	1000	Oral, rectal o parenteral	Hepatotoxicidad, toxicidad renal, alteraciones en la fórmula sanguínea, hipoglucemia y dermatitis alérgica Necrosis hepática aguda	Alergia al fármaco, hepatopatía severa y hepatitis vírica aguda		Destacada seguridad gastrointestinal, hepática y cardiovascular Seguro en embarazo y lactancia
Metamizol	Inhibidor de la COX	575-1150	Oral o rectal	Anafilaxia. Hipotensión en administración parenteral	Hipersensibilidad a pirazolonas, anemia aplásica, agranulocitosis, porfiria, deficiencia de G6PD	Precaución en asmáticos por posibilidad de broncoespasmo y en administración intravenosa rápido por posibilidad de hipotensión	Utilizar solo en tratamientos de corta duración No produce efectos gastrolesivos significativos
		1000-2000	Parenteral				
Antieméticos							
Metoclopramida	Agonista 5 – HT ₄ , Antagonista 5 – HT ₃ , antagonista D ₂	10	Oral	Somnolencia, sedación, diarrea, síntomas extrapiramidales	Hemorragia gastrointestinal, epilepsia, parkinson, feocromocitoma, discinesia tardía	Trastornos de conducción cardíaca o combinación con fármacos que aumenten el intervalo QT. Evitar uso conjunto con anticolinérgicos, antidopaminérgicos y levodopa	Alivia el estasis gástrico y mejora la absorción de otros antimigrañosos
		20	Rectal				
		10	Parenteral				
Domperidona	Antagonista D ₂	10-30 mg	Oral	Ansiedad, diarrea, somnolencia	Feocromocitoma, discinesia tardía, prolactinoma, patología digestiva grave	Evitar en insuficiencia hepática moderada. No superar los 30 mg diarios en > de 60 años.	No presenta RAM extrapiramidales
		30-60 mg	Rectal				

COX: ciclooxigenasa; EII: enfermedad intestinal inflamatoria; G6PD: glucosa-6 fosfato deshidrogenasa.

Tabla 5. Tratamiento agudo de crisis moderadas-intensas. Tomada y modificada de (Gómez Camello et al., 2021).

Fármaco	Mecanismo de acción	Posología (mg)	Vía de administración	Reacciones adversas más frecuentes	Contraindicaciones	Precauciones	Indicaciones
Triptanes							
Sumatriptán	Agonista selectivo del receptor 5-HT _{1D}	50-100	Oral	Náuseas, vómitos, presión pecho, hormigueo, pesadez, recurrencia del ataque 24-48h	Enfermedad coronaria, hipertensión arterial, embarazo, niños	Evitar el uso concomitante con ergóticos, otro triptán, metoclopramida, inhibidores de la recaptación de serotonina e inhibidores de la monoaminoxidasa	Paciente migrañoso estándar
		10-40	Nasal				Posibilidades de embarazo
		6-12	Subcutánea				Crisis resistentes a la vía oral
Zolmitriptán	Agonista selectivo de los receptores 5-HT _{1B/1D} . Moderada afinidad 5-HT _{1A}	2,5-10	Oral				Pacientes con vómitos
		5-10	Nasal				Crisis intensas resistentes a la vía oral y nasal
Rizatriptán	Agonistas serotoninérgicos selectivos de 5-HT _{1B/1D}	5-20	Oral				Paciente migrañoso estándar
Almotriptán	Agonista selectivo de los receptores 5-HT _{1B} y 5-HT _{1D}	12,5-25	Oral				Crisis resistentes a la vía oral
Eletriptán	Agonista selectivo de los receptores 5-HT _{1B} , 5-HT _{1D} y 5-HT _{1F} . Escasa afinidad por 5-HT _{1A} , 5-HT _{2B} , 5-HT _{1E} y 5-HT ₇ .	20-80	Oral				Crisis con dolor intenso, rápido y de corta duración
				Paciente migrañoso estándar			
Naratriptán	Agonista selectivo de los receptores 5-HT _{1B} y 5-HT _{1D}	2,5-5	Oral	Efectos adversos con otros triptanes			
Frovatriptán	Agonista selectivo de los receptores 5-HT _{1B} y 5-HT _{1D}	2,5-5	Oral	Niños y adolescentes			
				Crisis con dolor intenso de larga duración			
				Crisis leves-moderadas de larga duración			
				Efectos adversos con otros triptanes			
				Crisis leves-moderadas de larga duración			
				Efectos adversos con otros triptanes			

4.3.2. TRATAMIENTO PREVENTIVO

El tratamiento preventivo o profiláctico resulta fundamental en determinados pacientes para que éstos tengan una calidad de vida razonable (Pascual, 2019). Su objetivo principal es disminuir la frecuencia de las crisis y su intensidad, facilitando su abordaje (Riesco et al., 2016). Aun así, lo primero que se debe asegurar es el seguimiento de las medidas no farmacológicas de estilo de vida, como son: realizar 5 comidas y beber 2 litros de agua al día, mantener un horario regular de sueño y comidas, hacer ejercicio físico 3 días a la semana y evitar los desencadenantes identificados por cada paciente.

El tratamiento preventivo está indicado en (Fisterra, 2021):

- Pacientes con 3 o más ataques al mes.
- Pacientes con crisis de varios días de duración, aunque su frecuencia sea menor de una a la semana.
- Crisis intensas y con escasa respuesta a la medicación o intolerancia.
- Consumo de dos o más días de analgésicos a la semana.
- Auras con hemiparesia, afasia, prolongadas o con clínica de tronco.
- Crisis epiléptica producida durante una migraña.
- Preferencias del paciente.
- Situaciones comórbidas.

Este el caso de un 25% de los pacientes que acuden a consulta, y menos del 10% lo reciben (Riesco et al., 2016).

➤ TRATAMIENTO PREVENTIVO ORAL

El tratamiento preventivo de la migraña se inicia con fármacos administrados por vía oral. Los más utilizados en la práctica son (Gómez Camello et al., 2021):

- **BETABLOQUEANTES:** propranolol, atenolol y metoprolol.
- **NEUROMODULADORES** (antiepilépticos): topiramato, zonisamida y valproato sódico.
- **ANTIDEPRESIVOS:** amitriptilina (**nivel de evidencia I, grado de recomendación A**).
- **CALCIOANTAGONISTAS:** flunarizina.
- **AINE.**
- **OTROS:** Lisinopril, candesartán y riboflavina.

En la Tabla 6 aparecen sus mecanismos de acción, posologías, vías de administración, reacciones adversas más frecuentes, contraindicaciones y precauciones.

Tabla 6. Tratamientos preventivos orales. Tomada y modificada de (Gómez Camello et al., 2021; González Oria et al., 2019).

Fármaco	Mecanismo de acción	Posología (mg)	Vía de admin.	Reacciones adversas más frecuentes	Contraindicaciones	Precauciones	Indicaciones específicas
Betabloqueantes							
Propranolol	Antagonista competitivo de los receptores adrenérgicos β_1 y β_2	20-240	Oral	Bradicardia, hipotensión, ortostatismo, mareo, depresión, astenia, alteración sexual	Hipersensibilidad, bradicardia, shock cardiogénico, hipotensión, insuficiencia cardíaca, bloqueo, asma, broncoespasmo, feocromocitoma, acidosis metabólica	Precaución al asociar con fármacos con efecto sobre el ritmo cardíaco o tensión arterial. No combinar con antagonistas del calcio	Migraña sin aura pura (1ª elección) Migraña + HTA Migraña y temblor Migraña e hipertiroidismo Migraña y embarazo
Atenolol	Antagonista competitivo de los receptores adrenérgicos β_2	50-100					
Metoprolol		50-200					
Neuromoduladores							
Topiramato	Bloqueo canales Na+	50-200	Oral	Anorexia, diarrea, dispepsia, sequedad de boca, parestesias distales, alteración visual, cognitiva y del lenguaje	Embarazo, evitar en riesgo de acidosis, porfiria y nefrolitiasis, uso concomitante con inhibidores de la AC	Disminuye el efecto de estrógenos y progestágenos a partir de 100 mg/día. Evitar en antecedentes de depresión	Migraña con y sin aura Migraña y sobrepeso Migraña crónica (1ª elección)
Zonisamida	Bloqueo canales Ca+ tipo T, mec sec. tipo N y P/Q y canales Na+	25-500		Anorexia, agitación, confusión, vértigo, cefalea, insomnio	Alergia a sulfonamidas, insuficiencia hepática, evitar en nefrolitiasis	Una única dosis nocturna No interacciona con anovulatorios	
Ácido valproico	Bloquea canales de Na+	300-1500		Náuseas, vómitos, mareo, somnolencia, aumento de peso, temblor, alopecia, elevación de transaminasas, síndrome ovario poliquístico	Hepatopatía o trombocitopenia, embarazo, mujeres en edad fértil, evitar en antecedentes de pancreatitis	Vigilancia sistémica función hepática y pruebas hematológicas cada 6 meses	Migraña con/sin aura refractaria Migraña + Epilepsia (2ª elección)
Antidepresivos							
Amitriptilina	Inhibidor no selectivo de la recaptación de monoaminas	10-75	Oral	Somnolencia, aumento de peso, visión borrosa, sequedad de boca, retención urinaria, confusión mental	Infarto agudo de miocardio reciente, arritmia, porfiria, trastorno bipolar o manía	Hipertrofia prostática, glaucoma de ángulo estrecho, feocromocitoma, hipertiroidismo, epilepsia, deterioro cognitivo. Precaución por interacción con depresores del sistema nervioso	Migraña + Cefalea tensional Migraña + Depresión Migraña + Insomnio
Calcioantagonistas							
Flunarizina	Antagonista selectivo del calcio	2,5-10	Oral	Sedación, aumento de peso, depresión, parkinsonismo	Hipersensibilidad, depresión, parkinson	Potencia el efecto sedante del alcohol y benzodiazepinas	Migraña con y sin aura (2ª elección) Niños y adolescentes Adultos delgados sin tendencia depresiva

Mec sec: mecanismo secundario; Vía de admin: vía de administración.

Las consideraciones generales al elegir e iniciar un tratamiento preventivo son (Fisterra, 2021; González Oria et al., 2019; Riesco et al., 2016):

- El fármaco se debe iniciar con una dosis baja y aumentarla progresivamente hasta que se inicie el efecto terapéutico, se alcance la dosis máxima tolerada o los efectos secundarios se consideren intolerantes.
- La eficacia del tratamiento suele comenzar a las cuatro semanas, por lo que se debe evaluar a los dos o tres meses. No se debe considerar sin utilidad terapéutica antes de la sexta semana de tratamiento.
- Si es efectivo, ha de mantenerse entre seis y doce meses y, posteriormente, suspenderse progresivamente.
- Si no es efectivo, cambiar a un fármaco de otra clase.
- Elegir el medicamento más adecuado en mujeres en edad reproductiva.
- Tener en cuenta la comorbilidad e implicar a los pacientes para aumentar su adherencia.

Los grados de recomendación y eficacia de los tratamientos preventivos en la migraña episódica según la Guía Oficial de Cefaleas 2019 (González Oria et al., 2019) son los siguientes (Tabla 7):

Tabla 7. Grados de recomendación y eficacia de tratamientos preventivos en la migraña episódica. Tomada de (González Oria et al., 2019).

Fármaco	Grado de recomendación	Eficacia científica	Efectividad clínica	Efectos adversos
Antiepilépticos				
Carbamazepina	B	++	-	Ocasionales/frecuentes
Valproato	A	+++	+++	Ocasionales/frecuentes
Gabapentina	B	++	++	Ocasionales/frecuentes
Topiramato	A	+++	+++	Ocasionales/frecuentes
Antidepresivos				
Amitriptilina	A	+++	+++	Frecuentes
Fluoxetina	B	+	+	Ocasionales
Paroxetina, Sertralina	C	?	+	Ocasionales
Betabloqueantes				
Atenolol	B	++	++	Infrecuentes/ocasionales
Metoprolol	B	++	+++	Infrecuentes/ocasionales
Nadolol	B	+	+++	Infrecuentes/ocasionales
Propranolol	A	++	+++	Infrecuentes/ocasionales
Timolol	A	+++	+	Infrecuentes/ocasionales
Calcioantagonistas				
Diltiazem	C	?	-	Infrecuentes/ocasionales
Nimodipino, verapamilo	B	+	++	Infrecuentes/ocasionales
Flunarizina	B	+++	?	Ocasionales/frecuentes

La elección del tratamiento será individual y en base a las características y comorbilidades del paciente.

Lo más recomendable es iniciar el tratamiento con betabloqueantes o topiramato en monoterapia. Como segunda elección: flunarizina o amitriptilina. En casos determinados de falta de respuesta o intolerancia podríamos considerar los anticuerpos monoclonales, toxina botulínica o ácido valproico (Gómez Camello et al., 2021).

En la Tabla 7 se observa una alta efectividad clínica en los betabloqueantes junto a menores efectos secundarios que el resto de tratamientos, lo que hace que sea el tratamiento de elección. Antiguamente, flunarizina era el fármaco de elección en pacientes sin eficacia, con contraindicación o intolerancia a los betabloqueantes, sin embargo, produce efectos secundarios como sobrepeso y depresión (Riesco et al., 2016). En dicha tabla se observa una mayor frecuencia de efectos adversos en flunarizina frente a los betabloqueantes. Posiblemente esta es la razón por la que los antiepilépticos ocupan actualmente su lugar.

En la práctica, a pesar de tener una eficacia bien demostrada, topiramato no es tolerado por un 20% de los pacientes debido a efectos secundarios como parestesias distales, dificultad de concentración, adelgazamiento, depresión, entre otros, y ácido valproico puede inducir hepatitis o trastornos en el hemograma, por lo que necesita un control analítico (Riesco et al., 2016). Por eso se ha considerado la opción de zonisamida, pues presenta un perfil similar a topiramato según datos de series abiertas de pacientes (Riesco et al., 2016).

Por otro lado, respecto a los antidepresivos, amitriptilina presenta una alta frecuencia de efectos no deseados unido a una alta efectividad clínica, por lo que este principio activo se usa especialmente en pacientes con migraña en la que coexiste depresión o ansiedad (Gómez Camello et al., 2021).

El tratamiento preventivo para la migraña episódica y crónica es similar.

En la migraña crónica, el único con eficacia demostrada es topiramato. Si no resulta eficaz, pueden combinarse fármacos con diferentes mecanismos de acción (Gómez Camello et al., 2021). La combinación de un betabloqueante (o candesartán) unido a topiramato ha demostrado ser eficaz debido al efecto sinérgico producido (Riesco et al., 2016). Sin embargo, la limitada tolerabilidad y eficacia de los tratamientos preventivos orales (TPO) provocó la necesidad de nuevos y mejorados tratamientos. Por ello, en el caso de fallar a 2 o más preventivos orales, en monoterapia o combinación, siendo uno de ellos topiramato, está indicado el uso de la toxina botulínica (OnabotA). Optaríamos por los anticuerpos

monoclonales en el caso de fallo a tres preventivos incluyendo OnabotA (Gómez Camello et al., 2021).

➤ **TRATAMIENTO PREVENTIVO CON TOXINA BOTULÍNICA**

En 2012 fue aprobado el tratamiento de onabotulinumtoxina A en migraña crónica, obteniéndose buenos resultados (HUVR, 2021).

La toxina botulínica tipo A es un fármaco que no fue concebido para tratar la migraña, si bien ha demostrado eficacia como tratamiento preventivo en la migraña crónica tras la publicación de los estudios PREEMPT (Phase III REsearch Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy).

Está indicada como profiláctico de la MC (**nivel de evidencia I, grado de recomendación A**) en pacientes con ausencia de respuesta a 2 o más fármacos preventivos (un betabloqueante y topiramato u otro antiepiléptico), usados a las dosis recomendadas y durante, como mínimo, 3 meses. Está también indicada en pacientes de ME de alta frecuencia sin respuesta o tolerabilidad a otros fármacos preventivos (Gómez Camello et al., 2021).

Su mecanismo de acción en la migraña parecer ser (Castrillo et al., 2018):

- Inhibición de la liberación de acetilcolina a nivel presináptico, provocando en la musculatura pericraneal un efecto relajante.
- Inhibición de liberación de mediadores nociceptivos, como la sustancia P, el glutamato y, fundamentalmente, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina.
- Inhibición de la inflamación neurogénica y de la sensibilización periférica de fibras nociceptivas. De esta forma disminuyen las señales dolorosas periféricas al sistema nervioso central, reduciéndose la sensibilización central.

En la Tabla 10 aparece en detalle su mecanismo de acción, posologías, vías de administración, reacciones adversas más frecuentes, contraindicaciones y precauciones.

Consiste en administrar, con una aguja de calibre 30 gauge y 1,25 cm de largo, una dosis fija mínima de 155U, 31 inyecciones cada 12 semanas en lugares determinados de la musculatura pericraneal (Figura 6). Opcionalmente, se pueden añadir 40 U adicionales en función de la localización del dolor y a elección del investigador (González Oria et al., 2019).

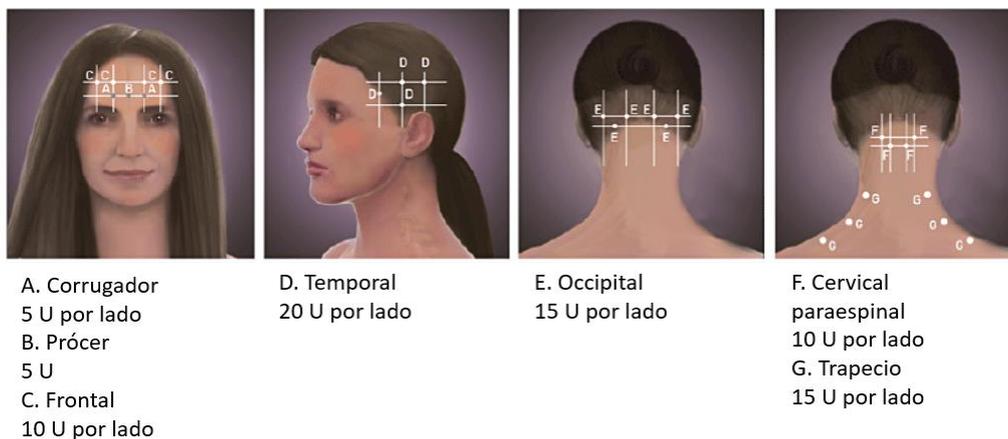


Figura 6. Lugares y dosis fijos de inyección de onabotulinumtoxina en la migraña crónica. Tomada y modificada de (Blumenfeld et al., 2010).

Cada vez existen más datos que demuestran una evolución más favorable de este fármaco y mejor respuesta con un menor tiempo de evolución de la migraña y el menor número de tratamientos pautados previos al inicio con la toxina (Castrillo et al., 2018; González Oria et al., 2019), por lo que se recomienda empezar el tratamiento de forma precoz (Gómez Camello et al., 2021).

Respecto a los resultados de la onabotulinumtoxina A, diferentes estudios han mostrado eficacia en la disminución de frecuencia, disminución del uso de medicación y mejoría en la calidad de vida de los pacientes. También se demostró seguridad, tolerabilidad, pocos efectos adversos, ahorro en costes y efecto a largo plazo (Castrillo et al., 2018).

En abril de 2015 finalizó el estudio comenzado en octubre de 2013 llevado a cabo en Segovia, en el que se incluyeron 69 pacientes de la consulta de neurología general del Complejo Asistencial. Se les infiltró OnabotA según el protocolo PREEMPT, como hemos dicho anteriormente, 155 unidades en 31 puntos, cada 3-4 meses durante 16 meses (Castrillo et al., 2018).

Se produjo una disminución del 48,5% de los días de cefalea y una disminución del 20,7% de la intensidad de las crisis (Tabla 8). También se demostró una reducción significativa del número e intensidad de los episodios tras el tratamiento, y su mantenimiento a lo largo de todas las infiltraciones (Tabla 9) sin diferencias entre las administraciones (Castrillo et al., 2018).

Tabla 8. Número de días de cefalea e intensidad de los episodios en cada infiltración.
Tomada y modificada de (Castrillo et al., 2018).

Número de días de cefalea e intensidad de los episodios en cada infiltración				
	Número de días, media ± DE	IC del 95%	Intensidad episodios, media ± DE	IC del 95%
Basal	20,6 ± 8,5	18,5 – 22,6	8,1 ± 1,3	7,8 – 8,4
1ª infiltración	8,6 ± 8,1	6,6 – 10,5	6,1 ± 1,8	5,7 – 6,6
2ª infiltración	7,5 ± 7,5	5,4 – 9,6	5,8 ± 2,2	5,2 – 6,4
3ª infiltración	7,8 ± 6,6	5,2 – 10,3	6,1 ± 1,6	5,5 – 6,8
4ª infiltración	5,5 ± 4,8	2,7 – 8,3	6,1 ± 1,7	5,2 – 7,1

Tabla 9. Comparación de efecto del tratamiento con el factor tiempo. Tomada y modificada de (Castrillo et al., 2018)

Comparación de efecto del tratamiento con el factor tiempo						
	Tratamiento 1 ^a (n = 69)		Tratamiento 2 ^a (n = 50)		Tratamiento 3 ^a (n = 28)	
	Diferencia de media IC del 95%	p	Diferencia de media IC del 95%	p	Diferencia de media IC del 95%	p
Número de días	-11,96 (-14,77 a -9,15)	< 0,006	-13,07 (-16,05 a -10,08)	< 0,006	-12,87 (16,38 a -9,22)	< 0,006
Intensidad episodios	-1,98 (-2,52 a -1,45)	< 0,006	-2,33 (-3,01 a -1,64)	< 0,006	-1,98 (-2,60 a -1,37)	< 0,006

^a Tratamiento 1: resultado entre la basal y la 1ª infiltración; Tratamiento 2: resultado entre la basal y la 2ª infiltración; Tratamiento 3: resultado entre la basal y la 3ª infiltración

Por último, los efectos adversos de este tratamiento son escasos, no produciendo efectos sistémicos ni sobre el sistema nervioso central (Riesco et al., 2016). Los más frecuentes que se han observado en los estudios son dolor en el cuello y musculoesquelético, dolor en el lugar de inyección, ptosis palpebral, debilidad muscular y dolor de cabeza (González Oria et al., 2019). Estos resultados están en línea con los efectos adversos del estudio (Castrillo et al., 2018), en el que solo 3 de 69 pacientes sufrieron ptosis palpebral leve, que fue resuelta en menos de una semana.

➤ TRATAMIENTO PREVENTIVO CON ANTICUERPOS MONOCLONALES

Los anticuerpos monoclonales (MAbs) son las únicas terapias actuales que han sido diseñadas específicamente para la profilaxis de la migraña. Están dirigidos al CGRP o a su receptor (González Oria et al., 2019).

Presentan ventajas sobre los fármacos preventivos orales, pues consiguen acceder a una mayor cantidad de dianas, de forma más selectiva y con una dosificación menos frecuente.

De esta forma se consigue una mayor adherencia (Pascual, 2019). Su alta especificidad minimiza su interacción con el sistema inmunitario (Gómez Camello et al., 2021).

Además, presentan mejor tolerabilidad y menor variación intraindividual y efectos secundarios al no depender del metabolismo hepático y ser moléculas grandes no lipofílicas (Pascual, 2019).

Se utilizan como preventivo en ME para pacientes con al menos 4 crisis, financiados en aquellos que sufran 8 o más días de migraña al mes y presenten 3 o más fracasos de tratamientos profilácticos previos, utilizados durante más de 3 meses a la dosis recomendada (Gómez Camello et al., 2021). En el caso de la migraña crónica, uno de estos 3 fracasos debe haber sido con toxina botulínica.

En España, hay 3 fármacos inhibidores del péptido CGRP comercializados recientemente:

- **Erenumab (Aimovig®)**: anticuerpo monoclonal **completamente humano** que inhibe el **receptor de CGRP** (González Oria et al., 2019). Ha sido autorizado para la profilaxis de migraña en adultos con 4 o más días de migraña al mes. La dosis recomendada es de 70 mg cada 4 semanas, por vía subcutánea. La dosis de 140 mg puede ser beneficiosa para algunos pacientes (Ficha técnica Aimovig®, 2020).
- **Galcanezumab (Emgality®)**: anticuerpo monoclonal **humanizado** cuya diana es el CGRP. Ha sido autorizado como profiláctico de la migraña en adultos con al menos 4 días de migraña al mes. La dosis recomendada, en este caso, es de 120 mg vía subcutánea una vez al mes, tras una dosis inicial de carga de 240 mg (Ficha técnica Emgality®, 2020).
- **Fremanezumab (Ajovy®)**: anticuerpo monoclonal **humanizado** contra el CGRP. Su indicación es la misma que en los anteriores; sin embargo, presenta dos opciones de pauta posológica: 225 mg al mes o 675 mg cada tres meses (Ficha técnica Ajovy®, 2020).

Los tres son fármacos que se obtienen mediante tecnología de ADN recombinante en células de ovario de hámster chino (CHO). Se encuentran en fase de seguimiento adicional y son de diagnóstico hospitalario (Ficha técnica Aimovig®, 2020; Ficha técnica Ajovy®, 2020; Ficha técnica Emgality®, 2020).

Actualmente, no se conocen interacciones y sus efectos adversos son, en general, reacción en el sitio de inyección, prurito, urticaria, estreñimiento y espasmos musculares (Gómez

Camello et al., 2021). La Tabla 10 resume sus mecanismos de acción, posologías, vías de administración, reacciones adversas más frecuentes, contraindicaciones y precauciones.

Ninguno presenta datos suficientes que permitan comparar directamente estos tratamientos con las otras alternativas profilácticas, por lo que no se puede considerar la superioridad de alguna opción en la profilaxis de la migraña. Por ello, el uso de estos anticuerpos se considera en aquellos pacientes que no obtienen respuesta o presentan intolerancia a los TPO (Montañés Pauls, 2021).

Existe un cuarto anticuerpo monoclonal, no comercializado aún en España pero aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en febrero de 2020 para el tratamiento preventivo de la migraña en adultos (FDA, 2021). Se trata de Vyepti® (eptinezumab), dirigido al CGRP, cuya administración es intravenosa y trimestral (Gómez Camello et al., 2021), lo que podría suponer una ventaja frente a la administración subcutánea y mensual.

Es importante destacar que Erenumab es el único fármaco totalmente humano, y su antagonismo es directamente al receptor del CGRP, lo que puede ofrecer ventajas que a continuación comentaremos.

El CGRP se encuentra en gran cantidad de órganos y es un potente vasodilatador, por lo que antagonizarlo de forma permanente podría ser perjudicial frente a un ictus transitorio o una angina, en los que hace falta una respuesta dilatadora compensatoria. Esta es la razón por la que erenumab podría resultar más seguro a largo plazo, pero esto necesita ser confirmado. Para demostrar indemnidad cardiovascular es necesario más tiempo, experiencia y un mayor número de pacientes (Pascual, 2019).

Por otro lado, otro inconveniente de este tratamiento es el precio, debido a su compleja producción (Pascual, 2019). Existen pocos estudios sobre la farmacoeconomía de estos tratamientos, siendo necesarios para facilitar al clínico la elección del tratamiento más adecuado y aumentando la calidad del servicio asistencial, pues la reducción del número de días de migraña y la discapacidad que esta produce en muchos pacientes disminuiría los costes directos e indirectos y aumentaría su calidad de vida.

Tabla 10. Tratamientos preventivos con toxina botulínica y anticuerpos monoclonales. Tomada y modificada de (Gómez Camello et al., 2021).

Fármaco	Mecanismo de acción	Posología (mg)	Vía de administración	Reacciones adversas más frecuentes	Contraindicaciones	Precauciones
Toxina botulínica						
Toxina botulínica	Bloqueo de la liberación de acetilcolina a nivel de las terminaciones nerviosas colinérgicas periféricas por escindir SNAP-25	Protocolo PREEMPT	Intradérmica e intramuscular	Dolor local, cefalea, dolor cervical, debilidad muscular	Hipersensibilidad	Trastorno de la coagulación, enfermedad de la placa motora, inflamación local

SNAP-25: proteína necesaria para que se produzca la correcta fijación y liberación de la acetilcolina de las vesículas situadas en las terminaciones nerviosas.

Fármaco	Mecanismo de acción	Posología	Vía de administración y farmacocinética	Reacciones adversas más frecuentes	Contraindicaciones	Precauciones
Anticuerpos monoclonales						
Erenumab, Aimovig®	Inhibición receptor CGRP IgG2 humano	70 mg o 140 mg al mes	Subcutánea mensual T _{max} 2 – 14 d	Reacción sitio de inyección, estreñimiento, espasmos musculares	Patología cardiovascular activa	No precisan ajuste en insuficiencia renal ni hepática. Interacciones no conocidas. Precaución en patología cardiovascular activa
Fremanezumab, Ajovy®	Dirigido al CGRP IgG2 humanizado	225 mg al mes o 675 mg trimestral	Subcutánea mensual / trimestral T _{max} 3 – 20 d	Reacción lugar de inyección		
Galcanezumab, Emgality®	Dirigido al CGRP IgG4 humanizado	Carga 240 mg/primer mes y mantenimiento 120 mg/mes	Subcutánea mensual T _{max} 7 – 14 d	Reacción lugar de inyección, estreñimiento, prurito, urticaria		
Eptinezumab, Vyepti®	Dirigido al CGRP IgG1 humanizado	NC	Intravenoso trimestral T _{max} 4,8 h	NC	NC	NC

NC: no comercializado en España

4.4. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN SITUACIONES ESPECIALES

Niños: el tratamiento agudo y preventivo es similar al de los adultos, adaptando la dosis al peso. Triptanes con resultados positivos en estudios realizados en niños/adolescentes son sumatriptán nasal (10 mg) y almotriptán. Ciproheptadina también puede ser útil como preventivo en niños a pesar de no estar recomendado en adultos (Pascual, 2019).

Embarazo: registros prospectivos y la propia práctica clínica han mostrado seguridad en tratamientos sintomáticos, como sumatriptán, y preventivos, como propanolol, durante el embarazo. Por este motivo, son los fármacos que deberían ser prescritos tanto en embarazadas con migraña incapacitante, previa explicación de la relación riesgo/beneficio, como en mujeres en riesgo de embarazo (Pascual, 2019).

Ancianos: El paracetamol es el fármaco más seguro para estos pacientes, pues los AINE deben ser limitados debido a los posibles efectos gastrointestinales indeseados. No se recomienda el uso de triptanes, incluso sin riesgo cardiovascular o cerebrovascular. Como tratamiento preventivo pueden ser prescritos antidepresivos, betabloqueantes, antagonistas de los canales de calcio y antiepilépticos, seleccionando aquel más indicado según las comorbilidades del paciente (Portalfarma, 2021).

Pacientes con problemas mentales: podrían verse beneficiados de los tratamientos depot para así asegurar la adherencia y cumplimiento del tratamiento.

Pacientes con aura frecuente o sintomatología incapacitante: La indicación en estos casos es lamotrigina (dosis 100-200 mg/día) (Pascual, 2019).

4.5. NUEVAS DIANAS

Las terapias en desarrollo actuales tienen como diana terapéutica principal el CGRP, pues como se comentó en la fisiopatología, algunos pacientes de migraña crónica presentan concentraciones elevadas de este péptido y su infusión ha desencadenado cefalea tardía con características de migrañas.

Por otro lado, la capacidad vasoconstrictora de los triptanes debido a su acción sobre los receptores 5-HT_{1B} provocó la necesidad de desarrollar fármacos más selectivos como los agonistas puros 5-HT_{1F}, sin capacidad vasoconstrictora teóricamente.

4.5.1. GEPANTES

Los gepantes son una familia terapéutica formada por pequeñas moléculas que antagonizan el CGRP. Aunque fueron diseñadas para el tratamiento agudo de migraña, también se están ensayando como tratamiento profiláctico (González Oria et al., 2019).

Estos mostraron eficacia sobre placebo, pero su uso frecuente se asoció a daño hepático, por lo que se detuvo su desarrollo. En la segunda generación, se introdujeron modificaciones que evitasen esta hepatotoxicidad, perteneciendo a esta ubrogepant y rimegepant. Ambos demostraron una eficacia superior a placebo como tratamiento sintomático y se encuentran en ensayo como preventivo de la migraña (Gómez Camello et al., 2021).

Ubrovelvy® (ubrogepant) ha sido aprobado por la FDA en diciembre de 2019 para tratar el tratamiento agudo de la migraña con o sin aura en adultos y Nurtext® ODT (rimegepant) en febrero de 2020 para tratar la migraña (FDA, 2021).

4.5.2. DIPTANES

Los diptanes han sido propuestos como alternativa a los triptanes clásicos; sin embargo, es necesario continuar con su investigación debido a sus efectos secundarios sobre el sistema nervioso, como somnolencia o mareo.

En concreto, lasmiditán tiene una alta afinidad por el receptor 5-HT_{1F} , siendo más baja su afinidad por el 5-HT_{1B} , lo que disminuye el riesgo de vasoconstricción producida por los triptanes. Esto los haría ideales para aquellos pacientes con contraindicación cardiovascular para el uso de AINE, ergóticos o triptanes. Sin embargo, su eficacia parece ser un poco inferior a la de los triptanes y pueden atravesar la barrera hematoencefálica, por lo que puede actuar sobre receptores centrales y periféricos de neuronas trigeminales. Se encuentra en fase de ensayo como tratamiento sintomático de la migraña (Gómez Camello et al., 2021; González Oria et al., 2019).

Reyvow® (lasmiditán) ha sido aprobado por la FDA en octubre de 2019 para el tratamiento agudo de la migraña con o sin aura, en adultos (FDA, 2021).

4.6. PROPUESTA DE ALGORITMO DE ACTUACIÓN EN LA MIGRAÑA (Figura 7)

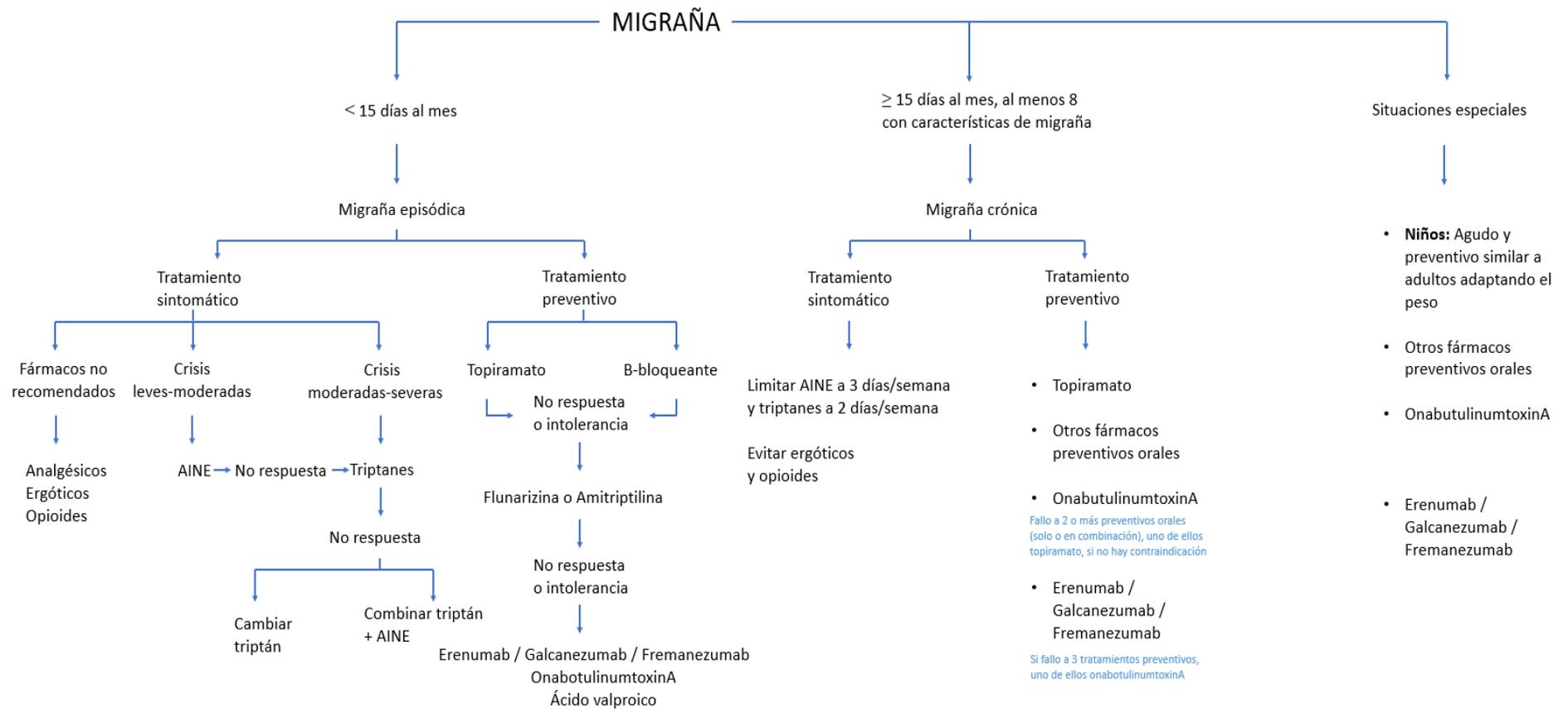


Figura 7. Propuesta de algoritmo de actuación en el tratamiento de la migraña. Tomada y modificada de (Gómez Camello et al., 2021).

4.7. PAPEL DEL FARMACÉUTICO Y ÓPTICO OPTOMETRISTA

Muchos pacientes de migraña no consideran su enfermedad una causa suficiente para acudir al médico, optando por automedicarse y abusar de medicamentos sin receta. Por ello, el papel del farmacéutico es fundamental para empoderar a la población desde las oficinas de farmacia, acelerando el diagnóstico y evitando la cronificación (AEMICE, 2021).

Se puede actuar a varios niveles (Olmedillo et al., 2015):

- Detectar casos con señales de alarma que indiquen una posible cefalea secundaria, derivándolo rápidamente al médico o a un servicio de urgencias.
- Informar sobre las medidas no farmacológicas que pueden disminuir la frecuencia de aparición de las crisis o su intensidad.
- Dispensar correctamente la medicación de cada paciente prestando especial atención a su uso, evitando el abuso de analgésicos y fomentando la correcta utilización de los triptanes.
- Detectar posibles casos de automedicación, interacciones, problemas relacionados con la medicación y resultados negativos de la misma, pues son pacientes crónicos que acuden a la farmacia habitualmente.

Por otro lado, aquellas farmacias especializadas en DAO pueden realizar este servicio para así dispensar a sus pacientes un suplemento de DAO o derivarlo a un nutricionista que disminuya el contenido de histamina en su alimentación.

Además, cabe destacar el papel del óptico-optometrista, pues su conocimiento sobre la sintomatología de esta enfermedad y del aura visual que la acompaña permite diferenciar los dolores de cabeza debidos a defectos refractivos de aquellos causados por la migraña, en cuyo caso debe derivar al médico.

5. CONCLUSIONES

A partir de la información recopilada en este trabajo, se puede concluir que:

1. Los pacientes de migraña deben seguir una vida sana y reglada ya que los hábitos de vida saludables pueden reducir la frecuencia e intensidad de su aparición. Sin embargo, el tratamiento de las crisis es necesario.
2. Hasta la fecha, los tratamientos disponibles para la migraña son AINE y/o triptán en la fase aguda, y TPO, toxina botulínica y anticuerpos monoclonales en la fase preventiva.

Si bien, la prescripción del tratamiento más adecuado se hace de forma individualizada atendiendo a determinadas factores, situaciones especiales y presencia de comorbilidades como cardiopatía isquémica o hipertensión no controlada, entre otras.

3. Los AINE se utilizan en las crisis leves – moderadas y los triptanes en crisis moderadas – graves o pacientes con ataques menos severos sin respuesta a los AINE o intolerantes. Ambos, deben tomarse cuando se inicie la crisis, especialmente los triptanes. Este tratamiento sintomático debe ser revisado, evaluado y modificado de forma que no se produzca un abuso de medicación, evitando así la cronificación de la migraña y la cefalea de rebote.
4. Los TPO tienen una limitada eficacia y, además, presentan efectos secundarios que, en muchos casos, no son tolerados por los pacientes. Sin embargo, la toxina botulínica ha mostrado ser eficaz en aquellos pacientes que no obtenían respuesta con los TPO o cuyos efectos adversos eran intolerables. Además, permite incluso combinarlos con tratamientos orales si así se consigue una mejor respuesta.
5. En cuanto a los anticuerpos monoclonales, son una opción muy esperanzadora, al conseguir acceder a una mayor cantidad de dianas, de forma más selectiva y con dosificaciones menos frecuentes, consiguiendo así una mayor eficacia y mejor adherencia y siendo sus efectos adversos leves. No obstante, debido a su elevado coste de producción, son propuestos solo para aquellos casos sin respuesta o con intolerancia a los TPO, pues su eficacia frente a estos no ha sido comparada.
6. A pesar de estos nuevos y prometedores fármacos, aún es necesario un mayor desarrollo y avance científico que proponga tratamientos cada vez más específicos, eficaces y seguros contra la migraña, consiguiendo no solo aliviar los síntomas sino obtener su curación.
7. Finalmente, como farmacéuticos y ópticos optometristas, debemos asegurar el cumplimiento de las medidas higiénico-dietéticas de nuestros pacientes y de su medicación prescrita, siendo nuestra labor recordarles cómo usar su tratamiento para que su eficacia sea óptima, evitando la necesidad de acudir a medicación para la misma crisis, aumentando su calidad de vida y reduciendo el número de personas que pasan cada año de tener migraña episódica a migraña crónica. Por ello, es muy importante

identificar los síntomas relacionados con la migraña que permitan derivar al médico aquellos casos no diagnosticados y detectar posibles problemas relacionados con la medicación, así como resultados negativos asociados a la medicación.

6. BIBLIOGRAFÍA

Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [en línea]. [Consultado en abril 2021]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>

Asociación Española de Migraña y Cefalea (AEMICE). ¿Eres farmacéutico/a? Ayúdanos a controlar la migraña [en línea]. [Consultado en mayo 2021]. Disponible en: <https://www.dolordecabeza.net/migrana-en-las-farmacias/>

Asociación Española de Migraña y Cefalea (AEMICE). Migraña: qué es, causas, síntomas y tratamiento [en línea]. [Consultado en abril 2021]. Disponible en: <https://www.dolordecabeza.net/dolor-de-cabeza/migrana/>

Barber M, Pace A. Exercise and Migraine Prevention: a Review of the Literature. *Curr Pain Headache Rep.* 2020; 24: 39.

Benedicto González M, De la Figuera Wichmann E, Gallardo Ganuza MC, García Gomara MJ, Gracia Naya M, Latorre Jiménez A, et al. Protocolo para el manejo del paciente con migraña crónica. Zaragoza: Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Instituto Aragonés de Ciencias de La Salud (IACS); 2016.

Bot Plus – Web de Portalfarma. [En línea]. [Consultado en mayo 2021]. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/botplus.aspx>

Broner SW, Bobker S, Klebanoff L. Migraine in Women. *Neurol Clin.* 2017; 37: 601–10.

Castrillo A, Morollón N, Simonet C, Fernández B, Cerdán D, Mendoza A, et al. Experience with botulinum toxin in chronic migraine. *Neurología.* 2018; 33(8): 499–504.

El Youssef N, Maalouf N, Mourad A, Saade J, Khoury M. Teaching NeuroImages: Retinal migraine in action. *Neurology.* 2018; 90: e992.

Espinosa C, Sobrino F. Caffeine and headache: specific remarks. *Neurología.* 2017; 32(6): 394–8.

European Medicines Agency. EMA: European Medicines Agency [en línea]. [Consultado en abril 2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en>

Ficha técnica de Aimovig®. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Fecha de revisión 09/09/20 [En línea]. [Consultado en mayo 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1181293001/FT_1181293001.pdf

Ficha técnica de Ajovy®. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Fecha de revisión 04/11/20 [en línea]. [Consultado en mayo 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1191358001/FT_1191358001.pdf

Ficha técnica de Eletriptán®. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Fecha de revisión julio 2018 [en línea]. [Consultado en mayo 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/83610/FT_83610.pdf

Ficha técnica de Emgality®. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Fecha de revisión 12/06/20 [En línea]. [Consultado en mayo 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1181330001/FT_1181330001.pdf

Fisterra. Guía clínica de migraña [en línea]. [Consultado en mayo 2021]. Disponible en: <https://www--fisterra--com.us.debiblio.com/guias-clinicas/migrana/>

Garrido Cumbre M, Gálvez Ruiz D, Braçe O, Nieblas Rosado MI, Delgado Dominguez CJ, Colomina I, et al. Impacto y situación de la Migraña en España: Atlas 2018. Sevilla: Editorial Universidad de Sevilla; 2018.

Gómez Camello Á, González Oria C, Viguera Romero J. Guía práctica de cefaleas SANCE 2021. Grupo de Estudio de Cefaleas de la Sociedad Andaluza de Neurología (SANCE). Madrid: Medea; 2021.

González Oria C, Jurado Cobo CM, Viguera Romero J. Guía oficial de cefaleas 2019. Grupo de Estudio de Cefaleas de la Sociedad Andaluza de Neurología (SANCE). Madrid: Medea; 2019.

Hospital Universitario Virgen Del Rocío (HUVR). El control de la migraña mejora con la educación del paciente y la colaboración entre los profesionales [en línea]. [Consultado en abril 2021]. Disponible en: <https://www.hospitaluvrocio.es/historico-noticias/control-migrana-mejora-educacion-pacientes/#>

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Migraña [en línea]. [Consultado en mayo 2021]. Disponible en: <https://www.hospitaluvrocio.es/anuncios-blog/migrana/>

Lemmens J, De Pauw J, Van Soom T, Michiels S, Versijpt J, Van Breda E, et al. The effect of aerobic exercise on the number of migraine days, duration and pain intensity in migraine: A systematic literature review and meta-analysis. *J Headache Pain*. 2019; 20: 16.

Marmura MJ. Triggers, Protectors, and Predictors in Episodic Migraine. *Curr Pain Headache Rep*. 2018; 22(81).

Montañés Pauls B. Actualización en el tratamiento de la migraña [en línea]. [Consultado en mayo 2021]. Disponible en: <http://svfh.es/wp-content/uploads/2020/11/M%C3%93DULO-1.-Actualizaci%C3%B3n-en-el-tratamiento-de-la-migra%C3%B1a.pdf>

Olesen J. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018; 38(1): 1–211.

Olmedillo M, Grijelmo L, Eguiraun L. Cefalea. *Farmacéutico*. 2015; 523–524: 21–7.

Pascual J. Treatment of migraine in the year 2020. *Med Clin (Barc)*. 2019; 152(6): 226–8.

Portalfarma. Consejo General De Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Punto Farmacológico nº 126 Migraña [en línea]. [Consultado en abril 2021]. Disponible en: <https://www.portalfarma.com/Profesionales/comunicacionesprofesionales/informes-tecnico-profesionales/Documents/Informe-Migrana-PF126.pdf>

Riesco N, García-Cabo C, Pascual J. Migraña. *Med Clin (Barc)*. 2016; 146(1): 35–9.

Robblee J, Starling AJ. SEEDS for success: Lifestyle management in migraine. *Cleve Clin J Med*. 2019; 86(11): 741–9.

Santos Lasaosa S, Pozo Rosich P. Manual de Práctica Clínica en Cefaleas. Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología en 2020. Sociedad Española de

Neurología. Madrid: Luzán5; 2020.

Shankar Kikkeri N, Nagalli S. Migraine with Aura. StatPearls: StatPearls Publishing; 2021.

Sutherland HG, Albury CL, Griffiths LR. Advances in genetics of migraine. J Headache Pain. 2019; 20: 72.

Torres-Collado AX, Morán-Salvador E. Migraña y déficit de DAO (Diamino Oxidasa). Farmaceutico. 2020; 585(Supl): S1–8.

U.S. Food & Drug Administration. Novel Drug Approvals for 2019 [en línea]. [Consultado en mayo 2021]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/novel-drug-approvals-2019>

U.S. Food & Drug Administration. Novel Drug Approvals for 2020 [en línea]. [Consultado en mayo 2021]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/novel-drug-approvals-2020>

Ying G, Fan W, Li N, Wang J, Li W, Tan G, et al. Clinical Characteristics of Basilar-Type Migraine in the Neurological Clinic of University Hospital. Pain Med. 2014; 15: 1230–5.