



Farmacoterapia de la migraña

Tratamiento sintomático y preventivo

La humanidad ha tratado de aliviar la cefalea desde tiempos antiguos. Sin embargo, no fue hasta bien entrado el siglo pasado cuando se descubrió su fisiología y se pudieron aplicar tratamientos específicos. En este artículo se revisa la farmacoterapia de la migraña, abordando tanto su tratamiento sintomático como su tratamiento preventivo.

La migraña es una cefalea primaria frecuente e incapacitante, caracterizada por la presencia recurrente de crisis de cefalea asociada a una combinación variable de síntomas neurológicos, afectivos, autonómicos y gastrointestinales. Su prevalencia se estima en el 15% para las mujeres y en el 6% para los varones; es típica la tendencia familiar y suele aparecer en jóvenes entre la segunda y la tercera década de la vida, y es infrecuente después de los 50 años. Es tres veces más frecuente en mujeres que en varones, aunque antes de la pubertad no existen diferencias entre sexos.

El devenir crónico de esta enfermedad le atribuye el calificativo de benigna, entendido como criterio de expectativa de vida. Sin embargo, a pesar de considerarse una enfermedad con escasa morbimortalidad, es una de las patologías que más inciden en el deterioro de la calidad de vida.

La Sociedad Internacional de Cefaleas distingue dos formas clínicas:

- La migraña común o sin aura, que se presenta en el 75% de los pacientes.

ADELA-EMILIA GÓMEZ AYALA
DOCTORA EN FARMACIA.



- La migraña clásica o con aura, que afecta al 15% de los pacientes.

Ambas formas pueden coexistir en algunos enfermos.

Con una duración que oscila entre 4 y 72 horas, la migraña común se caracteriza por un dolor que oscila entre moderado e intenso, típicamente hemicraneal y pulsátil, acompañando de manifestaciones vegetativas (náuseas y vómitos) y trastornos del estado de ánimo. En general se agrava con las actividades físicas de rutina, tales como subir escaleras o caminar.

Si además del cuadro que se acaba de describir, aparecen síntomas neurológicos focales, se trata de una migraña con aura. El aura debe cumplir al menos tres de las siguientes características:

- Uno o más síntomas completamente reversibles que indiquen disfunción cortical cerebral focal, de tronco cerebral, o ambas.
- Por lo menos un síntoma de aura se desarrolla gradualmente durante más de cuatro minutos, o aparecen dos o más síntomas sucesivamente.
- Ningún síntoma de aura supera los 60 min.

La cefalea sigue al aura con un intervalo libre de menos de una hora. Los síntomas más frecuentes del aura son: visión borrosa, escotomas centelleantes y pérdida de visión en parte del campo visual.

La forma más común es la migraña sin aura, que constituye el 80% de los tipos de migraña.

Etiopatogenia

En relación con la etiopatogenia de la migraña, su etiología es poligénica y multifactorial, y no existe una base genética definida, salvo para la migraña hemipléjica familiar. Actualmente se admite que existe una disfunción neuronal primaria que conduciría a diferentes cambios intra y extracraneales que justificarían las fases que tienen lugar en una migraña: pródromos, aura y cefalea propiamente dicha. En definitiva, se cree que la migraña se asienta en una predisposición genética, sobre la que se produce un desbalance entre excitación e inhibición a varios niveles del sistema nervioso, interviniendo tanto factores genéticos como ambientales (fig. 1).

Aproximadamente el 70% de los pacientes reconoce algún desencadenante de su crisis, destacando la tensión emocional, la alteración del ritmo circadiano (sueño, tanto por defecto como por exceso; cambio de

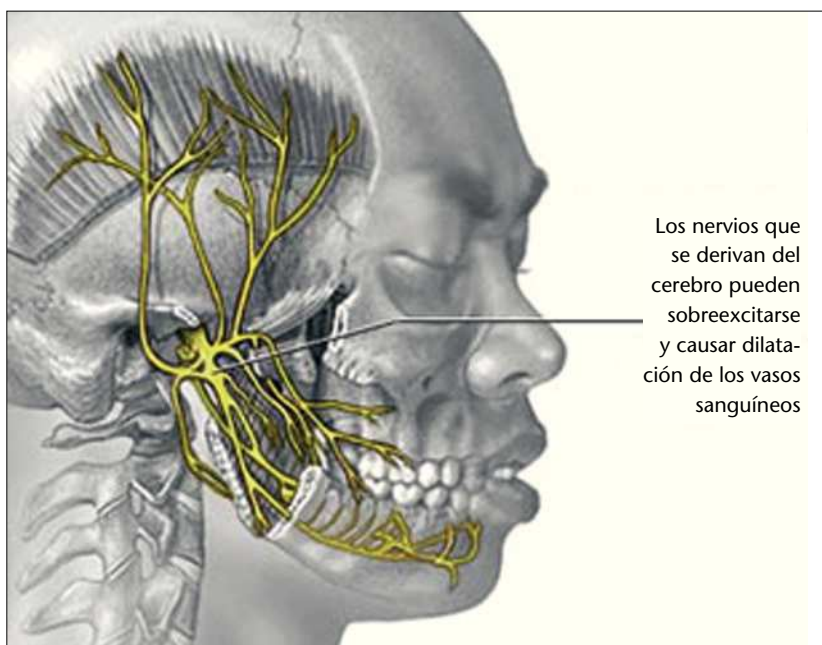


Fig. 1. Etiopatogenia de la migraña

horario por viajes), los factores hormonales (menstruación, menopausia), el ayuno prolongado, el alcohol, el tabaco, los alimentos (cacao, quesos, cítricos, tomate, frutos secos, embutidos, helados, aspartamo), la estimulación sensorial intensa, el esfuerzo físico y los medicamentos (anticonceptivos, nitratos, tiroxina, hidralacina y amitriptilina).

Las complicaciones principales incluyen la migraña crónica, entidad de difícil tratamiento y muy prevalente, el estado de migraña, el infarto migrañoso, el aura persistente sin infarto y las crisis comiciales desencadenadas por migraña. El esfuerzo de los sanitarios debe encaminarse a evitar llegar a estas complicaciones con el uso de tratamientos sintomáticos y preventivos eficaces.

Finalmente, el impacto fundamental de la migraña incide en la calidad de vida del paciente. La limitación de la capacidad funcional que se produce durante el ataque repercute tanto en la vertiente biológica (dolor, náuseas, etc.) como en la psicológica (ansiedad, depresión) y tiene impacto tanto en aspectos sociales (familiares, lúdicos, etc.) como laborales (disminución de rendimiento, baja laboral). Este aspecto es clave para la evolución de la migraña, ya que puede conducir al paciente hacia un consumo excesivo de analgésicos y degradar la migraña hacia una cefalea crónica y continua.

Tratamiento de la migraña

«Hay dolores que matan; pero los hay más crueles, los que dejan la vida sin permitirnos jamás gozar de ella» (Antonie L. Apollinarie Fée, 1789-1874. Farmacéutico y naturalista francés).

Breve reseña histórica

Desde tiempos inmemoriales el hombre ha tratado de aliviar el sufrimiento, y muy especialmente el dolor. En concreto, para la migraña, desde la era precientífica en la que se invocaba a los dioses o se hacían trepanaciones para que «los malos espíritus saliesen de la cabeza», hasta la actualidad, se han intentado múltiples remedios. A modo de ejemplo, el *Código de Hammurabi* ya recogía los primeros tratamientos practicados por los egipcios. En la Edad Media se aplicaban emplastos de opio y de alcohol apretados en la cabeza del paciente y, según el *Index Ac Status Causarum*, era preciso invocar a determinados santos para mejorar las cefaleas: Santa Bibiana, San Gereón, Santa Kea y San Esteban. Actualmente se celebra en el municipio gallego de Meis la romería «das cabezas» en honor a Nuestra Señora de la Armentería, bajo cuya advocación se pide la sanación y prevención de los «dolores de cabeza».

A comienzos del siglo XX se empezaron a utilizar la ergotamina y el ácido acetilsalicílico. Hoy por hoy se

La finalidad del tratamiento agudo de una crisis de migraña es detener o revertir la progresión de la cefalea una vez que ésta ha comenzado

dispone de tratamientos más específicos, representados por el grupo de los denominados triptanes; en algunos casos puede recurrirse a la psicoterapia, que resulta útil en determinadas cefaleas.

Principios generales

El primer paso para un tratamiento satisfactorio de las migrañas es una buena relación médico-paciente. Por otro lado, una condición importante para obtener una buena colaboración del paciente migrañoso es que tenga conocimientos básicos sobre la etiopatogenia y el mecanismo de acción de su propia enfermedad. Para consolidar la relación terapéutica se debe fijar un objetivo realista del tratamiento, basado en el control global de la enfermedad y no sólo en el mero hecho de aliviar la crisis aguda.

Conviene explicar al paciente que al no existir un tratamiento curativo, el objetivo es reducir la frecuencia de las crisis, su duración y la intensidad de los síntomas, generando el menor número posible de efectos adversos. Para ello se dispone de terapias farmacológi-

cas y no farmacológicas. De estas últimas, lo fundamental es identificar los factores precipitantes antes comentados, para evitarlos siempre que sea factible.

Farmacoterapia de las migrañas

Pautas generales

La farmacoterapia utilizada en las migrañas puede ser aguda (abortiva de las crisis) o preventiva (profiláctica). La finalidad del tratamiento agudo de una crisis de migraña es detener o revertir la progresión de la cefalea una vez que ésta ha comenzado. Por el contrario, la terapia preventiva tiene como objetivo prevenir la aparición y disminuir la intensidad en caso de que aparezcan las crisis.

Lo más usual es que una vez controlado el cuadro agudo no se necesite la terapia preventiva, por lo que la primera meta en el tratamiento de la migraña será optimizar el tratamiento abortivo.

Factores tales como intensidad, frecuencia, síntomas acompañantes de la cefalea, alteración en la calidad de vida e impacto social son algunos de los determinantes que van a condicionar el tratamiento abortivo que requiere el paciente. La eficacia y el perfil de toxicidad varían de unos pacientes a otros, por lo que resulta fundamental individualizar el tratamiento. Este último punto también condiciona la terapéutica preventiva.

Tratamiento de los ataques agudos de migraña (terapia abortiva)

La elección del fármaco (tabla 1) dependerá de la frecuencia, la intensidad y la duración de la crisis, así como de los síntomas asociados y de las preferencias del paciente (según su respuesta a terapias previas, grado de incapacidad, etc.). En cualquier caso, se recomienda su administración temprana, ya que una vez iniciada la crisis de migraña, la motilidad gástrica disminuye y se reduce la eficacia de los preparados orales.

Por otra parte, los tratamientos específicos para las crisis de migraña (triptanes o ergotamina) no son útiles en cefaleas tensionales. Este punto tiene una gran importancia, ya que son muy frecuentes los enfermos que sufren ambos tipos de cefaleas primarias (migrañas y cefaleas tensionales) y es preciso que sepan cuándo utilizar cada tipo de medicación en función del tipo de dolor de cabeza. De no ser así puede producirse un uso abusivo de analgésicos que conducirá a la denominada cefalea crónica diaria.

Para que el tratamiento sea realmente efectivo debe optimizarse, lo que conlleva el empleo de dosis adecuadas, que se corresponden con las dosis iniciales referidas en la tabla 1. El empleo de dosis inadecuadas de fármacos inespecíficos conduce a pobres resultados.

**Tabla 1. Terapia abortiva de la migraña**

Fármaco	Dosis mínima	Dosis máxima
ANALGÉSICOS/AINE		
• Paracetamol	1.000 mg v.o.	4 g/día
• Aspirina	500-1.000 mg v.o.	4 g/día
• Naproxeno	500-1.000 mg v.o./rectal	1.500 mg/día
• Ibuprofeno	400-1.200 mg v.o.	2.400 mg/día
• Diclofenaco	50-100 mg v.o./rectal	150 mg/día
ANTIEMÉTICOS		
• Metoclopramida	10 mg v.o./i.m.	30 mg/día
• Domperidona	10 mg v.o.	30 mg/día
TRIPTANES		
• Sumatriptán	50-100 mg v.o.	200 mg/día
	20 mg nasal	40 mg/día
	6 mg s.c.	12 mg/día
• Rizatriptán	10 mg v.o.	20 mg/día
• Zolmitriptán	2,5-5 mg v.o.	10 mg/día
• Naratriptán	2,5 mg v.o.	5 mg/día
• Almotriptán	12,5 mg v.o.	25 mg/día
• Eletriptán	40-80 mg v.o.	160 mg/día
• Frovatriptán	2,5-5 mg v.o.	7,5 mg/día
ERGOTAMÍNICOS		
• Tartrato de ergotamina	1-2 mg v.o.	4 mg/día o 6 mg/semana
	2 mg rectal	4mg/día o 6 mg/semana

Fuente: parcialmente modificado a partir de Díaz L, del Castillo C, Herrero S, Barquinero C. Tratamiento y prevención de la migraña. *Jano*. 2004;66(1512):60-64.

i.m.: intramuscular

v.o.: vía oral.

Es fundamental establecer también un tratamiento precoz, que es aplicable a todos los pacientes con migraña. Se debe convencer al paciente de que inicie el tratamiento en cuanto aparezcan los primeros síntomas de la crisis migrañosa, ya que en general, la mayoría de las crisis empiezan con una cefalea leve que progresa hasta una intensidad moderada a severa en cuestión de horas, y por tanto es lógico tratar el cuadro cuando su intensidad es leve, ya que a medida que se incrementa el dolor pueden aparecer otros fenómenos acompañantes, como náuseas o vómitos, e incluso gastroparesia, lo que obviamente dificulta la absorción del analgésico. Al mismo tiempo, el tratamiento temprano de la cefalea conlleva menor posibilidad de recurrencia, menos necesidad de utilizar múltiples fármacos en un solo ataque, menos incapacidad y menos efectos secundarios.

Otra cuestión sumamente importante es la de evitar el abuso de analgésicos, que como ya se ha comentado, puede conducir a la cefalea crónica diaria. En este sen-

tido, el fármaco con mayor potencial de abuso es la cafeína, que produce con mucha frecuencia cefalea por abuso de analgésicos. Además, suele ser habitual que los pacientes que ingieren altas dosis de café abusen de somníferos y sean incapaces de relajarse, lo que no hace otra cosa que perpetuar la cefalea.

En relación con los opioides, el compuesto más empleado en nuestro medio para tratar las cefaleas, es la codeína, la cual no debe usarse de forma rutinaria en el tratamiento abortivo de las cefaleas, ya que su consumo frecuente conlleva una mayor recurrencia de las cefaleas, junto con taquifilaxia, así como también disminuye la efectividad de los triptanes y del tratamiento preventivo. Sus indicaciones como tratamiento abortivo de las migrañas son las siguientes:

- Pacientes que no respondan al tratamiento abortivo específico, ni a los AINE.
- Enfermos con cardiopatía isquémica y migraña.

Tabla 2. Estratificación clínica de los tratamientos agudos específicos de la migraña

Situación clínica	Opciones terapéuticas
Fracaso del tratamiento inespecífico	<p>Primer escalón:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sumatriptán 50-100 mg oral 2. Almotriptán 12,5 mg oral 3. Eletriptán 40 mg oral 4. Rizatriptán 10 mg oral 5. Zolmitriptán 2,5-5 mg oral 6. Frovatriptán 2,5-5 mg oral <p>Cefalea infrecuente:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ergotamina 1-2 mg oral/rectal
Náuseas precoces o debilidad para tomar comprimidos	<ul style="list-style-type: none"> • Sumatriptán 20 mg <i>spray</i> nasal • Zolmitriptán 5 mg <i>spray</i> nasal • Sumatriptán 6 mg subcutáneos • Rizatriptán 10 mg dispersables • Sumatriptán con recubrimiento 50 mg
Recurrencia de las cefaleas	<ul style="list-style-type: none"> • Ergotamina 2 mg con cafeína • Almotriptán 12,5 mg • Eletriptán 80 mg oral • Frovatriptán 5 mg oral
Se toleran mal los tratamientos agudos	<ul style="list-style-type: none"> • Almotriptán 12,5 mg oral • Sumatriptán con recubrimiento 50 mg
Vómitos precoces	<ul style="list-style-type: none"> • Metoclopramida 10 mg 10 seg antes del triptán • Zolmitriptán 5 mg <i>spray</i> nasal • Sumatriptán 20 mg <i>spray</i> nasal • Ergotamina 1 mg rectal
Migrañas catameniales	<p>Prevención:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Anticonceptivos orales con menos hemorragias por privación 2. Parches de estrógenos <p>Tratamiento:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Triptanes 2. AINE 3. Ergotamina
Síntomas de desarrollo muy rápido	<ul style="list-style-type: none"> • Sumatriptán 6 mg subcutáneo • Sumatriptán 50 mg con recubrimiento • Zolmitriptán 5 mg <i>spray</i> nasal • Ergotamina 1 mg rectal

Fuente. Tomado de Yusta A, Andrés MT, Serrano C, Higes F. Tratamiento de los episodios agudos de migraña. *Medicine* 2007;70:4494-501.

- Migraña en embarazadas en caso de que los triptanes estén contraindicados.

Las diferentes guías clínicas recomiendan dos formas de tratamiento para la migraña: el tratamiento escalonado y el estratificado.

El tratamiento escalonado, pauta ésta utilizada en muchos países, se inicia con un analgésico simple, tipo paracetamol, asociado o no a un antiemético, y si este

falla se pasa a un tratamiento basado en una combinación de analgésicos, codeína e incluso triptanes. La desventaja principal de esta pauta es el retraso en obtener éxito, con el consiguiente riesgo de que los enfermos no sigan adecuadamente el tratamiento. Esta pauta no está recomendada en pacientes migrañosos.

El tratamiento estratificado sigue el mismo esquema escalonado, pero eligiendo el fármaco inicial según la intensidad de los síntomas y la incapacidad producida, y está indicado comenzar con un triptán en los casos graves (tabla 2). Las guías clínicas aconsejan este tipo de tratamiento en pacientes migrañosos, ya que la migraña se presenta de manera muy heterogénea y la alteración en la calidad de vida también varía en función de cada paciente, más aún, el mismo paciente puede sufrir cefaleas incapacitantes en unas ocasiones, y en otras ser éstas menos intensas.

En cuanto a la elección de la vía de administración de la farmacoterapia, factores tales como las características de la crisis migrañosa y las circunstancias bajo las cuales debe tomarse el tratamiento, condicionan la elección de una u otra vía. Las vías subcutánea, nasal o rectal, son de elección en caso de que existan vómitos intensos. Si es necesaria una acción rápida, la vía de elección es la parenteral.

En lo relativo a las contraindicaciones de los distintos tratamientos son las siguientes:

- AINE: úlcera gastroduodenal.
- Ergotamínicos y triptanes: cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular, hipertensión arterial mal controlada, embarazado (todas estas son contraindicaciones absolutas para los derivados ergotamínicos, y relativas para los triptanes).

Como ya se ha comentado con antelación, el tratamiento abortivo de las crisis de migraña, puede basarse también en el empleo de una terapia de combinación. Son efectivas las siguientes combinaciones de fármacos:

- AINE + paracetamol + metoclopramida
- AINE + diazepam
- AINE + cafeína
- Ergotamina + metoclopramida + paracetamol
- Triptán + AINE
- Triptán + codeína
- Triptán + AINE + diazepam

Finalmente, si la crisis migrañosa no responde al tratamiento y dura más de tres días, se habla del denominado estatus migrañoso, que es una urgencia médica hospitalaria.

Tratamiento profiláctico de la migraña

El inicio del tratamiento profiláctico antimigrañoso es una decisión que debe ser individualizada en cada

**Tabla 3. Tratamiento profiláctico de la migraña**

Tipo	Medicación y dosis	Contraindicaciones	Efectos secundarios
Bloqueadores beta	1. Propanolol 40-240 mg 2. Nadolol 50-150 mg 3. Metoprolol 50-200 mg	Asma, hipertensión arterial, bloqueo cardíaco, diabetes insulino dependiente, ejercicio intenso	Fatiga, impotencia, disminución de la tolerancia al ejercicio, depresión, disnea respiratoria, etc.
Antidepresivos	1. Amitriptilina 10-100 mg 2. Nortriptilina 10-100 m	Glaucoma, prostatismo, cardiopatía con alteraciones en la conducción	Somnolencia, boca seca, visión borrosa, ganancia de peso
Bloqueadores de los canales del calcio	1. Flunarizina 5-10 mg 2. Verapamilo 180-320 m	Cardiopatía, depresión, hipertensión arterial	Ganancia de peso, edema, depresión, estreñimiento, extrapiramidalismo
Anticonvulsivantes	1. Acido valproico 400-1.000 mg 2. Topiramato 50-150 mg 3. Gabapentina 300-800 mg 4. Leviracetam 500-1.000 mg 5. Lamotrigina 50-150 mg	Hepatopatía, nefropatía, discrasias sanguíneas	Somnolencia, ganancia de peso, caída del cabello, pérdida de peso (topiramato), alteraciones del aprendizaje
AINE	Naproxeno sódico 550-1.100 mg (migraña catamenial)	Úlcera gastroduodenal, hepatopatía, nefropatía, alergia al ácido acetilsalicílico	Disfunción gastrointestinal, nefropatía, hepatopatía
Bloqueadores 5HT₂	Pizotifen 0,5- mg	Uso de IMAO, estenosis pilórica	Ganancia de peso, somnolencia
Otros	<i>T. partenium</i> (feverfew) Riboflavina 400 mg/día Magnesio 360 mg Toxina botulínica	Ninguno	Diarrea (magnesio)

Fuente: Tomado de Yusta A, Sánchez-Migallón MJ, Andrés MT, Sánchez JM. Tratamiento profiláctico de las migrañas. *Medicine*. 2007;70:4488-93. IMAO: inhibidores de la monoaminooxidasa.

paciente. Conviene tener en cuenta que la migraña es una enfermedad episódica que afecta a una población por lo demás sana, y que los efectos secundarios de los fármacos utilizados pueden alterar la calidad de vida más que la propia crisis de migraña.

Son indicaciones para iniciar tratamiento preventivo, las siguientes:

- Crisis migrañosas que se repiten con una frecuencia superior a tres al mes.
- Ataques de intensidad grave con limitación muy importante de la vida ordinaria del paciente.
- Situaciones en las que los tratamientos sintomáticos no son eficaces o producen inaceptables efectos secundarios.
- El aura resulta incapacitante.
- El paciente es psicológicamente incapaz de aceptar los ataques de migraña.

Conviene advertir al paciente de que el objetivo es reducir la intensidad y la frecuencia de las crisis, no suprimirlas (si se presentan, el paciente deberá tomar

el tratamiento para abortar las crisis), y de que es preciso esperar de entre uno y tres meses para apreciar su efecto. Si la terapia es efectiva se debería intentar su retirada entre los 6 y los 12 meses siguientes a su inicio. Sin embargo, en los pacientes con migraña crónica se necesita mantenerlo durante un período de tiempo mucho mayor. La terapia profiláctica no debería comenzarse si la paciente planea quedarse embarazada.

La presencia de enfermedades comórbidas (depresión, ansiedad, trastorno bipolar, epilepsia, etc.) influirán en la decisión de qué fármaco preventivo utilizar.

En lo que respecta a la posología del medicamento, la terapia se iniciará con las dosis más bajas que sean eficaces, y en función de dicha eficacia y de los efectos secundarios, podrán incrementarse cada dos o cuatro semanas (tabla 3).

Las pautas generales a seguir a la hora de instaurar un tratamiento profiláctico son las siguientes:

- De entrada, se pautarán aquellos tratamientos cuya eficacia esté sobradamente probada y cuyo perfil de



toxicidad sea favorable para el paciente en cuestión.

Según algunos autores, los fármacos de primera elección son los β -bloqueantes y los antagonistas del calcio; otros autores establecen como fármacos de mejor perfil el propanolol (un β -bloqueante, en efecto) y la amitriptilina (un antidepresivo). Los β -

El inicio del tratamiento profiláctico antimigrañoso es una decisión que debe ser individualizada para cada paciente

bloqueantes están indicados especialmente en personas jóvenes, en cuadros de ansiedad, hipertensión, angina de pecho e hipertiroidismo. El ácido valproico se considera un fármaco de segunda línea, útil si coexiste epilepsia, manía, aura prolongada, aura sin cefalea o falta de respuesta a otros tratamientos.

- Está totalmente contraindicado prescribir compuestos que empeoren la patología de base que presente el enfermo. Así por ejemplo, no deberá pautarse el propanolol en un paciente que sufra asma o depresión.
- Empezar el tratamiento con dosis bajas, que se irán subiendo poco a poco.
- Tanto la introducción, como se acaba de mencionar, como la retirada del tratamiento serán paulatinas con objeto de minimizar los efectos adversos y evitar la cefalea de rebote. ■

Bibliografía general

- Abillera S, Falip M, Lafuente A. La migraña como dolencia. Conclusiones. *El farmacéutico* 2000; 253:117-25.
- Andrés del Barrio MT, Sánchez Palomo MJ, Serrano González C, Yusta Izquierdo A. Migraña. *Medicine*. 2007;9(70):4480-7.
- Díaz L, del Castillo C, Herrero S, Barquinero C. Tratamiento y prevención de la migraña. *Jano*. 2004;66(1512):60-4.
- Gómez AE. Cefalea crónica diaria. *Offarm*. 2006;25(3):52-63.
- Rodríguez MP, López I, Sánchez Ruiz M. Migraña. *Guías Clínicas* 2005, (consultado el 31-5-2007). Disponible en: www.fisterra.com/guias2/migrañas.pdf
- Yusta A, Andrés MT, Serrano C, Higes F. Tratamiento de los episodios agudos de migraña. *Medicine*. 2007;9(70):4494-4501.
- Yusta A, Sánchez-Migallón MJ, Andrés MT, Sánchez JM. Tratamiento profiláctico de las migrañas. *Medicine*. 2007;9(70):4488-93.