



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO
**Revisión bibliográfica del tratamiento
farmacológico de la migraña**

Autor: Sara Riesco García

Tutor: Ana Cosin Borobio

Convocatoria: Junio

ÍNDICE

Resumen	3
Abstract	3
Introducción y antecedentes	4
Genética	7
Diagnóstico	8
Sintomatología	9
Objetivos	10
Material y métodos	10
Resultado y discusión	10
Conclusión	16
Bibliografía	17

RESUMEN

Introducción: La migraña es una enfermedad que cursa con dolor de cabeza, se barajan distintas hipótesis de la fisiopatología implicada, y están estudiando los mecanismos bioquímicos implicados. Si se conoce la intervención de la serotonina en el proceso migrañoso.

Objetivos: revisión bibliográfica de la migraña así como de la terapia farmacológica.

Material y métodos: búsqueda en distintas bases de datos información bibliográfica de la migraña así como de su tratamiento de la migraña.

Resultado y discusión: el tratamiento de la migraña presenta un variado arsenal terapéutico, esto es más notable en la profilaxis de la enfermedad en la cual se utilizan fármacos con dispares mecanismo de acción. Para las crisis migrañas los fármacos de elección son los triptanes.

Conclusiones: De la farmacología más utilizada para la profilaxis de la migraña la mayoría presenta un mejor perfil respecto al placebo, aunque todavía no se conoce el fármaco que evite que se produzcan los eventos migrañosos.

ABSTRACT

Introduction: Migraine is a headache disease, the hypotheses of implicit pathophysiology are discussed, and the biochemical mechanisms involved are being studied. If the serotonin intervention is known in the migraine process.

Objetives: bibliographical review of migraine as well as pharmacological therapy.

Materiales and methods: search in different databases bibliographic information of migraine as well as its treatment of migraine

Resulta and discussion: the treatment of migraine presents a varied therapeutic arsenal, this is more notable in the prophylaxis of the disease in which drugs with disparate mechanism of action are used. For migraine attacks, drugs of choice are triptans.

Conclusions: Most of the pharmacology used for migraine prophylaxis has a better profile than placebo, although the drug is still not known to prevent migraine events.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

La migraña es un desorden crónico del sistema nervioso, caracterizado por la aparición de episodios, típicos, recurrentes, de dolor de cabeza. Este dolor es pulsátil localizado hemicraneal e intenso, suele ir acompañado de síntomas como náuseas, vómitos e hipersensibilidad tanto de sonidos como de luz como de olores (1). Es una enfermedad que presenta una prevalencia del 10-15% de la población, siendo más frecuente en mujeres que en hombres. Clínicamente, se divide en dos subtipos la migraña con aura y la migraña sin aura, el aura consiste en una serie de síntomas que preceden al dolor de cabeza, aunque también pueden aparecer durante y después del dolor, no es lo común. Estos síntomas son reversible pueden ser visuales, sensitivos o del lenguaje; los más habituales son los visuales seguidos de los sensitivos. La migraña con aura la padecen entre un 15 y un 30% de la enfermos que sufre esta enfermedad (2).

Cuales son los mecanismos a nivel bioquímico que expliquen el dolor en la migraña son desconocidos al igual que la fisiopatología aunque de ésta se barajan distintas hipótesis. Lo que si se ha demostrado es que hay una serie de factores (desencadenantes) reconocidos que están relacionados con la enfermedad. Estos desencadenantes son particulares para cada enfermo y no siempre son capaces de originar una crisis migrañosa en un paciente determinado y se recogen en la siguiente tabla (4):

Psicológicos: estrés, período postestrés, ansiedad, depresión

Hormonales: (pre)menstruación, ovulación, anovulatorios

Alimentarios: alcohol, chocolate, quesos, ayuno, comidas ricas en nitritos, glutamato monosódico o aspartato

Ambientales: estímulos visuales, olores, cambios atmosféricos, altitud elevada

Sueño: exceso y déficit de sueño

Fármacos: nitroglicerina, reserpina, estrógenos

Otros: trauma craneal, ejercicio físico, fatiga

La fisiopatología de la migraña es todavía desconocida aunque se barajan tres distintas hipótesis de cuales son los mecanismos subyacentes a la migraña:

La teoría vascular clásica implica una vasoconstricción intracerebral, y una fase posterior de vasodilatación extracerebral, la primera causante del aura y la segunda de la cefalea, aunque estudios posteriores del flujo cerebral han demostrado que la cefalea suele comenzar durante la fase vasoconstrictora inicial, esta vasoconstricción se extiende de forma anterógrada por el resto del hemisferio. Estos cambios son los asociados al aura por lo que no vas a estar presentes en la mayoría de los casos; no existen cambios del flujo sanguíneo asociado consistentemente a la fase de cefalea. La cefalea se va a originar en las estructuras extracerebrales situadas en la cavidad craneal, como son las meninges o las grandes arterias, que están internadas por las fibras nerviosas sensitivas nociceptoras pertenecientes a la vía del trigémino. Esta teoría va a atribuir la cefalea a una dilatación de estas grandes arterias.

La hipótesis "cerebral" relaciona la migraña con el fenómeno de depresión propagada cortical. Para desarrollar esta hipótesis se ha desencadenado en animales de experimentación mediante la aplicación local de iones potasio en la corteza, lo que genera una onda progresiva de inhibición neuronal profundo. En el área de depresión, el equilibrio iónico, está muy alterado y el flujo sanguíneo se encuentra reducido. La depresión prolongada no conduce a la activación ni sensibilización de los oferentes trigéminos, pero si se cree el aura está relacionada con la depresión prolongada.

La hipótesis "inflamatoria" implica que la activación de las terminaciones nerviosas de trigeminales de las meninges y los vasos extracraneales es el primer fenómeno de la crisis de la migraña. Causará dolor directamente y también inducir cambios inflamatorios mediante la liberación de neuropéptidos y otros mediadores inflamatorios por las terminaciones nerviosas sensitivas (5).

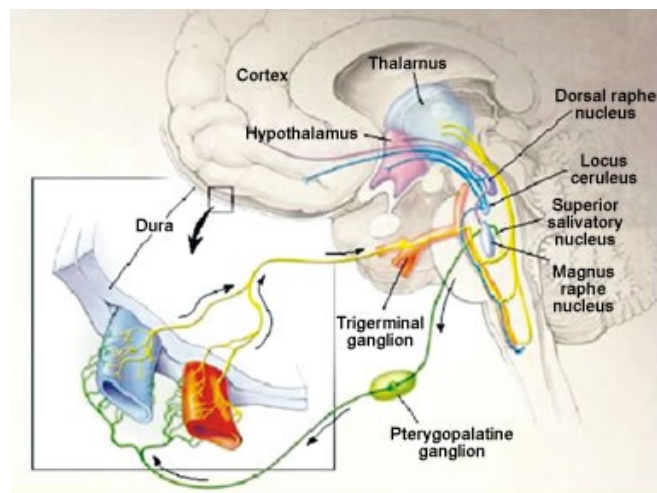
Se han propuestos muchas variantes de estas teorías, pero no hay ninguna que explique a nivel bioquímico lo que inicia una crisis migrañosa, ni defina la anomalía subyacente que predispone a las personas a sufrir una crisis. Tanto si nos inclinamos hacia una visión de la migraña como un trastorno vascular, una forma de contusión espontánea o un trastorno inflamatorio existen pruebas claras que implican a las serotonina 5-HT en su patogenia:

- Durante la crisis existe un incremento agudo de la excreción urinaria del principal metabolito de la 5-HT, 5-HIAA. La concentración sanguínea de 5-HT disminuye probablemente debido a la depresión de 5-HT plaquetario.

- Muchos fármacos que son eficaces para tratar la migraña son agonistas o antagonistas de los receptores de 5-HT.

- La serotonina tiene un papel fundamental en el proceso migrañoso. Las meninges y los vasos cerebrales están inervadas por el nervio trigémino y las raíces cervicales superiores. Las neuronas de dicho nervio contienen receptores de serotonina del tipo 5HT1D, mientras que los vasos los tienen del tipo 5HT1B.

- La migraña, y sobre todo los síntomas de un aura, tiene su causa en que las fibras nerviosas de la corteza cerebral (neuronas corticales) son menos excitables porque se liberan determinados mensajeros químicos en grandes cantidades. El punto de partida aquí es un nervio facial (nervio trigémino). La falta de sensibilidad nerviosa se extiende también a otras



áreas de la corteza cerebral (la llamada “spreading depression”, es decir, propagación depresiva). Diferentes desencadenantes, como el estrés o factores hormonales, provocan la descarga de los mensajeros químicos responsables; la migraña se produce por el efecto de la serotonina en los vasos sanguíneos. La disminución de serotonina hace que los vasos sanguíneos se dilaten (mayor permeabilidad vascular) y se provoca una inflamaciones dolorosa de los vasos sanguíneos. Puesto que los mensajeros químicos tienen efecto en el conducto gastrointestinal, es probable que también sean los responsables de los síntomas acompañantes, como náuseas o vómitos (5)(6).

GENÉTICA

La investigación que se está realizando en la actualidad sobre la enfermedad es sobre las alteraciones genéticas en las proteínas de señalización sináptica y postsináptica que afectan a la biología del sistema serotoninérgico, concretamente a la neurotransmisión serotoninérgica aumentando o disminuyendo la disponibilidad de la serotonina en el sistema nervioso central (SNC). La variabilidad genética que se produce a distintos niveles como son el procesamiento de mRNA, la transcripción, la traducción, pueden provocar una serie de desajustes genéticos que provoquen modificaciones estructurales o funcionales de los circuitos cerebrales provocando así la migraña (7) (8).

De las mutaciones que se relacionan con la migraña, hay 3 que son las que vamos a nombrar que van a subdividir a la migraña familiar hemipléjica.

- La migraña familiar hemipléjica tipo 1 (MHF 1), presenta una disfunción de los canales de calcio voltaje dependientes, estas estructuras son las por las que pasa el flujo de calcio neuronal, es un punto clave en la señalización neuronal. Esta mutación se produce en el cromosoma 19p13.

- La migraña familiar hemipléjica tipo 2 (MHF 2) la mutación se encuentra en el cromosoma 1p23, concretamente en el gen ATP1A2. Este gen es el encargado de codificar para la bomba de Na⁺/K⁺ ATPasa más concretamente en la subunidad α 2. Lo que provoca esta mutación son cambios transmembrana en la bomba, lo que conlleva a que esta bomba no pueda realizar su función, aumentando la concentración de K⁺ extracelular y como consecuencia una hiperpolarización de la célula. (10).

- La migraña familiar hemipléjica tipo 3 (MHF3) el cromosoma que está asociado a esta mutación es 2q24 y el gen SCN1A. El gen codifica para los canales de sodio voltaje dependientes, la subunidad α 1 es la que se ve afectada, esta mutación al igual que en la ataxia genera que el canal pierda actividad, esta pérdida empieza en neuronas inhibitorias. No obstante esta pérdida, se aumenta la actividad de neuronas excitatorias y de esta manera se elevan las concentraciones de glutamato y potasio en la hendidura sináptica. Este hecho se ha relacionado finalmente como un facilitador de la generación de la onda de depresión cortical.

DIAGNÓSTICO

Nos encontramos con que la migraña es una enfermedad en muchos casos es incorrectamente diagnosticada y tratada ya que el paciente suele tener que automedicarse porque no aguantan las crisis.

Para hacer un correcto diagnóstico se siguen unos criterios propuestos por la International Headache Society, la cual diferencia en migraña con aura y migraña sin aura (12) (13) (14).

Criterios para el diagnóstico en migraña sin aura:

- A. Al menos cinco crisis que cumplan los criterios B-D.
- B. Duración de las crisis de 4-72 horas. Es importante tener en cuenta que las crisis tratadas y las crisis en los niños y adolescentes pueden durar menos de 4 horas.
- C. La cefalea tiene al menos dos de las siguientes características.
 - 1. Localización unilateral.
 - 2. Calidad pulsátil.
 - 3. Intensidad moderada-grave.
 - 4. Se agrava con las actividades físicas habituales o impide la realización de estas (por ejemplo, caminar o subir escaleras).
- D. Al menos uno de los siguientes síntomas durante la cefalea:
 - 1. Náuseas y/o vómitos.
 - 2. Fotofobia y fonofobia.
- E. No se encuentran indicios en la historia clínica ni en el examen físico de que los síntomas puedan atribuirse a otra causa. En concreto, no debe haber síntomas de alarma y el examen físico, sistémico y neurológico ha de ser normal.

Criterios para el diagnóstico de migraña con aura:

A. Al menos dos crisis que cumplan los criterios B-D.

B. Aura consistente en al menos uno de los siguientes síntomas pero sin debilidad:

1. Síntomas visuales totalmente reversibles que incluyan manifestaciones positivas (por ejemplo, luces o líneas) y/o negativas (por ejemplo, pérdida de visión).
2. Síntomas sensitivos totalmente reversibles que incluyan síntomas positivos (por ejemplo, hormigueos o parestesias) y/o negativos (por ejemplo, adormecimiento).
3. Trastorno del lenguaje totalmente reversible.

C. Al menos dos de los siguientes:

1. Síntomas visuales homónimos y/o síntomas visuales unilaterales.
2. Al menos uno de los síntomas del aura se desarrolla gradualmente en más de 5 minutos y/o los diferentes síntomas del aura ocurren en sucesión durante más de 5 minutos.
3. Cada síntoma dura entre 5 y 60 minutos.

D. Cefalea que cumple criterios de migraña sin aura y que comienza durante el aura o un máximo de 60 minutos después de haber finalizado el aura.

SINTOMATOLOGIA

El signo más común de la migraña es un dolor de cabeza durante horas. Una migraña clásica comienza con síntomas visuales de líneas en zigzag, luces de colores o destellos de luz extendiéndose en un sólo lado de su visión durante 10 a 30 minutos, seguido por un dolor de cabeza severo en un sólo lado de la cara. El dolor de cabeza puede ser acompañado por náusea, vómito y sensibilidad a la luz y al sonido.

La migraña común también puede causar un dolor de cabeza que se siente en ambos lados de la cabeza.

Durante una migraña ocular, los síntomas pueden incluir destellos de luz que se ven como líneas dentadas u "olas de calor" en ambos ojos, a menudo entre 10 y 20 minutos. Puede haber pérdida de la visión en un ojo, en todo el campo visual o sólo la parte superior o inferior. Puede o no haber un dolor de cabeza después de estos síntomas oculares.

Síntomas que rara vez ocurren relacionados con la migraña incluyen; visión doble, cambios en la posición del párpado (párpado caído), o cambio en el tamaño de la pupila (más pequeña o más grande). En casos muy raros, los problemas visuales asociados con la migraña pueden no desaparecer por completo. Esto puede ser debido a un derrame cerebral asociado con la migraña.

OBJETIVOS

Obtener una visión general de la migraña realizando una revisión del tratamiento farmacológico en la actualidad. Conocer las indicaciones de tratamiento en los distintos momentos de la enfermedad.

Estudio de los beneficios de distintos fármacos utilizados en la profilaxis de la migraña.

MATERIAL Y MÉTODOS

Realizar una revisión bibliográfica de la enfermedad de la migraña, tanto de la etiopatogenia, sintomatología, diagnóstico de la enfermedad, así como el tratamiento actual en artículos publicados en distintas bases de datos y motores de búsqueda como son Elsevier, Pubmet, Scielo, Google Scholar.

RESULTADO Y DISCUSIÓN

Las guías de terapia farmacológica (15)(16) hacen unas recomendaciones para el tratamiento de la migraña y la van a separar en 3 fases: la de identificación de factores desencadenantes, tratamiento sintomático de la fase aguda y la prevención de nuevos episodios.

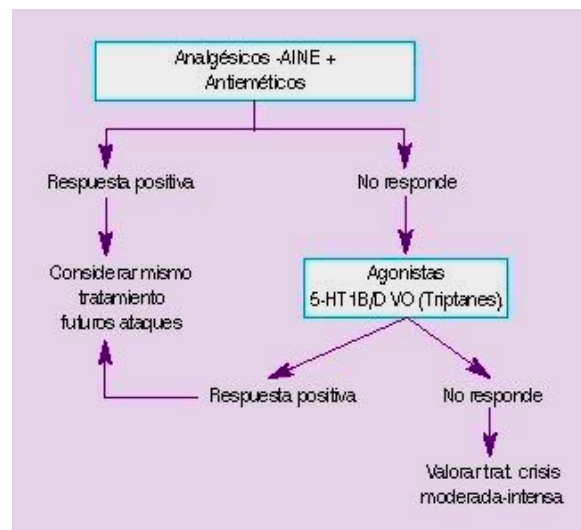
Identificación de factores desencadenantes: está identificación nos ayuda a poder prevenir los episodios de la enfermedad si se consiguen modificarlos o suprimirlos en el caso que sea necesario.

Tratamiento de la fase aguda: dependiendo de la gravedad de la crisis vamos a poder diferenciarlo:

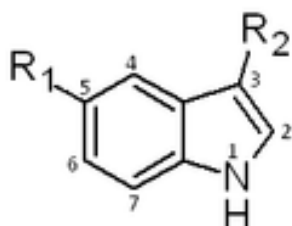
- Si son crisis leves a moderadas los pacientes pueden ser tratados con antiinflamatorios no esteroideos (AINES), su mecanismo de acción es la inhibición de la ciclooxigenasa (COX) consiguiendo que no se sinteticen distintos eicosanoides, que son los responsables de los mecanismos de inflamación y del dolor. En caso de tener náuseas se le puede añadir un antiemético. Los AINES con mayor eficacia en el tratamiento de la migraña son las siguientes: ácido acetilsalicílico, naproxeno sódico, ibuprofeno, diclofenaco sódico, dexketoprofeno. Cuando no resultan efectivos se los puede asociar con cafeína o codeína para incrementar el efecto analgésico (17)(18)(19).

- Cuando pasamos a crisis de moderadas a graves se sube un escalón ya que durante las crisis los analgésicos menores asociados o no a codeína no resultan efectivos; se

pueden añadir otros opioides, que son agonistas del receptor opioides actual a través de una proteína G que va a inhibir a la adinerado ciclasa produciendo una disminución de los niveles intracelulares de segundos mensajeros, como el AMPc alterando la fosforilación de proteínas, modificando así la permeabilidad de los canales iónicos de membrana, en mayor medida se ven influenciados los de k^+ y los de Ca^{++} disminuyendo la excitabilidad neuronal. El tratamiento de elección son los agonistas serotoninérgicos y los ergotamínicos ya que son muy efectivos en en las crisis agudas de la migraña, aunque hoy en día los ergotamínicos han visto limitado su uso a favor de los triptanes que tienen igual o mejor efectividad pero menos efectos no deseados (21). El mecanismo de acción de los triptanes como son agonistas serotoninérgicos, van a unirse a los receptores de la serotonina (5-HT



1B/1D) provocando una disminución de los niveles de serotonina en sangre y plaquetas al comienzo del proceso y un aumento de su metabolito, el ácido 5- hidroxindolacético.



Triptanes

•Se considera que los triptanes poseen tres mecanismos de acción que explican su efectividad: la vasoconstricción, la inhibición neuronal periférica y la inhibición de la transmisión de impulsos a través de neuronas de segundo orden del complejo trigeminocervical.

VASOCONSTRICCIÓN

Los triptanes al estimular los receptores serotoninérgico 5-HT_{1B} van a provocar una vasoconstricción en los vasos cefálicos y sistémicos. Estos fármacos van a inhibir la proteína G_i sobre la adenilato ciclasa provocando la apertura de canales de calcio ligados a voltaje tipo L, generando un aumento de la concentración de calcio intracelular, este se une a la calmodulina y quinasa de la cadena ligera de la miosina. Esta quinasa fosforila a la cadena ligera de la miosina y se estimula ATP actina/miosina. Es importante anotar que la vasoconstricción inducida por los triptanes al parecer requiere la presencia de un estado de preconstricción en algunos vasos sanguíneos. LA estimulación de estos receptores también va a provocar una disminución en la vasodilatación debido a la inhibición postsináptica de la adenilato ciclasa inducida por PRGC (péptido relacionado con el gen de la calcitonina).

Adicionalmente se considera que una vía que participa en la vasoconstricción por triptanes esta relacionada con el fosfatidilinositol (PI3K), el inhibidor de la cinasa dependiente de calmodulina (MLCK) y el inhibidor de la proteína-cinasa activada por mitógenos (MAPK). Es importante resaltar el hecho de que la constricción inducida por los triptanes es de mayor intensidad en los vasos cerebrales debido a que presenta mayor numero de receptores 5HT_{1B}, el cual ejerce su función a través de proteínas G_q las cuales modulan la fosfolipasa C y la producción de inositol fosfato que participan en la liberación de calcio.

INHIBICIÓN NEURONAL

La mayoría de los triptanes inhiben las neuronas sensitivas trigeminales por vía central y periférica. Al estimular distintos receptores de la serotonina 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} o 5-HT_{1F}

va a provocar la inhibición de la liberación de sustancia P y PRGC lo que conlleva a un bloqueo de la inflamación neurogénica.

La activación de los receptores 5HT1B y/o 5HT1D lleva al aumento en la concentración intracelular de calcio mediada por su liberación del retículo endoplásmico. EN este proceso actúa la subunidad beta que va a fosforar la isoenzima C que generan inositol trifosfato y diacilglicerol. Los potenciales de acción son seguidos por hiperpolarización neuronal mediada por la inhibición de los canales de potasio dependientes de calcio o por la supresión de la activación de adenilato ciclasa con la consiguiente reducción del AMPc neuronal.

Otra ubicación donde se demuestra que actúan los triptanes es en la raíz dorsal del cordón medular donde la presencia de los receptores 5-HT1B y 5-HT1D bloquean la transmisión de axones terminales de las neuronas trigeminales periféricas y del cuerpo celular. Este hecho genera una ausencia de sensibilización central (22).

En cuanto a los ergotamínicos la principal acción que llevan a cabo es la vasoconstricción de los vasos craneales y periféricos, provocando así una disminución del dolor. también va a bloquear la transmisión nerviosa trigémina que como hemos visto con los triptanes esta íntimamente relacionada con la migraña. Y al igual que los triptanes también es agonista no selectivos de la serotonina lo que provoca que presenten mayores efectos no deseados (19) y actúa sobre los receptores adrenérgicos y dopaminérgicos.

En la comparación entre diferentes dosis de sumatriptán, no hubo diferencias significativas entre las dosis de 25 y 50 mg, pero sumatriptán 100 mg fue más efectivo que sumatriptán 50 mg en cuanto a la ausencia y la mejoría del dolor en las dos horas y al mantenimiento de la ausencia de dolor durante 24 horas.

Rizatriptán 5mg fue superior a sumatriptán 25 mg para la ausencia y la mejoría del dolor a las dos horas, mientras que rizatriptán 10 mg fue superior a cualquier dosis de sumatriptán para todos los objetivos evaluados. Eletriptán 40 mg fue superior a sumatriptán 50 o 100 mg para la mayoría de estos objetivos. No hubo diferencias entre los grupos en cuanto a al mayoría de efectos adversos.

Recordemos que el tratamiento del ataque agudo de migraña con triptanes debería plantearse cuando han fracasado otras opciones terapéuticas (AINE y / o paracetamol, con o

sin cafeína o codeína u otros opioides). Si no hay respuesta con dosis iniciales de 25 mg se puede aumentar a 50 mg y, en caso necesario, a 100 mg (36).

	Efectividad	Ausencia y mejora del dolor a las 2h	Ausencia y mejora del dolor a las 24h	Efectos adversos
Sumatriptán 25 mg	+	+	+	+
Sumatriptán 50 mg	+	++	+	+
Sumatriptán 100 mg	++	+++	++	+
Rizatriptán 5 mg	++	++	-	+
Eletriptán 40 mg	+++	++++	+++	+

Tratamiento profiláctico: a este nivel nos encontramos con un gran abanico de familias terapéuticas que tienen como finalidad evitar o reducir las crisis migrañosas y así mejorar la calidad de vida de los pacientes que padecen esta enfermedad.

- **Beta bloqueantes:** el propanolol es el beta bloqueante más utilizado en la prevención de los ataques de migraña, los mecanismos de acción de estos fármacos al ser agonistas alfa-2 inhiben la liberación de noradrenalina reduciendo la actividad adrenérgica, son a su vez antagonistas de los receptores serotoninérgicos 5-HT1A y 5-HT2B inhibiendo la excitabilidad neuronal. Por su acción en los receptores alfa 2 inhibe la producción de la enzima óxido nítrico sintetasa, reduciendo así la producción de óxido nítrico. El óxido nítrico forma parte de la vía común que lleva a la vasodilatación en la migraña. Y por ultimo es antagonista de los receptores de glutamato que es un neurotransmisor excitador (13) (14).

- **Bloqueantes de los canales de calcio:** Los antagonistas del canal de calcio bloquean el movimiento del calcio al interior de la célula, se unen a los canales de calcio tipo L en el corazón y también en en vasos periféricos, esta clase de fármacos va a dilatar las arterias coronarias y arteriolas periféricas, pero no venas. Al bloquear los canales de calcio también van a prevenir la liberación de neurotransmisores como glutamato o serotonina (14).

- **Antidepresivos:** La acción que interesa para la profilaxis de la migraña de este grupo de fármacos es agoniza de receptores de serotonina 5-HT2 además también por su acción analgésica directa y moduladora del dolor. El bloqueo de los receptores

serotonina regula la respuesta vascular y reduce la liberación de compuestos como la sustancia P que es un vasodilatador. (23)

- Anticonvulsivantes: Estos fármacos están considerados como tratamiento profiláctico de primera línea. A nivel molecular la epilepsia y la migraña comparten algunas características como son el funcionamiento anormal de canales de sodio y calcio, disminución de la inhibición mediada por GABA, un aumento de la actividad excitatoria del glutamato a nivel pre-sináptico y post-sináptico (24) (25).

En la siguiente tabla se ven los fármacos y las dosis más utilizadas en la prevención de la migraña:

Betabloqueantes	Nadolol 40-120 mg/día en dosis única matutina Atenolol 50-100 mg/día en dosis única matutina Propranolol 40-160 mg/día en 2-3 dosis
Calcioantagonistas	Flunarizina 2,5-5 mg/día en dosis única nocturna Nicardipino 40-60 mg/día en 2-3 dosis Verapamilo 80-380 mg en 2-3 dosis Nimodipino 90 mg/día en 3 dosis
Antidepresivos	Amitriptilina 10-75 mg/día en dosis única nocturna Imipramina 25-75 mg/día en dosis única nocturna Fluoxetina 20 mg/día por la mañana Paroxetina 20 mg/día por la mañana Sertralina 50-100 mg/día por la mañana Mirtazapina 15-30 mg/día en dosis única nocturna
Antiepilépticos	Ácido valproico 400-1000 mg/día en 1-2 dosis Gabapentina 600-1800 mg/día en 3 dosis Topiramato 50-100 mg/día en dosis nocturna

- Toxina botulínica: la toxina produce inhibición de liberación de mediadores nociceptivos, como el péptido relacionado con el gen de la calcitonina, glutamato y sustancia P de terminaciones periféricas aferentes. Esto produce una inhibición de la inflamación neurogénica y secundariamente de la sensibilización periférica de fibras nociceptivas, con lo que se reducen las señales dolorosas periféricas al sistema nervioso central y, de esta forma, se reduce la sensibilización central, que es lo que finalmente explica la cronificación de la migraña (27).

Al comparar distintos fármacos que se utilizan para la profilaxis de la migraña para evaluar cual es el que tiene un mejor perfil en los distintos aspectos relacionados con esta

enfermedad como puede ser la eficacia, la duración de los episodios, la intensidad o la dosis de analgésicos que han tenido que tomar durante los distintos estudios.

Amitriptilina (antidepresivo) vs divalproato (antiepiléptico): En un estudio en el cual se les administro a 150 pacientes estos fármacos demostró que se ve una mejoría significativa en 3 y 6 meses en los dos grupos. En la comparativa de los dos grupos, los pacientes que tomaron amitriptilina presentaron un peor perfil respecto a la frecuencia del dolor, frente a los que tomaron divalproato a los 3 meses, pero a los 6 meses esta diferencia no es significativa (28).

Flunarizina (bloqueante de los canales de calcio) ha demostrado que es eficaz respecto al disminuir la frecuencia con la que aparecían las crisis, reduciendo el numero de días con migraña, también durante el tratamiento con flunarizina se reduce la dosis de analgésicos utilizada. No queda demostrada que reduzca la intensidad ni la duración de la migraña. Cuando asociamos este fármaco con propranolol (beta bloqueante) hay estudios que si demuestran que hay una disminución de la intensidad. Y si comparamos estos dos fármacos a una dosis de flunarizina de 10 mg y de propranolol de 160 mg se vio que presentan un mismo perfil en la reducción de la frecuencia de la enfermedad.

Estudios del topiramato (antiepiléptico) a una dosis de 50 mg mostró que reduce la frecuencia de la migraña en un estudio (32) mientras que en otros estudios no se mostró que tuviera efecto a la hora de reducir la frecuencia de los episodios pero si la tasa de respuesta; mientras que a dosis superiores si van a disminuir la frecuencia de la migraña así como la dosis de analgésicos que necesitaban los pacientes (32) (33).

Toxina botulínica: En distintos estudios se demostró la eficacia de la toxina tanto en la disminución de frecuencia de días de cefalea al mes como en la disminución del uso de medicación y mejoría en la calidad de vida. Además, no solo demostró su eficacia, sino también la seguridad, la tolerabilidad y la baja incidencia de efectos adversos que se obtienen al aplicar este tratamiento(27) (35)

	Frecuencia	Dosis de analgésico	Intensidad
Flunarizina	↓	↓	
Flunarizina + propranolol	↓	↓	↓
Topiramato		↓	
Toxina botulínica	↓	↓	

Magnesio: en estudios clínicos, el magnesio oral ha mostrado beneficios para el tratamiento preventivo de la migraña pero no se ha demostrado que tenga benéfico en el tratamiento durante la crisis migrañosa y el tratamiento intravenoso con magnesio puede ser eficaz para el tratamiento agudo de la migraña (34)

Riboflavina (vitamina B2): es un co-factor de los complejos I y II del ciclo de Krebs. Se supuso que riboflavina podría ser útil en la profilaxis migrañosa según la teoría que habla de que la migraña puede tratarse de un trastorno mitocondrial (35).

CONCLUSIÓN

La migraña continua sido una incógnita en ciertos aspectos como es la causa que genera la enfermedad, como consecuencia a este hecho no descubierto el fármaco que sea capaz de evitar que se produzcan las crisis migrañas. Lo que si se ha conseguido es tratar la enfermedad cuando se producen, haciéndolas más soportables para el paciente gracias a los AINES y a los fármacos de elección de esta enfermedad que son los triptanes.

En la profilaxis se ha conseguido que las crisis tengan una menor duración y que sean de menor intensidad así como reducir la dosis de analgésico. La toxina botulínica demuestra una gran eficacia, pero se recurre a ella cuando ya han fracasado otros tratamientos farmacológicos al ser más invasiva.

BIBLIOGRAFÍA

(1) IHS (2013) The international classification of headache disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia 33(9):629–808. doi:10.1177/0333102413485658

(2) Russell MB. Epidemiology and genetics of cluster headache. Lancet Neurol. 2004;3(5):279-283.

(3) Gasparini CF, Sutherland HG, Griffiths LR. Studies on the pathophysiology and genetic basis of migraine. Curr Genomics. 2013; 14: 300-315. doi: 10.2174/13892029113149990007

(4) <http://www.aao.org/eve-health/diseases/migraine-cause>

(5) Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Farmacología. Ed 7ª. Cap. 15: 199-201

(6) Buse DC, Loder EW, Gorman JA, Stewart WF, Reed ML, Fanning KM, Serrano D, Lipton RB (2013) Sex differences in the prevalence, symptoms, and associated features of migraine, probable migraine and other severe headache: results of the American migraine prevalence and prevention (AMPP) study. *Headache* 53(8):1278–1299. doi:10.1111/head.12150

(7) Gasparini CF, Sutherland HG, Griffiths LR (2013) Studies on the pathophysiology and genetic basis of migraine. *Curr Genomics* 14(5):300–315

(8) Lesch KP, Heils A (2000) Serotonergic gene transcriptional control regions: targets for antidepressant drug development? *int j neuropsychopharmacol* 3(1):67–79. doi:10.1017/s1461145700001747

(9) Nordquist N, Orelund L (2010) Serotonin, genetic variability, behaviour, and psychiatric disorders—a review. *Ups J Med Sci* 115(1):2–10. doi:10.3109/03009730903573246

(10) Pasquale Montagna. Migraine: a genetic disease? *Neurol Sci* (2008) 29:S47–S51

(11) Dr. J. Pascual. Servicio de Neurología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Migraña: diagnóstico y tratamiento. *Med Clin (Barc)* 2001; 116: 550-555.

(12) Guía oficial para el diagnóstico y tratamiento de las cefaleas. Sociedad Española de Neurología.

(13) Dr. J. Pascual. Servicio de Neurología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Migraña: diagnóstico y tratamiento. *Med Clin (Barc)* 2001; 116: 550-555.

(14) Láinez JM, Castillo J, González VM, Otero M, Mateos V, Leira R, Pascual J. Guía de recomendaciones para el tratamiento de la migraña en la práctica clínica. *Rev Clin Esp.* 2007;207(4):190-3.

(15) Medimecum 2016. Guía de terapia farmacológica. Adis a sol kluwer business.

- (16) Adela Emilia Gómez Ayala. Farmacoterapia de la migraña. Tratamiento sintomático y preventivo. OFFAR vol. 27 núm 2 febrero 2008
- (17) Julián Benito-Leóna, José M. Morales-González y Juan M. Collar. Tratamiento farmacológico preventivo de la migraña. Med Clin (Barc). 2006;126(12):467-72 467
- (18) Luis Deza Bringas. La migraña. Acta Med Per 27(2) 2010
- (19) Michel Volcy Gómez. Triptans. Acta Neurol Colomb 2008;24:S140-S152
- (20) Marián Carretero. Avances en el tratamiento de la migraña. OFFAR.
- (21) Michel Volcy Gómez. Triptans. Acta Neurol Colomb 2008;24:S140-S152
- (22) A. Campo-Arias .Antidepressants in migraine prophylaxis: an approximation. Rev neurol 2004; 38 (9): 864-868
- (23) Palacios E , Pradilla O. Anticonvulsivantes: profilaxis de migraña. Repert.med.cir: 2008;17(3)128.
- (24) Bermejo pe et al. Neurolépticos en el tratamiento de la migraña. Med Clin (Barc). 2008;130(18):704-9.
- (25) Pascual J, Gracia-Naya M, Leira R, Mateos V, Álvaro- González LC, Hernando I, et al. Zonisamida en el tratamiento preventivo de la migraña refractaria. Neurol. 2010;50(3):129-32
- (26) Castrillo Sanz A, et al. Experiencia con toxina botulinica en la migraña crónica. Neurología. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2016.09.004>
- (27) Kalita J, Bhoi SK, Misra UK. Amitriptyline vs divalproate in migraine prophylaxis: a randomized controlled trial. Acta Neurol Scand 2013; 128: 65–72.
- (28) Schrader H, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G. Prophylactic treatment of migraine with angiotensin converting enzyme inhibitor (lisinopril): randomised, placebo controlled, crossover study. BMJ2001; 322:19-22.
- (29) Andre Leite Gonçalves, Adriana Martini Ferreira, Reinaldo Teixeira Ribeiro, Elioiva Zukerman, José Cipolla-Neto and Mario Fernando Prieto Peres. Randomised clinical trial comparing melatonin 3 mg, amitriptyline 25 mg and placebo for migraine prevention . J Neurol Neurosurg Psychiatry published online May 10, 2016

(30) J. Porta-Etessama, R. García-Cobos, M.L. Cuadradoa, I. Casanova, T. Lapeña y R. García-Ramos Unidad de Cefaleas, Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid, España, Servicio de Neurología. 2010 Publicado por Elsevier España, S.L.

(31) Silvestrini M, Bartolini M, Coccia M, Baruffaldi R, Taffi R, Provinciali L. Topiramate in the treatment of chronic headache. *Cephalalgia*. 2003;23: 820-4.

(32) Brandes JL, Saper JR, Diamond M, Couch JR, Lewis DW, Schmitt J, et al. Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:965-73.

(33) Sunedelstein C, Mauskop A. Role of magnesium in the pathogenesis and treatment of migraine. *Expert Rev Neurother*. 2009; 9(3):36979.

(34) Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine current understanding and treatment. *N Engl J Med* 2002; 346 (4): 257-70.

(35) Menezes C, Rodrigues B, Magalhães E, Melo A. Botulinum toxin type A in refractory chronic migraine An open-label trial. *Arq Neuropsiquiatr* 2007; 65 (3-A): 596-98

(36) Derry CJ, Derry S and Moore RA. Sumatriptan (oral route of administration) for acute migraine attacks in adults. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2012 Feb 15; 2 :CD008615.