



# Tratamiento farmacológico de la migraña

*Publicado en el Boletín de Información Clínica Terapéutica de la Academia Nacional de Medicina\**

## Medicamentos disponibles antiinflamatorios no esteroideos

Su eficacia demostrada y su tolerancia hacen de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) un tratamiento de primera línea para todos los ataques de migraña, incluidos ataques graves que han respondido a los AINE anteriormente. Entre los AINE, la evidencia más firme que existe en cuanto a eficacia es para la aspirina, ibuprofeno, naproxeno, ácido tolfenámico y la combinación de acetaminofén, aspirina y cafeína para el tratamiento agudo de la migraña. La evidencia muestra que el acetaminofén solo no es efectivo.

## Agonistas de serotonina (triptanos)

Existe evidencia de la eficacia de los triptanos (agonistas serotoninérgicos selectivos) orales, frovatriptán, almotriptán, eletriptán, naratriptán, rizatriptán, sumatriptán y zolmitriptán. Además, existe evidencia de la efectividad del sumatriptán subcutáneo e intranasal, que pueden ser empleados en caso de que el paciente tenga náusea y vómito.

Los efectos adversos de los triptanos incluyen opresión y dolor torácico, pero los datos posteriores a su comercialización indican que los verdaderos eventos isquémicos son raros. Están contraindicados en los pacientes con riesgo de enfermedad cardíaca,

migraña basilar o hemipléjica e hipertensión arterial sistémica no controlada. El sumatriptán subcutáneo actúa muy rápidamente, mientras que el inicio de la acción del naratriptán es lento.

## Ergotaminas

Hay evidencia de la eficacia y seguridad de la dihidroergotamina (DHE) (agonista serotoninérgico no selectivo) intranasal o subcutáneo como monoterapia para los eventos de migraña. Los estudios en que se comparó la DHE intravenosa con placebo no han establecido claramente su eficacia en el tratamiento agudo de la migraña. La evidencia fue contradictoria para apoyar la eficacia de la ergotamina o ergotamina-cafeína, y los estudios documentaron efectos adversos frecuentes. La DHE está contraindicada en pacientes con enfermedad coronaria y en embarazadas.

## Opioides

Se ha reconocido que los opioides son buenos analgésicos, pero sólo hay evidencia para el butorfanol en aerosol nasal. Aunque se usan con mucha frecuencia, es sorprendente que pocos estudios relacionados al uso de opioides en cefalea documenten si se utilizan excesivamente o propician el desarrollo de dependencia tan frecuentemente como se percibe en la clínica.

Hasta que no dispongamos de más datos, debe reservarse su empleo cuando otros medicamentos estén contraindicados, siempre y cuando la sedación no sea un efecto indeseable o se haya discutido el riesgo de abuso.

\*Tratamiento farmacológico de la migraña. Boletín de Información Clínica Terapéutica. 2009;18(2):6-8.

Los artículos publicados en el *Boletín de Información Terapéutica* son fruto de la labor de los integrantes del Comité, por ello no tienen autoría personal ni referencias bibliográficas.

### Otros medicamentos

Hay evidencia clara que sugiere que el antiemético metoclopramida (un bloqueador de los receptores dopaminérgicos) administrado por vía oral o intravenosa puede ser una elección adecuada como monoterapia para los ataques agudos de migraña, particularmente en los pacientes con náusea y vómito, cuando la sedación puede ser útil. El isometeptene y las combinaciones de isometeptene sólo han tenido un efecto mínimo en el alivio de la cefalea.

Otros medicamentos usados en la práctica, como los corticosteroides intravenosos y la lidocaína intranasal, no son eficaces.

### Elección del tratamiento

En vista de que la respuesta a estos tratamientos no es siempre predecible, el tratamiento individualizado es importante. Su elección debe basarse, entre otras características, en la frecuencia y la gravedad de las crisis, la presencia y el grado de incapacidad temporal, y los síntomas asociados, como la náusea y el vómito.

También deben tomarse en cuenta la respuesta y la tolerancia del paciente para medicamentos específicos. Las enfermedades coexistentes pueden limitar la elección del tratamiento (p. ej., las cardiopatías, el embarazo y la hipertensión arterial sistémica no controlada).

No existen estudios que documenten la eficacia de los diferentes programas de tratamiento, pero los expertos sugieren que el tratamiento agudo debe limitarse a no más de 2 veces por semana para prevenir la cefalea por exceso de medicamentos (o cefalea inducida por medicamentos).

Se piensa que la cefalea por exceso de medicamentos es el resultado del uso frecuente de fármacos durante los eventos agudos y se caracteriza por el aumento de la frecuencia de la cefalea, a menudo con a cefaleas diarias. En quienes se sospeche uso excesivo de medicamentos o en riesgo de uso excesivo de medicamentos, se debe considerar dar tratamiento preventivo de la migraña.

Aunque algunos usan el término cefalea de rebote de manera intercambiable con el de cefalea por uso excesivo de medicamentos, la primera es una entidad distinta. La cefalea de rebote está asociada con el retiro de analgésicos o medicamentos que intentan “abortar” la crisis al iniciar esta.

**El tratamiento individualizado es importante. Su elección debe basarse, entre otras características, en la frecuencia y la gravedad de las crisis, la presencia y el grado de incapacidad temporal, los síntomas asociados, como la náusea y el vómito, y la respuesta y la tolerancia a medicamentos específicos. Las enfermedades coexistentes como las cardiopatías, el embarazo y la hipertensión pueden limitar la elección del tratamiento.**

No existe un acuerdo uniforme con respecto a los medicamentos que pueden causarla, aunque se considera, en general, que la ergotamina (no la DHE), los opioides, triptanos y los analgésicos solos o combinados que contengan butalbital, caféina o isometheptene pueden provocarla.

La opinión es menos uniforme respecto a otros medicamentos antimigrañosos. Otra consideración clínica es el uso de medicamentos de rescate, autoadministrados en los pacientes con una crisis grave que no está respondiendo a otros tratamientos. Un medicamento de rescate es un fármaco, por ejemplo, un opioide, o un compuesto que contenga butalbital, y que el paciente pueda usar en su casa cuando han fracasado otros tratamientos.

Aunque los medicamentos de rescate a menudo no eliminan completamente el dolor y, por lo tanto, no le permiten al paciente regresar a sus actividades normales, sí le permiten obtener alivio sin la incomodidad y el gasto de una visita al médico o al servicio de urgencias. El acuerdo entre el médico tratante y el paciente puede extenderse al uso de medicamentos de rescate en las situaciones apropiadas.

### Resumen del tratamiento agudo de la migraña

Hay evidencia de que existen fármacos para el tratamiento del ataque agudo de migraña de primera y segunda línea. Más allá de la elección del medicamento está la elección de la estrategia de tratamiento. Recientemente se ha visto un aumento en el in-

Una vez elegido el medicamento se debe iniciar con una dosis baja y aumentarla lentamente hasta lograr beneficios clínicos en ausencia de efectos adversos o que la terapia se vea limitada por ellos. Debido a que el beneficio clínico puede observarse a los 2 o 3 meses, el tratamiento debe continuar por un tiempo adecuado.

Cuando se trate de elegir, disminuir o suspender los medicamentos, es necesario entablar un diálogo continuo con el paciente en el que se tomen en cuenta sus expectativas y las metas del tratamiento.

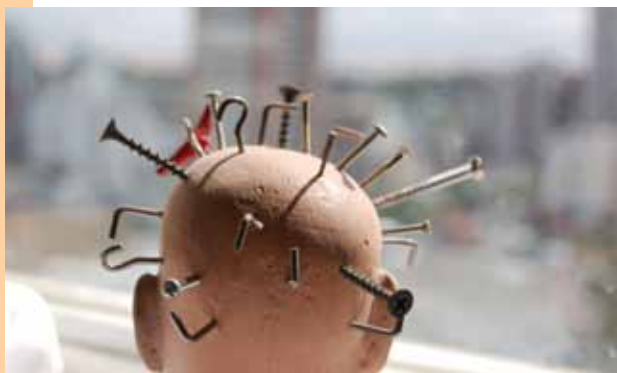
terés y en la investigación del tratamiento por etapas contra el tratamiento estratificado.

El tratamiento por etapas se refiere al uso inicial, en los eventos agudos de cualquier intensidad, de medicamentos seguros, efectivos y baratos, por ejemplo, los AINE.

Si el medicamento inicial falla, se usa un medicamento de segunda línea, específico para migraña, más caro. El modelo estratificado clasifica las crisis de migraña por su intensidad, recomendando los medicamentos específicos para migraña en los ataques de intensidad moderada a grave, sin tomar en cuenta la respuesta previa a otros fármacos. Todavía no existe bastante evidencia para decir cuál de estos 2 enfoques es más efectivo, pero podemos concluir que para la mayoría de los migrañosos los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son el tratamiento de primera línea. En caso de que los pacientes no respondan a los AINE, se deben usar medicamentos específicos para la migraña (triptanos, DHE).

Las combinaciones orales de opioides y butorfanol pueden considerarse en la migraña aguda cuando la sedación y el riesgo de abuso no sean un riesgo.

Seleccione una vía de administración parenteral cuando el ataque de migraña se presente con náusea o vómito como un componente importante del complejo sintomático. Trate la náusea y el vómito con un



Jmarcelo

antiemético, que no deben ser restringidos a los pacientes que vomiten o que probablemente lo hagan durante las crisis de dolor. La náusea por sí sola es uno de los síntomas más molestos e incapacitantes de una crisis migrañosa y debe tratarse de manera adecuada.

Se debe evaluar a todo paciente migrañoso si tiene indicaciones para tratamiento preventivo. Edúquelo acerca del control de los ataques agudos y del tratamiento preventivo, y capte su interés en la formulación del plan de tratamiento. El tratamiento debe reevaluarse regularmente.

### Tratamiento profiláctico de la migraña

Una vez que el paciente y su médico han decidido cómo tratar los ataques agudos, se debe considerar el tratamiento preventivo. En general, las indicaciones aceptadas para el tratamiento preventivo incluyen:

1. Dos o más ataques al mes que producen incapacidad con duración de 3 o más días por mes.
2. Tratamiento agudo contraindicado o que no haya respuesta al mismo.
3. Uso de medicamentos “abortivos” de la crisis más de 2 veces por semana.
4. Presencia de condiciones migrañosas no comunes, como la migraña hemipléjica, migraña con aura prolongada o infarto secundario a migraña.

Otros factores que deben tomarse en cuenta son los efectos adversos del tratamiento agudo, la preferencia del paciente y el costo del tratamiento agudo y preventivo. La terapia conductual y otras estrategias no farmacológicas para la prevención de la cefalea pueden ser de utilidad.

Existe amplia variedad de tratamientos preventivos eficaces de modo variable. La revisión de la literatura, especialmente de los ensayos clínicos controlados, proporciona una lista de los tratamientos que han demostrado eficacia en la prevención de la cefalea migrañosa.

### Medicamentos disponibles bloqueadores beta

Invariablemente se ha mostrado eficacia del propranolol, 80 a 240 mg/d, y del timolol, 20 a 30 mg/d en la prevención de los ataques agudos. Un ensayo en que se comparó propranolol con amitriptilina sugiere que el propranolol es más eficaz en los pacientes con migraña sola; la amitriptilina es superior en los pacientes con cefalea mixta, migrañosa y tensional.

Existe evidencia limitada sobre el efecto moderado del atenolol, metoprolol y nadolol. Los bloqueadores beta con actividad simpatomimética intrínseca (acebutolol, alprenolol, oxprenolol, pindolol) parecen no ser efectivos como tratamiento preventivo. Los efectos adversos encontrados más frecuentemente con los bloqueadores beta fueron fatiga, depresión, náusea, mareos e insomnio. Estos síntomas parecen ser bien tolerados y rara vez causan abandono prematuro del tratamiento.

### Antidepresivos

La amitriptilina y la mirtazapina son los fármacos más estudiados y son los únicos en los que existe evidencia de eficacia en la prevención de las crisis. Las dosis más eficaces en los ensayos clínicos variaron de 30 a 150 mg/d para la amitriptilina y 15 a 30 mg/d para la mirtazapina.

Los efectos secundarios más frecuentes con el uso de antidepresivos tricíclicos, incluyendo amitriptilina y nortriptilina, fueron somnolencia, aumento de peso y síntomas anticolinérgicos.

No existe evidencia para el uso de protriptilina, doxepina, clorimipramina o imipramina. Hay evidencia limitada del efecto moderado de la fluoxetina a dosis que van de 20 mg en días alternos o 40 mg por día, y no existe evidencia a partir de ensayos clínicos controlados para el uso de fluvoxamina, paroxetina, sertralina, fenelzina, bupropion, trazodone ni venlafaxina.

### Anticonvulsivos

Para los anticonvulsivos, existe evidencia de la eficacia del topiramato. En el caso del valproato de sodio los efectos adversos no son raros e incluyen aumento de peso, pérdida de pelo, temblor y su potencial teratogenia, como defectos del tubo neural. Estos fármacos pueden ser especialmente útiles en los pacientes con aura prolongada o atípica.

Se ha demostrado que la carbamacepina y la vigabatrina no son eficaces, y hay evidencia limitada de eficacia moderada de la gabapentina.

### AINE

En un metanálisis se mostró que en 5 de 7 estudios en los que se comparó la sustancia activa con placebo existe un efecto moderado del naproxén en la prevención de las crisis. Se observaron tendencias similares en ensayos clínicos controlados del flurbiprofen, indobufen, ketoprofeno, lornoxicam y ácido tolfenámico. Los ensayos clínicos en que se comparó placebo contra aspirina, aspirina más dipiridamol, fenoprofeno e indometacina no fueron concluyentes. No existe evidencia de que el ibuprofen o la nabumetona sean eficaces en la prevención de la migraña.

Los efectos colaterales del naproxén no fueron significativamente mayores de los del placebo. Los más comunes con todos los AINE fueron los síntomas gastrointestinales como náusea, vómito, gastritis y sangre en heces. En los ensayos clínicos revisados, estos síntomas se presentaron en 3-45% de los participantes.

### Serotoninérgicos

De estos medicamentos, la dehidroergotamina intranasal tuvo la evidencia más firme en 4 ensayos controlados con placebo. No existe evidencia suficiente sobre la eficacia de la ergotamina, la combinación de ergotamina con cafeína, butalbital, alcaloides de la belladona, la metilergonovina para la prevención de los ataques. Hay información limitada sobre los efectos adversos de estos fármacos, los más frecuentes fueron los síntomas gastrointestinales. Existe evidencia sólida de la eficacia de la metisergida, alcaloide ergotamínico semisintético, sin embargo, se ha informado del desarrollo de fibrosis retroperitoneal y retropleural con el uso prolongado sin interrupciones.

El fabricante sugiere que el tratamiento con me-

tisergida se interrumpa durante 3 a 4 semanas cada 6 meses de tratamiento. Otros efectos adversos incluyen síntomas gastrointestinales y en miembros inferiores (dolor o inquietud).

Otros agentes serotoninérgicos que han sido valorados en la prevención de la migraña incluyen pizotifen, lisuride, oxitriptan, ipرازochrome y tropisetron. Sólo existe evidencia de la eficacia en la prevención de los ataques de migraña para el lisuride y el pizotifeno. No existe información suficiente publicada sobre los efectos adversos asociados con el lisuride, y el pizotifeno a menudo se asocia con aumento de peso y somnolencia.

### Bloqueadores de los canales de calcio

La evidencia para la nifedipina, nimodipina, ciclan-delato y el verapamil es de poca calidad y difícil de interpretar, lo que sugiere solamente un efecto moderado. No existe evidencia para el uso del diltiazem en la prevención de la migraña. Los síntomas secundarios de estos fármacos son mareo, edema, bochornos y constipación.

Se ha demostrado que la flunarizina, a dosis de 10 mg/d, es eficaz en la prevención de la migraña, y se usa con mucha frecuencia en los países en que se encuentra disponible. Los efectos adversos de la flunarizina incluyen sedación, aumento de peso y dolor abdominal. Se pueden observar síntomas extrapiramidales y depresión, particularmente en los ancianos.

### $\alpha_2$ -agonistas

Existe evidencia de que la clonidina, agonista  $\alpha_2$ , no es eficaz en la prevención de los ataques de migraña. Existe evidencia limitada de eficacia moderada de la guanfacina.

### Terapia hormonal, magnesio y riboflavina

Existe evidencia clara de una eficacia leve de estos agentes en algunas circunstancias, pero son necesarios más estudios. La mayoría de los trabajos existentes se efectuaron con muestras pequeñas, en pacientes autorreferidos, o con muestras de pacientes especiales, o con errores metodológicos.

### Resumen del tratamiento preventivo

Para aliviar el sufrimiento de muchos pacientes con

migraña, el médico necesita conocer las indicaciones aceptadas para el tratamiento profiláctico e iniciar una terapéutica efectiva. Aunque hay muchos fármacos disponibles para el tratamiento preventivo de la migraña, sólo unos cuantos tienen eficacia probada.

Una vez elegido el medicamento se debe iniciar el tratamiento con una dosis baja y aumentarla lentamente hasta que se logren beneficios clínicos en ausencia de efectos adversos o hasta que la terapia se vea limitada por ellos. Debido a que el beneficio clínico puede observarse 2 o 3 meses después de iniciado el tratamiento, éste se debe continuar por un tiempo adecuado.

Después de un periodo de estabilidad, el médico debe considerar disminuir o interrumpir el tratamiento. Cuando se trate de elegir, disminuir o suspender los medicamentos, es necesario entablar un diálogo continuo con el paciente en el que se tomen en cuenta sus expectativas y las metas del tratamiento.

### CONCLUSIONES

Para la mayoría de los pacientes migrañosos los AINE son el tratamiento de primera línea para las crisis de dolor. En caso de que los pacientes no respondan ellos, use medicamentos específicos para la migraña (triptanos, DHE).

Las combinaciones orales de opioides y butorfanol pueden considerarse en la migraña aguda cuando la sedación y el posible abuso no representen un riesgo.

Se seleccionará una vía de administración parenteral o nasal cuando la crisis de migraña se presente con náusea o vómito como un componente importante del complejo sintomático.

Se tratarán la náusea y el vómito con un antiemético, que no deben ser restringidos a los pacientes que vomiten o que probablemente lo hagan durante la crisis de dolor, la náusea por sí sola es uno de los síntomas más molestos e incapacitantes de una crisis migrañosa y debe tratarse de manera adecuada.

Se debe evaluar en todo paciente migrañoso si tiene indicaciones para tratamiento preventivo.

Hay que educar al paciente acerca del control de las crisis agudas y del tratamiento preventivo y captar su interés en la formulación del 2 plan de tratamiento. El tratamiento debe reevaluarse periódicamente. ●