



QUÉ QUEDA Y QUÉ HAY DE NUEVO EN EL MANEJO FARMACÓLOGICO DE LA MIGRAÑA

INTRODUCCIÓN La migraña es un trastorno neurológico que se presenta habitualmente en forma de cefalea. El tratamiento de la migraña se fundamenta en cambios en el estilo de vida, el tratamiento sintomático y el tratamiento preventivo. El abordaje farmacoterapéutico actual de la migraña se basa en fármacos con amplia experiencia de uso y en nuevos fármacos, entre los que se incluyen los anticuerpos monoclonales (ACm), que se presentan como una alternativa para pacientes en los que el tratamiento preventivo con los fármacos convencionales no alcanza el éxito esperado.

OBJETIVO Evaluar la eficacia y seguridad de los fármacos empleados para el tratamiento sintomático y preventivo de la migraña, determinar su lugar en la terapéutica y establecer el tratamiento más adecuado en función del tipo de migraña y de las características de los pacientes. **MÉTODOS** Se realizó una búsqueda de guías de práctica clínica, documentos de agencias reguladoras, revisiones sistemáticas y estudios primarios que abarcasen el tratamiento sintomático y preventivo de la migraña. Se utilizó la base de datos de dispensación de recetas del Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea (SNS-O) para obtener datos acerca del consumo de triptanes en Navarra, y se utilizó la historia clínica informatizada y el programa de gestión de la farmacoterapia de atención especializada del SNS-O para obtener los datos de pacientes en tratamiento con ACm y su evolución en nuestra comunidad. **CONCLUSIONES** El tratamiento sintomático de elección en las crisis de migraña de intensidad leve-moderada son los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), reservando los triptanes para las crisis de intensidad moderada-grave. Los fármacos orales constituyen el tratamiento preventivo de primera línea, siendo los β -bloqueantes de primera elección, junto con el topiramato. La toxina botulínica A se emplea en pacientes con migraña crónica que no han respondido a tratamientos preventivos orales. Los ACm constituyen una alternativa para la prevención de la migraña crónica o episódica en pacientes sin respuesta a los tratamientos anteriores, aunque presentan una eficacia modesta respecto a placebo y no hay estudios comparativos de eficacia con el resto de fármacos preventivos de primera línea. Su seguridad y eficacia a largo plazo no han sido establecidas y su impacto económico es elevado. Las condiciones de financiación en España restringen su uso a una cuarta línea en la profilaxis de la migraña crónica o episódica de alta frecuencia.

OIHANE GOÑI | LEIRE LEACHE | ESTHER LACALLE | M^a TERESA ACÍN

Subdirección de Farmacia y Prestaciones
Sección de Innovación y Organización
Servicio de Farmacia
Complejo Hospitalario de Navarra
Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea



ACCESO ABIERTO

índice

[Introducción](#)

[Epidemiología](#)

[Etiología](#)

[Clasificación](#)

[Factores de riesgo](#)

[Comorbilidades](#)

[Tratamiento](#)

[Estilo de vida y desencadenantes](#)

[Tratamiento sintomático](#)

> [Para las crisis leves-moderadas](#)

AINE

Analgésicos simples

Antieméticos (adyuvantes)

> [Para las crisis moderadas-graves](#)

Triptanes

Derivados ergóticos: ergotamina

Ditanes y gepantes

[Tratamiento preventivo](#)

β -bloqueantes

Antiepilépticos

Antidepresivos

Antagonistas del calcio

IECA/ARAI

Toxina botulínica A

Anticuerpos monoclonales anti-CGRP

[Conclusiones](#)

[Bibliografía](#)

INTRODUCCIÓN

La migraña es un trastorno neurológico caracterizado por crisis que ocurren de manera episódica y recurrente, que se presentan habitualmente en forma de cefalea asociada a una hipersensibilidad a los estímulos externos visuales, auditivos, olfatorios y/o cutáneos (auras) y en ocasiones a náuseas y vómitos. Estas crisis pueden durar de cuatro a 72 h y son de intensidad variable, pudiendo llegar a ser muy intensas e incapacitantes. El dolor a menudo es unilateral, pulsátil, empeora con el ejercicio y está acompañado por síntomas vegetativos como sensibilidad a la luz, el ruido o los olores en alrededor de un 25% de los pacientes. Estos síntomas vegetativos o auras aparecen por lo general inmediatamente antes de la cefalea y pueden permanecer incluso después de que haya cedido¹.

El diagnóstico de la migraña es clínico.

EPIDEMIOLOGÍA

Un 14% de la población general padece migraña (18% en mujeres) y es el motivo de consulta más frecuente en la consulta de los especialistas de neurología². Representa la segunda causa neurológica y la séptima a nivel general de discapacidad en el mundo en pacientes de mediana edad y genera un importante consumo de recursos sanitarios y no sanitarios².

ETIOLOGÍA

Las causas de la migraña no están del todo establecidas. Existe una activación del denominado sistema trigémino-vascular (STV) que provoca la liberación de diferentes mediadores pro inflamatorios y vasodilatadores, entre los que destaca el péptido regulador del gen de la calcitonina (CGRP)³. El CGRP es un péptido que participa en la transmisión del estímulo doloroso, cuyos niveles se elevan durante las crisis de migraña⁴.

Entre los factores desencadenantes de la migraña se encuentran:

- Hábitos alimenticios: omisión de las comidas y el consumo de alcohol, chocolate, queso, alimentos ricos en glutamato, nitritos y aspartamo.
- Factores ambientales: estímulos aferentes (destellos luminosos, olores intensos, etc...), cambios de clima y altitud elevada.
- Sueño: exceso o déficit de sueño.
- Psicológicos: estrés, ansiedad.

La migraña es un trastorno neurológico incapacitante que reduce la calidad de vida de las personas que lo padecen

- Hormonales: menstruación, ovulación.
- Consumo de fármacos: uso de anticonceptivos.

CLASIFICACIÓN

La migraña puede ser episódica (ME) o crónica (MC). Cuando la cefalea aparece hasta nueve días al mes, hablaremos de ME de baja frecuencia y si la cefalea aparece entre 10 y 14 días al mes, hablaremos de ME de alta frecuencia. La MC se establece cuando ha habido 15 o más días de cefalea al mes en los últimos tres meses y en los que la cefalea y los síntomas asociados corresponden a ataques de migraña en, al menos, ocho días al mes⁵.

Dentro del concepto de MC, se encuentra la cefalea por uso excesivo de medicación (CUEM), concepto que explicaremos más adelante.

Hoy en día se establece que la tasa de conversión de ME a MC es de aproximadamente un 3% anual; del mismo modo, también se ha descrito pacientes que, desde la situación de cronicidad, mejoran y tienen una remisión parcial (10%) o completa (3%)⁶.

FACTORES DE RIESGO

Se han identificado factores de riesgo de cronificación de la migraña, algunos de ellos modificables y por tanto objeto de intervención:

- Sexo femenino
- Edad avanzada
- Etnia caucásica
- Factores genéticos
- Nivel socioeconómico y/o educativo bajo
- Obesidad



- Antecedentes de lesiones de cabeza y cuello
- Hipertensión intracraneal idiopática sin papiledema
- Alodinia cutánea u otras comorbilidades dolorosas
- Trastornos psiquiátricos, ansiedad, depresión, estrés
- Trastornos del ritmo del sueño, síndrome de apnea del sueño, roncopatía
- Abuso de medicación*
- Abuso de cafeína
- Elevada frecuencia de crisis
- Baja eficacia del tratamiento de la migraña aguda

COMORBILIDADES

La presencia de comorbilidades asociadas a la migraña puede influir y condicionar la respuesta a los tratamientos pautados y la evolución de la enfermedad⁷. Actuando frente a ellas se puede mejorar el resultado del tratamiento ya que a su vez son factores de riesgo que predisponen a la cronificación de los episodios de migraña. Se clasifican en:

PSIQUIÁTRICAS

Ansiedad, depresión, trastorno bipolar y trastorno del pánico.

CARDIOVASCULARES

Obesidad, cardiopatía, ictus, trastornos circulatorios.

RESPIRATORIAS

Alergia, asma, bronquitis, enfisema/broncopatía, sinusitis.

OTRAS

Artritis, dolor crónico, fibromialgia, disfunción de la articulación temporomandibular.

TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento de la migraña son:

- Aliviar el dolor en las crisis y mejorar la funcionalidad
- Reducir la frecuencia de las crisis
- Prevenir la progresión a migraña crónica

El uso excesivo de medicación es un factor de riesgo para la cronificación de la migraña

El tratamiento se fundamenta en tres pilares: cambios en el estilo de vida y acción sobre los factores desencadenantes, tratamiento sintomático y tratamiento preventivo.

Estilo de vida y desencadenantes

Para todos los pacientes que padecen migraña se recomienda mantener unos hábitos de vida regulares como realizar ejercicio físico, mantener un patrón de sueño regular y evitar el ayuno. Además, es conveniente evitar los factores desencadenantes antes citados como el consumo de determinados alimentos, el exceso de estímulos, la privación de sueño y el estrés.



Tratamiento sintomático

Para el tratamiento sintomático se recomienda el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o agonistas de los receptores 1B/1D de serotonina o triptanes. Los derivados ergóticos no se consideran de elección.

Se han desarrollado dos nuevos grupos de fármacos que aún no se encuentran comercializados en Europa: ditanes y gepantes.

Para las crisis leves-moderadas

Las crisis leves-moderadas son aquellas que no interfieren con la vida diaria del paciente, no asociadas con vómitos o náuseas severas.

(*) La influencia del abuso de medicación en el desarrollo de la MC es controvertida. El abuso es un importante factor de riesgo para la cronificación de la migraña, pero no es condición necesaria ni suficiente para la misma. En ocasiones el abuso de medicación es más consecuencia que causa del dolor crónico, el cual, no necesariamente revierte tras la retirada de los fármacos⁴.

AINE

De elección en pacientes con crisis de migraña que cursan con dolor leve-moderado. Los principales efectos secundarios asociados se producen a nivel digestivo y renal. Se deben utilizar con precaución en pacientes de edad avanzada y en pacientes con patología gastrointestinal, insuficiencia renal, hipertensión arterial o cardiopatía. Se deben evitar en pacientes con insuficiencia renal grave⁸.

En caso de que las crisis cursen con náuseas o vómitos relacionados, se recomienda asociar al tratamiento metoclopramida o domperidona.

También se usan como adyuvantes junto a los triptanes⁸.

No hay estudios que comparen la eficacia de los distintos AINE para el tratamiento de la migraña.

La recomendación actual para el tratamiento sintomático con AINE es que no se prolongue más de 10 días al mes para evitar la aparición de CUEM⁵.

Analgésicos simples

Paracetamol

Se puede utilizar a dosis de 1 g por toma, siendo la dosis máxima de 4 g al día. En cuanto a posibles efectos adversos a destacar se encuentra la hepatotoxicidad a dosis altas, especialmente en pacientes alcohólicos o debilitados.

Metamizol

Muy utilizado en nuestro entorno, pero sin estudios sólidos que avalen su eficacia. No tiene indicación aprobada para su uso en el tratamiento de los episodios de migraña. Se han descrito reacciones de hipersensibilidad y episodios de agranulocitosis, por lo que su uso debe ser muy limitado, ya que existen otros fármacos antiinflamatorios eficaces para la migraña y con un mejor perfil de efectos adversos. La agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios (AEMPS) en una nota informativa en 2018 recomienda utilizar metamizol solo para tratamientos de corta duración, a las dosis mínimas eficaces, vigilando estrechamente con controles hematológicos periódicos la aparición de agranulocitosis⁹.

Se debe evitar el uso de combinaciones de analgésicos con codeína, tramadol y/o cafeína, por el riesgo de ocasionar CUEM¹⁰.

Antieméticos (adyuvantes)

Si en los episodios de crisis el paciente presentase vómitos asociados, se debe combinar el analgésico con metoclopramida o domperidona.

Los AINE, asociados a metoclopramida o domperidona en el caso de náuseas y vómitos, son de elección en las crisis leves-moderadas

Metoclopramida

Debido a sus efectos neurológicos, la AEMPS emitió una nota informativa en la que recomienda: restringir su uso en adultos para la prevención y tratamiento de náuseas y vómitos asociados a migraña, y en niños de uno a 18 años emplear como segunda línea de tratamiento en prevención de náuseas y vómitos postoperatorios. En niños menores de un año se recomienda no utilizar metoclopramida¹¹.

Además, los ancianos son especialmente susceptibles a los efectos extrapiramidales como la discinesia tardía (potencialmente irreversible), sobre todo con dosis elevadas o tratamientos prolongados⁸.

Posología: se recomienda una dosis única de 10 mg vía oral o parenteral, que puede repetirse hasta tres veces al día. La dosis máxima diaria recomendada en adultos es de 30 mg o 0,5 mg/kg de peso corporal. La duración máxima del tratamiento es de cinco días. Se precisa disminuir la dosis un 50% en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (ClCr: 15-60 mL/min), y un 75% en pacientes con insuficiencia renal terminal (ClCr <15 mL/min)¹².

Se debe evitar la administración de metoclopramida al final del embarazo. Si se utiliza metoclopramida, se debe realizar una monitorización neonatal y no se recomienda durante la lactancia¹².

Domperidona

Se recomienda precaución en pacientes con patología cardíaca o trastornos electrolíticos significativos, por el riesgo de prolongación del intervalo QT, palpitaciones y arritmias⁸.

Posología: la dosis recomendada es de 10 mg por vía oral hasta tres veces al día, con una dosis máxima de 30 mg al día. Normalmente, la duración máxima del tratamiento no debe exceder de una semana¹². No está indicado su uso en niños menores de 12 años ni en adolescentes que pesen menos de 35 Kg¹².



Tabla 1. Fármacos utilizados para las crisis de migraña leves/moderadas.

AINE	Nivel de evidencia ¹⁰	Pauta posológica y dosis máxima diaria
Ibuprofeno	IA	400-600 mg c/6-8h; oral. Dosis máxima: 2400 mg
Naproxeno		500 mg c/12-24h; oral. Dosis máxima: 1500 mg
Diclofenaco		50 mg c/8-12h; oral. Dosis máxima: 150 mg 100 mg c/24h; rectal. 75 mg c/24h; parenteral.
Dexketoprofeno	IIB	12,5 mg c/4-6h o 25 mg c/8h; oral. Dosis máxima: 75 mg 50 mg c/8-12h; parenteral. Dosis máxima: 150 mg
Analgésicos simples	Nivel de evidencia ¹⁰	Pauta posológica y dosis máxima diaria
Paracetamol	IA	1.000 mg c/6-24h; oral. Dosis máxima: 4000 mg
Metamizol	IA	575 mg c/4-24h; oral. Dosis máxima: 3450 mg
Adyuvantes	Nivel de evidencia ¹⁰	Pauta posológica y dosis máxima diaria
Metoclopramida	-	10 mg c/8-24h; oral. Dosis máxima: 30 mg o 0,5 mg/kg
Domperidona	-	10 mg c/8-24h; oral. Dosis máxima: 30 mg

Niños y adolescentes

Respecto al tratamiento de la migraña en este grupo de población, la evidencia de los estudios revisados es de calidad baja en el caso de los AINE. Paracetamol no mostró eficacia e ibuprofeno parece ser eficaz en la mejora del dolor en el tratamiento agudo¹³. La dosis diaria recomendada de ibuprofeno para niños de seis meses hasta 12 años es de 20 a 30 mg/kg de peso, dependiendo de la intensidad de los síntomas y repartida en tres o cuatro tomas¹².

Para las crisis moderadas-graves

Triptanes (agonistas de la 5-hidroxitriptamina [5-HT] o serotonina)

Son fármacos con eficacia demostrada en las crisis de migraña^{14,15}. Hay diferencias mínimas de eficiencia y tolerabilidad entre los triptanes, pero en la práctica hay una gran variabilidad interindividual. Por su rapidez de acción y pocos efectos adversos son el tratamiento de elección (nivel de evidencia I; grado de recomendación: A). Son más eficaces cuando se toman al primer indicio de migraña. Se administran por vía oral, mediante inhalación nasal o por vía subcutánea. Por su efecto vasoconstrictor, están contraindicados en pacientes con hipertensión arterial no controlada, enfermedad coronaria y cerebrovascular, y enfermedad vascular periférica.

La recomendación para el tratamiento sintomático con triptanes es que no sea superior a 10 días al mes ya que

Los triptanes son de elección en las crisis moderadas-graves



su consumo excesivo se relaciona con la cefalea por uso excesivo de medicación (CUEM).

La CUEM se define como el dolor de cabeza que aparece en pacientes con una cefalea primaria preexistente, que se presenta al menos 15 días al mes y que se desarrolla como consecuencia del uso excesivo regular durante más de tres meses de medicamentos sintomáticos para el dolor de cabeza: 10 o más días al mes en el caso de analgésicos simples o antiinflamatorios, o bien 15 días o más al mes en el caso de triptanes, opioides, ergóticos o combinaciones fijas de analgésicos⁵.

El abordaje de la CUEM comprende la suspensión de los fármacos implicados. Cuando el paciente hace un uso excesivo de opioides o barbitúricos, existen comorbilidades médicas o psiquiátricas que requieren un abordaje más complejo, o han fracasado al menos dos intentos de deshabitación ambulatoria, se debe plantear el ingreso hospitalario¹⁶.

La CUEM no siempre se resuelve al interrumpir el uso excesivo de medicación sintomática.

Tabla 2. Triptanes, dosis y recomendaciones.

Fármaco	Posología	Recomendación
Almotriptán	12,5 mg oral	Paciente migrañoso estándar
Eletriptán*	20 y 40 mg oral	Crisis con dolor grave de larga duración
Frovatriptán*	2,5 mg oral	Crisis leves-moderadas de larga duración
Naratriptán*	2,5 mg oral	Crisis leves-moderadas de larga duración
Rizatriptán	10 mg oral	Crisis con dolor grave, rápidas y de corta duración
Sumatriptán*	6 mg subcutáneo 20 mg nasal 10 mg nasal 50 mg oral	Crisis con dolor grave resistente a la vía oral y nasal Crisis resistentes a la vía oral y pacientes con vómitos Niños a partir de 12 años y adolescentes ¹² Paciente migrañoso estándar y si hay posibilidad de embarazo
Zolmitriptán*	2,5 y 5 mg oral 5 mg nasal	Paciente migrañoso estándar Crisis resistentes a la vía oral y pacientes con vómitos Niños a partir de 12 años y adolescentes ¹²

(*) No se recomienda su uso en mayores de 65 años¹⁶

Evidencias sobre las diferencias de eficacia/indicaciones de cada uno de los triptanes

Los triptanes comercializados no se diferencian en cuanto al mecanismo de acción o farmacodinamia, pero sí presentan diferencias farmacocinéticas relevantes que hacen que haya triptanes más adecuados según el tipo de crisis. En la tabla 2, se definen las indicaciones potenciales de cada uno de los fármacos adaptándolos a los contextos clínicos en los que teóricamente tendrían mayores ventajas¹⁰.

En los pacientes con náuseas o vómitos los triptanes pueden administrarse en forma de liofilizados orales o por vía nasal. Si el paciente no responde a estas opciones, es posible utilizar la formulación subcutánea del sumatriptán.

Las formas orales se utilizan a partir de 18 años y en general no se recomiendan para mayores de 65 años¹². Únicamente las formas de administración nasal pueden utilizarse a partir de 12 años.

El tratamiento con triptanes orales fracasa en aproximadamente un tercio de los pacientes¹⁷. Un paciente no respondedor a un triptán en la primera crisis puede ser respondedor en otra, por lo que se recomienda utilizarlo al menos en tres crisis, salvo mala tolerabilidad. Las evidencias en los ensayos clínicos indican que los pacientes con una pobre respuesta a un triptán pueden beneficiarse en sucesivos tratamientos con un triptán diferente¹⁸⁻²⁰.

La recurrencia del dolor dentro de las 24 horas después del éxito del tratamiento inicial, se produce en aproxi-

madamente un tercio de las crisis tratadas^{17,21,22}. En caso de recurrencia, se puede tomar una segunda dosis de triptán. Si la recurrencia de la cefalea es un problema, entonces se puede considerar el uso de naratriptán o frovatriptán, que tienen una vida media más prolongada que los otros triptanes, o el uso de una combinación de un triptán y un AINE de acción prolongada como el naproxeno. La combinación de naproxeno sódico y sumatriptán es más eficaz que cualquiera de los dos administrados individualmente²³.

Un metanálisis de 53 ensayos con 24.089 pacientes publicado en 2002¹⁷ comparó la eficacia y tolerabilidad de diferentes triptanes (rizatriptán, almotriptán, naratriptán, eletriptán y zolmitriptán) en relación a la de sumatriptán 100 mg. Los resultados se presentaban referidos a varios aspectos:

- Eficacia a corto plazo: rizatriptán se mostró superior a los demás fármacos.
- Presencia de dolor a las dos horas: rizatriptán y almotriptán fueron más eficaces.
- Tolerabilidad: naratriptán y almotriptán fueron los mejor tolerados.

Una revisión sistemática de 2004²⁴ concluyó que hasta el momento no se conocía qué triptán era el más efectivo pues los estudios habían obtenido resultados contradictorios. Especificaba que:

- Eletriptán puede ser más efectivo en el alivio del dolor comparado con sumatriptán.



- Sumatriptán, rizatriptán y zolmitriptán parecen tener eficacia similar en la reducción del dolor mientras que naratriptán puede ser menos eficaz.

En Navarra durante el 2020 se dispensaron un total de 51.423 envases de triptanes en oficina de farmacia. El gasto total en ese año de todos los fármacos del grupo fue de 752.903 euros (figuras 1 y 2).

Derivados ergóticos: ergotamina

En 2013 el Comité de medicamentos de uso humano (CHMP) de la Agencia Europea del Medicamento (EMA)

emitió una nota restringiendo el uso de los derivados ergóticos para determinadas indicaciones, entre ellas la profilaxis de migraña por su asociación con la aparición de fibrosis irreversible y potencialmente mortal debido a la aparición tardía de la sintomatología y ergotismo. Se concluyó que el balance beneficio-riesgo de estos medicamentos en las indicaciones mencionadas era desfavorable²⁵.

Por ello, el uso en la actualidad ha disminuido mucho. Su absorción vía oral es errática y sufre efecto de primer paso hepático por lo que la respuesta clínica es muy variable. La combinación con cafeína parece incrementar la absorción intestinal y biodisponibilidad de la ergotamina.

Figura 1. Número de envases de triptanes dispensados en Navarra en oficina de farmacia durante 2020.

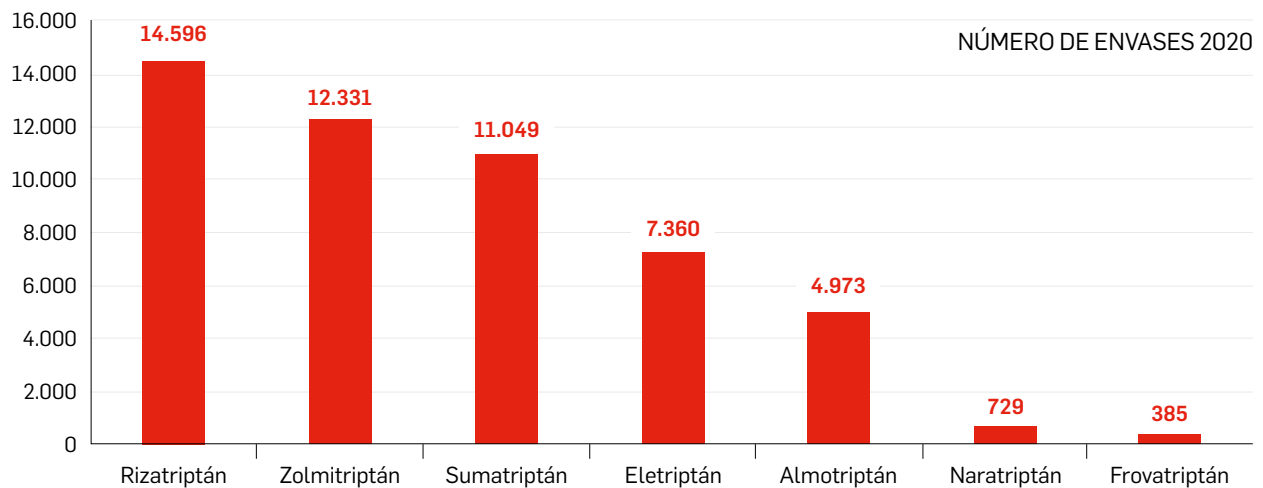
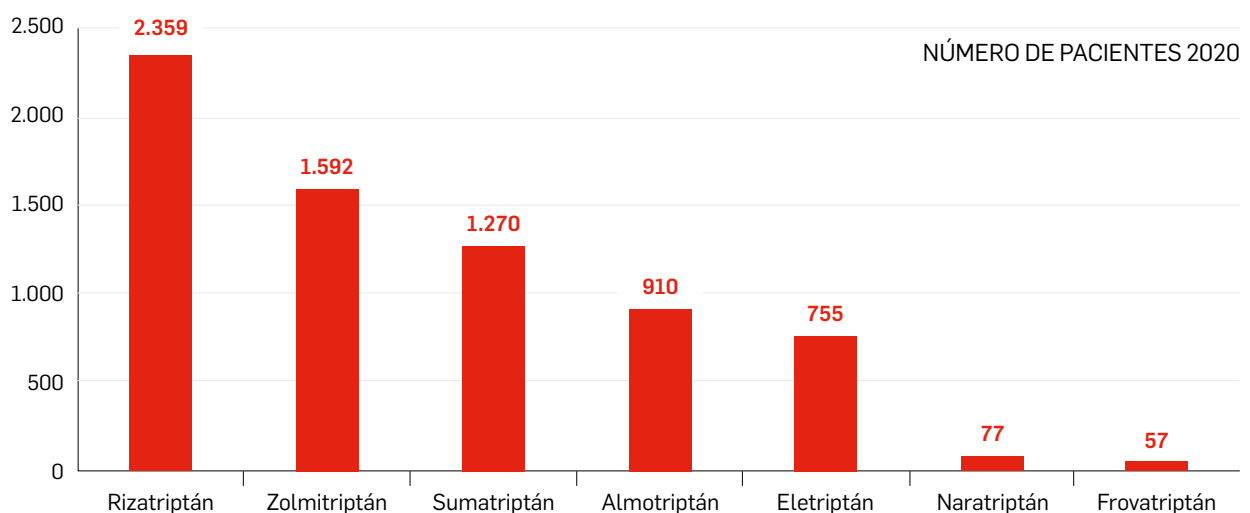


Figura 2. Pacientes en tratamiento con triptanes en Navarra en 2020.



No se aconseja en pacientes "de novo" (nivel de evidencia: III-IV; grado de recomendación: C)²⁶. Solo cabe considerar su uso en aquellos pacientes que ya los están utilizando de forma esporádica y con buena eficacia.

Están contraindicados en numerosas situaciones como: trastornos circulatorios periféricos, enfermedad vascular ocluyente, cardiopatía isquémica, hipertensión, sepsis, insuficiencia renal, enfermedades hepáticas, arteritis temporal, migraña hemipléjica o basilar, tratamiento concomitante con otros fármacos que se metabolizan por el CYP3A4, tratamiento concomitante con agentes vasoconstrictores, embarazo y lactancia¹².

Ditanes y gepantes

Ditanes

A diferencia de los triptanes, que actúan en los receptores 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} y 5-HT_{1F}, lasmiditan es un agonista selectivo de alta afinidad por el receptor 5HT_{1F}. Actúa tanto en receptores centrales como periféricos de neuronas trigeminales. Lasmiditan fue aprobado por la US Food and Drug Administration (FDA) en 2019 para el tratamiento agudo de la migraña con o sin aura en adultos. No está indicado en el tratamiento preventivo de la migraña²⁷. En la actualidad no ha sido evaluado por la EMA.

Se administra en una única dosis de 50-200 mg por vía oral en un periodo de 24 horas. Su eficacia frente a placebo se demostró en dos ensayos clínicos fase III en los que se utilizaba lasmiditan a diferentes dosis (50 mg, 100 mg y 200 mg). Las tres dosis resultaron eficaces. La proporción de pacientes con ausencia de dolor a las dos horas post-dosis con lasmiditan fue un 7-18% superior a placebo (28-39% con lasmiditan frente a 15-21% con placebo) y la proporción de pacientes libres del síntoma más molesto a las dos horas post-dosis fue un 8-16% superior (41-49% con lasmiditan frente a 30-33% con placebo). No se ha demostrado la eficacia de administrar una segunda dosis de rescate ni de tratar la recurrencia de la migraña inicial dentro de las 24 horas tras la administración inicial. Tampoco se ha establecido la seguridad de tratar más de cuatro ataques de migraña en un periodo de 30 días. No se dispone de evidencia de eficacia comparativa frente a otros tratamientos sintomáticos para la migraña²⁷.

Como eventos adversos, lasmiditan puede producir depresión del sistema nervioso central con sedación, eventos adversos cognitivos y neuropsiquiátricos y síndrome serotoninérgico. A pesar de que se pretende posicionar el fármaco como una opción terapéutica en pacientes con antecedentes cardiovasculares en los que se debe evitar el uso de triptanes, AINE y dihidroergotamina, en los ensayos clínicos, aunque con una baja frecuencia, se observaron alteraciones a este nivel, como palpitaciones,

pequeños aumentos transitorios de la tensión arterial y alteración de la frecuencia cardíaca. Hasta la fecha, con la limitada información disponible al respecto no es posible establecer su seguridad a nivel cardiovascular. Por otro lado, cabe destacar que el potencial de abuso observado con el fármaco en los ensayos clínicos fue de un 28,5% frente a un 7,6% con placebo²⁷.

Gepantes (*Antagonistas de CGRP*)

El péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) juega un papel crucial en el reflejo trigémino-vascular y en los fenómenos de sensibilización central que dan origen a la cronificación de la migraña²⁸. Rimegepant y ubrogepant se encuentran autorizados por la FDA en el tratamiento agudo de la migraña con o sin aura en adultos, no estando indicados en el tratamiento preventivo de la migraña^{29,30}. En la actualidad no han sido evaluados por la EMA.

Rimegepant se administra a dosis de 75 mg por vía oral, siendo ésta la dosis máxima diaria. No se ha establecido la seguridad de tratar más de 15 episodios de migraña en un periodo de 30 días. Ubrogepant se administra a dosis de 50-100 mg por vía oral, pudiéndose administrar una segunda dosis pasadas dos horas desde la dosis inicial. La dosis máxima es de 200 mg al día. En pacientes con insuficiencia renal o hepática grave se debe administrar a dosis de 50 mg. Ambos fármacos presentan interacciones a nivel de CYP3A y glicoproteína-P (P-gp)^{29,30}.

La eficacia de rimegepant y ubrogepant se analizó a través de ensayos clínicos frente a placebo, mostrando una modesta superioridad. La proporción de pacientes con ausencia de dolor fue un 5-10% superior con rimegepant frente a placebo y un 7-9% superior con ubrogepant. La proporción de pacientes libres del síntoma más molesto fue un 8-12% superior con rimegepant y un 10-12% superior con ubrogepant frente a placebo^{29,30}. Se desconoce la eficacia de estos fármacos frente a las actuales alternativas disponibles para el tratamiento sintomático de la migraña.

El evento adverso más frecuente con rimegepant fue la aparición de náuseas; y en el caso de ubrogepant, los eventos adversos más frecuentes además de las náuseas fueron las infecciones virales, somnolencia, confusión, mareo, sequedad de boca y dolor abdominal. En los ensayos clínicos con estos fármacos no se identificaron eventos adversos graves a destacar. Sin embargo, no es posible determinar la seguridad de estos fármacos a nivel cardiovascular debido a que en los ensayos clínicos se excluyeron pacientes con antecedentes cardiovasculares graves^{29,30}.



Tratamiento preventivo

El tratamiento sintomático de la migraña en ocasiones es insuficiente. La decisión de comenzar con el tratamiento preventivo dependerá de la frecuencia de las migrañas, el grado de discapacidad que produzcan y el grado de respuesta a los tratamientos para dichas crisis, además de la disposición del paciente³¹. Se calcula que al menos un 25% de los pacientes que consultan por migraña al especialista de neurología necesita tratamiento preventivo¹⁰.

Dicho tratamiento se reserva para pacientes con cefaleas graves, frecuentes e incapacitantes y para aquellos en los cuales el tratamiento agudo no ha logrado reducir la gravedad de los ataques³².

En la ME, el tratamiento preventivo está indicado en las siguientes situaciones¹⁰:

- Pacientes con al menos tres crisis de migraña al mes.
- Pacientes con menos de una crisis a la semana que sean de varios días de duración, intensas y con pobre respuesta o intolerancia a la medicación sintomática.
- Cuando existe riesgo de abuso (consumo de tratamiento sintomático más de dos días por semana).
- Cuando existen auras prolongadas o atípicas.

Los objetivos del tratamiento preventivo son reducir la frecuencia, gravedad y duración de las crisis, mejorar la respuesta al tratamiento agudo, mejorar la funcionalidad del paciente y reducir la discapacidad³². También pretende evitar el abuso de medicación sintomática.

El tratamiento preventivo se añade a las pautas de deshabitación del tratamiento sintomático en pacientes con MC que presentan un uso excesivo de estos fármacos. Es de especial interés en pacientes con comorbilidades y en los que ha fracasado el tratamiento de deshabitación aislado¹⁰. Dicho tratamiento se considera efectivo si alcanza una reducción de la frecuencia de los ataques de migraña en al menos un 50%³³.

El tratamiento preventivo debe acompañarse de una estrategia educacional, de forma que los pacientes sean conscientes de que el tratamiento preventivo reducirá los ataques en frecuencia e intensidad, pero no los eliminará.

La elección del fármaco a utilizar en la profilaxis dependerá de la frecuencia de los ataques (ME vs MC), de las comorbilidades y de las necesidades individuales de los pacientes³³.

Se recomienda iniciar el tratamiento seleccionado a dosis bajas e incrementar la dosis de manera progresiva hasta la dosis efectiva, una duración mínima de tres meses (el

efecto puede tardar de cuatro a seis semanas), e intentar retirar el tratamiento preventivo después de nueve-doce meses también de manera progresiva²⁶.

Los grupos terapéuticos más empleados en la prevención de la migraña se describen a continuación:

β-bloqueantes

Los β-bloqueantes se consideran fármacos de primera línea en la prevención de la migraña salvo que existan contraindicaciones. Se consideran de primera elección en el tratamiento preventivo de pacientes con migraña con y sin aura, y están especialmente indicados en pacientes que además de la migraña presentan ansiedad o estrés, hipertensión, temblor esencial o hipertiroidismo²⁶.

Tanto propranolol como metoprolol han demostrado ser superiores frente a placebo en la ME, sin haberse hallado diferencias destacables en eficacia entre ambos fármacos. En MC, no se ha observado beneficio con propranolol en comparación con placebo.

No todos los β-bloqueantes son efectivos en el tratamiento de la migraña. Los β-bloqueantes con eficacia demostrada para la prevención de la migraña son propranolol y metoprolol, siendo ambos los únicos β-bloqueantes comercializados en España autorizados para dicha indicación^{10,12}.

Una revisión sistemática publicada en 2019 analizó la eficacia de los β-bloqueantes en la prevención de la migraña y la cefalea tensional en adultos³⁴. Se incluyeron 108 ensayos clínicos aleatorizados, con una duración de 4-64 semanas. La mayoría de los estudios identificados eran previos al año 2000. Propranolol y metoprolol fueron los β-bloqueantes más analizados en los estudios.

En la ME, considerando únicamente la evidencia de alta calidad y partiendo de una frecuencia basal media de 4,8 episodios/mes, propranolol se asoció a una reducción de 1,5 cefaleas/mes a las ocho semanas (IC95% -2,3 a -0,65) y de 1,2 cefaleas/mes a las 12 semanas (IC95% -1,8 a -0,6) en comparación con placebo, aunque se observa una elevada heterogeneidad en este último caso. En el caso de metoprolol, y partiendo de una frecuencia basal media de 3,9 cefaleas/mes, el fármaco redujo la frecuencia de cefaleas en 0,86 episodios/mes (IC95% -1,4 a -0,34) (evidencia de calidad moderada) respecto a placebo a las ocho semanas. A través del metanálisis en red no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de cefaleas a las ocho semanas entre propranolol y metoprolol. Metoprolol fue superior a placebo al analizar la proporción de pacientes con una reducción de al menos un 50% de las cefaleas a las 12 semanas (RR: 1,4 IC95% 1,1 a 1,8; NNT: 5,3 IC95% 3 a 4), pero sin hallar diferencias a las 42 semanas³⁴.



En la MC, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre propranolol y placebo en el porcentaje de pacientes con una reducción de al menos un 50% de las cefaleas a las 42 semanas (evidencia de baja calidad). En esta situación, la eficacia de propranolol fue comparable a la de otros fármacos como flunarizina, topiramato y valproico³⁴.

Algunos de los efectos secundarios más habituales de los β -bloqueantes son fatiga, bradicardia y frialdad de extremidades; y de manera menos frecuente, hipotensión postural y deterioro de la insuficiencia cardiaca¹².

Los β -bloqueantes están contraindicados en bradicardia, bloqueo cardiaco de segundo o tercer grado, insuficiencia cardiaca no controlada, shock cardiogénico, angina de Prinzmetal, hipotensión, acidosis metabólica y trastornos de la circulación arterial periférica, entre otros¹². Propranolol está a su vez contraindicado en asma bronquial grave y en pacientes con antecedente de broncoespasmo¹². Metoprolol, debido a su relativa cardioselectividad, puede administrarse con precaución en estas situaciones¹².

En cuanto al uso de β -bloqueantes en el embarazo, tanto propranolol y metoprolol pertenecen a la categoría C de la FDA, por lo que deben evitarse durante el embarazo a menos que su empleo se considere esencial, y utilizarse a la dosis más baja posible^{10,12}.

Ambos se excretan en leche materna en cantidad variable. No se aconseja la lactancia durante el tratamiento con propranolol. En caso de emplear metoprolol durante la lactancia se debería vigilar al lactante¹².

Antiepilépticos

Los antiepilépticos son los fármacos de elección cuando existen contraindicaciones o falta de respuesta a los β -bloqueantes. También están indicados en pacientes que además de la migraña presentan epilepsia y/o sobrepeso¹⁰.

Tanto topiramato como valproato han demostrado eficacia frente a placebo en la prevención de la migraña.

Topiramato y valproato sódico son los antiepilépticos con eficacia demostrada para la prevención de la migraña, aunque valproato no está autorizado en España para esta indicación^{10,12}.

La evidencia para otros antiepilépticos como zonisamida, lamotrigina, carbamazepina, levetiracetam, gabapentina o pregabalina es escasa y dichos fármacos no disponen de autorización de uso en la prevención de la migraña^{10,26}. Estudios recientes han descartado la utilidad de gabapentina para el tratamiento preventivo de la ME, por lo que no se recomienda en esta situación¹⁰.

Los β -bloqueantes y el topiramato son el tratamiento preventivo de primera línea

Una revisión publicada en 2015 analizó la eficacia de diversos antiepilépticos en la prevención de la ME en adultos a través de ensayos prospectivos controlados³⁵. La duración media de seguimiento de los estudios con topiramato fue de 19 semanas, y de 11 semanas con valproato. En comparación con placebo, topiramato y valproato se asociaron a una menor frecuencia de cefaleas (diferencia media (DM) con topiramato: -1,20 IC95% -1,59 a -0,80; DM con valproato: -4,31 IC95% -8,32 a -0,30). El porcentaje de pacientes con una reducción $\geq 50\%$ de la frecuencia de cefaleas fue superior con topiramato en comparación con placebo (OR: 3,18 IC95% 2,10 a 4,82). Los estudios que analizaban topiramato y la mayoría de los estudios que analizaban valproato fueron calificados de alto riesgo de sesgo. Para el resto de antiepilépticos, no se dispone de una evidencia robusta que apoye su uso.

Una revisión en red posterior obtuvo resultados similares, asociándose topiramato a menos días con cefalea migrañosa al mes respecto a placebo (DM: -1,20 IC95% -1,83, -0,70), y tanto topiramato como valproato a un mayor porcentaje de pacientes con una reducción $\geq 50\%$ de los ataques de cefalea migrañosa (OR para topiramato: 4,28 IC95% 1,35 a 14,70; OR para valproato: 11,38 IC95% 1,31 a 111,11)³⁶.

Topiramato puede producir parestesias, somnolencia, alteración cognitiva, síntomas gastrointestinales, alteraciones visuales, disnea y cálculos urinarios, entre otros¹².

Valproato se asocia a molestias gastrointestinales, incremento de peso, alteraciones hematológicas y de la coagulación, temblor, estado confusional, convulsiones y alteración hepática, entre otros¹². Su uso está contraindicado en pacientes con hepatopatías y en casos de trastornos mitocondriales¹². Además, ambos fármacos están contraindicados durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no estén utilizando un método anticonceptivo eficaz¹². Tanto topiramato como valproato se inician a dosis bajas, con un posterior aumento gradual hasta alcanzar la dosis efectiva²⁶.

Antidepresivos

Los antidepresivos no se consideran fármacos de primera elección en la prevención de migraña. Su principal indicación es en pacientes con migraña y cefalea tensional, o en los que coexisten depresión, ansiedad, dolor neuropático o insomnio^{26,37}.



Amitriptilina es superior a placebo en la prevención de la migraña.

El fármaco de elección es amitriptilina, siendo el único antidepresivo autorizado en España para la prevención de la migraña en adultos^{10,12,26}. Se utiliza como tratamiento preventivo en pacientes con ME o MC³⁸.

Una revisión sistemática analizó la evidencia disponible hasta julio de 2016 acerca de la eficacia de los antidepresivos tricíclicos en la prevención de la migraña³⁹. Se identificaron nueve ensayos clínicos que analizaban amitriptilina, con una duración media de 11 semanas. Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas a favor de amitriptilina respecto a placebo en el índice o frecuencia de la migraña (n=238, diferencia estandarizada de medias: -0,86 IC95% -1,23 a -0,48).

La amitriptilina, debido a su actividad anticolinérgica y antihistamínica, se asocia a confusión, agitación, somnolencia, palpitaciones, taquicardia, hipotensión ortostática, sequedad de boca, estreñimiento, náuseas, retención urinaria y aumento de peso, entre otros¹². Se debe tener precaución en pacientes ancianos¹². Su uso está contraindicado en pacientes con infarto de miocardio reciente, bloqueo cardiaco o trastornos del ritmo cardiaco e insuficiencia arterial coronaria, en pacientes en tratamiento con inhibidores de la monoamino oxidasa y en casos de hepatopatía grave¹².

La amitriptilina pertenece a la categoría C de la FDA, por lo que se recomienda evitar su administración en el embarazo a menos que se considere necesario^{10,12}.

Aunque en baja cantidad, se excreta en leche materna, por lo que se debería interrumpir la lactancia o el tratamiento durante la misma¹².

Antagonistas del calcio

Los antagonistas del calcio son una opción en pacientes que no responden o no toleran ni los β -bloqueantes ni el topiramato, y en adultos con constitución delgada sin tendencia a la depresión²⁶.

Flunarizina es superior a placebo en la prevención de la migraña.

La flunarizina es el único antagonista de calcio autorizado en España para la prevención de la migraña. En concreto está indicado en la profilaxis de migraña en adultos con ataques severos y frecuentes que no respondan adecuadamente a otros tratamientos y/o cuando éstos produzcan efectos secundarios inaceptables¹².

Se dispone de una revisión que analizó la evidencia disponible hasta 2017 acerca de la eficacia y seguridad de flunarizina en la prevención de la migraña⁴⁰. Se identificaron 25 ensayos clínicos aleatorizados, de los cuales 19

tenían alto riesgo de sesgo. Flunarizina resultó superior a placebo en la reducción de la frecuencia de ataques de migraña a los tres meses de tratamiento (n=249 participantes, DM: -0,44 IC95% -0,61 a -0,26) y en la proporción de pacientes con una reducción $\geq 50\%$ de la frecuencia de ataques de migraña (n=113, OR: 8,86 IC95% 3,57 a 22,0), aunque se observa una elevada imprecisión. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre flunarizina y placebo en la incidencia de eventos adversos ni se observaron eventos adversos graves. Al comparar con propranolol no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de migraña, en la intensidad de los ataques de migraña ni en la duración de la cefalea.

Flunarizina tiene como efectos adversos aumento de peso, depresión, somnolencia, estreñimiento y mialgia, entre otros¹². Está contraindicada en pacientes con trastorno depresivo o con antecedentes de depresión recurrente y en aquellos con síntomas preexistentes de enfermedad de Parkinson u otros trastornos extrapiramidales¹².

No se dispone de información acerca de la seguridad en mujeres embarazadas, por lo que es preferible evitar su uso durante este periodo. No se recomienda la lactancia en pacientes en tratamiento con flunarizina¹².

IECA/ARAI

Lisinopril y candesartan se emplean para la prevención de la migraña en pacientes con hipertensión que presentan contraindicaciones o intolerancia a β -bloqueantes, aunque ninguno de ellos tiene indicación de uso en esta situación^{10,12}. Se dispone de evidencia limitada sobre su eficacia^{38,41}.

Toxina botulínica A

La toxina botulínica A se emplea en MC en pacientes que no han respondido o que son intolerantes a tratamientos preventivos orales.

Es superior a placebo en la reducción del número de días con MC, pero no en ME. No hay diferencias en eficacia en comparación con los tratamientos preventivos orales.

La toxina botulínica bloquea la liberación de acetilcolina a nivel de las terminaciones nerviosas colinérgicas periféricas, produciendo un efecto relajante muscular¹². La toxina botulínica tipo A se encuentra autorizada y financiada en España para el alivio de los síntomas en adultos que cumplen los criterios de MC (cefaleas en ≥ 15 días al mes, de los que al menos ocho días corresponden a migraña) que no han respondido adecuadamente o que son intolerantes a los medicamentos profilácticos orales de la migraña y en ausencia de abuso de medicación^{12,42}.



Tabla 3. Tratamientos preventivos de la migraña^{10,12,26,38}:

Fármaco	Pauta posológica	Nivel evidencia ¹⁰	Situaciones de elección
β-bloqueantes	Metoprolol 50–200 mg/día en 2 tomas vía oral	I/A en ME IV en MC	Migraña con HTA, temblor, ansiedad, estrés, hipertiroidismo, embarazo
	Propranolol 40–240 mg/día en 2-3 tomas vía oral		
Antiepilépticos	Topiramato 25–200 mg/día vía oral	I/A en ME y MC	Migraña con epilepsia, sobrepeso
	Valproato 300-1500 mg/día vía oral*	I/A en ME III/C en MC	
Antidepresivos	Amitriptilina 10-75 mg/día vía oral al acostarse	I/A en ME	No se consideran de primera elección. ME y MC. Migraña con cefalea tensional, depresión, ansiedad, dolor neuropático, insomnio.
Antagonistas del calcio	Flunarizina 5-10 mg/día vía oral, preferentemente al acostar	I/A en ME IV/C en MC	Migraña con y sin aura en pacientes sin respuesta a β-bloqueantes y/o topiramato. Adultos con constitución delgada y sin tendencia a la depresión.
IECA/ARA II	Lisinopril* 5-20 mg/día vía oral	II/B en ME	Migraña con HTA
	Candesartan* 8-32 mg/día vía oral		
Toxina botulínica tipo A	155-195 unidades divididas en 31-39 puntos (5 unidades/punto) vía intramuscular cada 12 semanas	I/A en MC	Financiado en MC en pacientes sin respuesta o intolerantes a tratamientos preventivos orales

(*) Sin autorización de uso en migraña en España.

No se encuentra autorizado en pacientes con ME de alta frecuencia.

Se trata de un medicamento de uso hospitalario y la administración se realiza por médicos especializados. Se administra por vía intramuscular en músculos clave de la cabeza y cuello donde se localizan los terminales nerviosos sensitivos responsables de la conducción dolorosa^{10,12}. La pauta posológica es de 5 unidades por punto de inyección, pudiéndose administrar en 31-39 puntos cada vez (rango de dosis total: 155-198 unidades)¹². Se recomienda repetir la administración cada 12 semanas¹². Como eventos adversos cabe destacar el blefaroespamo y la distonía cervical¹².

Una revisión Cochrane analizó la eficacia de la toxina botulínica frente a placebo o tratamiento activo en adultos con MC o ME⁴³. Se permitía la inclusión de estudios en los cuáles los pacientes estuviesen tratados a su vez con otro tratamiento preventivo o de rescate. Se identificaron 28 estudios, siendo la calidad de evidencia baja o muy baja en la mayoría de los casos. En MC, a las 12 semanas la toxina botulínica redujo el número de días con migraña en 3,1 días/mes (IC95% -4,7 a -1,4) en comparación con placebo, aunque se observa elevada heterogeneidad. Al retirar del análisis los estudios pequeños la diferencia

La toxina botulínica A se emplea en migraña crónica sin respuesta a tratamientos preventivos orales

fue de -2 días/mes (IC95% -2,8 a -1,1). El único estudio en pacientes con ME no mostró diferencias estadísticamente significativas en dicha variable. No se obtuvieron diferencias en el número de ataques de migraña al mes en pacientes con MC o ME. Los tres estudios que analizaron la eficacia de la toxina botulínica frente a tratamientos preventivos orales no hallaron diferencias en las medidas de eficacia en pacientes con MC ni en ME. La toxina botulínica se asoció a una mayor incidencia de eventos adversos frente a placebo (RR: 1,28 IC95% 1,12 a 1,47), pero menor respecto a tratamientos preventivos orales (RR: 0,76 IC95% 0,59 a 0,98).



Anticuerpos monoclonales anti-CGRP

La teoría actual respecto a la fisiopatología de la migraña plantea la hipótesis de que el dolor sea causado por una combinación de procesos, uno de los cuales sería la estimulación del nervio trigémino. Esta estimulación provocaría la liberación del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP). El CGRP está ubicado en todo el sistema nervioso, pero se concentra en las aferentes perivasculares sensoriales del nervio trigémino y su núcleo caudalis. Tiene una potente acción vasodilatadora y produce neuroinflamación y neurotransmisión⁴⁴. El aumento de la neurotransmisión y la percepción de la entrada sensorial en la corteza se interpretan como estímulos dolorosos.

Se ha constatado que los niveles de CGRP aumentan significativamente durante el ataque de migraña en sangre periférica y líquido cefalorraquídeo y se normalizan con el alivio de la cefalea.

Aun y todo, y a falta de otros biomarcadores de migraña, hoy en día estamos lejos de poder afirmar que el CGRP sea un marcador fiable y reproducible de migraña en la práctica clínica asistencial⁴⁴.

Los anticuerpos monoclonales anti-CGRP (ACm) están diseñados para unirse y bloquear selectivamente al propio CGRP (galcanezumab, fremanezumab, eptinezumab) o a su receptor (erenumab) y se utilizan como tratamiento preventivo de la migraña. Sus principales características se resumen en la tabla 4.

Los ACm son una alternativa de eficacia modesta en migraña crónica y episódica tras fracaso a los tratamientos preventivos orales y a la toxina botulínica

A fecha de redacción de este boletín, se encuentran comercializados en España galcanezumab, erenumab y fremanezumab y están clasificados como fármacos de diagnóstico hospitalario (DH) y dispensación hospitalaria sin cupón precinto (DIHSC), lo que supone que deben ser prescritos por médicos especialistas de Neurología y dispensarse (sin cargo al paciente) en los Servicios de Farmacia de los hospitales. Eptinezumab está autorizado y comercializado en EEUU.

Presentan ventajas frente a los preventivos orales, destacando la baja frecuencia de efectos adversos (los más frecuentes son dolor o reacciones en punto de inyección), todos de carácter leve o moderado y con una tasa de



Tabla 4. Características de los anticuerpos monoclonales anti CGRP^{12,42,46}.

Nombre	GALCANEZUMAB	ERENUMAB	FREMANEZUMAB	EPTINEZUMAB
Presentación	Emgality® 120 mg pluma	Aimovig® 70 mg pluma Aimovig® 140 mg pluma	Ajovy® 225 mg 1 jer prec.	Vyepti® (FDA) No comercializado en España (abril 2021)
Molécula	Ac humanizado IgG4	Ac Humano IgG2a	Ac humanizado IgG2a	Ac humanizado IgG1
Diana	CGRP	R- CGRP	CGRP	CGRP
Indicación aprobada FT	Profilaxis de la migraña en adultos que tienen al menos cuatro días de migraña al mes			-
Indicación financiada	Pacientes con ocho o más días de migraña/mes (ME de alta frecuencia y MC) y tres o más fracasos de tratamientos previos utilizados a dosis suficientes durante al menos tres meses, siendo uno de estos tratamientos toxina botulínica en el caso de MC.			-
Posología	D carga: 240 mg D mantenimiento: 120 mg	70 mg o 140 mg	225 mg/mes o 675 mg/3 meses	100 mg o 300 mg
Frecuencia de administración	Mensual	Mensual	Mensual/trimestral	Trimestral
Vía de administración	Subcutánea	Subcutánea	Subcutánea	Perfusión iv 30 min
Poblaciones especiales	Pediatría: No se dispone de datos en pacientes <18 años Ancianos: No es necesario ajuste de dosis. Datos limitados en ≥65 años. Insuficiencia renal leve-moderada o hepática: no es necesario ajuste de dosis. Embarazo: Datos limitados, es preferible evitar el uso durante el embarazo. Lactancia: Datos limitados, podría considerarse su uso solo si es clínicamente necesario. Efecto sobre la fertilidad: No hay datos de fertilidad en seres humanos.			
Efectos adversos más frecuentes	Reacción en el punto de inyección Prurito Vértigo Estreñimiento	Reacción en el punto de inyección Estreñimiento Espasmos musculares Prurito Reacciones de hipersensibilidad y cutáneas.	Reacción en el punto de inyección	Nasofaringitis Reacciones de hipersensibilidad Mareo Infecciones respiratorias y urinarias Fatiga Nauseas Sinusitis
Anticuerpos antifármaco	4,8% en EC 12,5% a los 12 meses	6,3% (70mg) 2,6% (140mg)	0,4% en EC 2,3% a los 12 meses	18-20,6%
Utilización de recursos	Los tres fármacos están preparados para que se los pueda auto administrar el paciente tras una adecuada formación por parte del personal sanitario.			Requiere administración iv en hospital de día.



abandono por efectos adversos menor del 2,5%¹². Hasta la fecha no se han descrito interacciones relevantes (no interaccionan con los tratamientos sintomáticos ni resto de preventivos de la migraña) ni contraindicaciones (salvo hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes).

La adherencia es una asignatura pendiente de los preventivos orales. De hecho, un estudio en pacientes con MC⁴⁵, mostró que sólo el 29% de los pacientes a los seis meses, y el 20% a los 12 meses tenía una adherencia superior al 80% a sus tratamientos. En este sentido, se prevé que la adherencia a los ACm que sea mucho mayor debido a su administración subcutánea o endovenosa con frecuencia mensual o trimestral. Por último, destaca la rapidez de respuesta que puede notarse desde la primera semana de tratamiento⁴⁴, en comparación con los 10-15 días de los β -bloqueantes, valproato y toxina botulínica, o los 20-30 días de topiramato, flunarizina o amitriptilina.

Entre sus limitaciones destaca la incertidumbre sobre la seguridad, la efectividad a largo plazo y la duración óptima del tratamiento, la aparición de anticuerpos antifármaco y sus consecuencias y el manejo de los pacientes no respondedores.

Eficacia de los anticuerpos monoclonales

La eficacia de los distintos ACm en la prevención de la migraña ha sido demostrada en ensayos clínicos con diseño similar: multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo con tres brazos, dos de ellos con dosis diferente del fármaco y con una duración de 12 o 24 semanas. Se han realizado ensayos en pacientes con ME, MC y migraña refractaria a otros tratamientos. Otorgan nivel de evidencia I y grado de recomendación A¹⁰.

La variable principal en todos los ensayos fue la reducción del número de días de migraña al mes (DMM), considerándose respondedor el paciente que reduce como mínimo un 50% los DMM (respuesta 50%) tras 12 semanas de terapia (variable secundaria). Otras variables secundarias fueron la respuesta 75% y 100% en la reducción de los DMM, reducción de DMM con necesidad de tratamiento agudo, escalas de discapacidad y escalas de actividades de la vida diaria^{12,46}.

En algunos ensayos clínicos se permitió la inclusión de pacientes con tratamiento preventivo oral en monoterapia a dosis estable.

La media de días de cefalea al mes en el periodo basal en los ensayos de ME fue de 8,3-9,1 días y en los de MC de 16,1-19,4^{12,46}.

Todos los ACm han demostrado ser eficaces frente a placebo en la reducción de los días de cefalea y migraña al mes, en la reducción del número de días con necesidad de tratamiento sintomático y en la mejora de escalas de calidad de vida, aunque la eficacia sigue siendo insuficiente, ya que únicamente se alcanzan reducciones medias de entre uno y tres días mensuales de migraña y menos de la mitad de los pacientes consiguen disminuir un 50% los DMM^{12,46}.

Es de destacar también la "eficacia del efecto placebo" que en mayor o menor medida se constata en todos los ensayos clínicos, con casi un 40% de pacientes respondedores en los brazos de placebo de algunos estudios. La respuesta a placebo es menor en los estudios de migraña refractaria⁴⁷⁻⁴⁹.

Las tablas 5 y 6 resumen la eficacia de los cuatro ACm en ME y MC en sus respectivos ensayos clínicos pivotales.

Tabla 5. Eficacia en ME a los tres meses.

Estudios pivotales	Fármaco	Reducción DMM		% pacientes con respuesta 50%			
		Fármaco vs placebo	DM(IC95%)	Fármaco vs placebo	Diferencia	NNT	IC95%
Estudio 20120296 ¹² Fase III, n: 955, 24 sem	Erenumab 70 mg/4 sem	-3,2 vs -1,8	-1,4(-1,9 a -0,9)	43,3% vs 26,6%	16,7%	6	(5-8)
	Erenumab 140 mg/4 sem	-3,7 vs -1,8	-1,9(-2,3 a -1,4)	50,0% vs 26,6%	23,4%	4	(4-6)
Estudio CGAH (EVOLVE-2) ¹² Fase III, n: 992, 24 sem	Galcanezumab 120 mg/mes	-4,3 vs -2,3	-2,0(-2,6 a -1,5)	59,3% vs 36,0%	23,3%	4	(4-6)
	Galcanezumab 240 mg/mes	-4,2 vs -2,3	-1,9(-2,4 a -1,4)	56,5% vs 36,0%	20,5%	5	(5-7)
Estudio 30050 (HALO) ¹² Fase III, n: 875, 12 sem	Fremanezumab 225 mg/4 sem	-3,7 vs -2,2	-1,5(-1,9 a -0,9)	47,7% vs 27,9%	19,8%	5	(5-7)
	Fremanezumab 675 mg DU	-3,4 vs -2,2	-1,2(-1,7 a -0,7)	44,4% vs 27,9%	16,5%	6	(5-9)
Estudio NCT02559895 ⁴⁶ Fase III, n:665, 12 meses	Eptinezumab 100 mg	-3,9 vs -3,2	-0,7 p=0,018	49,8% vs 37,4%	12,4%	8	(6-13)
	Eptinezumab 300 mg	-4,3 vs -3,2	-1,1 p<0,001	56,3% vs 37,4%	18,9%	5	(5-7)

Respuesta 50%: Reducción \geq 50% de los DMM a los tres meses de tratamiento. DU: Dosis única.



Tabla 6. Eficacia en MC a los tres meses.

Estudios pivotaes	Fármaco	Reducción DMM		% pacientes con respuesta 50%			
		Fármaco vs placebo	DM(IC95%)	Fármaco vs placebo	Diferencia	NNT	IC95%
Estudio 20120295 ¹² Fase II, n: 667, 12 sem	Erenumab 70 mg/4 sem	-6,6 vs -4,2	-2,4(-3,5 a -1,4)	39,9% vs 23,5%	16,4%	6	(5-9)
	Erenumab 140 mg/4 sem	-6,6 vs -4,2	-2,4(-3,5 a -1,4)	41,2% vs 23,5%	17,7%	6	(5-8)
Estudio CGAI (REGAIN) ¹² Fase III, n: 1113, 12 sem	Galcanezumab 120 mg/mes	-4,8 vs -2,7	-2,1(-2,9 a -1,3)	27,6% vs 15,4%	12,2%	8	(7-12)
	Galcanezumab 240 mg/mes	-4,6 vs -2,5	-2,1(-2,7 a -1,1)	27,5% vs 15,4%	12,1%	8	(7-12)
Estudio 30049 (HALO) ¹² Fase III, n: 1130, 12 sem	Fremanezumab 225 mg/4 sem (D*: 675 mg)	-5,0 vs -3,2	-1,9(-2,6 a -1,1)	40,8% vs 18,1%	22,7%	4	(4-6)
	Fremanezumab 675 mg DU	-4,9 vs -3,2	-1,7(-2,4 a -0,9)	37,6% vs 18,1%	19,5%	5	(5-7)
Estudio NCT02974153 ⁴⁶ Fase III, n:1072, 6 meses	Eptinezumab 100 mg	-7,7 vs -5,6	-2,1 p<0,001	57,6% vs 39,3%	18,3%	5	(5-8)
	Eptinezumab 300 mg	-8,2 vs -5,6	-2,6 p<0,001	61,4% vs 39,3%	22,1%	5	(4-6)

Respuesta 50%: Reducción $\geq 50\%$ de los DMM a los tres meses de tratamiento. D*: Dosis de carga. DU: Dosis única.

**Tabla 7.** Eficacia en migraña refractaria a los tres meses.

Estudios pivotaes	Fármaco	Reducción DMM		% pacientes con respuesta 50%			
		Fármaco vs placebo	DM(IC95%)	Fármaco vs placebo	Diferencia	NNT	IC95%
Estudio NCT03096834, fase III, MC ⁴⁷	Erenumab 70 mg	-5,4 vs -2,7	-2,7(-4,2 a -1,2)	35,6% vs 14,2%	21,4%	5	(4-6)
	Erenumab 140 mg	-7,0 vs -2,7	-4,3(-5,8 a -2,8)	41,3% vs 14,2%	27,1%	4	(4-5)
Estudio CONQUER ⁴⁸ , fase III, ME o MC, tres meses	Galcanezumab 120 mg /mes (D*: 240 mg)	-4,1 vs -1	-3,1 (-3,9 a -2,3)	37,7% vs 13,3%	24,4%	4	(4-5)
Estudio FOCUS ⁴⁹ , fase III, ME (40%) o MC (60%) n: 838, 12 sem	Fremanezumab 225 mg/4 sem (En MC 1ªD: 675 mg)	-4,1 vs 0,6	-3,5(-4,2 a -2,8)	34,0% vs 9,0%	25,0%	4	(4-5)
	Fremanezumab 675 mg DU	-3,7 vs 0,6	-3,1(-3,8 a -2,4)	34,0% vs 9,0%	25,0%	4	(4-5)

Respuesta 50%: Reducción $\geq 50\%$ de los DMM a los tres meses de tratamiento. D*: Dosis de carga. DU: Dosis única.



La tabla 7 resume la eficacia de los ACm en migraña refractaria a dos-cuatro tratamientos preventivos previos.

No hay ensayos clínicos que comparen la eficacia y seguridad entre los distintos ACm ni con el resto de los fármacos preventivos de primera línea.

Se ha publicado una comparación indirecta ajustada de ACm contra el CGRP en MC⁵⁰. Analizaron la eficacia relativa en el porcentaje de pacientes con reducción de al menos el 50% en los DMM. Concluyen que no hay diferencias entre erenumab, fremanezumab y eptinezumab

en sus distintos esquemas posológicos, en cuanto a su potencial de reducir al menos un 50% los días de migraña ni en su perfil de seguridad, pudiéndose considerar alternativas terapéuticas equivalentes en pacientes con MC.

Un metaanálisis⁵¹ que incluye 11 estudios, cuatro con erenumab, cuatro con galcanezumab, dos con fremanezumab y uno con eptinezumab también concluye que no se han encontrado diferencias significativas entre ellos en cuanto a las variables de reducción en el DMM, reducción del número de días mensuales con necesidad de tratamiento sintomático y tasa de respuesta del 50%.

Seguridad de los anticuerpos monoclonales

Los efectos adversos descritos en los ensayos clínicos fueron similares en los brazos activos y en los de placebo, a excepción de las reacciones locales en el punto de inyección, más frecuentes en los pacientes tratados con los ACm. La aparición de estreñimiento fue superior en los pacientes tratados con erenumab y galcanezumab respecto a placebo. Con galcanezumab se observó además vértigo y con erenumab calambres musculares. Un estudio que analiza la tolerabilidad y seguridad cardiovascular con el uso prolongado (más de tres años) de erenumab, demuestra que los efectos adversos a largo plazo son similares a los de placebo excepto las reacciones en el lugar de inyección, el estreñimiento y los calambres musculares, más frecuentes en el grupo de erenumab, aunque inferiores a los acontecidos en los ensayos clínicos pivotales⁵². Fremanezumab, a priori, parece ser el ACm con menos efectos adversos descritos.

Por su gran peso molecular no atraviesan la barrera hematoencefálica, por lo que no tienen efectos adversos sobre el sistema nervioso central¹⁰. Sí atraviesan la barrera placentaria, y ante la falta de datos en mujeres embarazadas, se recomienda evitar el embarazo.

La inhibición de la acción vasodilatadora del CGRP, crea incertidumbre sobre la seguridad de estos fármacos a nivel cardiovascular en pacientes con enfermedad cardiovascular presente o latente por posible empeoramiento de acontecimientos isquémicos como ictus, accidente isquémico transitorio o infarto de miocardio y el posible riesgo de eclampsia en el embarazo. Hay que tener en cuenta que los pacientes con migraña tienen el riesgo cardiovascular elevado. Además, en la mayoría de los ensayos clínicos se han excluido a pacientes con enfermedad cardiovascular o cerebrovascular significativa y en los que permitían su inclusión, el número de pacientes finalmente incluido fue bajo, por lo que no se dispone de datos de seguridad en estos pacientes ni se pueden hacer extensivos los resultados de seguridad a la población con enfermedad cardiovascular. Los acontecimientos adversos cardiovasculares comunicados (hipertensión, taquicardia, palpitaciones, aumento de la frecuencia cardíaca) mostraron una incidencia baja y similar entre placebo y los distintos ACm en los estudios de 12-24 semanas de duración. Hubo casos aislados de eventos cardiovasculares graves, incluida isquemia miocárdica, sin poderse demostrar la relación causal por la presencia de otros factores de confusión⁵⁸⁻⁶⁰.

El plan de gestión de riesgos de los tres ACm comercializados contempla el seguimiento de efectos adversos de tipo cardiovascular en pacientes de alto riesgo, la hipersensibilidad grave y la hipertensión durante el embarazo y preeclampsia⁵³⁻⁵⁵.

Las guías recomiendan una duración máxima del tratamiento con ACm de un año

Situación actual, indicación y financiación

Hasta la fecha de redacción de este boletín los tres ACm anti CGRP comercializados en España (galcanezumab, erenumab y fremanezumab) tienen la misma indicación en ficha técnica: "profilaxis de la migraña en adultos que tienen al menos cuatro días de migraña al mes"¹².

Habiendo demostrado su eficacia y seguridad en la prevención de la migraña frente a placebo, su eficacia sigue siendo modesta, no hay estudios comparativos frente a terapias estándar y los datos de efectividad y seguridad a largo plazo en la práctica clínica real son escasos. Por otra parte, la incorporación de los ACm al tratamiento de la migraña lleva asociado un elevado impacto económico, motivado no sólo por su coste, que ronda los 150-200€ mensuales por paciente (1800-2300€ anuales/paciente), sino por la elevada prevalencia de la enfermedad y su carácter crónico. Por ello, es necesario posicionar los ACm respecto al resto de tratamientos preventivos y elaborar guías de actuación que orienten la práctica clínica local e incluyan las condiciones de aprobación y financiación de cada país.

Posicionamiento

La European Headache Federation (EHF) recomienda con categoría de "recomendación de expertos" el uso de los ACm anti-CGRP en pacientes con ME o MC que hayan fallado al menos a dos preventivos o que no puedan usar otros fármacos por comorbilidades, efectos adversos o falta de adherencia a los mismos. Respecto a los pacientes que están en tratamiento con preventivos orales con respuesta inadecuada, en el caso de la ME sugiere suspenderlos al iniciar los ACm y en los pacientes con MC sugiere mantenerlos y valorar posteriormente su retirada. También recomienda suspender el tratamiento con ACm tras 6-12 meses, tanto en ME como en MC. No recomienda su uso en embarazo, lactancia, abuso de alcohol o drogas, enfermedad cardiovascular o cerebrovascular ni en enfermedad mental grave⁵⁶.

La American Headache Society (AHS) recomienda el tratamiento con ACm anti-CGRP en pacientes con ME con falta de respuesta tras seis semanas de tratamiento o tolerancia a al menos dos tratamientos preventivos. En el caso de ME de baja frecuencia (de cuatro a siete días de cefalea al mes) se requeriría, además, que el paciente



presente una discapacidad moderada-grave medida con las escalas MIDAS (Migraine Disability Assessment) (> 11) o HIT-6 (Headache Impact Test questionnaire) (> 50). En MC recomienda su uso en pacientes con ausencia de respuesta o mala tolerabilidad a al menos dos tratamientos preventivos orales o bien a dos o más infiltraciones de toxina botulínica A cada tres meses. Se permite el uso concomitante de preventivos orales y ACm⁵⁷.

La AHS recomienda valorar estos fármacos tras tres dosis mensuales o dos en el caso de administración trimestral, y continuar el tratamiento si se alcanza una reducción de al menos el 50% en los días de cefalea al mes o una mejoría significativa en escalas validadas de impacto y calidad de vida⁵⁷.

En nuestro país, el Ministerio de Sanidad y la AEMPS, en sus respectivos Informes de Posicionamiento Terapéutico (IPT), reconocen la utilidad de galcanezumab, erenumab y fremanezumab en la profilaxis de la migraña de al menos cuatro días¹², pero restringen las condiciones de financiación y por tanto de uso a pacientes con ocho o más días de migraña/mes (ME de alta frecuencia y MC) y tres o más fracasos de tratamientos previos utilizados a dosis suficientes durante al menos tres meses, siendo uno de estos tratamientos toxina botulínica en el caso de la MC⁵⁸⁻⁶⁰.

Dado que los tres fármacos se consideran equivalentes terapéuticos en cuanto eficacia y seguridad, la elección entre uno u otra alternativa se basa en criterios de eficiencia, conveniencia y perfil de efectos adversos.

En este contexto, la Sociedad Española de Neurología (SEN), acaba de publicar su Manual de Práctica Clínica en Cefaleas 2020, y toma entre sus recomendaciones los mismos criterios del Ministerio (nivel de evidencia IV, grado de recomendación GECSN)¹⁰, recomendando usar estos fármacos en cuarta línea de tratamiento.

Situación en Navarra

En Navarra, en noviembre de 2019 la Comisión Central de Farmacia acordó aceptar la solicitud de utilización de ACm (galcanezumab y erenumab) para el tratamiento de pacientes con ocho o más días de migraña/mes (ME de alta frecuencia y en pacientes con MC) y tres o más fracasos de tratamientos previos utilizados a dosis suficientes durante al menos tres meses, siendo uno de estos tratamientos dos ciclos toxina botulínica a dosis altas en el caso de MC. Un año más tarde, en noviembre de 2020, se aprobó fremanezumab con las mismas condiciones.

El protocolo de utilización de anticuerpos monoclonales del Complejo Hospitalario de Navarra (CHN), indica:

La seguridad y efectividad de los ACm a largo plazo y el manejo de pacientes no respondedores está todavía por establecer

- Comenzar con el ACm más coste efectivo del momento, teniendo en cuenta el perfil de efectos adversos de los fármacos y las características de cada paciente.

Por ejemplo, si el paciente presenta clínica vestibular significativa previa, se descarta el uso de galcanezumab y si se presume falta de adherencia puede valorarse fremanezumab trimestral (pauta no recomendada en mujeres en edad fértil).

- Mantener el tratamiento al menos tres meses antes de identificarlo como inefectivo.
- Valorar el cambio por otro anticuerpo monoclonal (anti-receptor/antiligando) tres meses más, en caso de falta de tolerabilidad o eficacia parcial.
- Si el tratamiento es efectivo, se mantiene durante un año y después se suspende. Tras un periodo de observación, si se detecta nuevo empeoramiento se reintroduce el mismo ACm que resultó efectivo en ese paciente.

Todos los tratamientos se prescriben desde la Consulta de Cefaleas y se dispensan desde los Servicios de Farmacia hospitalarios.

Dada la subjetividad en la valoración de la respuesta del tratamiento profiláctico de la migraña, es imprescindible el registro por parte del paciente del "calendario de cefaleas" (días que sufre cefalea, tipo, intensidad, uso de medicación sintomática y necesidad de acudir a urgencias por este motivo), así como la realización de cuestionarios de calidad de vida y grado de discapacidad (HIT6 y MIDAS) en cada consulta.

Por otra parte, es fundamental la coordinación del equipo asistencial en la atención y seguimiento del paciente con migraña, así como el registro estructurado de la evolución del paciente en la historia clínica para facilitar la evaluación de la respuesta y tolerabilidad al tratamiento.

Desde diciembre de 2019 hasta marzo de 2021, 277 pacientes han iniciado tratamiento con ACm anti CGRP en Navarra. Analizando los pacientes del CHN (88% MC,



10% ME y 2% otros usos fuera de ficha técnica), a fecha de redacción de este boletín, 91 pacientes han podido completar los 12 meses de tratamiento con el ACm que empezaron. De estos 91 pacientes, 61 (67%) han finalizado los 12 meses de tratamiento con eficacia; 18 (20%) han cambiado de ACm por eficacia parcial y/o efectos adversos al primer ACm y 12 pacientes (13%) finalizaron tratamiento tempranamente (nueve por ineficacia y/o intolerancia, dos por abandono de tratamiento y uno por exitus).

Respecto a la seguridad, el 74% de los pacientes tratados con galcanezumab y el 88% de los tratados con erenumab no presentaron ningún efecto adverso destacable en historia clínica. Los efectos adversos más frecuentes fueron vértigos, mareos y estreñimiento.

Como resumen, en la tabla 8 recogen nuestras recomendaciones respecto al manejo de ACm en la migraña¹⁰.

Tabla 8. Recomendaciones del uso de Anticuerpos monoclonales anti-CGRP¹⁰ en MC y ME.

Inicio	Pacientes con criterios de MC: cuando hayan fracasado a al menos tres tratamientos preventivos, siendo uno de ellos toxina botulínica A. Pacientes con criterios de ME de alta frecuencia: cuando hayan fracasado a al menos tres tratamientos preventivos orales.
Fracaso de preventivos orales	Ineficacia: al menos tres meses a dosis suficientes. Falta de tolerabilidad.
Fracaso de toxina botulínica A	Al menos dos-tres ciclos de tratamiento cada tres meses, al menos uno-dos ciclos a dosis de 195U.
Mantenimiento	Mínimo tres meses de tratamiento y valorar respuesta y tolerabilidad: <ul style="list-style-type: none"> · Si es inefectivo: retirada. · Si es efectivo: mantener al menos 12 meses. Suspender y reevaluar tras retirada. · Si la respuesta es parcial: prolongar el tratamiento tres meses más o plantear el cambio* a otro ACm anti CGRP, reevaluando a los tres meses. · Si mala tolerabilidad: cambio a otro ACm anti CGRP y reevaluar a los tres meses. <p>(*) Por el momento no hay evidencia científica de calidad que apoye que el cambio a un segundo ACm por falta de respuesta al primero vaya a ser efectivo.</p>
Uso de otros preventivos orales	Valorar su asociación si al menos hubiera una respuesta, aunque incompleta, con el tratamiento previo. Si la respuesta es excelente valorar la retirada de preventivos previos.
No usar en:	Embarazo. Lactancia. Enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares graves. Enfermedades mentales graves. El uso concomitante con otros biológicos no parece desaconsejable pero no hay evidencia.
Evaluación objetiva	Es necesaria una evaluación periódica objetiva (y también subjetiva) de resultados en salud. Se recomienda usar calendarios, escalas como HIT-6, MIDAS o de calidad de vida para valorar la eficacia de forma objetiva.

HIT-6: Headache impact test-6. MIDAS: Migraine Disability Scale.



Conclusiones

La migraña es un trastorno neurológico incapacitante de causa multifactorial que reduce la calidad de vida de las personas que la padecen.

La distinción entre ME o MC se basa en el número de días de cefalea al mes. Otra entidad diferente es la CUEM, siendo un factor de riesgo para la cronificación de la migraña.

El tratamiento de la migraña comprende cambios en el estilo de vida y en los factores desencadenantes de las crisis, el tratamiento sintomático y el tratamiento preventivo. A través de estas estrategias se pretende aliviar el dolor y reducir la frecuencia de las crisis de migraña y prevenir la progresión a MC.

El tratamiento sintomático de elección se centraría en la administración de AINE en caso de crisis leves-moderadas, y en triptanes en caso de crisis moderadas-graves.

El tratamiento preventivo se reserva para pacientes con crisis de migraña, frecuentes e incapacitantes, y para personas que presentan un uso excesivo de medicación sintomática.

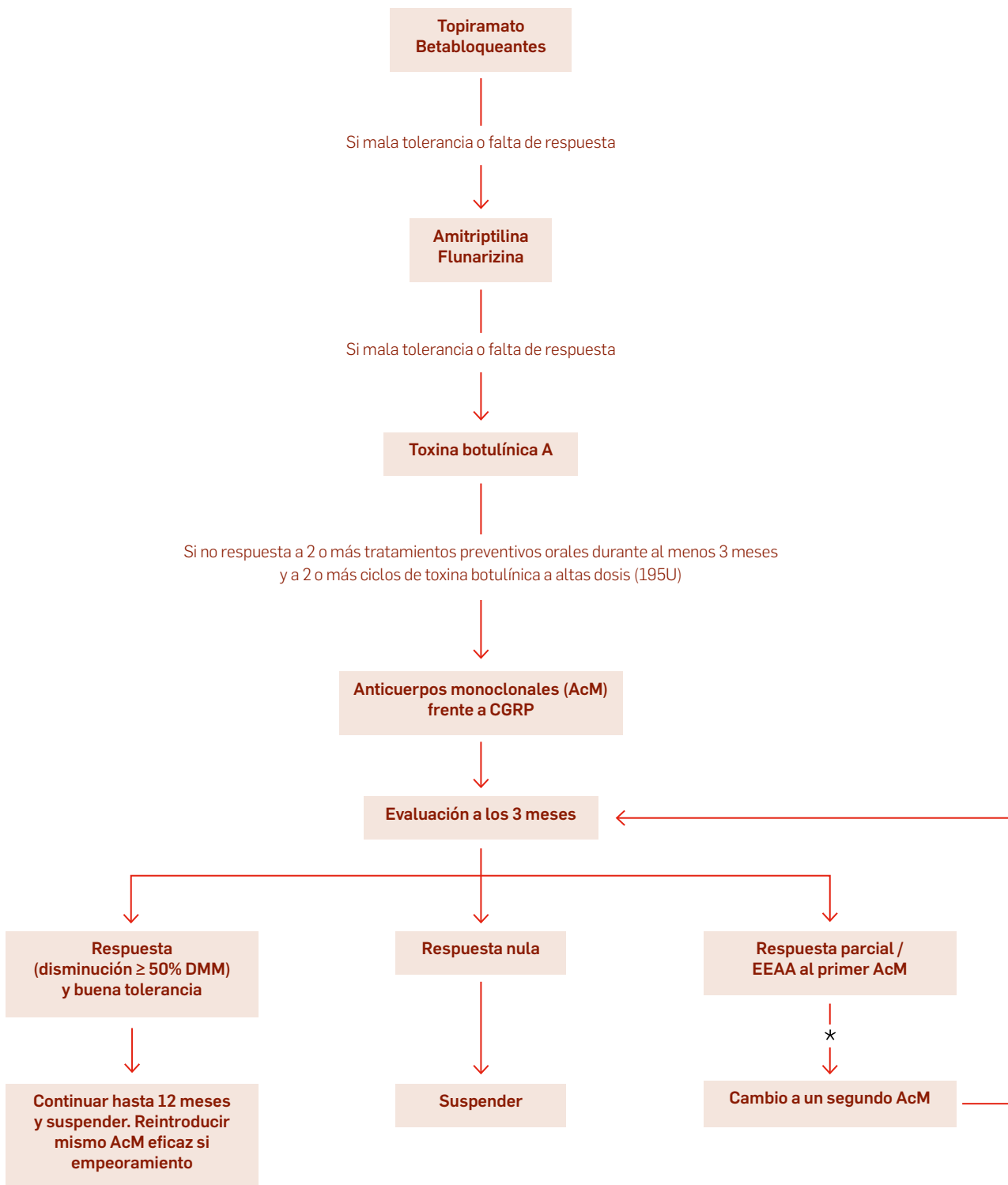
Los fármacos orales constituyen el tratamiento preventivo de primera línea, siendo los β -bloqueantes de primera elección, junto con el topiramato.

La toxina botulínica A se emplea en pacientes con MC que no han respondido a tratamientos preventivos orales.

Los anticuerpos monoclonales anti-CGRP suponen una nueva alternativa de tratamiento en pacientes con ocho o más días de migraña al mes y que hayan presentado tres o más fracasos a tratamientos previos durante al menos tres meses, entre los que debe incluirse la administración de toxina botulínica A en el caso de MC. Estos anticuerpos presentan una eficacia modesta frente a placebo, no existiendo estudios comparativos frente a terapias estándar, debiendo además tener precaución en pacientes con antecedentes cardiovasculares.



Figura 3. Algoritmo para el tratamiento preventivo de la migraña crónica: cefaleas en 15 o más días al mes, de los que ocho o más corresponden a migraña.



EEAA: Eventos adversos.

(*) No hay evidencia que avale el cambio a un segundo AcM.

Bibliografía

1. Migraña - Trastornos neurológicos - Manual MSD versión para profesionales. Accessed February 1, 2021.
2. Santos Lasasa S, Irimia P. Recommendations on the use of monoclonal antibodies for treating migraine. Consensus group of Navarre and Aragon. *An Sist Sanit Navar*. 2019;42(2):235-238. doi:10.23938/ASSN.0640
3. Dodick DW. Migraine. *Lancet*. 2018;391(10127):1315-1330. doi:10.1016/S0140-6736(18)30478-1
4. Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K, Krause DiN. CGRP as the target of new migraine therapies - Successful translation from bench to clinic. *Nat Rev Neurol*. 2018;14(6):338-350. doi:10.1038/s41582-018-0003-1
5. Olesen J, Bes A, Kunkel R, et al. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013;33(9):629-808. doi:10.1177/0333102413485658
6. Bigal ME, Lipton RB. Migraine chronification. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2011;11(2):139-148. doi:10.1007/s11910-010-0175-6
7. Burch RC, Buse DC, Lipton RB. Migraine: Epidemiology, Burden, and Comorbidity. *Neural Clin*. 2019;37(4):631-649. doi:10.1016/j.ncl.2019.06.001
8. Menéndez AI, D'Elia G, Bajo E, Fisterra. Guías Clínicas: Migraña. 2017 [citado el 8 de febrero de 2021].
9. Metamizol y riesgo de agranulocitosis. Nota Informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Referencia: MUH (FV), 15/2018.
10. Santos S, Pozo P. *Manual de Práctica Clínica en Cefaleas. Recomendaciones Diagnóstico-Terapéuticas de La Sociedad Española de Neurología 2020*. Madrid: 2020.
11. Metoclopramida: restricciones de uso, actualización de indicaciones y posología. Nota Informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Referencia: MUH (FV), 22/2013.
12. Fichas técnicas. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).
13. Richer L, Billingham L LM, Russell K, Vandermeer B, Crumley ET, Durec TK, TP HL. Drugs for the acute treatment of migraine in children and adolescents (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(4):No.: CD005220. doi:10.1002/14651858.CD005220.pub2
14. Riesco N, García-Cabo C, Pascual J. Migraña. *Med Clin (Barc)*. 2016;146(1):35-39. doi:10.1016/j.medcli.2015.07.003
15. Marmura MJ, Silberstein SD, Schwedt TJ. The acute treatment of migraine in adults: The american headache society evidence assessment of migraine pharmacotherapies. *Headache*. 2015;55(1):3-20. doi:10.1111/head.12499
16. González-Oria C, Belvís R, Cuadrado ML, et al. Document of revision and updating of medication overuse headache (MOH). *Neurologia*. 2020;36(3):229-240. doi:10.1016/j.nrl.2020.04.029
17. Ferrari MD, Goadsby PJ, Roon KI, Lipton RB. Triptans (serotonin, 5-HT_{1B/1D} agonists) in migraine: Detailed results and methods of a meta-analysis of 53 trials. *Cephalalgia*. 2002;22(8):633-658. doi:10.1046/j.1468-2982.2002.00404.x
18. Dodick DW. Triptan nonresponder studies: Implications for clinical practice. *Headache*. 2005;45(2):156-162. doi:10.1111/j.1526-4610.2005.05031.x
19. Diener HC, Gendolla A, Gebert I, Beneke M. Almotriptan in migraine patients who respond poorly to oral sumatriptan: A double-blind, randomized trial. In: *European Neurology*. Vol 53. Eur Neurol; 2005:41-48. doi:10.1159/000085061
20. Färkkilä M, Olesen J, Dahlöf C, et al. Eletriptan for the treatment of migraine in patients with previous poor response or tolerance to oral sumatriptan. *Cephalalgia*. 2003;23(6):463-471. doi:10.1046/j.1468-2982.2003.00554.x
21. Pascual J, Mateos V, Roig C, Sanchez-del-Rio M, Jiménez D. Marketed Oral Triptans in the Acute Treatment of Migraine: A Systematic Review on Efficacy and Tolerability. *Headache J Head Face Pain*. 2007;47(8):1152-1168. doi:10.1111/j.1526-4610.2007.00849.x
22. Loder E. *Triptan Therapy in Migraine*. N Engl J Med 2010;363:63-70.
23. Smith TR, Sunshine A, Stark SR, Littlefield DE, Spruill SE, Alexander WJ. Sumatriptan and Naproxen Sodium for the Acute Treatment of Migraine. *Headache J Head Face Pain*. 2005;45(8):983-991. doi:10.1111/j.1526-4610.2005.05178.x
24. Morillo LE. Migraine headache. *Clin Evid (Online)*. 2004;(11):1696-1719.
25. Derivados ergóticos y riesgo de fibrosis y ergotismo: restricción de indicaciones - Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Accessed March 1, 2021.
26. *Guía Oficial de Cefaleas 2019. Grupo de Estudio de Cefaleas de La Sociedad Andaluza de Neurología (SANCE)*.; 2019.
27. Drug Approval Package: Reyvow (lasmiditan). U.S. Food and Drug Administration (FDA).
28. Ruiz Allende AM. La nueva era de antimigrañosos: más allá de los triptanes. Universidad de Cantabria 2016.
29. Drug Approval Package: Nurtec ODT (rimegepant). U.S. Food and Drug Administration (FDA).
30. Drug Approval Package: Ubrelvy (ubrogepant). U.S. Food and Drug Administration (FDA).
31. Schwedt TJ. Preventive Therapy of Migraine. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2018;24(4-Headache):1052-1065. doi:10.1212/CON.0000000000000635



32. Loder E, Biondi D. General principles of migraine management: The changing role of prevention. *Headache*. 2005;45(Suppl 1:S33-S47). doi:10.1111/j.1526-4610.2005.4501002.x
33. Diener H-C, Holle-Lee D, Nägel S, et al. Treatment of migraine attacks and prevention of migraine: Guidelines by the German Migraine and Headache Society and the German Society of Neurology. *Clin Transl Neurosci*. 2019;1-40. doi:10.1177/2514183x18823377
34. Jackson JL, Kuriyama A, Kuwatsuka Y, et al. *Beta-Blockers for the Prevention of Headache in Adults, a Systematic Review and Meta-Analysis*. *PLoS ONE* 2019;14(3):E0212785. doi:10.1371/journal.pone.0212785
35. Mulleners WM, McCrory DC, Linde M. Antiepileptics in migraine prophylaxis: An updated Cochrane review. *Cephalalgia*. 2015;35(1):51-62. doi:10.1177/0333102414534325
36. He A, Song D, Zhang L, Li C. Unveiling the relative efficacy, safety and tolerability of prophylactic medications for migraine: pairwise and network-meta analysis. *J Headache Pain*. 2017;18(1):26. doi:10.1186/s10194-017-0720-7
37. Burch R. Antidepressants for Preventive Treatment of Migraine. *Curr Treat Options Neurol*. 2019;21(4). doi:10.1007/s11940-019-0557-2
38. [Pharmacological management of migraine. Edinburgh: SIGN; 2018. Sign. 2018;155\(February\).](#)
39. Xu XM, Liu Y, Dong MX, Zou DZ, Wei YD. Tricyclic antidepressants for preventing migraine in adults. *Med (Baltimore)*. 2017;96(22):e6989. doi:10.1097/MD.0000000000006989
40. Stubberud A, Flaaen NM, McCrory DC, Pedersen SA, Linde M. Flunarizine as prophylaxis for episodic migraine: A systematic review with meta-analysis. *Pain*. 2019;160(4):762-772. doi:10.1097/j.pain.0000000000001456
41. Dorosch T, Ganzer CA, Lin M, Seifan A. Efficacy of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers in the Preventative Treatment of Episodic Migraine in Adults. *Curr Pain Headache Rep*. 2019;23(11). doi:10.1007/s11916-019-0823-8
42. [BIFIMED: Buscador de la Información sobre la situación de financiación de los medicamentos. Ministerio de Sanidad. Gobierno de España.](#)
43. Herd CP, Tomlinson CL, Rick C, et al. Botulinum toxins for the prevention of migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2018(6):CD011616. doi:10.1002/14651858.CD011616.pub2
44. Santos-Lasaosa S, Belvís R, Cuadrado ML, et al. Calcitonin gene-related peptide in migraine: from pathophysiology to treatment. *Neurologia*. July 2019. doi:10.1016/j.nrl.2019.03.013
45. Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, Gillard P, Hansen RN, Devine EB. Adherence to oral migraine-preventive medications among patients with chronic migraine. *Cephalalgia*. 2015;35(6):478-488. doi:10.1177/0333102414547138
46. [fad. Viepty \(Eptinezumab\) Prescribing Information. Accessed January 28, 2021.](#)
47. Ashina M, Tepper S, Brandes JL, et al. Efficacy and safety of erenumab (AMG334) in chronic migraine patients with prior preventive treatment failure: A subgroup analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 2018;38(10):1611-1621. doi:10.1177/0333102418788347
48. Reuter U. Galcanezumab CONQUERs migraine prevention. *Lancet Neurol*. 2020;19(10):798-799. doi:10.1016/S1474-4422(20)30324-0
49. Ferrari MD, Diener HC, Ning X, et al. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet*. 2019;394(10203):1030-1040. doi:10.1016/S0140-6736(19)31946-4
50. Briceño-Casado MDP, Gil-Sierra MD, Fénix-Caballero S. Comparación indirecta ajustada de anticuerpos monoclonales contra el péptido relacionado con el gen de la calcitonina en migraña crónica. *Farm Hosp*. 2020;44(5):212-217. doi:10.7399/fh.11419
51. Deng H, Li GG, Nie H, et al. Efficacy and safety of calcitonin-gene-related peptide binding monoclonal antibodies for the preventive treatment of episodic migraine - An updated systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol*. 2020;20(1). doi:10.1186/s12883-020-01633-3
52. Ashina M, Kudrow D, Reuter U, et al. Long-term tolerability and nonvascular safety of erenumab, a novel calcitonin gene-related peptide receptor antagonist for prevention of migraine: A pooled analysis of four placebo-controlled trials with long-term extensions. *Cephalalgia*. 2019;39(14):1798-1808. doi:10.1177/0333102419888222
53. [Emgality \(Galcanezumab\) Public Assessment Report. Committee for Medicinal Products for Human Use \(CHMP\). European Medicines Agency \(EMA\). 2018.](#)
54. [Ajovy \(Fremanezumab\) Public Assessment Report. Committee for Medicinal Products for Human Use \(CHMP\). European Medicines Agency \(EMA\). 2019.](#)
55. [Aimovig \(Erenumab\) Public Assessment Report. Committee for Medicinal Products for Human Use \(CHMP\). European Medicines Agency \(EMA\). 2019.](#)
56. Sacco S, Bendtsen L, Ashina M, et al. European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. *J Headache Pain*. 2019;20(1):6. doi:10.1186/s10194-018-0955-y
57. The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice. *Headache*. 2019;59(1):1-18. doi:10.1111/head.13456
58. [Informe de Posicionamiento Terapéutico de erenumab \(Aimovig®\) en la profilaxis de migraña. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios \(AEMPS\) 2019.](#)
59. [Informe de Posicionamiento Terapéutico de fremanezumab \(Ajovy®\) en la profilaxis de migraña. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios \(AEMPS\) 2020.](#)
60. [Informe de Posicionamiento Terapéutico de galcanezumab \(Emgality®\) en la profilaxis de migraña. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios \(AEMPS\) 2019.](#)





Servicio Navarro de Salud Osasunbidea

ISSN

1138-1043

DEPÓSITO LEGAL

NA-1263/1997

INFORMACIÓN Y SUSCRIPCIONES

Servicio Navarro de Salud / Osasunbidea
Plaza de la Paz, s/n
31002 Pamplona
T 848429047
F 848429010

E-mail

farmacia.atprimaria@cfnavarra.es

Web

www.bit.navarra.es

COMITÉ EDITORIAL**PRESIDENTE**

Antonio López Andrés

VOCALES

Cristina Agudo Pascual

M^a José Ariz Arnedo

Miguel Ángel Imízcoz Zubicaray

Idoia Gaminde Inda

Rodolfo Montoya Barquet

Luis Carlos Saiz Fernández

Leire Leache Alegría

Iván Méndez López

Gabriela Elizondo Rivas

Juan Simó Miñana

Amaya Echeverría Gorriti

EDITOR

Javier Garjón Parra