



Introducción

La migraña es una causa frecuente de consulta en neurología. Este tipo de cefalea es más frecuente en mujeres que en hombres, con tasas de prevalencia de 18% y 6%, respectivamente y, debido a sus características, puede resultar invalidante. El objetivo de este documento es actualizar las indicaciones de tratamiento agudo y preventivo, así como la evidencia existente para el uso de cada fármaco.

A modo de recordatorio, se mencionan los criterios diagnósticos de la Sociedad Internacional de Cefalea (segunda edición).

Migraña sin Aura

- A. Al menos 5 ataques que cumplan los criterios B-D.
- B. Ataques de cefalea que duren 4 a 72 horas (sin tratamiento o con tratamiento no exitoso)
- C. La cefalea tiene al menos 2 de las siguientes características:
 - a. Localización unilateral
 - b. Calidad pulsátil
 - c. Intensidad moderada o grave
 - d. Agravada por o que causa evitación de la actividad física de rutina (p. ej. caminar o subir escaleras)
- D. Durante la cefalea al menos una de las siguientes:
 - a. Náuseas y/o vómitos
 - b. Fotofobia y fonofobia
- E. No atribuida a otro desorden

Migraña con Aura

- A. Al menos 2 ataques que cumplan los criterios B-D.
- B. Aura que consiste en al menos uno de los siguientes pero no debilidad motora:
 - a. Síntomas visuales completamente reversibles incluyendo síntomas positivos (líneas, manchas o luces centelleantes).
 - b. Síntomas sensitivos completamente reversibles incluyendo síntomas positivos (p.ej. agujas y alfileres) y/o negativos (adormecimiento).
 - c. Disfasia completamente reversible.
- C. Al menos 2 de los siguientes:
 - a. Síntomas visuales homónimos y/o síntomas sensitivos unilaterales.
 - b. Al menos un síntoma de aura se desarrolla gradualmente durante ≥ 5 minutos y/o distintos síntomas de aura ocurren en sucesión durante ≥ 5 minutos.
 - c. Cada síntoma dura ≥ 5 minutos y ≤ 60 minutos.

Copia N°:	Representante de la Dirección:	Fecha:
	<i>Revisó</i>	<i>Aprobó</i>
<u>Nombre</u>	Dr. Leonardo Gilardi	Dra. Inés Morend
<u>Firma</u>		
<u>Fecha</u>	29/10	13/11



- D. Cefalea que cumple los criterios B-D para migraña sin aura que empieza durante el aura o sigue al aura dentro de los 60 minutos.
- E. No atribuida a otro desorden.

Se diagnostica **migraña crónica** cuando la frecuencia es mayor que 15 días al mes (tipo tensión y/o migraña) y cuando, en 8 de esos días, los episodios de cefalea cumplen criterios de migraña y responden al tratamiento con triptanes o ergotamina por más de 3 meses. Cuando está en consideración este diagnóstico, se debe descartar cefalea por abuso de medicación (se sospecha cuando un paciente usa tratamientos abortivos durante más de 2 días por semana en promedio).

Fisiopatología

Si bien no es el objetivo de esta guía ahondar en los mecanismos por los cuales se produce la migraña, un breve resumen de estos permitirá una mejor comprensión de las vías por las cuales actúan los distintos tratamientos.

La migraña se genera centralmente, ya sea en la corteza por depresión cortical propagada o bien en el tronco. Estos procesos centrales generan inflamación meníngea neurogénica y vasodilatación; estos mecanismos de dolor periféricos activan aferentes nociceptivos que transportan la señal del dolor a través del ganglio trigeminal al núcleo trigeminal caudal en el complejo trigémino-cervical. Desde allí, la señal de dolor asciende a través del tálamo a la corteza. Los cambios inflamatorios meníngeos neurogénicos incluyen liberación del péptido relacionado con el gen de calcitonina (CGRP) que es un vasodilatador endógeno, y el inicio de la cascada del ácido araquidónico.

Tratamiento Agudo

No hay una terapia que revierta la activación de los procesos centrales. Los tratamientos agudos apuntan a los mecanismos periféricos del dolor, la integración central o ambos.

Los objetivos del tratamiento agudo son:

1. tratamiento rápido de manera costo-efectiva,
2. reducción de la discapacidad sin recurrencia de la cefalea,
3. disminución del uso de medicaciones de rescate.

La principal medida de la eficacia del tratamiento, de acuerdo a la Sociedad Internacional de Cefalea, es que el paciente esté libre de dolor a las 2 horas de administrado el fármaco indicado.

Estrategias para Seleccionar el Tratamiento Agudo

De acuerdo con el estudio *Disabilities in Strategies of Care* (DISC), la mejor manera de elegir un tratamiento agudo es paraar la especificidad del tratamiento con el grado de discapacidad. Este último se puede medir mediante cuestionarios como *Migraine Disability Assessment* (MIDAS) o *Headache Impact Test* (HIT-6) (Tabla 1). En pacientes con migraña episódica que genera gran discapacidad y que no tienen contraindicaciones vasculares, se debe elegir como primera opción un analgésico específico (triptanes o dihidroergotamina).

Tratamiento No Específico

- **Aspirina-paracetamol-cafeína:** la combinación de estas drogas fue probada contra placebo en un estudio aleatorizado y controlado en que se incluyeron pacientes con discapacidad leve. La combinación resultó efectiva con alivio del dolor y síntomas asociados hasta por 6 horas en este grupo de sujetos.
- **Antiinflamatorios no esteroideos (AINE):** ibuprofeno, naproxeno y diclofenac han demostrado ser eficaces para el tratamiento de migraña leve en estudios aleatorizados controlados.
- **Opioides:** la evidencia para el uso de opioides en la migraña aguda es en general negativa o surge de estudios con problemas metodológicos.

Tratamiento Específico

Triptanes

Los triptanes son agonistas del receptor de serotonina tipo 1B/D (5HT_{1B/D}); actúan por medio del receptor de 5HT_{1D} inhibiendo la liberación de CGRP y de péptidos inflamatorios en las meninges e impidiendo que la señal de dolor vuelva de la periferia al núcleo trigémino caudal. También actúan mediante el receptor 5HT_{1B} para contraer los vasos dilatados por el CGRP. Dado que estos últimos receptores también se localizan en las coronarias y otras arterias, los triptanes están contraindicados en pacientes con enfermedad vascular. Estos fármacos se dividen en:

- Grupo 1: inicio de acción rápida con alta eficacia en 2 horas. Ejemplo: sumatriptán, zolmitriptán.
- Grupo 2: inicio lento con menor tasa de respuesta en 2 horas. Ejemplo: naratriptán.



La elección del triptán se basa en la velocidad de inicio de la cefalea; si es rápida, se debe indicar un triptán del grupo 1. En los casos en que los vómitos son frecuentes se puede optar por una formulación no oral. Alguna evidencia indica que la combinación sumatriptán-naproxeno podría ser usada en pacientes con migrañas prolongadas con recurrencia frecuente o en sujetos con respuesta inadecuada a triptanes solos.

A los pacientes que tienen migraña episódica y menos de 15 días de dolor al mes, se les debe indicar que tomen triptanes al inicio del dolor, antes de la integración central, dado que esto aumenta la posibilidad de lograr una respuesta óptima (libre de dolor), sin recurrencias y sin necesidad de medicación de rescate. En la tabla 2 se mencionan los triptanes disponibles en el país.

En resumen: la decisión de usar un triptán *versus* un analgésico no específico depende de la estratificación de la discapacidad. Si un paciente con migraña episódica ha tenido más de 10 días de 50% o más de discapacidad en los últimos 3 meses, el tratamiento agudo inicial debe ser un triptán. Se debe instruir al paciente para que use dicha medicación al inicio del episodio de dolor para aumentar la probabilidad de una buena respuesta. En caso de que esto no suceda, se puede optar por la combinación triptán + AINE. Todos los pacientes deberían ser seguidos con un registro diario de cefalea, no sólo para establecer la respuesta de la misma al tratamiento agudo, sino para establecer la frecuencia de migraña. La terapia aguda debe administrarse no más de 10 días al mes para evitar la transformación en cefalea por abuso de medicación y cefalea crónica diaria. Cuando el tratamiento agudo se utiliza por más de 10 días mensuales, se debe agregar medicación preventiva para disminuir la frecuencia de migraña.

Ergotamínicos

Tanto la ergotamina como la dihidroergotamina pueden ser utilizadas para el tratamiento de la migraña. Este grupo de fármacos activa, además de 5HT_{1B/D}, múltiples receptores incluyendo alfa y beta adrenérgicos, 5HT_{1A}, 5HT_{1F}, 5HT_{2C}, 5HT₃ y los receptores de dopamina subtipos 1 y 2. La ergotamina produce habituación fácilmente por lo que su uso debe ser limitado a 1 ó 2 días en la semana.

Tratamiento de Rescate y de Emergencia

En pacientes con estatus migrañoso que no requieren internación, las opciones recomendables son:

- Sumatriptán subcutáneo
- Curso de esteroides de días de duración (dexametasona)

Para los que requieren internación existen múltiples medicaciones intravenosas disponibles. (Tabla 3)



Puntos Sobresalientes del Tratamiento Agudo

- Establecer un diagnóstico claro y evaluar la presencia y grado de discapacidad o impacto de la migraña.
- Evaluar factores de riesgo vasculares.
- Establecer objetivos de respuesta: libre de dolor a las 2 horas o de 2 a 24 horas libre de dolor.
- Usar triptanes como medicación aguda de primera línea en pacientes que sufren migrañas discapacitantes sin contraindicaciones vasculares.
- Aconsejarle al paciente con migraña episódica que use el triptán tempranamente en el ataque, cuando el dolor es leve, antes de que transcurra 1 hora desde el inicio.
- Agregar un AINE (en ausencia de contraindicaciones) al triptán si hay recurrencia o no se logra respuesta adecuada (libre de dolor).
- No usar opioides.
- Evitar medicaciones no específicas en pacientes con migrañas discapacitantes para evitar la transformación en cefalea crónica diaria.
- Realizar seguimiento con diario de cefalea y mantener los días de uso de tratamiento agudo por debajo de 10 en el mes. Agregar tratamiento preventivo si esto no es posible.

Tratamiento Preventivo

Se recomienda iniciar tratamiento preventivo en las siguientes situaciones:

1. Migraña recurrente que interfiere significativamente con la calidad de vida o rutina diaria del paciente a pesar del tratamiento agudo;
2. Cuatro o más ataques al mes;
3. Falla, contraindicación o efectos adversos no tolerables con el tratamiento agudo;
4. Auras frecuentes, prolongadas o que generan malestar importante.

Se considera que las medicaciones preventivas son subutilizadas. En Estados Unidos, por ejemplo, un estudio mostró que el 38.8% de los pacientes con migraña son candidatos a tratamiento preventivo y sólo el 13% los reciben.

Principios para el Tratamiento Preventivo

- Iniciar la droga elegida a una dosis baja e incrementarla lentamente hasta lograr efecto terapéutico, se llega a la dosis máxima o los efectos adversos son intolerables.
- Darle a cada tratamiento un período de prueba adecuado, de al menos 3 meses. El beneficio completo de una droga puede notarse recién a los 6 meses.
- Establecer objetivos realistas: un tratamiento se considera exitoso cuando disminuye la frecuencia de migraña en un 50%, acorta significativamente la duración de los ataques o mejora la respuesta a las medicaciones agudas.
- Establecer expectativas realistas en relación a los efectos adversos: la mayoría de ellos son autolimitados y dependientes de la dosis; se debe alentar a los pacientes a tolerar los efectos adversos tempranos relacionados con el inicio de un nuevo fármaco.
- Evitar el abuso de medicaciones agudas.
- Reevaluar el tratamiento y, si es posible, discontinuar la droga luego de un período de respuesta sostenida (6 a 9 meses, aunque no hay estudios que investiguen la frecuencia de migraña luego de finalizar el preventivo).
- Asegurarse de que una mujer en edad fértil conoce los riesgos potenciales y elegir la droga con menor potencial de efectos adversos sobre el feto.
- Involucrar al paciente en el tratamiento: tener en cuenta sus preferencias cuando se decide entre drogas de similar eficacia y tolerabilidad.
- Utilizar monoterapia; si no es suficiente, se combinan medicaciones preventivas: antidepresivos con betabloqueantes o bloqueantes cálcicos, topiramato o valproico con cualquiera de las anteriores.

Agentes Preventivos Específicos (tabla 4)

Betabloqueantes

Son efectivos en reducir la frecuencia de ataques en un 50%. La evidencia apoya de forma sistemática la eficacia de propranolol (betabloqueante no selectivo) y de metoprolol (betabloqueante selectivo). El propranolol es efectivo para la prevención de la migraña en una dosis de 120 a 240 mg/día, pero no se ha encontrado correlación entre la dosis y la eficacia clínica dentro de este rango.

La acción es central y podría llevarse a cabo mediante:

- inhibición de receptores beta centrales e interferencia con vías adrenérgicas,
- interacción con receptores 5HT,
- modulación cruzada del sistema serotoninérgico.



El propranolol, además, inhibe la producción de óxido nítrico al bloquear la óxido nítrico sintasa inducible. Asimismo, inhibe las corrientes inducidas por kainato y es sinérgico con los bloqueantes NMDA, lo que reduce la actividad neuronal y tiene propiedades estabilizadoras de membrana.

Las contraindicaciones de este abordaje incluyen asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, defectos de la conducción auriculoventricular, enfermedad de Raynaud, enfermedad vascular periférica y diabetes no controlada. Entre los efectos adversos se citan somnolencia, fatiga, trastornos del sueño, pesadillas, depresión, alteraciones de la memoria, alucinaciones, alteraciones gastrointestinales, menor tolerancia al ejercicio, hipotensión ortostática, bradicardia y disfunción eréctil.

Antidepresivos

Sólo un miembro de la clase de antidepresivos tricíclicos (amitriptilina) ha demostrado ser eficaz para el tratamiento de la migraña. Aunque el mecanismo de acción no está claro, el efecto preventivo no resulta del tratamiento de una depresión enmascarada y podría estar mediado por:

- Inhibición de la recaptación de noradrenalina y 5HT,
- Antagonismo de receptores 5HT₂.

Efectos adversos:

- Antimuscarínicos: xerostomía, sabor metálico, malestar epigástrico, constipación, mareo, confusión, taquicardia, palpitaciones, visión borrosa y retención urinaria.
- Otros: aumento de peso, hipotensión ortostática, taquicardia refleja, palpitaciones.

El riesgo de efectos adversos cardiológicos (trastornos de la conducción) es mayor en pacientes ancianos, por lo que deben ser controlados estrictamente si se decide utilizar este tipo de drogas. La amitriptilina debe ser indicada a una dosis inicial de 10 a 25 mg a la hora de dormir, dado su efecto sedativo. La dosis efectiva habitual para el tratamiento de migraña varía de 25 a 200 mg/día.

La evidencia para el uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y otro tipo de antidepresivos en el tratamiento de la migraña es pobre. Recientemente la venlafaxina (IRSS e inhibidor selectivo de la recaptación de norepinefrina) demostró ser efectiva en un estudio a doble ciego y controlado con placebo, así como en otro ensayo controlado con placebo y amitriptilina. La dosis efectiva usual es de 150 mg/día; se recomienda comenzar con 37.5 mg/día durante 1 semana, 75 mg/día durante 1 semana y luego 150 mg/día en toma única por la mañana.



Antagonistas de Canales de Calcio

El mecanismo de acción de estas drogas en la migraña es incierto pero podría involucrar:

- inhibición de la liberación de 5HT,
- inhibición de la inflamación neurovascular,
- inhibición del inicio y propagación de la depresión cortical propagada.

La flunarizina es un antagonista de canales de calcio no selectivo con propiedades antidopaminérgicas y fue superior al placebo en 6 de 7 estudios controlados. La dosis es de 5 a 10 mg por la noche. Los efectos adversos comprenden aumento de peso, somnolencia, xerostomía, mareo, hipotensión, síntomas extrapiramidales y exacerbación de la depresión. Por su perfil de efectos adversos, la flunarizina debe ser considerada una medicación de segunda línea en la prevención de migraña después de los betabloqueantes.

El verapamilo fue más efectivo que el placebo en 2 de 3 estudios, pero los 2 protocolos con resultados positivos fueron pequeños y con alta tasa de abandono, por lo que los hallazgos son cuestionables.

Anticonvulsivantes

El ácido valproico y el topiramato son los únicos anticonvulsivantes que tienen aprobación de la FDA para su uso como preventivos de migraña.

- Carbamazepina: Hay sólo un estudio controlado con placebo con importantes problemas metodológicos que evalúa esta droga para el tratamiento de migraña. Raramente se la utiliza en la práctica clínica.
- Gabapentin: en dosis de 1800 a 2400 mg mostró eficacia en un estudio doble ciego controlado con placebo sólo cuando en un análisis modificado de intención de tratar.
- Ácido valproico: múltiples estudios aleatorizados, controlados con placebo han confirmado su eficacia para el tratamiento de la migraña, con tasas de respuesta que van del 43% al 48% para dosis de 500 a 1500 mg/día. La dosis de inicio recomendada es de 250 a 500 mg/día en varias tomas diarias. Náuseas, vómitos, malestar gastrointestinal son los efectos adversos más comunes y generalmente decrecen dentro de los 6 meses; más tardíamente pueden aparecer temblor y alopecia. Rara vez causa sedación. Los efectos adversos graves raros incluyen hepatitis y pancreatitis (idiosincráticos). Las contraindicaciones para su uso son embarazo, historia de pancreatitis o trastorno hepático (absolutas), trombocitopenia, pancitopenia, coagulopatías.
- Topiramato: dos estudios relevantes con gran cantidad de pacientes, multicéntricos, aleatorizados, a doble ciego, controlados con placebo, evaluaron la eficacia y



seguridad de topiramato (50, 100 y 200 mg/día) en la prevención de migraña. En estos protocolos, la tasa de respuesta (reducción del 50% o más de la frecuencia de cefalea) varió del 36% al 54%, comparado con 23% para placebo. La dosis de inicio recomendada es de 15 a 25 mg a la hora de dormir. Se puede incrementar semanalmente de a 25 mg hasta lograr dosis terapéuticas. Los efectos adversos comprenden parestesias (más frecuente), fatiga, hiporexia, náuseas, diarrea, pérdida de peso, disgeusia, hipoestesia, dolor abdominal y litiasis renal. A nivel del sistema nervioso central puede producir somnolencia, insomnio, alteraciones del humor, ansiedad, trastornos mnésicos, alteraciones del lenguaje y dificultad en la concentración. Un efecto adverso raro es la miopía asociada con glaucoma de ángulo cerrado secundario.

- Lamotrigina: los estudios abiertos sugieren que la lamotrigina puede tener un papel en el tratamiento de la migraña con aura, pero no hay estudios controlados con placebo hasta el momento que evalúen esta indicación.

Conclusión

La migraña es un motivo frecuente de consulta en neurología. Es un tipo de cefalea que por sus características puede resultar discapacitante por lo que un adecuado tratamiento es fundamental. La elección del tipo de tratamiento, agudo o preventivo, y de la droga específica se debe adecuar fundamentalmente al grado de discapacidad y a la frecuencia de la migraña.

Bibliografía

1. Mathew PG, Garza I. Headache. Seminars in Neurology. 2011; 31 (1): 5-17.
2. Silberstein S. Preventive migraine treatment. Neurol Clin 2009; 27: 429-443.
3. Tepper SJ, Spears RC. Acute treatment of migraine. Neurol Clin 2009; 27: 417-427.
4. Goadsby P. Pathophysiology of migraine. Neurol Clin 2009; 27: 335-360.

Tabla 1. Escalas para la valoración de discapacidad relacionada con la migraña

CUESTIONARIO MIDAS (Migraine Disability Assessment Scale).
<p>En los últimos tres meses:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ¿Cuántos días ha tenido que faltar al trabajo o lugar de estudio a causa del dolor de cabeza? 2. ¿Cuántos días cree que su rendimiento en el trabajo o estudio se ha reducido a la mitad o más? (No cuente los indicados en la pregunta anterior). 3. ¿Cuántos días no ha podido realizar las labores del hogar? 4. ¿Cuántos días su rendimiento en las labores del hogar se ha reducido a la mitad o más? (No contabilice los indicados en la pregunta anterior). 5. ¿Cuántos días no ha podido asistir a actividades sociales o de ocio?
<p>Evaluación de resultados:</p> <p>0-5 días: Discapacidad mínima o ausente. (MIDAS grado I). 6-10 días: Discapacidad ligera o leve (MIDAS grado II). 11-20 días: Discapacidad moderada (MIDAS grado III). 21 ó más días: Discapacidad grave (MIDAS grado IV). MIDAS grados I o II: Tratamiento sintomático con AINE. MIDAS grados III o IV: TRIPTANES. Además: Grado III.- Valoración de profilaxis; Grado IV.- Necesidad de profilaxis</p>

CUESTIONARIO HIT-6 (Headache Impact Test-6)
<p>Considerando el último mes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.- ¿Con qué frecuencia su dolor de cabeza es intenso? Nunca Pocas veces A veces Muy a menudo Siempre 2.- ¿Con qué frecuencia el dolor limita su capacidad para sus actividades habituales (domésticas, trabajo, estudios, ocio)? Nunca Pocas veces A veces Muy a menudo Siempre 3.- ¿Con qué frecuencia desearía poder acostarse? Nunca Pocas veces A veces Muy a menudo Siempre 4.- En el último mes, ¿con qué frecuencia se ha sentido demasiado cansado/a para trabajar o realizar sus actividades diarias debido a su cefalea? Nunca Pocas veces A veces Muy a menudo Siempre 5.- En el último mes, ¿con qué frecuencia se ha sentido hartado/a o irritado/a debido a su dolor de cabeza? Nunca Pocas veces A veces Muy a menudo Siempre 6.- ¿Con qué frecuencia el dolor le ha dificultado concentrarse en sus actividades? Nunca Pocas veces A veces Muy a menudo Siempre
<p><u>Evaluación (puntos):</u> Nunca: 6. Pocas veces: 8. A veces: 10. Muy a menudo: 11. Siempre: 13. > 60 puntos: Uso de triptanes y medicación profiláctica</p>



Tabla 2. Tratamientos abortivos para la migraña

Droga	Dosis habitual	Dosis máxima por día	Intervalo mínimo entre dosis
Naratriptán	2.5 mg	5 mg	4 horas
Sumatriptán	50-100 mg VO 6 mg SC	300 mg VO 12 mg SC	2 horas
Zolmitriptán	2.5 mg	15 mg	2 horas

VO: vía oral; SC: subcutánea

Tabla 3. Tratamiento agudo parenteral

Medicación	Dosis	Vía de administración	Consideraciones
Sumatriptán	4 mg, 6 mg	SC	No sedativo, contraindicado en enfermedad vascular
Metoclopramida	10 mg	IV	Riesgo de efectos extrapiramidales y sedación leve
Prometazina	25 a 50 mg	IM, IV	Riesgo de efectos extrapiramidales y sedación
Ondansetrón	4-8 mg	IV	Antinauseoso, no sedativo
Ketorolac	30 mg IV, 60 mg IM	IV, IM	No sedativo, riesgo de sangrado gastrointestinal
Dexametasona	4-10 mg	IM, IV	No sedativo
Valproato	500- 1000 mg	IV	No sedativo
Magnesio	1 g	IV	No sedativo, mejor para pacientes con migraña con aura

SC: subcutánea; IV: intravenosa, IM: intramuscular

Tabla 4. Tratamiento Preventivo de la Migraña

Droga	Dosis inicial (mg)	Rango de dosis habitual por día (mg)	Efectos adversos comunes	Efectos adversos graves
<i>Amitriptilina</i>	12.5	25 a 150	Aumento de peso, constipación, sedación	Arritmias cardíacas
<i>Divalproato de sodio</i>	250 a 500	750 a 1500	Alopecia, aumento de peso, náuseas, temblores	Pancreatitis, falla hepática, trombocitopenia
<i>Propranolol</i>	40 a 60	40 a 240	Depresión, fatiga	Bradiarritmia
<i>Flunarizina</i>	5	5 a 10	Aumento de peso, somnolencia, boca seca	Parkinsonismo, hipotensión, exacerbación de depresión
<i>Topiramato</i>	25	25-200	Parestesias, fatiga, pérdida de peso	Glaucoma de ángulo agudo, hipertermia, acidosis metabólica, nefrolitiasis
<i>Gabapentin</i>	300	900 a 2400	Edema, sedación, fatiga, mareo	