

# Avances en el manejo de la migraña

Punto Farmacológico



## SUMARIO

### **I. Justificación**

### **II. Introducción: definiciones y clasificación**

### **III. Epidemiología y carga de la enfermedad**

### **III. Aspectos clínicos**

### **IV. Etiopatogenia**

### **V. Tratamiento**

- Tratamiento sintomático
- Tratamiento preventivo
- Fármacos en investigación

### **VI. El papel asistencial del Farmacéutico**

- Servicio de Indicación Farmacéutica y criterios de derivación
- Servicio de Dispensación
- Educación sanitaria orientada a la prevención

### **VII. Bibliografía**

## JUSTIFICACIÓN

La migraña es una enfermedad neurológica compleja que se caracteriza por la aparición de episodios de cefalea dolorosos que se acompañan de hipersensibilidad a estímulos ambientales y síntomas gastrointestinales y autónomos. Esta patología afecta directamente a más de mil millones de personas en todo el mundo, con un elevado impacto socioeconómico. Sin embargo, a pesar de este impacto, la migraña es aún una patología infradiagnosticada e infratratada en, al menos, el 50 % de los pacientes en todo el mundo, siendo una de las causas principales del infradiagnóstico la falta de información de los pacientes. Con el fin de concienciar a la población sobre el enorme impacto de esta patología incapacitante, así como para aumentar el conocimiento de la patología, signos y síntomas, cada 12 de septiembre se celebra el **Día Mundial de Acción contra la Migraña**.

La fisiopatología de la migraña consta de eventos bioquímicos cerebrales complejos que aún son objeto de estudio para dilucidar completamente sus mecanismos, si bien se acepta que la activación del sistema trigémino vascular y el hipotálamo juegan un papel muy importante en su etiopatogenia, con liberación de multitud de mediadores y péptidos vasoactivos, como el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), que intervienen en la intensificación del dolor a través de la vasodilatación meníngea y la promoción de la inflamación.

La enfermedad afecta en mayor proporción a mujeres que a varones (3:1). *Grosso modo*, presenta una prevalencia aproximada del 12 % en la población general a nivel mundial, siendo del 17 % en mujeres y del 6,5 % en hombres, con una tasa de prevalencia máxima entre los 30 y los 50 años de edad.

En cuanto a la presentación clínica, las cefaleas se caracterizan por la aparición de un dolor específico de 4-72 h de duración, generalmente unilateral, de intensidad moderada-grave, pulsátil, que empeora con el esfuerzo físico y se asocia a náuseas y vómitos, acompañado de fotofobia y fonofobia. De manera previa a la cefalea, en algunos casos se pueden experimentar síntomas neurológicos de naturaleza

sensorial o visual graduales, conocidos como “*aura*”, que suponen la base para la clasificación en los dos subgrupos principales de la migraña (con o sin aura).

En el tratamiento de la migraña actualmente se distingue entre tratamiento episódico y tratamiento preventivo unido a medidas no farmacológicas y de estilo de vida. Para el tratamiento episódico actualmente se emplean los antiinflamatorios no esteroideos, en los casos leves-moderados, y los denominados “triptanes”, en los casos moderados-graves; fármacos que actúan produciendo vasoconstricción y reducción de la liberación de mediadores inflamatorios y de la transmisión del dolor. Más recientemente, se ha incorporado también lasmiditán, agonista selectivo del 5-HT<sub>1F</sub>. Pero la mayor novedad en esta área son las terapias dirigidas frente al CGRP (los denominados “gepantes”); anticuerpos monoclonales de administración parenteral y algunos orales, más eficaces que los fármacos clásicos, abriendo nuevos horizontes en la profilaxis de la migraña.

Los farmacéuticos, tanto a nivel comunitario como hospitalario, desempeñan un papel asistencial fundamental en el manejo de la enfermedad. A través de los servicios de Dispensación, acompañando al tratamiento, se dota al paciente de la información suficiente y adecuada para cumplir con este de forma segura y eficaz, evitando complicaciones o la cronificación. Además, forman una parte fundamental en la difusión de las medidas no farmacológicas y formación sobre la patología a través de la educación sanitaria e incluso en la prevención de nuevos episodios o la detección precoz, mejorando la calidad de vida de los pacientes.

El Consejo General de Colegios de Farmacéuticos desea sumarse a la celebración de este Día Mundial con la publicación del presente informe, en el que se documentan los aspectos fundamentales de la migraña, incluyendo su etiopatogenia, aspectos clínicos, epidemiología y tratamiento, y resaltando también el papel asistencial ejercido por los farmacéuticos.

## INTRODUCCIÓN

Las **cefaleas** son un grupo de trastornos del sistema nervioso que se caracterizan por dolores de cabeza recurrentes y a menudo incapacitantes. Cuando son frecuentes e intensas, pueden impedir el desarrollo de las actividades cotidianas y reducir enormemente la calidad de vida, además de tener un elevado coste para el sistema sanitario y la sociedad (Caballero 2024; OMS, 2024).

Se calcula que la prevalencia mundial de la cefalea (al menos un episodio en el último año) en adultos es de aproximadamente 50 %, y hasta tres de cada cuatro adultos de entre 18 y 65 años han sufrido cefalea en el último año. Además, la cefalea que se presenta 15 días o más cada mes afecta entre a un 1,7 % y un 4 % de la población adulta del mundo. En definitiva, a pesar de las variaciones regionales, las cefaleas constituyen un gran problema de salud mundial que afecta a las personas de todas las edades, razas, niveles de ingreso y zonas geográficas (OMS, 2024).

Entre las cefaleas primarias, la *International Headache Society* (IHS), en su 3ª edición sobre la clasificación de cefaleas, recoge 4 tipos de cefaleas primarias: la migraña, la cefalea tensional, la cefalea autonómica del trigémino y “otras cefaleas” (IHS, 2018). Dentro de esta clasificación, la **migraña** es el tipo de cefalea primaria más frecuente en la práctica clínica habitual, ya que supone algo más del 50 % de los casos consultados en unidades especializadas en cefalea, además de ser la mejor estudiada (Caballero, 2024).

En términos generales, la migraña se define como una cefalea primaria caracterizada por episodios de dolor que se acompañan de hipersensibilidad a estímulos ambientales y síntomas gastrointestinales y autonómicos (AEMPS, 2024). El **dolor** asociado a esta enfermedad neurológica suele ser, de forma característica, **unilateral** (localizado en un lado o mitad de la cabeza), aunque a veces tiene localización bilateral; de intensidad **moderada-grave**; de **carácter pulsátil** (“latido dentro de la cabeza”); empeora con el esfuerzo físico; se asocia a náuseas y vómitos; y se acompaña de fotofobia y fonofobia (hipersensibilidad a la luz y al ruido, respectivamente).

Las crisis de migraña se producen en personas **constitucionalmente predispuestas**, de forma recurrente, favorecidas o no por distintos factores desencadenantes (Caballero, 2024).

Actualmente, según la IHS, la migraña se clasifica en dos subtipos principales, la **migraña sin aura** (la forma más común de migraña) y la **migraña con aura** (que supone aproximadamente un tercio de los casos de migraña), si bien la **migraña crónica**, que puede englobar los dos subtipos anteriores –depende básicamente de la frecuencia de los episodios–, también ha pasado a tener una entidad propia como subtipo de migraña. Los pacientes con migraña presentan una elevada similitud de características clínicas, pero existen aspectos diferenciales tales como la frecuencia de episodios, la respuesta al tratamiento, las comorbilidades asociadas y la presencia o no de aura, todos ellos aspectos cruciales para individualizar el tratamiento según la sintomatología de cada paciente para obtener el mayor beneficio terapéutico (IHS, 2018).

Según se ha sugerido, en función de la frecuencia de los episodios de cefalea, la migraña se puede clasificar como **episódica**, caracterizada por menos de 15 días de cefalea al mes (la migraña episódica con presencia de aura es la que se considera **migraña clásica**), o **migraña crónica**, cuando se reportan 15 días o más de cefalea al mes con al menos 8 días de migraña –con o sin aura– durante más de 3 meses. En torno al 2,5 % de pacientes con enfermedad episódica progresa a migraña crónica en el curso de 1 año, aunque la patología crónica en ocasiones remite a episódica.

Por otra parte, la migraña **sin aura** se caracteriza fundamentalmente por el dolor de cabeza recurrente que se manifiesta en episodios de 4-72 h de duración, con las características de la cefalea calificadas como “típicas” de esta patología, mientras que la **migraña con aura** abarca un abanico de sintomatología sensorial adicional que precede al dolor y se define como un síndrome de ataques recurrentes de minutos de duración de sintomatología nerviosa central sensorial o visual que normalmente se produce de forma gradual y que

suelen ir acompañados de dolor de cabeza y manifestaciones migrañosas (IHS, 2018).

Pero los subtipos de migraña no solo se distinguen por la sintomatología.

Recientemente, estudios centrados en dilucidar estos aspectos diferenciales han puesto de manifiesto que presentan distintas bases genéticas, moleculares, hormonales, de neuroimagen y electroencefalográficas (Figura 1).

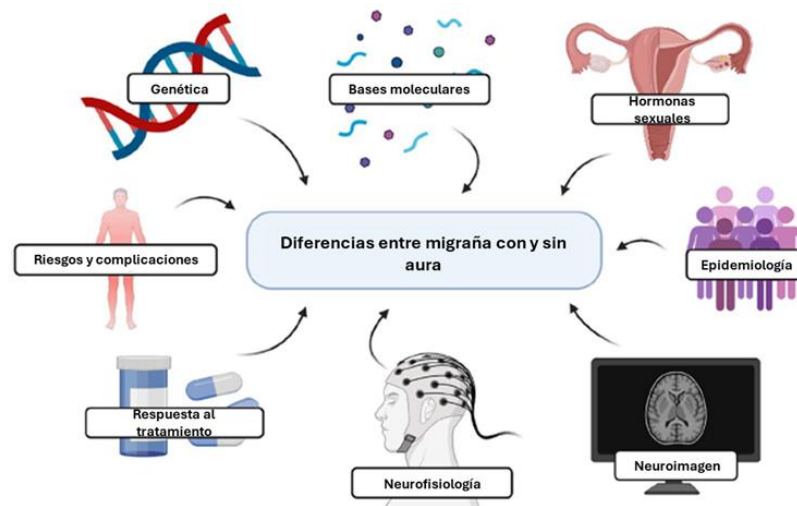


Figura 1. Aspectos diferenciales entre los dos subtipos principales de migraña. Adaptada de (Grodzka *et al.*, 2025).

Además, esta compleja clasificación también establece, dentro de la migraña con aura, distintos subtipos (atendiendo al tipo de aura, base genética o zona afectada), así como distintas complicaciones o síndromes episódicos asociados (Tabla 1).

La migraña con *aura típica* es aquella en la que el aura es predominantemente una alteración visual, sensorial o del lenguaje, pero sin debilidad motora, y se caracteriza por una aparición gradual, con una duración de cada síntoma del aura inferior a 1 h y con una mezcla de síntomas positivos o negativos completamente reversibles; puede ir acompañada de cefalea tras la hora de la aparición del aura o sin cefalea. En algunos casos, los síntomas del aura pueden surgir del tronco del encéfalo, como los vértigos, hipoacusia, diplopía o tinnitus, entre otros, aunque suelen ir casi siempre acompañados de síntomas típicos del aura: en estos casos la migraña se clasifica como *migraña del tronco del encéfalo*.

Asimismo, en los casos en los que el aura incluya debilidad motora de menos de 72 h de duración, la migraña se clasifica como *hemipléjica*, y son casos en que existe una carga genética muy elevada (adicional a la intrínseca de la enfermedad). En este subtipo también son habituales los síntomas de aura del tronco del encéfalo además del aura típica, y suele ir acompañado de manera posterior de cefaleas casi en todos los casos. Más raramente, durante los episodios de MHF se pueden producir alteraciones de la consciencia (en ocasiones pueden incluir el coma), confusión, fiebre y pleocitosis –presencia anormal de células– en el líquido cefalorraquídeo. El diagnóstico de cada uno de los subtipos hereditarios requiere de la identificación del gen alterado<sup>1</sup> y presentar un familiar en primer o segundo grado que padezca migraña con debilidad motora.

Por último, la *migraña retiniana* se caracteriza por la alteración visual monocular, incluyendo fropsias, escotomas y más específicamente ceguera transitoria, seguidos de cefalea.

<sup>1</sup> La migraña hemipléjica familiar (MHF) es una canalopatía autosómica dominante que implica a diversos genes (aunque el 30 % de pacientes con clínica no tienen ninguna mutación conocida), estando cada subtipo de MHF relacionado con la alteración de un gen determinado: la MHF1 se relaciona con el gen *CACNA1A* (codifica

canales de  $Ca^{2+}$ ); MHF2 se relaciona con el gen *ATP1A2* (codifica para bomba  $Na^+/K^+$  ATPasa dependiente); y MHF3, con el gen *SCN1A* (canal de  $Na^+$ ). También variantes del gen *PRRT2* causan algunos tipos de migraña hemipléjica.

**Tabla 1.** Clasificación de los subtipos de migraña según la International Headache Society (IHS) (ICHD-III) de 2018. Adaptada de (IHS, 2018).

Migraña sin aura		
Migraña con aura	Migraña con aura típica	Aura típica con cefalea
		Aura típica sin cefalea
	Migraña con aura del tronco encefálico	
	Migraña hemipléjica	Migraña hemipléjica familiar (MHF)
		Migraña hemipléjica familiar tipo 1 (MHF1)
		Migraña hemipléjica familiar tipo 2 (MHF2)
		Migraña hemipléjica familiar tipo 3 (MHF3)
		Migraña hemipléjica familiar tipo 4 (MHF4)
		Migraña hemipléjica esporádica
Migraña retiniana		
Migraña crónica		
Complicaciones de la migraña	Estado migrañoso	
	Aura persistente sin infarto	
	Infarto migrañoso	
	Crisis epiléptica desencadenada por aura de migraña	
Migraña probable	Migraña probable sin aura	
	Migraña probable con aura	
Síndromes episódicos que pueden asociarse a la migraña	Trastorno gastrointestinal recurrente	Síndrome de vómitos cíclicos
		Migraña abdominal
	Vértigo paroxístico benigno	
	Tortícolis paroxística benigna	

EPIDEMIOLOGÍA Y CARGA DE LA ENFERMEDAD

La migraña es una enfermedad frecuente e incapacitante con un elevado coste sociosanitario y económico para el individuo y para la sociedad. Esto se entiende a la vista de las cifras epidemiológicas: *grosso modo*, presenta una prevalencia aproximada del 12 % en la población general a nivel mundial, siendo del 17 % en mujeres y del 6,5 % en hombres, con una tasa de prevalencia máxima entre los 30 y los 50 años de edad.

En España, se ha descrito específicamente una **prevalencia** que oscila entre un 7 % para los varones y un 16 % para las mujeres, y las cifras se mantienen estables desde hace décadas. No obstante, algunos datos apuntan a que esta patología está altamente infradiagnosticada (solo un 30-40 % de pacientes recibe la atención médica necesaria) y puede afectar a más de 5 millones de personas en España, casi 1 millón en su forma crónica (Caballero, 2024).

Además, la prevalencia presenta variaciones geográficas en las diferentes Comunidades Autónomas (CCAA), siendo menos prevalente en Navarra, con el 7,6 % de la población afectada, mientras que en las Islas Canarias se estima que hasta un 18 % de la población general padece migraña, siendo la CCAA con mayor prevalencia de migraña en España.

Los estudios de **incidencia** de migraña son más escasos, identificándose resultados que apuntan a tasas en Estados Unidos de 3,43 nuevos casos por 1000 personas/año, en Reino Unido de 3,69 por 1000 personas/año y en Dinamarca de 8,1 por 1000 personas/año. En nuestro país se ha estimado una tasa de incidencia



de 4 nuevos diagnósticos por cada 1000 habitantes durante el año 2008<sup>2</sup>.

En cuanto a las características demográficas, el grupo que se ve más comúnmente afectado son las mujeres jóvenes en edad reproductiva, pese a que la migraña puede aparecer también en la infancia o en adultos mayores.

Con respecto al impacto a nivel personal y socioeconómico, según el Estudio de la Carga Global de las Enfermedades 2019, la migraña es la séptima enfermedad más prevalente a nivel mundial y ocupa el segundo lugar en términos de años de vida vividos con discapacidad, además de ser la decimocuarta según años de vida ajustados por discapacidad, suponiendo una especial carga para las mujeres de entre 15 y 34 años (es la primera enfermedad en términos de años de vida vividos con discapacidad en este grupo) y la **primera** en años de vida ajustados por discapacidad en mujeres entre 25 y 29 años (AEMPS, 2024).

Así, aunque sea una enfermedad de síntomas transitorios, representa un importante problema de salud pública por su alta prevalencia y por la limitación que supone para la realización de las actividades habituales durante los episodios, tanto en pérdida de días de trabajo o asistencia a la escuela como en la reducción de la productividad en las funciones laborales y la pérdida de tiempo en actividades no laborales. Se acepta que los ataques de migraña limitan las actividades laborales, familiares y sociales, obligando a los pacientes en hasta un 20-30 % de los casos a permanecer en la cama.

En España, el coste medio de la migraña por paciente y año es muy elevado: 12 970 € en los casos de migraña crónica y 5041 € en la migraña episódica (Belvís *et al.*, 2024). Los costes indirectos suponen más del 50 % de los costes totales en ambos casos (57 % en el caso de la migraña episódica y 64 % en el caso de la migraña crónica) (**Figura 2**).

	ME	MC
<b>COSTES DIRECTOS*</b>		
Asumidos por el sistema sanitario	964 (19%)	3.847 (30%)
Asumidos por el paciente	878 (17%)	1.658 (13%)
Costes directos totales	1.842 (36%)	5.505 (43%)
<b>COSTES INDIRECTOS*</b>		
Pérdida de la productividad**	3.199 (64%)	7.465 (57%)
<b>COSTE TOTAL</b>	<b>5.041</b>	<b>12.970</b>

**Figura 2.** Costes directos e indirectos para la migraña episódica y crónica en España<sup>3</sup>. ME: migraña episódica; MC: migraña crónica. \* Los costes se expresan en €/paciente/año y % sobre el coste total. \*\* La pérdida de productividad laboral incluye los días de absentismo laboral debido a las visitas médicas, bajas laborales, días de hospitalización, falta de concentración, abandono prematuro, etc.

Además, tal y como ya se ha sugerido, se estima que hay un importante retraso en la detección de nuevos casos: un paciente puede tardar más de 6 años en recibir el diagnóstico adecuado, pudiendo llegar a pasar hasta 14 años desde la primera crisis de migraña hasta la primera consulta con atención especializada.

En cuanto a la evolución natural de la enfermedad, en términos generales, la migraña tiende a remitir en la vejez, sobre todo a partir de los 60 años. De forma evolutiva, el 2,5-3 % de los pacientes que padecen una migraña episódica desarrollan anualmente una migraña crónica. Es interesante destacar que la migraña suele remitir durante el embarazo, por lo que no suele ser necesario tratamiento preventivo o agudo (Fistera, 2024).

<sup>2</sup> Datos extraídos del Libro blanco de la migraña en España (2021). Disponible en: <https://semergen.es/files/docs/grupos/neurologia/libroBlancoMigrana.pdf>.

<sup>3</sup> Tomada de Libro blanco de la migraña en España (2021). Disponible en: <https://semergen.es/files/docs/grupos/neurologia/libroBlancoMigrana.pdf>.

## ASPECTOS CLÍNICOS

Los episodios de migraña se desencadenan a través de un evento cerebral extraordinariamente complejo que puede desarrollarse en cuestión de horas o llegar a extenderse hasta varios días. Habitualmente, un episodio de migraña progresa a través de 4 fases: el pródromo, el aura, la cefalea y la fase resolutoria.

1. **Pródromo:** la fase premonitoria o pródromo comprende una amplia esfera de síntomas que pueden acontecer en las 48 h previas a la aparición del dolor o del aura en una crisis de migraña (según el tipo); este periodo a menudo no es reconocido por el propio paciente y, sin embargo, también merma de forma significativa su calidad de vida. Aproximadamente hasta el 77 % de los pacientes manifiestan síntomas en esta fase; entre otros, los más frecuentes son: fatiga, euforia, depresión, aumento del apetito, bostezos o preferencias por algún tipo específico de comida. Estudiar en mayor detalle la fase prodrómica de la migraña ayudará a comprender qué áreas del cerebro están implicadas en el inicio del episodio de migraña, y podrían llevar al diseño de estrategias terapéuticas previas al desarrollo del dolor (Gago-Veiga, 2021).

2. **Desarrollo del aura:** la experimentan aproximadamente el 25 % de las personas con migraña, y, como se ha expuesto, define el tipo de migraña. Aparecen de manera previa o, en algunos casos, a la vez que la cefalea. El aura visual (**Figura 3**) es el tipo más común de aura (más del 90 % de los casos de aura). Cuando los síntomas del aura son múltiples, habitualmente se instauran sucesivamente uno tras otro, generalmente empezando con los síntomas visuales, después somatosensoriales, y posteriormente del lenguaje.

Los síntomas positivos indican descargas activas de las neuronas del sistema nervioso central. Los síntomas positivos típicos pueden ser: i) visuales: líneas, objetos o formas brillantes, centelleos o forma de C; ii) auditivos: tinnitus, ruidos, músicas; iii) somatosensoriales: sensación de ardor, dolor, parestesia; o iv) motores: movimientos o sacudidas rítmicas repetitivas o espasmódicas. Los síntomas negativos incluyen pérdida funcional transitoria, como pérdida de visión, auditiva, sensitiva o de movilidad de parte del cuerpo, y del lenguaje o disfásica (Cutrer *et al.*, 2007).

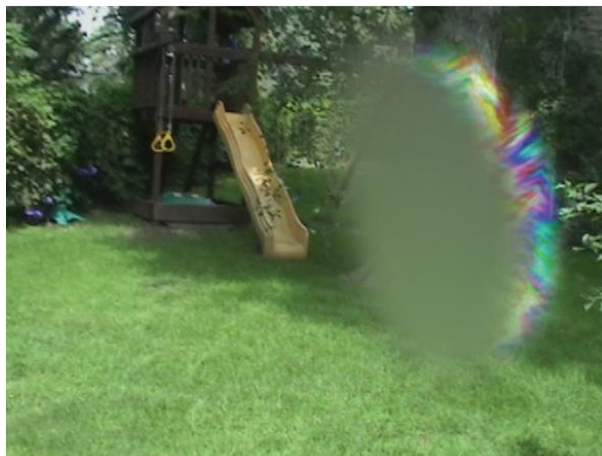


Figura 3. Apariencia de un aura visual típica. Tomada de (Cutrer *et al.*, 2007).

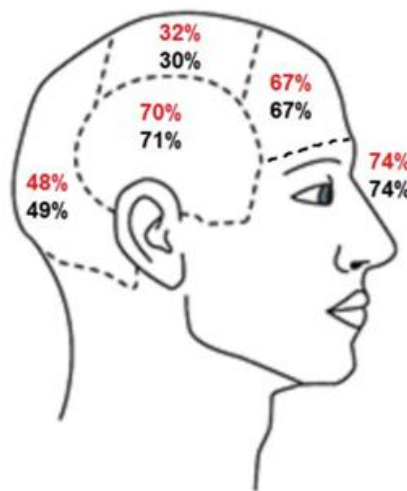
3. **Cefalea:** el dolor migrañoso ocurre habitualmente de manera unilateral, presentando una naturaleza pulsátil, especialmente cuando se incrementa la intensidad del dolor. Este dolor se va incrementando

en el curso de una a varias horas tras el aura, y los pacientes con frecuencia, experimentan náuseas y a veces vómitos. La actividad física rutinaria, así como el ejercicio, pueden empeorar la intensidad de la



cefalea. También en numerosos episodios es habitual reportar fotofobia, fonofobia, osmofobia<sup>4</sup> y alodinia<sup>5</sup> cutánea, lo que obliga al paciente a recluirse en un lugar oscuro y silencioso. La duración del dolor puede oscilar entre horas y días, según el tratamiento empleado, y su localización más frecuente es frontotemporal o retroorbitaria, aunque en algunas ocasiones se puede referir a la región occipitocervical (Figura 4).

4. **Fase resolutoria:** una vez se resuelve la cefalea de forma espontánea, el paciente puede experimentar una fase posdrómica de duración variable (suele persistir durante horas o hasta un día), durante la cual los movimientos de cabeza pueden causar dolor en la localización de la cefalea previa. Es común que el paciente se sienta agotado y exhausto, sintiendo en ocasiones alegría moderada o euforia; otros síntomas pueden incluir la sensibilidad a la luz y/o al sonido o antojos de comida (Kelman, 2006).



**Figura 4.** Localización del dolor migrañoso en las distintas zonas cerebrales. Tomada de (Thomsen *et al.*, 2024). Los números en rojo representan la localización de la cefalea en migraña con aura, mientras que los números en negro suponen la localización en migraña sin aura.

En el desarrollo –o, más bien, en la generación– de las crisis de migraña existen potencialmente multitud de **posibles factores desencadenantes** que los pacientes identifican de forma subjetiva y así se recogen en la literatura científica. Tales factores se pueden agrupar en 7 grandes grupos (Tabla 2), si bien no se ha demostrado una relación causal directa entre su acción individual y la provocación de los episodios de migraña en estudios experimentales, por lo que parece probable que sea la acción conjunta de varios detonantes la que promueva la disfunción cerebral y celular, aumentando la probabilidad de padecer un episodio de migraña.

En algunos casos estos factores desencadenantes se pueden confundir con la propia disfunción del hipotálamo durante los síntomas en la fase prodrómica.

<sup>4</sup> Aversión a los olores.

<sup>5</sup> Percepción anormal del dolor nacida de un estímulo que habitualmente es indoloro.

**Tabla 2.** Factores desencadenantes de los episodios de migraña. Adaptada de (Santos-Lasaosa *et al.*, 2020).

<b>Psicológicos</b>	Estrés, periodos postestrés, ansiedad, depresión.
<b>Hormonales</b>	Periodo premenstrual, ovulación, anovulatorios.
<b>Alimentarios</b>	Alcohol, chocolate, quesos, ayuno, comidas ricas en nitritos, glutamato monosódico, aspartamo, exceso o abstinencia de cafeína.
<b>Ambientales</b>	Estímulos visuales, olores, cambios atmosféricos, altitud elevada.
<b>Sueño</b>	Exceso o déficit de sueño.
<b>Fármacos</b>	Nitroglicerina, reserpina, terapias estrogénicas.
<b>Otros</b>	Ejercicio físico, fatiga, cervicalgia, falta de ejercicio.

Sea como fuere, identificar los factores desencadenantes de las crisis modificables resulta de especial interés de cara a poder adoptar cambios en el estilo de vida, aunque el efecto terapéutico de estas modificaciones es moderado y, en general, una vez diagnosticada, la migraña siempre requiere **tratamiento farmacológico** (Santos-Lasaosa *et al.*, 2020).

El **diagnóstico** de la migraña es clínico y requiere de una anamnesis dirigida que, a través de una entrevista semiestructurada, permita confirmar que se cumplen los criterios de la IHS, referentes a duración y frecuencia de la cefalea, características del dolor (localización, carácter/calidad, intensidad y factores agravantes), síntomas acompañantes y examen físico. Por la variabilidad de la patología, el diagnóstico en ocasiones puede ser difícil, pues depende de la información facilitada por el paciente, quien puede tener dificultades para expresar su sintomatología.

En ocasiones se puede confundir con la cefalea tensional<sup>6</sup>, ya que los síntomas son de algún modo similares y no es infrecuente que los pacientes presenten criterios diagnósticos para ambas cefaleas. Además, existe una variabilidad considerable entre ataques en una misma persona y entre distintos individuos (Santos-Lasaosa *et al.*, 2020; Belvís *et al.*, 2024).

En la historia clínica, es conveniente indagar acerca de la presencia de antecedentes

familiares de cefaleas similares (la migraña presenta cierto componente genético y específicamente algunos tipos de migraña deben su causa a alteraciones genéticas) así como por la precipitación de las crisis por factores desencadenantes. También resulta interesante registrar los síntomas premonitorios o prodrómicos (bostezos, hiperfagia, avidez por determinados alimentos, cambios de humor, retención hídrica) y los síntomas resolutorios (inapetencia, astenia, cansancio, diuresis o somnolencia) (Santos-Lasaosa *et al.*, 2020).

A los criterios IHS de definición de migraña se une la realización de un **examen físico completo** que refleje normalidad, en el que se incluirán signos vitales, auscultación cardiaca, examen de las estructuras pericraneales y grado de movilidad y presencia de dolor a la palpación en la región cervical. El examen neurológico ha de ser de cribado e incluir siempre signos meníngeos, fondo de ojo, campos visuales, pupilas, sensibilidad facial, fuerza, reflejos osteotendinosos, respuestas plantares y marcha.

Existen varias escalas y cuestionarios para la evaluación de la discapacidad que provoca la migraña. Por ejemplo, entre los más usados están el MIDAS, que contiene 5 ítems que evalúan la reducción en el rendimiento o el HIT-6 o test de impacto en la cefalea, útil en la valoración de la respuesta.

<sup>6</sup> La migraña suele afectar a un lado de la cabeza (mayoritariamente) y la cefalea tensional típicamente afecta a toda la cabeza. Es más, el tipo de dolor es diferente: en el caso de la cefalea tensional es un dolor opresivo, no el pulsátil característico de la

migraña. En cuanto a otros síntomas distintos del dolor, la aparición de náuseas, fonofobia y fotofobia es común pero no es así con la aparición de vómitos, y el empeoramiento con la actividad física solo se da en los pacientes con migraña.

Las **complicaciones de la migraña** se caracterizan por el mantenimiento en el tiempo de los síntomas y, menos frecuentemente, su evolución a crisis epilépticas o infartos. Las complicaciones más habituales serían las siguientes:

- **Estatus migrañoso**: se conoce como estatus migrañoso a la aparición de una migraña debilitante de más de 72 h de duración, que está habitualmente relacionada con el abuso de medicación sintomática.
- **Aura persistente sin infarto**: esta complicación cursa con el mantenimiento de los síntomas típicos de aura durante más de una semana sin evidencias de infarto cerebral en la neuroimagen. Las auras de más de 1 h y menos de una semana de duración se consideran una probable migraña con aura, pero debe descartarse un infarto cerebral.
- **Infarto migrañoso**: comprende la aparición de uno o más síntomas de aura migrañosa asociados a una lesión isquémica cerebral, en un territorio congruente (que suele ser la circulación posterior), demostrada por neuroimagen.
- **Migralepsia**: migraña y epilepsia son ejemplos típicos de trastornos paroxísticos cerebrales, que comparten muchos puntos clínicos y terapéuticos. Para el diagnóstico de las crisis convulsivas desencadenadas por la migraña se requiere una crisis epiléptica durante un aura migrañosa o en la hora siguiente a esta (Santos-Lasaosa *et al.*, 2020).

Asimismo, la migraña puede asociarse **con numerosas comorbilidades**, tales como enfermedades cardíacas o vasculares, neurológicas, trastornos psiquiátricos, alteraciones del sueño o enfermedades inflamatorias y dolor crónico, entre otras, que pueden surgir debido a una causalidad unidireccional o a otros factores (genéticos, ambientales, etc.) que pueden aumentar el riesgo de padecer ambas enfermedades (**Tabla 3**). Diferentes estudios han demostrado que la presencia de

comorbilidades es más frecuente en la migraña episódica que en la migraña crónica.

Si bien aún parece necesario potenciar la investigación dirigida a establecer conclusiones sobre la relación fisiopatológica entre la migraña y otras patologías, las comorbilidades psicológicas y psiquiátricas parecen especialmente importantes. Destacan la ansiedad y la depresión como afecciones más frecuentes, cuyo desarrollo podría relacionarse con la discapacidad asociada a la enfermedad y el temor a sufrir nuevos episodios. El cuadro ansioso-depresivo puede ser consecuencia de la frecuencia de las crisis de migraña y su sintomatología asociada, siendo más frecuente en los pacientes con migraña crónica. Según un estudio realizado en España en 2007, el 51 % de las personas con migraña padecen estrés, el 37 %, insomnio, el 30 % sufren depresión y el 22 %, ansiedad; la depresión y el insomnio son, como la propia migraña, más frecuentes en mujeres que en hombres. Estos factores pueden empeorar las crisis en términos de duración, frecuencia o intensidad del dolor (Sevillano-García *et al.*, 2007).

Por último, se han descrito una serie de **factores que pueden influir en la progresión** de una migraña episódica a una migraña crónica (más de 15 crisis en un mes), que conviene estudiar de cara a evitar las cargas en la calidad de vida y comorbilidades que suponen. Unos se consideran factores **no modificables**, como los eventos visuales estresantes, náuseas persistentes o alodinia durante los episodios de migraña, asma, otras enfermedades con dolor crónico y traumatismos craneocervicales. Entre los factores **modificables** se describen la elevada frecuencia de las crisis, depresión, escasos ingresos económicos (con mayor grado de evidencia), uso excesivo de medicación sintomática, tratamiento ineficaz de ataques de migraña, obesidad, abuso de cafeína y trastornos del sueño (Santos-Lasaosa *et al.*, 2020).

Tabla 3. Comorbilidades más frecuentemente asociadas a la migraña<sup>7</sup>.

<b>Trastornos cardíacos y vasculares</b>	Hipertensión, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, fenómeno de Raynaud.
<b>Enfermedades neurológicas y trastornos mentales</b>	Epilepsia, trastorno depresivo, trastornos de ansiedad (incluido pánico), trastorno bipolar.
<b>Trastornos del sueño-vigilia</b>	Trastorno de insomnio, parasomnias (síndrome de piernas inquietas), apnea del sueño.
<b>Trastornos inflamatorios</b>	Rinitis alérgica, asma bronquial, lupus eritematoso sistémico.
<b>Dolor crónico</b>	Fibromialgia.
<b>Otros</b>	Trastornos gastrointestinales.

## ETIOPATOGENIA

La fisiopatología de la migraña es aún un tema objeto de estudio y es necesaria más evidencia para poder dilucidar por completo sus mecanismos.

Clásicamente, la migraña se ha considerado un desorden vascular que tenía su origen exclusivamente en la dilatación de los vasos meníngeos. Sin embargo, se sabe que los episodios de migraña se desencadenan por distintos procesos fisiopatológicos complejos relacionados entre sí. Estos eventos no se conocen aún en detalle, si bien actualmente se acepta que la activación del sistema trigémino vascular y el hipotálamo juegan un papel importante en la etiopatogenia de la enfermedad (Rispoli *et al.*, 2025).

En un inicio, debido a una alteración neuronal se produce una despolarización neuronal y glial propagada por la corteza cerebral a una velocidad de 2,5-5 mm/s –este fenómeno se conoce como **depresión cortical propagada** (DCP), que constituye el sustrato fisiopatológico del aura de la migraña–, lo que se sigue de una supresión sostenida de la actividad neuronal espontánea. Durante la DCP se producen cambios corticales como la liberación de ATP y glutamato por parte de las neuronas, células gliales o vasculares y la activación de metaloproteinasas que rompen la barrera

hematoencefálica y que permiten que los mediadores químicos activen las terminales trigeminales que rodean los vasos meníngeos, desencadenando así el dolor migrañoso. Esta activación está asociada a la estimulación anormal de receptores 5-HT<sub>1B</sub> y 5H-T<sub>1D</sub>, aunque no se conoce del todo el papel de la serotonina en este proceso.

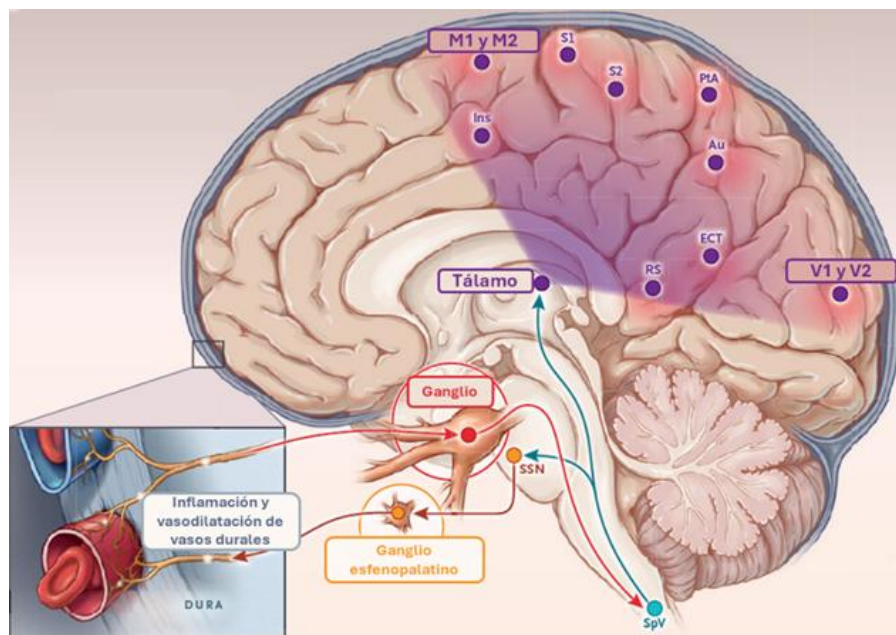
Existe evidencia en modelos animales sobre la capacidad de la DCP de activar directamente y de forma mantenida más del 50 % de los nociceptores meníngeos, lo que produce otra activación secuencial de las neuronas trigeminales de segundo orden.

Paradójicamente, aunque su etiopatogenia sea de carácter neurológico, la migraña tiene carácter de dolor visceral. Los receptores sensitivos se localizan en las aferencias del nervio trigémino y en las arterias piales, aracnoides y duramadre (vasos de las meninges). El sistema trigémino vascular (STV) está constituido por los vasos meníngeos y las fibras sensitivas procedentes de la rama oftálmica del trigémino que rodean dichos vasos (fibras nociceptoras polimodales A delta y C). También forman parte del STV las primeras raíces cervicales, cuyas aferencias nociceptivas acaban en el núcleo espinal del trigémino.

<sup>7</sup> Tomada de Libro blanco de la migraña en España (2021). Disponible en: <https://semergen.es/files/docs/grupos/neurologia/libroBlancoMigrana.pdf>.

La activación del STV (Figura 5) tiene dos consecuencias fundamentales (Santos-Lasaosa *et al.*, 2020):

1. La conducción ortodrómica transmite información nociceptiva hacia el núcleo caudal o espinal del trigémino (neuronas de 2º orden), que posteriormente será transferida al tálamo (neuronas de tercer orden) y, en última instancia, a la corteza sensorial (4º orden) donde generan la sensación subjetiva del dolor.
2. La conducción antidrómica genera la liberación a nivel meníngeo de neuropéptidos vasoactivos, como el *péptido relacionado con el gen de la calcitonina* (CGRP), la sustancia P, la neurocinina A o el polipéptido activador de la adenilato ciclasa pituitaria (PACAP), que son los responsables de la inflamación neurogénica de las meninges, la vasodilatación y la extravasación de proteínas plasmáticas (con un papel muy importante en la intensificación del dolor). Con base en este mecanismo ya se han autorizado nuevas herramientas terapéuticas.



**Figura 5.** Anatomía cerebral y patogénesis de la migraña. Adaptada de (Ashina, 2020).

Au: corteza auditiva; ECT: corteza ectorrinal; Ins: corteza insular; M1 y M2: corteza motora primaria y secundaria; PTA: corteza de asociación parietal; RS: corteza retrosplenial; SpV: núcleo espinal del trigémino; SSN: núcleo salivar superior; S1 y S2: corteza somatosensorial primaria y secundaria; V1 y V2: corteza visual primaria y secundaria.

Por otro lado, las estructuras subcorticales también juegan un papel importante en la modulación del dolor. Algunas teorías postulan que la activación de ciertos núcleos tronco-encefálicos puede desencadenar dolor, por la conexión existente del *locus coeruleus* y el núcleo dorsal del rafe (ambos en el tronco del encéfalo y con neurotransmisión noradrenérgica y serotoninérgica) con el núcleo caudal del trigémino, lo que permite también la activación del STV.

La **sensibilización neuronal** también interviene en el proceso patológico de la migraña. La hipersensibilidad de las neuronas sensitivas de primer orden (receptores meníngeos) tras la repetida activación del sistema trigeminal da lugar a una disminución del umbral de despolarización requerido para iniciar un potencial de acción, lo cual podría explicar la percepción de la pulsatilidad de los vasos epicraneales como nociva.



Por su parte, la sensibilización central derivada de los estímulos sensitivos procedentes de nociceptores periféricos sensibilizados afecta a un amplio rango de neuronas localizadas en el núcleo caudal del trigémino, generando alodinia, hiperalgesia e hiperpatía<sup>8</sup> en el territorio cutáneo del dolor referido y, en algunos casos, fotoalodinia.

De modo interesante, el papel del neuropéptido CGRP en la fisiopatología de las cefaleas en la migraña se ha estudiado con mayor profundidad en los últimos años, llevando como consecuencia al desarrollo de nuevas terapias que tienen como diana este mecanismo. El CGRP es un péptido neuroendocrino de 37 aminoácidos, con actividad vasoactiva, que se expresa en los ganglios periféricos y en el SNC. Se sabe que juega un papel fundamental en la sensibilización periférica y central. Durante los episodios de migraña, se libera CGRP de los ganglios aferentes trigeminales causando dilatación de los vasos meníngeos, y su liberación genera inflamación en los tejidos que lo rodean mediante la liberación de otros mediadores inflamatorios, como interleucinas, glutamato o NLRP3. Este incremento en la vasodilatación e inflamación incrementa la nocicepción periférica y sensibilización, contribuyendo a la percepción del dolor y al aumento de su intensidad. Mediante la liberación

de CGRP también se puede ver influenciada la activación del inflammasoma del NLRPR (del inglés *NOD-Like receptor pyrin domain-containing 3*), asociada con el dolor en las cefaleas similares a la migraña.

Los receptores purinérgicos, específicamente P2X, también se han implicado en la fisiopatología de las migrañas tras la liberación de CGRP por activación del sistema trigémino-vascular (Morgan *et al.*, 2025).

En cuanto al papel de los neurotransmisores, uno de los más estudiados es el sistema serotoninérgico (5-HT) procedente del núcleo del rafe. Existen cambios documentados en el metabolismo de la 5-HT así como en el procesamiento de las respuestas a nivel central de 5-HT durante y entre los episodios de migraña que han llevado a sugerir que en el desarrollo de la migraña está implicada una baja actividad de este neurotransmisor: algunos estudios han demostrado que los bajos niveles de 5-HT facilitan la activación de la vía nociceptiva trigémino vascular (por reducción en la función de las vías inhibitorias del dolor descendentes), inducido por la DCP. Esto ha promovido ampliamente el estudio de alternativas terapéuticas que actúen sobre esta vía bioquímica (Hamel, 2007).

<sup>8</sup> La hiperpatía es un síntoma clínico de ciertos trastornos neurológicos en los que los estímulos nociceptivos provocan niveles

exagerados de dolor. No debe confundirse con la alodinia, en la que estímulos normalmente no dolorosos provocan dolor.



## TRATAMIENTO

El manejo de la migraña se fundamenta en tres pilares: i) tratamiento sintomático, con la finalidad de controlar los episodios de dolor de cabeza y reducir los síntomas acompañantes; y ii) tratamiento preventivo, que pretende reducir el número y frecuencia de los episodios de cefalea, ambos acompañados siempre de iii) medidas generales (información, educación sanitaria y manejo de factores desencadenantes).

### Tratamiento sintomático

A la hora de elegir una medicación para la migraña se deberán tener en consideración diferentes características clínicas, tales como la intensidad habitual de la cefalea, la rapidez de aumento de la intensidad del dolor, la aparición de náuseas y vómitos, el grado de discapacidad, la respuesta del paciente a medicamentos previamente utilizados y la posibilidad de contraindicaciones para la administración de medicamentos específicos frente al ataque agudo. La evidencia existente sugiere que la migraña y los trastornos gastrointestinales pueden compartir una etiología común, de modo que la relación entre migraña, motilidad gástrica y vómitos tiene una importante implicación clínica en el tratamiento: el retraso en el vaciado gástrico y los vómitos pueden afectar al cumplimiento de la dosis oral y, con ello, a la absorción y eficacia de los tratamientos administrados por esa vía.

El tratamiento de las crisis, comúnmente conocido como agudo o sintomático, es obligatorio en todos los pacientes migrañosos. El fármaco recomendado es el que mejor se adapte a las características del paciente, de sus crisis y al grado de discapacidad. Encontrar una medicación efectiva para las crisis agudas puede ser relativamente sencillo en pacientes con crisis leves o moderadas, pero en algunos casos más graves puede precisar de varios intentos antes de encontrar un tratamiento satisfactorio.

Los fármacos para el tratamiento de la crisis de migraña pueden dividirse en inespecíficos (como los analgésicos o los antiinflamatorios

no esteroídicos), **específicos** (como los ergóticos y los agonistas de los receptores 5-HT<sub>1B/D</sub>), y **adyuvantes**, como algunos antieméticos/procinéticos, necesarios para los pacientes con náuseas y vómitos (Santos-Lasaosa *et al.*, 2020).

Los analgésicos tienen una utilidad muy escasa en el tratamiento de la migraña, por lo que hoy en día su indicación es muy limitada y se restringe su uso a la migraña en la infancia y la adolescencia. Es altamente recomendable evitar los opioides y las combinaciones de analgésicos con barbitúricos, codeína, tramadol y/o cafeína, por el riesgo de ocasionar cefalea crónica diaria por abuso de estos fármacos. A continuación, se describe el algoritmo para el tratamiento sintomático de la migraña según la intensidad del dolor (Figura 6).

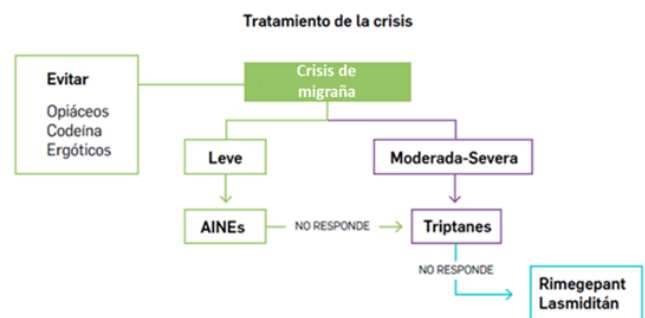


Figura 6. Algoritmo de tratamiento de las crisis de migraña en la práctica clínica. Adaptada de (Belvis *et al.*, 2024)

### Crisis leves-moderadas

Los pacientes con crisis de migraña leves o moderadas pueden tratarse inicialmente con un AINE por vía oral, preferiblemente en combinación con metoclopramida o domperidona, especialmente si hay vómitos o náuseas. Sin embargo, no todos los AINEs son útiles en el tratamiento sintomático de la migraña: los que cuentan con mayor grado de evidencia en el abordaje de crisis leves-moderadas son el naproxeno sódico, el ibuprofeno, el ácido acetilsalicílico y el diclofenaco (Tabla 4).

Los principales efectos de los AINE se derivan de su habilidad para inhibir las enzimas que sintetizan prostaglandinas conocidas como ciclooxigenasas (COX) y son especialmente efectivos cuando se ha producido una sensibilización central o periférica al dolor. Han demostrado *in vitro* una interesante capacidad para reducir la producción de radicales de superóxido, la síntesis de NO (óxido nítrico, vasodilatador) y de citocinas proinflamatorias, así como modificar la actividad linfocitaria.

Respecto a la selección de un AINE en concreto, esta dependerá de la preferencia del

paciente y la respuesta individual a este, ya que no existen pruebas de la superioridad de ningún AINE sobre otro. Como pauta general, se sugiere utilizar la dosis más baja efectiva posible (los efectos adversos gastrointestinales son dosis-dependientes) y tomar la medicación tan pronto como empiece el dolor (Ornello *et al.*, 2025). Precisamente, la frecuencia de efectos secundarios digestivos (hasta un 20 % de los pacientes pueden mostrar dispepsia, aunque los más graves son las úlceras con hemorragias y perforaciones) constituye el factor limitante más importante para su uso en la terapéutica antimigrañosa.

**Tabla 4.** Principales AINEs indicados en el tratamiento sintomático de las crisis de migraña. Tomada de (Santos-Lasaosa *et al.*, 2020).

Compuesto	Dosis recomendadas y vía de administración
Ácido acetilsalicílico	500-1000 mg, oral.
Naproxeno sódico	550-1100 mg, oral.
Ibuprofeno	600-1200 mg, oral.
Diclofenaco sódico	50-100 mg, oral; 100 mg, rectal; 75 mg, parenteral.
Dexketoprofeno trometamol	25-50 mg, oral; 50 mg, parenteral.

**Crisis moderadas-graves**

En el tratamiento de las crisis de moderadas a graves se utilizan fármacos específicos como los fármacos ergóticos, los triptanes y los de más reciente autorización, los *ditanes* y los *gepantes*.

Los **fármacos ergóticos** comparten con los triptanes su acción agonista sobre los receptores 5-HT<sub>1B/1D</sub>, que intervienen en la inflamación vascular neurogénica que ocasiona la sensación dolorosa. En España, todas las presentaciones de ergóticos disponibles son combinaciones de ergotamina o dihidroergotamina con cafeína, otros analgésicos y barbitúricos. Sin embargo, los fármacos ergóticos son menos específicos, ya que interactúan con muchos otros receptores (5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>5</sub>, 5-HT<sub>7</sub>, α-adrenérgicos, D<sub>2</sub>) y ocasionan reacciones adversas como náuseas y vómitos y, los más temidos efectos adversos cardiovasculares, ya que su efecto vasoconstrictor no selectivo es intenso y duradero, y en algunos casos se han descrito elevaciones de la tensión

arterial, angina/infarto de miocardio e isquemia de miembros inferiores, incluso con una sola dosis. Otro efecto adverso común son las cefaleas de rebote y la cefalea crónica derivada de ergóticos. Por todo ello, los ergóticos no están indicados en pacientes con migraña de reciente aparición (Santos-Lasaosa *et al.*, 2020).

Por su parte, los denominados “**triptanes**” son fármacos ampliamente conocidos que pertenecen a la familia de la triptamina y son estructuralmente similares a la 5-HT con sustituciones en las posiciones 3 y 5 (**Figura 7**). Actúan como agonistas selectivos de los receptores 5-HT<sub>1B/1D</sub> y se seleccionaron inicialmente debido a sus propiedades vasoactivas, aunque investigaciones recientes están poniendo en duda que este sea su principal mecanismo de acción: su actividad sobre los receptores 5-HT<sub>1B</sub> induce vasoconstricción en los vasos meníngeos, mientras que su actividad en los receptores 5-HT<sub>1D</sub> inhibe la liberación de péptidos vasoactivos que están involucrados en la inflamación neurogénica y en la vía de señalización del dolor que implica también al STV.

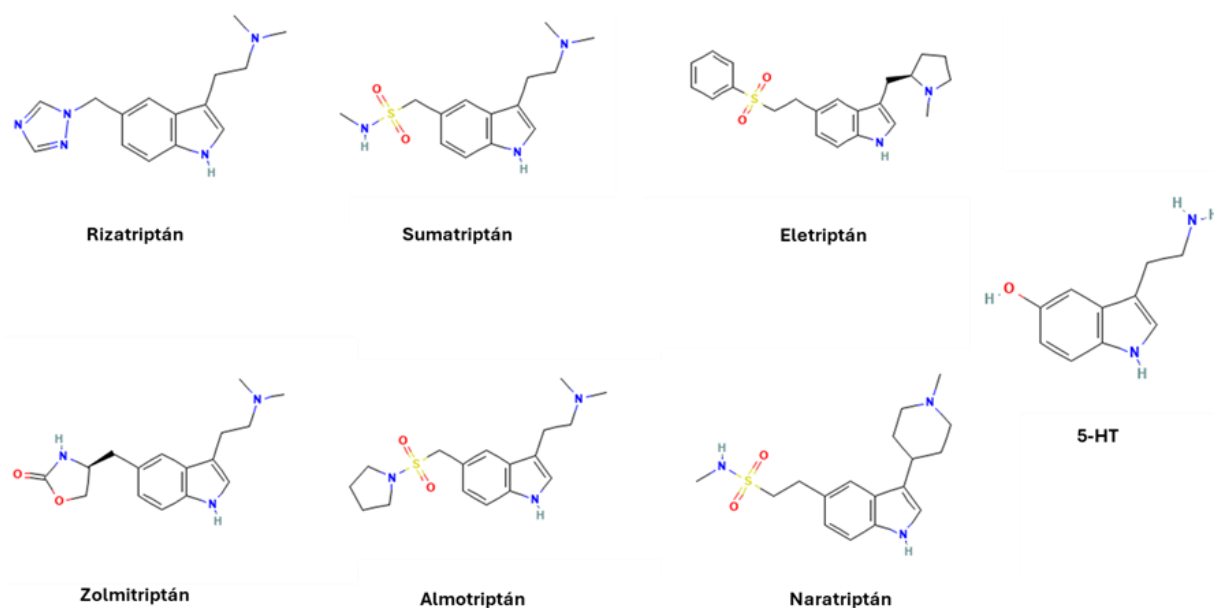


Figura 7. Estructura química de los triptanes y la 5-HT.

Las diferencias en su estructura química determinan que los distintos triptanes presenten distintas características farmacocinéticas, por lo que hay que estudiar en cada caso individual la formulación y el triptán más adecuado (Ornello *et al.*, 2025). Si bien las diferencias en su eficacia y tolerabilidad son mínimas, ya que todos presentan el mismo mecanismo de acción, puede haber una gran variabilidad interindividual.

Es preciso recordar que, por lo general, son fármacos eficaces sobre los síntomas digestivos y la fonofobia y fotofobia asociados a la migraña, con un buen perfil de seguridad (en pacientes sin enfermedad vascular, los efectos secundarios más comunes son las náuseas y sensación de ardor o de presión en la cabeza, cuello o pecho). Su contrastada eficacia en el tratamiento sintomático de las crisis y su tolerabilidad les convierten todavía hoy en el tratamiento de elección para las crisis de migraña moderadas o graves. Sin embargo, por su efecto vasoconstrictor se contraindican en pacientes con hipertensión arterial no controlada, enfermedad coronaria y cerebrovascular y enfermedad vascular periférica.

En la [Tabla 5](#) se describen los triptanes comercializados en la actualidad en España y sus indicaciones autorizadas.

En cuanto a la eficacia relativa de los triptanes (solos o en combinación con otros agentes)

para el tratamiento agudo de los episodios de migraña, existe un meta-análisis que incluyó un total de 133 ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo en el que se evaluó de forma indirecta la eficacia de estos fármacos entre sí, respecto al tratamiento con AINES, paracetamol o derivados ergóticos.

Los parámetros considerados para el estudio fueron el alivio del dolor de cabeza a las 2 horas; la ausencia de dolor a las 2 horas; la respuesta sostenida al dolor de cabeza a las 24 horas; la ausencia sostenida de dolor a las 24 horas; y el uso de medicación de rescate.

Se consideraron todos los triptanes comercializados en España y frovatriptán (revocado en 2024), a las dosis estándar y en combinación con tratamientos no específicos.

Para el alivio del dolor de cabeza durante 2 horas, las dosis estándar de triptanes lograron mejores resultados (respuesta del 42 % al 76 % de pacientes) que los derivados ergóticos (38 %); resultados iguales o mejores que los AINE, el AAS y el paracetamol (46 a 52 %); y resultados iguales o ligeramente peores que la terapia combinada (62 a 80 %). Además, la dosis estándar de triptanes logró un alivio sostenido del dolor durante 2 horas entre el 18 % y el 50 % de los pacientes, y un alivio sostenido del dolor de cabeza a las 24 horas entre el 29 % y el 50 % de los pacientes, con una ausencia de dolor sostenida entre el 18 % y el 33 %.

Entre los distintos triptanes en monoterapia, el análisis sugiere que la mayoría de triptanes excepto forvatriptán y naratriptán proporcionan el mismo grado de alivio del dolor. La inyección subcutánea de sumatriptán, rizatriptán bucodispersable, zolmitriptán

bucodispersable y los comprimidos de eletriptán parecen asociarse con los resultados más favorables, si bien estos resultados deben interpretarse bajo las limitaciones que supone una comparación indirecta como es el estudio (Cameron *et al.*, 2015).

**Tabla 5.** Indicaciones posibles de los distintos triptanes comercializados. Adaptada de (Santos-Lasaosa *et al.*, 2020).

Compuesto	Formulación	Indicación
Sumatriptán*	Subcutánea 6 mg Nasal 20 mg	Crisis con dolor grave resistente a la vía oral y nasal. Crisis resistentes a la vía oral. Pacientes con vómitos.
	Nasal 10 mg Oral 50 mg	Niños y adolescentes. Paciente migrañoso estándar. Paciente en riesgo potencial de embarazo.
Zolmitriptán	Oral 2,5 mg (lío-filizado y comprimidos) y 5 mg (comprimidos bucodispersables)	Paciente migrañoso estándar.
	Nasal 5 mg	Crisis resistentes a la vía oral. Pacientes con vómitos.
Naratriptán	Oral 2,5 mg	Crisis leves-moderadas de larga duración. Efectos adversos con otros triptanes.
Rizatriptán	Oral 10 mg (lío-filizado o comprimidos)	Crisis con dolor grave, rápidas y de corta duración.
Almotriptán	Oral 12,5 mg	Paciente migrañoso estándar. Efectos adversos con otros triptanes. Niños y adolescentes.
Eletriptán	Oral 20 y 40 mg	Crisis con dolor grave de larga duración.

\*Existe una presentación de reciente autorización en combinación con naproxeno.

Durante el tratamiento con los triptanes se deben tener presentes distintas consideraciones:

- Las formas intranasales o bucodispersables pueden ser especialmente útiles en pacientes con náuseas moderadas-graves o vómitos, y en quienes se requiera un inicio de acción rápido.
- La administración subcutánea debería considerarse en el caso de episodios difíciles de tratar.
- Si durante el tratamiento con un triptán se produce una recaída, se puede repetir otra dosis al menos 2 h después de la primera, pero si la tasa de recaída es frecuente se puede cambiar a otro triptán o combinar este con la administración de un AINE.
- Antes de concluir sobre la falta de respuesta a los triptanes como clase de fármacos, se acepta que habría que probar a cambiar entre 3 triptanes distintos (Ornello *et al.*, 2025).

Como único representante del novedoso grupo de los ditanes, lasmiditán (Figura 8) es un nuevo antimigrañoso que actúa como un agonista altamente afín y selectivo del receptor de 5-hidroxitriptamina 1F (5-HT<sub>1F</sub>), localizado en el STV y cuya activación inicia una cascada de señalización intracelular que provoca la inhibición de la actividad de la adenilato ciclasa. A diferencia de los triptanes, no presenta actividad agonista sobre los receptores vasoactivos 5-HT<sub>1B</sub> y 5-HT<sub>1D</sub>, por lo que su eficacia como antimigrañoso se relaciona con la inhibición de la actividad de las neuronas del trigémino sin provocar vasoconstricción.

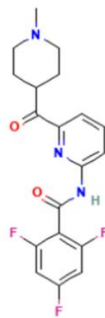


Figura 8. Estructura química de lasmiditán.

Su eficacia como tratamiento agudo de los ataques de migraña se contrastó en tres estudios pivotaes de fase 3 y adecuado diseño (aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo); dos de ellos lo evaluaron como tratamiento de un único ataque mientras que el tercero investigó el beneficio de lasmiditán como tratamiento de hasta 4 ataques de migraña. Como abordaje de una única crisis, el nuevo fármaco fue estadísticamente superior a placebo en la variable principal –proporción de pacientes con ausencia de dolor 2 h después de la administración– a todas las dosis estudiadas, pero la magnitud de esta diferencia fue en general bastante modesta: de entre 7 y 21 puntos porcentuales frente a placebo, no siendo la tasa de respuesta superior al 40 % de los pacientes en ninguna de las dosis estudiadas. Además, en pacientes sin respuesta, la administración de una segunda dosis como rescate tampoco parece aportar beneficio.

Como tratamiento de hasta 4 crisis de migraña, la diferencia en alivio del dolor con lasmiditán respecto a placebo fue de hasta 20 puntos porcentuales con la dosis más alta. Por otro lado, su perfil de seguridad parece bien caracterizado con los datos de los estudios pivotaes y se ha considerado bastante favorable por la EMA. La incidencia de eventos adversos fue superior que con placebo (56 % vs. 34 %), pero los eventos adversos más frecuentes ( $\geq 5$  %) en los pacientes tratados con lasmiditán fueron mayoritariamente leves-moderados y manejables clínicamente, sobresaliendo: mareo (25 %), somnolencia (10 %), parestesia (9 %), fatiga (8 %) y náuseas (7 %).

Existen algunos metaanálisis de comparaciones indirectas entre lasmiditán y otros fármacos: concretamente, frente a distintos triptanes –almotriptán, eletriptán, rizatriptán, sumatriptán y rizatriptán–, lasmiditán obtuvo

menor OR (*odds ratio*) que todos ellos, o sea, una menor probabilidad de alcanzar con éxito los objetivos de ausencia de dolor y alivio del dolor a las 2 h. Por tanto, como se ilustra en la Figura 6, este nuevo fármaco se posiciona como una alternativa cuando los triptanes estén contraindicados o no hayan resultado eficaces (Caballero *et al*, 2024).

Finalmente, dentro del grupo de los *gepantes*, rimegepant se autorizó como el primer antagonista oral del receptor del neuropéptido CGRP, por el cual presenta una elevada afinidad, y cuyo bloqueo se traduce en la inhibición de la transmisión aferente de las señales dolorosas asociadas a la migraña y de la vasodilatación que acontece a nivel cerebral durante las crisis. Rimegepant se encuentra autorizado para el tratamiento agudo de la migraña con o sin aura.

Su aprobación se sustentó en la demostración de eficacia en el abordaje del ataque agudo de migraña en tres estudios pivotaes de fase 3 y similar diseño (doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y multicéntrico), donde más de 3000 pacientes recibieron una única dosis oral de 75 mg de rimegepant o placebo a fin de medir la ausencia de dolor a las 2 h desde la administración de la dosis y de ausencia del síntoma más molesto (SMM) –fotofobia, fonofobia y náuseas– en este mismo intervalo de tiempo (variables coprimarias). Sus resultados revelan un beneficio estadísticamente significativo en comparación con placebo, aunque de limitada magnitud: la proporción de pacientes sin dolor a las 2 h estuvo alrededor del 20 %, con un incremento de entre 5 y 10 puntos porcentuales respecto a placebo; y la ausencia del SMM fue más frecuente con rimegepant (en torno al 35-37 %) que con placebo, pero la diferencia estimada fue



también modesta (8-12 puntos porcentuales). En términos de alivio sostenido del dolor hasta 24 h post-administración, rimegepant solo alcanzó significación estadística en uno de los estudios, con una diferencia estimada de respuesta de 10 puntos frente a placebo. El perfil de seguridad de rimegepant parece, en todo caso, bastante favorable, con una incidencia de eventos adversos baja y solo ligeramente superior a placebo (11 % vs. 9 %) como tratamiento agudo. Los eventos más comunes con su pauta de dosis única fueron: náuseas (2 % vs. 1 % con placebo), infecciones del tracto urinario (1 % vs. 0,3 %) y mareo (1 % en ambos grupos).

Cabe destacar que rimegepant presenta la ventaja de tener indicación autorizada también para el tratamiento preventivo de la migraña episódica en adultos que presentan al menos 4 crisis de migraña al mes (Caballero *et al.*, 2024).

En resumen, el tratamiento sintomático de un episodio de migraña ha de ser individualizado para cada paciente y para cada crisis. Se debe educar a los pacientes para que no recurran al uso excesivo de medicamentos para la migraña episódica para evitar el uso de AINEs y paracetamol en más de 14 días al mes, y el uso de triptanes, ergotamina, opioides, analgésicos o combinaciones más de 9 días al mes. Además, debería intentar **optimizarse este tratamiento** antes de plantearse el tratamiento preventivo.

## Tratamiento preventivo

Se calcula que al menos un 25 % de los pacientes que consultan por migraña al especialista de neurología necesita tratamiento preventivo. Este tiene como objetivo fundamental reducir la frecuencia de las crisis (idealmente al menos a la mitad), el número de días con cefalea y hacer que estas sean más leves y, por tanto, más fáciles de manejar. En última instancia, se trata de mejorar la calidad de vida y reducir el impacto de la migraña en la funcionalidad del paciente.

El tratamiento preventivo está indicado en aquellos pacientes que sufren **3 o más episodios de migraña al mes**. También si los episodios presentan varios días de duración, con cefaleas intensas y pobre respuesta o intolerancia a la medicación sintomática, o aquellos que se ven obligados a consumir medicación sintomática  $\geq 2$  días a la semana, por riesgo de cronificación. Los pacientes con auras prolongadas, con hemiparesia afasia o clínica del tronco o que experimenten crisis epilépticas también son candidatos (ya que el aura no responde a los tratamientos sintomáticos).

En cuanto a la duración, se recomienda mantener la profilaxis durante al menos 6 meses (12 meses en el caso de migraña crónica), habida cuenta de que el tratamiento preventivo puede tardar mes y medio en iniciar su efecto, por lo que se recomienda un periodo mínimo de prueba de unos 2 meses. Este tratamiento se debe introducir de forma gradual y la dosis efectiva debe alcanzarse de forma progresiva.

Hasta hace poco, los fármacos más comúnmente empleados en la UE con este fin, y recomendados en las guías clínicas, eran: antiepilépticos (topiramato o valproato), betabloqueantes (como propranolol, metoprolol), antidepresivos (amitriptilina), calcioantagonistas (flunarizina) y, por último, la toxina botulínica tipo A<sup>9</sup> en casos refractarios o con contraindicación de betabloqueantes y topiramato (Santos-Lasaosa *et al.*, 2020).

Entre los **antiepilépticos**, se acepta el uso de topiramato o valproato, por vía oral, a las dosis recomendadas de 100 y 600 mg, respectivamente. Su uso en migraña se basa en su acción sobre la modulación de los sistemas del dolor y, más específicamente, en los sistemas de modulación del dolor migrañoso, ya que actúan estabilizando los potenciales de las membranas neuronales a través de su efecto en el voltaje y en los canales iónicos, reduciendo además la liberación de neuropéptidos proanalgésicos. Están indicados en el tratamiento preventivo de la migraña con y sin aura, migraña crónica, y migraña y sobrepeso (Ornello *et al.*, 2025).

<sup>9</sup> La onabotulinumtoxina A actualmente solo está aprobada para pacientes con migraña crónica en algunos países europeos. Cada tratamiento con el fármaco requiere > 30 inyecciones en los

músculos de la cabeza y el cuello, y los efectos adversos frecuentes incluyen dolor de cuello, dolor de cabeza, empeoramiento de la migraña, debilidad muscular y ptosis de los párpados.



El **antidepresivo tricíclico** amitriptilina evita la recaptación y, por lo tanto, la inactivación de la noradrenalina y la serotonina en las terminaciones nerviosas; también presenta efectos bloqueantes sobre los canales iónicos del sodio, el potasio y el NMDA, tanto a nivel central como medular, mecanismos que se cree están implicados en la profilaxis de la migraña (AEMPS, 2025). Se indica en la prevención de migraña y cefalea tensional, la migraña asociada a depresión y la migraña asociada a insomnio. Sus efectos adversos más frecuentes son la somnolencia, el estreñimiento, el aumento de peso y las palpitaciones.

Respecto al uso de **betabloqueantes** no se conoce del todo el mecanismo de su acción antimigrañosa, aunque se ha hipotetizado que

atraviesan la barrera hematoencefálica e interaccionan con el sistema catecolinérgico y el receptor de serotonina en el cerebro. Son fármacos en general seguros en ausencia de contraindicaciones, tales como asma, insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias cardíacas o depresión (Ornello *et al.*, 2025). En la **Tabla 6** se recogen las opciones de tratamiento habituales de los beta-bloqueantes como tratamientos preventivos en los episodios de migraña y sus indicaciones, siendo el propranolol el más utilizado. En algunos casos también se considera el uso de antihipertensivos no  $\beta$ -bloqueantes, si bien únicamente candesartán y lisinopril han demostrado su eficacia en el tratamiento preventivo de la migraña, pero no pueden utilizarse durante el embarazo.

**Tabla 6.** Principales betabloqueantes utilizados como tratamiento preventivo de los episodios de migraña. Adaptada de (Santos-Lasaosa *et al.*, 2020).

Betabloqueante	Dosis recomendada	Indicaciones	Efectos adversos frecuentes
Propranolol*	60 mg	Migraña sin aura Migraña e hipertensión Migraña y temblor	Fatiga
Atenolol*	100 mg		Mareo
Metoprolol	100 mg		Náuseas
Nebivolol	5 mg		Hipotensión ortostática Impotencia Frialdad distal

\*Fármacos con mayor grado de evidencia.

Otra opción la representa el calcioantagonista no selectivo **flunarizina**, que también bloquea los canales de Na<sup>+</sup> voltaje-dependientes. Su mecanismo de acción a estos dos niveles parece consistir en reducir la excitabilidad neuronal y normalizar la hiperexcitabilidad cortical que ocurre en la migraña. Además, se ha demostrado que flunarizina, administrado por vía oral, puede reducir el número y duración de las DCP. Los efectos adversos más frecuentes son la ganancia de peso y la somnolencia.

Un caso especial es el de la **onabotulinumtoxina A**, que actualmente solo está aprobada para pacientes con migraña crónica en algunos países europeos. Cada tratamiento con el fármaco requiere > 30 inyecciones en los músculos de la cabeza y el cuello, y los efectos adversos frecuentes incluyen dolor de cuello, dolor de cabeza, empeoramiento de la migraña, debilidad muscular y ptosis de los párpados. Su mecanismo de acción tampoco está del todo

contrastado, pero se cree que su efecto terapéutico se debe al bloqueo de la activación de los nociceptores meníngeos tras la DCP; además, podría bloquear la liberación del neuropéptido CGRP, la sustancia P y otros neuropéptidos que están involucrados en la fisiopatología de la migraña.

En pacientes embarazadas se considera una opción adicional: los bloqueos anestésicos del nervio occipital mayor con **lidocaína**, que son efectivos tanto para el tratamiento sintomático del ataque de migraña como en la prevención de la migraña episódica, careciendo de efectos teratogénicos.

En definitiva, elegir el tratamiento preventivo adecuado entre los fármacos anteriores no siempre es fácil, ya que en los ensayos clínicos comparativos no han revelado diferencias significativas. La norma general suele ser emplear los betabloqueantes si el paciente tiene solo episodios de migraña sin aura, es

hipertenso o delgado, y los antiepilépticos si estos están contraindicados o si se requiere un inicio de acción lo más rápido posible, o si existe obesidad o antecedentes de epilepsia. Si los pacientes no toleran ninguno de los dos tratamientos, la siguiente opción sería la flunarizina. Pero en los últimos años la investigación y la práctica clínica se ha orientado hacia el diseño y empleo de **anticuerpos monoclonales frente al CGRP**.

### Fármacos frente al CGRP

Estos novedosos agentes –de reciente incorporación al arsenal terapéutico– fundamentan su actividad antimigrañosa en su capacidad de inhibir los efectos biológicos del neuropéptido CGRP, se han mostrado más eficaces que los tratamientos “clásicos” y han abierto nuevos horizontes en la profilaxis de la migraña. Se debe distinguir los anticuerpos monoclonales de administración parenteral (erenumab, galcanezumab, fremanezumab y eptinezumab) de los fármacos de molécula pequeña para uso por vía oral (rimegepant, ya citado por su posible uso en tratamiento sintomático, y atogepant).

El grupo de fármacos biológicos anti-CGRP se inauguró en 2019 con la comercialización en España de **erenumab y galcanezumab**. El primero se une al dominio extracelular del receptor de CGRP, mientras que galcanezumab se une específicamente al propio CGRP, pero ambos fármacos previenen, en última instancia, los efectos vasodilatadores y de modulación de las señales nociceptivas mediadas por la unión del CGRP a su receptor, fundamentalmente en áreas cerebrales relevantes en la patogénesis de la migraña, como el ganglio del trigémino. Ambos medicamentos, administrados por vía subcutánea una vez al mes, han sido aprobados para la profilaxis de la migraña en adultos con al menos 4 días de migraña al mes.

Un año después se produjo la incorporación de **fremanezumab**, que comparte mecanismo de acción, vía de administración e indicación autorizada con galcanezumab. La última incorporación fue la de **eptinezumab** en 2023, otro anticuerpo monoclonal, en este caso dirigido a las formas  $\alpha$  y  $\beta$  del CGRP, con datos de eficacia que no parecen diferir sustancialmente de los

conocidos para otros anticuerpos monoclonales dirigidos a esta diana. Mientras que el resto de fármacos se administran por vía subcutánea, eptinezumab es de administración intravenosa; como contrapartida, la administración de eptinezumab se puede llevar a cabo de manera trimestral, frente a la pauta mensual mayoritaria de los otros tres.

Diversos metaanálisis que realizaron comparaciones indirectas –de inherente robustez estadística limitada– entre los anticuerpos monoclonales anti-CGRP no encontraron diferencias significativas en relación con la eficacia, y en otra comparación frente a topiramato, eptinezumab no demostró ser superior a ninguna dosis, mientras que erenumab, galcanezumab y fremanezumab sí mostraron superioridad en alguna de las dosis estudiadas (Caballero, 2023).

Otra revisión sistemática y metaanálisis (Wang *et al.*, 2021), que escogió como variable principal de eficacia el cambio en los días de migraña al mes (DMM) respecto a basal y como variable principal de seguridad la proporción de participantes que sufrieron eventos adversos (EA), incluyó en total datos de 8926 pacientes con una media de edad de 41,8 años y una mayor proporción de mujeres (86 %).

Sus resultados revelan que, entre todos los tratamientos evaluados, fremanezumab tuvo la mayor probabilidad de ser el más eficaz reduciendo los DMM frente a placebo, seguido de galcanezumab, y por último eptinezumab, pero sin diferencias estadísticamente significativas. Solo se vio una diferencia estadísticamente significativa entre fremanezumab y eptinezumab a favor del primero (RR: 1,65; IC<sub>95</sub> % 1,00-2,75) en una variable secundaria, la tasa de pacientes con una reducción de días de migraña de al menos el 50 %, pero la diferencia es tan pequeña que los propios autores reconocen como limitación la dificultad de establecer alguna conclusión solo con este dato. En términos de seguridad, solo galcanezumab incrementó el riesgo de EA graves comparado con placebo (RR: 2,95; IC<sub>95</sub> %: 1,41-6,87).

Como dato orientativo de eficacia para esta clase de fármacos, eptinezumab (el más recientemente autorizado) se aprobó con base en los resultados de un amplio (N= 1121)

estudio clínico de fase 3, aleatorizado, doblemente ciego y controlado por placebo, donde probó una reducción en tres meses de entre 2 y 2,6 días de migraña al mes en comparación con placebo.

Tal resultado, indicativo de un beneficio clínico de modesta magnitud, se apoyó también por variables secundarias de eficacia, como la proporción de pacientes que alcanzan una reducción de los síntomas  $\geq 75$  %: entre el 26 % y el 33 % en el brazo de tratamiento vs. 15 % con placebo a la semana 12. En cuanto a la seguridad, el 55 % de los pacientes que recibieron alguna dosis de eptinezumab y el 52 % de los que recibieron placebo sufrió algún evento adverso. Los más comunes fueron las infecciones del tracto respiratorio superior (8 % con eptinezumab vs. 6 % con placebo) y nasofarinitis (7 % vs. 6 %). Solo una pequeña parte de los eventos adversos observados fueron graves ( $< 2$  %), presentando una frecuencia similar con ambos tratamientos y sin registrarse eventos de grado 4 o 5 en los pacientes que recibieron eptinezumab (Caballero, 2023).

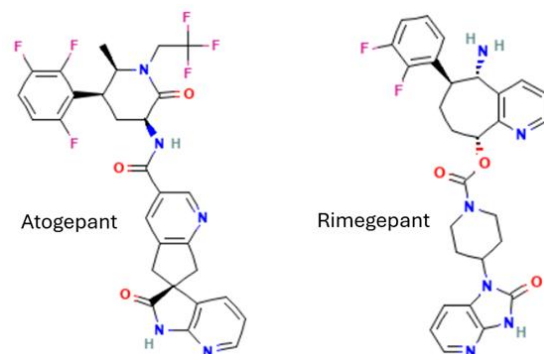
A diferencia de los tratamientos preventivos tradicionales orales, la respuesta clínica a estos tratamientos se inicia de forma temprana, apreciable ya desde la primera semana. Por lo general, tienen una tolerabilidad muy buena, comparable a la de placebo, y dado su gran peso molecular no atraviesan la barrera hematoencefálica, por lo que no se asocian a efectos adversos sobre el SNC.

Dentro de los **tratamientos preventivos orales**, la demostración de eficacia de **rimegepant** deriva de un estudio pivotal de fase 2/3, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y controlado con placebo, donde la variable principal fue el cambio en el número medio de días con migraña respecto al periodo de observación previo a la aleatorización durante el último mes del periodo doble ciego (semanas 9-12).

El estudio incluyó a 695 pacientes con un historial de al menos un año de migraña con o sin aura, que sufrieron entre 4 y 18 ataques de migraña moderada o grave al mes en los 3 meses previos al inicio del estudio, con ataques de entre 4 y 72 h de duración sin tratamiento y 6 o más días de migraña durante la fase de observación, pero no más de 18 días de cefalea durante este periodo. En los resultados

divulgados, rimegepant redujo el número medio de días mensuales con migraña en 4,3 días, con una diferencia estadísticamente significativa respecto a placebo de tan solo 0,8 días, es decir, la disminución del número de días con migraña al mes es menor del 10 % del número medio mensual en el periodo basal (Caballero *et al.*, 2024).

Por su parte, **atogepant** es el segundo antagonista oral de los receptores de CGRP (**Figura 9**), compartiendo mecanismo de acción con rimegepant: es un antagonista altamente afín y potente del receptor del CGRP que también se ha aprobado con indicación en la profilaxis de la migraña en adultos que tengan al menos 4 DMM. La característica diferencial entre ambos es la indicación aprobada como tratamiento agudo para rimegepant.



**Figura 9** Estructura química de atogepant y rimegepant. Tomada de (Caballero, 2024).

La eficacia y seguridad de atogepant como tratamiento oral preventivo se caracterizaron adecuadamente en dos estudios pivotaes de fase 3, multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, de grupos paralelos y controlados con placebo en pacientes adultos (18-80 años) con migraña episódica y con migraña crónica, analizándose en ambos el cambio desde la línea de base hasta la semana 12 de tratamiento en la media de días DMM. Atogepant probó superioridad sobre placebo en los dos estudios en todos los brazos de tratamiento, con una diferencia creciente y favorable al fármaco a mayor dosis diaria (diferencia en DMM: -1,22 con atogepant 10 mg, -1,38 con atogepant 30 mg y -1,66 con atogepant 60 mg en migraña episódica); en el caso de los pacientes con migraña crónica, la reducción de la media de DMM fue superior con atogepant 30 mg/12 h (-2,24 vs. -1,66 con una dosis única de 60 mg).

Su superioridad frente a placebo en las principales variables secundarias de eficacia respalda el beneficio con su uso: reduce de forma significativa la frecuencia de días con dolor de cabeza y la necesidad de emplear medicación analgésica frente al ataque agudo de migraña.

Con respecto a la seguridad, atogepant tiene un perfil favorable en el uso tanto a corto como a largo plazo (hasta 1 año), con una incidencia de eventos adversos hasta la semana 12 similar a placebo ( $\approx 55\%$ ), siendo muy poco habituales los eventos graves ( $1\%$ ). Las reacciones adversas más frecuentes al fármaco fueron náuseas ( $8\%$ ), estreñimiento ( $7\%$ ), infecciones respiratorias y nasofaringitis ( $4\%$  ambas). A diferencia de lo observado con otros *gepan-tes* en investigación, durante el desarrollo clínico de atogepant no se han detectado eventos que puedan sugerir una especial preocupación respecto a su hepatotoxicidad.

En definitiva, son fármacos que aportan una reducción moderada de los días mensuales con migraña en comparación con placebo. Se asocian a un perfil de seguridad benigno, igual que el de otras moléculas dirigidas al CGRP, pero, a pesar de la ausencia de comparaciones directas, no parecen más eficaces que los anticuerpos monoclonales empleados en su misma indicación.

En términos indirectamente comparativos, se dispone de un interesante metaanálisis en el que se evaluaron 19 estudios clínicos de fase 3 y doblemente ciegos ( $N=14\,584$ ) de pacientes con migraña episódica, crónica o ambas –según los criterios de la IHS descritos previamente– que incluyeran al menos un brazo de tratamiento, a cualquier dosis, de atogepant, rimegepant, erenumab, eptinezumab, fremanezumab o galcanezumab.

Se recopilaron como resultados primarios si estaban disponibles el cambio con respecto al valor inicial en los DMM y la tasa de respuesta  $\geq 50\%$ <sup>10</sup>. Sus principales hallazgos (Haghdoust *et al.*, 2023) confirman que todos los fármacos anti-CGRP, a todas las dosis empleadas, fueron eficaces en la prevención de la

migraña, reduciendo los DMM en comparación con el placebo.

Entre las opciones de administración subcutánea, fremanezumab 675 mg/trimestre (diferencia media en la DMM:  $-2,36$ ;  $IC_{95}\%$   $-2,87$  a  $-1,84$ ), galcanezumab 120 mg/mes ( $-2,28$ ;  $IC_{95}\%$   $-2,82$  a  $-1,74$ ), fremanezumab 225 mg/mes ( $-2,06$ ;  $IC_{95}\%$   $-2,57$  a  $-1,54$ ) y galcanezumab 240 mg ( $-2,02$ ;  $IC_{95}\%$   $-2,63$  a  $-1,41$ ), todos mostraron resultados comparables con una reducción estimada de más de dos días. Erenumab 70 mg ( $-1,27$ ;  $IC_{95}\%$   $-1,81$  a  $-0,74$ ) y 140 mg ( $-1,78$ ;  $IC_{95}\%$   $-2,41$  a  $-1,14$ ) también mostraron una reducción significativa de la DMM en comparación con el placebo. Por su parte, el análisis de eptinezumab (administración intravenosa) mostró que todas las dosis redujeron la DMD en comparación con el placebo. Sin embargo, la reducción para eptinezumab 30 mg no fue estadísticamente significativa ( $-1,25$ ;  $IC_{95}\%$   $-2,71$  a  $0,21$ ).

Todas las formulaciones orales en sus diferentes dosis redujeron los DMM respecto a basal en comparación con el placebo, siendo atogepant 120 mg diarios ( $-1,40$ ;  $IC_{95}\%$   $-2,22$  a  $-0,58$ ) y 60 mg diarios ( $-1,35$ ;  $IC_{95}\%$   $-1,85$  a  $-0,85$ ) los de mayor efecto, y rimegepant 75 mg cada dos días el de menor efecto ( $-0,80$ ;  $IC_{95}\%$   $-1,56$  a  $-0,04$ ).

Para la interpretación de estos resultados hay que tener en cuenta las limitaciones de los estudios individuales, las diferentes poblaciones, como la migraña episódica y crónica y el bajo número de ensayos comparativos directos disponibles, ya que solamente se dispone de un ensayo clínico aleatorizado ( $N=580$ ), doble ciego, de 3 meses de duración que comparó la eficacia de galcanezumab 120 mg subcutáneo mensual (con una dosis inicial de carga de 240 mg) y rimegepant oral 75 mg comprimidos dispersables en días alternos.

Según los resultados publicados (Schwedt *et al.*, 2024), no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los datos relativos a la variable cambios en los DMM  $\geq 50\%$  ( $62\%$  galcanezumab vs  $61\%$  rimegepant;  $p=0,70$ ).

<sup>10</sup> Definida como el cambio porcentual con respecto al valor inicial en el número de días de migraña o días de dolor de cabeza moderado/grave.

## Fármacos en investigación

A pesar de los numerosos avances que se han expuesto, existen todavía numerosos pacientes en los que la baja eficacia, tolerabilidad, interacciones o contraindicaciones ponen de manifiesto la necesidad de nuevas opciones terapéuticas. Los fármacos dirigidos a CGRP han abierto una nueva era en el tratamiento y profilaxis de la migraña, pero más allá de este neuropéptido también existen otras dianas prometedoras.

Así, emerge de modo interesante el grupo de **anticuerpos monoclonales anti-PACAP** (polipéptido activador de la adenilato-ciclasa hipofisaria), que se están estudiando por su selectividad frente a PACAP-38 y su receptor, y también algunos frente a PACAP-27. El PACAP, de manera similar al CGRP, al liberarse como consecuencia de la activación del STV ejerce un efecto vasodilatador e interviene en el proceso etiopatogénico de la migraña: se cree que fundamentalmente por un mecanismo intracelular en el que interviene la transcripción y modulación genética y la activación de canales de potasio sensibles al ATP ( $K_{ATP}$ ) en las células de los vasos sanguíneos.

Las dianas basadas en el glutamato también se han considerado durante mucho tiempo, ya que parece pueden tener un papel en la génesis de las DCP. Se han publicado dos ensayos clínicos con memantina, un antagonista del receptor de NMDA, para el tratamiento preventivo de la migraña. El hipotálamo también se ha relacionado con la fisiopatología de la migraña y se está debatiendo el posible papel de las orexinas en la migraña. Los canales iónicos sensibles al ácido, así como los fármacos bloqueadores de la amilina, también podrían convertirse en tratamientos para la migraña en el futuro; sin embargo, se necesita más investigación en todas estas áreas (Moreno-Ajona, 2021).

Por último, es preciso recordar que zavegepant es un *gepante* de tercera generación autorizado en EE.UU. (pero todavía no en Europa), que puede administrarse por vía oral, subcutánea o intranasal. Esta última vía de administración ha sido evaluada en la prevención de la migraña en un ensayo clínico de fase 2B-3 con resultados positivos (Belvís *et al*, 2024).



## EL PAPEL ASISTENCIAL DEL FARMACÉUTICO

El manejo de la migraña, por su complejidad, requiere de un enfoque multidisciplinar en el que se hace necesaria la inclusión de distintos profesionales sanitarios de cara a optimizar los tratamientos farmacológicos, las medidas no farmacológicas, acelerar el proceso diagnóstico y asegurar la correcta información y educación sanitaria a los pacientes.

En este sentido, los farmacéuticos que desempeñan su labor en el ámbito asistencial tienen un rol esencial con las personas que acuden solicitando un tratamiento para la migraña. Este papel cobra especial relevancia en el Servicio de Dispensación, ya sea en la Farmacia Comunitaria o en los servicios de Farmacia Hospitalaria, así como en la detección de posibles sospechas de migraña y en la derivación a Atención Primaria dentro del servicio de Indicación Farmacéutica de aquellos pacientes que acuden a la Farmacia Comunitaria para obtener una solución para la cefalea.

También es fundamental su labor educativa en medidas no farmacológicas, con la información personalizada de medicamentos, así como en la evaluación control y seguimiento de la eficacia de los tratamientos (Gallego *et al.*, 2024).

### Servicio de Indicación Farmacéutica y criterios de derivación desde la Farmacia Comunitaria

Mediante este servicio, el farmacéutico utiliza sus competencias profesionales ante la consulta de un problema de salud (PS) o situación fisiológica especial. Es bastante común que los pacientes con cefalea acudan a la farmacia solicitando algún remedio para el dolor de cabeza. Mediante una breve entrevista el farmacéutico puede obtener la información clínica necesaria para saber si se puede actuar (con un conjunto de tratamiento farmacológico/no farmacológico e indicaciones de medidas higiénico-dietéticas) o si existen criterios de derivación al médico.

Si no existen criterios de derivación, el farmacéutico podrá dispensar un medicamento no sujeto a prescripción médica, como pueden ser algunos antiinflamatorios no esteroideos (por ejemplo, algunas presentaciones de naproxeno, ibuprofeno o dexketoprofeno) o el paracetamol.

En este escenario, el farmacéutico se erige, asimismo, como un actor principal que puede favorecer la detección temprana de la migraña, ya que como se ha señalado anteriormente, en España se ha estimado que un paciente con migraña puede tardar hasta más de 6 años en recibir un diagnóstico certero. Asimismo, por su proximidad al paciente, podría hacer un seguimiento de la frecuencia de estas cefaleas y del uso de medicación sin prescripción médica, y derivar cuando sea necesario.

Los criterios de derivación desde la farmacia al médico de atención primaria incluyen:

- Cefalea en menores de 2 años o mayores de 50 años con patología asociada.
- Cefaleas con intensidad y frecuencia creciente.
- Cefalea unilateral, refractaria a tratamiento.
- Cefalea que se acompañe de sintomatología sistémica, crisis epilépticas o focalidad neurológica.
- Empeoramiento reciente de cefalea crónica.
- Cefalea precipitada por esfuerzo físico, tos o cambio postural.
- Cefalea que despierte al paciente por la noche.
- Duración de la cefalea prolongada (de más de 72 horas).
- Cefalea de inicio súbito.



## Servicio de Dispensación

En el caso de un paciente que presente un diagnóstico de migraña y acuda a la Farmacia Comunitaria con su prescripción médica para retirar la medicación, el farmacéutico, con carácter previo a la dispensación, realizará una entrevista para cerciorarse de que no existen contraindicaciones o situaciones especiales en relación con la medicación. Algunas de las consideraciones a tener presentes a este respecto son, entre otras, las siguientes (por grupos de fármacos):

- Los triptanes, como sumatriptán, no deberían dispensarse a aquellos pacientes que presenten cardiopatía isquémica, angina, hipertensión arterial grave o no controlada, ictus o insuficiencia hepática grave; tampoco a quienes estén en tratamiento con ergotamínicos, otros triptanes o fármacos IMAOs en las dos semanas anteriores.
- Los ditanes (lasmiditán) están contraindicados o requieren especial precaución en pacientes en tratamiento con depresores del SNC u otros medicamentos que pueden producir síndrome serotoninérgico (ISRS, IRSN, IMAO, antidepresivos tricíclicos).
- Rimegepant, dentro del grupo de los *gepan-tes*, debería evitarse en pacientes con insuficiencia hepática grave, enfermedad renal terminal; y en uso concomitante con inductores o inhibidores del CYP3A4, habría que separar al menos 48 h su administración.

En circunstancias especiales de los pacientes:

- Niños y adolescentes: tanto el ibuprofeno (7,5-10 mg/kg) como el paracetamol (15 mg/kg) son fármacos seguros y efectivos en el tratamiento de una cefalea migrañosa y pueden combinarse con metoclopramida o domperidona para controlar las náuseas y vómitos. Los triptanes pueden recomendarse si no hay respuesta a los anteriores, pero no así lasmiditán o rimegepant (no indicados en menores de 18 años). Cuando las crisis de migraña aparecen > 3 veces al

mes debe recomendarse tratamiento preventivo, para lo cual podría recurrirse a topiramato, amitriptilina, cinarizina y propranolol; el uso de toxina botulínica se acepta en migraña crónica resistente a los tratamientos preventivos habituales. Tampoco debería prescribirse tratamiento con anticuerpos anti-CGRP en menores de 18 años, salvo casos seleccionados.

- Edad avanzada: en pacientes mayores de 65 años con migraña pueden utilizarse cualquiera de los tratamientos habituales, tanto sintomáticos como preventivos, pero los fármacos con efecto vasoconstrictor como los triptanes deben utilizarse con precaución si existen factores de riesgo vascular, sometiendo a seguimiento al paciente.
- Embarazo y lactancia: el tratamiento de elección de las crisis de migraña durante el embarazo será con paracetamol y, en caso de crisis graves, se recomienda sumatriptán. Los AINEs no son recomendables y están contraindicados en el 2º y 3º trimestre del embarazo. En caso de crisis frecuentes se pueden realizar bloqueos anestésicos con lidocaína de los nervios pericraneales, un procedimiento seguro y efectivo para el tratamiento sintomático y también con función preventiva. En mujeres en periodo de lactancia, paracetamol, ibuprofeno y los triptanes tienen un riesgo muy bajo, no siendo recomendable usar tratamientos preventivos (no se aconseja utilizar terapias anti-CGRP) pese a su bajo riesgo.

En el momento de la dispensación, si es la primera vez que el paciente va a recibir el tratamiento, además de entregar el medicamento, el farmacéutico se debe asegurar de que el paciente conoce toda la información básica para un correcto uso de este (para qué lo va a usar, qué cantidad o dosis, durante cuánto tiempo y cómo ha de utilizarlo). La [Tabla 7](#) recoge a modo de ejemplo todos estos puntos relativos a un triptán, un ditán y un gepante.

**Tabla 7.** Ejemplo de información básica para un correcto uso de medicamentos antimigrañosos. Adaptada de (Gallego *et al.*, 2024).

	¿Sabe para qué?	¿Sabe qué cantidad o dosis va a utilizar?	¿Sabe durante cuánto tiempo y cómo lo va a usar?	¿Sabe cómo lo tiene que usar?
<b>Sumatriptán</b>	Tratamiento agudo en las crisis de migraña con o sin aura, en adultos.	Dosis: 50 mg/24 h. Dosis máxima: 300 mg/24 h.	-El comprimido ha de tomarse entero, con o sin alimento y con suficiente líquido, tan pronto como aparezcan los primeros síntomas. -Si el dolor reaparece en 24 h, puede tomar otra dosis separada 2 h de la primera. -El paciente puede utilizar paracetamol, AAS o AINE, si el dolor no desaparece. - No superar la dosis prescrita para evitar dolor de cabeza diario (CUEM).	-No requiere condiciones de conservación/ manipulación especial. -Mantener fuera del alcance de los niños. -La eliminación siempre a través del punto SIGRE.
<b>Lasmiditán</b> ▼	Tratamiento agudo en las crisis de migraña con o sin aura, en adultos.	Dosis: 100 mg/24 h. Dosis máxima: 200 mg/24 h.	-El comprimido ha de tomarse entero, con o sin alimento y con suficiente líquido, tan pronto como aparezcan los primeros síntomas. -La dosis puede reducirse a 50 mg/24 h para mayor tolerabilidad. -Si el dolor reaparece en 24 h, puede tomar otra dosis separada 2 h de la primera. -No superar la dosis prescrita para evitar dolor de cabeza diario (CUEM).	-No requiere condiciones de conservación/ manipulación especial. -Mantener fuera del alcance de los niños. -La eliminación siempre a través del punto SIGRE
<b>Rimegepant</b> ▼	Tratamiento agudo en las crisis de migraña con o sin aura, en adultos. Tratamiento preventivo de la migraña episódica en adultos que tienen $\geq 4$ crisis/mes.	Tratamiento agudo: 75 mg/24 h. Tratamiento preventivo: 75 mg cada dos días. Dosis máxima: 75 mg/24 h.	-Abrir el blíster con las manos secas y extraer el liofilizado oral para colocarlo encima o debajo de la lengua donde se disolverá. No hace falta beber líquido y se puede tomar con o sin alimentos. -No superar la dosis prescrita para evitar dolor de cabeza diario (CUEM).	-Conservar a temperatura < 30 ° C. -Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad -La eliminación siempre a través del punto SIGRE.

CUEM: cefalea por uso excesivo de medicación.

En el caso de que no sea la primera vez que se retira el medicamento, la información a proporcionar difiere sustancialmente (Tabla 8), pues en ese caso se puede realizar una evaluación de la percepción que tiene el paciente sobre la efectividad y seguridad del tratamiento,

prestando especial atención a la **adherencia**. Además, cuando se trata de dispensaciones de un tratamiento crónico o de continuación el farmacéutico comprobará que el tratamiento siga siendo necesario, seguro y efectivo.

**Tabla 8.** Ejemplo de información básica a proporcionar en continuación del tratamiento de un paciente con migraña. Adaptada de (Gallego *et al.*, 2024).

Fármaco	Efectividad	Seguridad
Sumatriptán	<p>Se absorbe de manera rápida a los 30 min, alcanzándose la ausencia de dolor a las 2 h, manteniéndose durante 24 h, especialmente con dosis de 100 mg utilizadas en la fase inicial de la crisis.</p> <p>Revisión a los 2 meses.</p>	<p>RAM frecuentes: Digestivas: náuseas, vómitos. Cardiovasculares: HTA, rubefacción. Neurológicas/psicológicas: mareo, somnolencia, parestesia. Osteomusculares: mialgia, opresión torácica. Generales: dolor, astenia, sensación de calor y frío, debilidad, fatiga.</p> <p>Interacciones: - Ergóticos o triptanes/5-HT<sub>1</sub>. - Antidepresivos (ISRS, IRNS, IMAO). - Hierba de San Juan.</p>
Lasmiditán ▼	<p>Se absorbe rápidamente alcanzándose la ausencia de dolor a las 2 h.</p> <p>Revisión a los 2 y a los 6 meses.</p>	<p>RAM más frecuentes: Mareos, somnolencia, fatiga, parestesia, náuseas, vértigo, hipoestesia y debilidad muscular. La mayoría de los eventos adversos mostraron una relación dosis-respuesta.</p> <p>Interacciones: - Propranolol. - Antidepresivos (tricíclicos, ISRS, IRNS, IMAO).</p>
Rimegepant ▼	<p>Se absorbe rápidamente alcanzándose la ausencia de dolor a las 2 h.</p> <p>Revisión a los 2 y a los 6 meses.</p>	<p>RAM frecuentes: Náuseas, erupción cutánea, dificultad para respirar.</p> <p>Interacciones: - Claritromicina, eritromicina. - Itraconazol, fluconazol. - Diltiazem. - Fenobarbital. - Hierba de San Juan</p>

HTA: hipertensión arterial; IMAO: inhibidores de la monoamino oxidasa; IRNS: inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; RAM: reacción adversa a medicamentos.

Finalmente, según la frecuencia de dispensaciones de determinados tratamientos, los farmacéuticos pueden ayudar a identificar las *cefaeas por uso excesivo de medicación* (CUEM), ayudándose de los siguientes criterios para la derivación al médico:  $\geq$  de 10 días de uso al mes en el caso de analgésicos simples o antiinflamatorios, o bien  $\geq$  de 15 días de uso al mes de triptanes, opioides, ergóticos o combinaciones fijas de analgésicos.

### Educación sanitaria orientada a la prevención

Como parte del tratamiento integral de la migraña, desde la farmacia se pueden establecer una serie de medidas orientadas a educar e informar al paciente sobre aspectos como la

sintomatología que va a experimentar, su evolución, las posibles complicaciones, la promoción de la adherencia terapéutica y la identificación factores desencadenantes y factores de riesgo para la cronificación, a fin de establecer buenos hábitos y medidas higiénico-dietéticas para su prevención. Gracias a las características de ubicuidad de la red española de farmacias comunitarias, el farmacéutico, como principal punto de contacto con el paciente, presenta una posición privilegiada para trasladar al paciente el conocimiento sobre la patología y gestionar sus expectativas en cuanto a la evolución y mejoras en la calidad de vida.

A este respecto, conviene resaltar que cada paciente, con la ayuda del farmacéutico, puede participar en la identificación de sus posibles desencadenantes (expuestos en la tabla 2) con

el fin último de poder controlarlos y reducir al máximo su exposición en aquellos casos que sea posible. Del mismo modo, se debe intentar controlar los posibles factores de riesgo para la cronificación que puedan hacer que una persona con una frecuencia baja de episodios de cefalea aumente el número de crisis hasta desarrollar migraña crónica, concretamente los factores modificables.

Tras el explicar el tratamiento farmacológico, el farmacéutico puede proporcionar ciertas recomendaciones para llevar a cabo en el domicilio, que pueden incluir el uso de diarios y calendarios<sup>11</sup> de cefaleas como parte del seguimiento y del registro de la evolución. Se puede recomendar hacer un registro en papel (no siempre disponible, lo que puede implicar menor cumplimiento u olvidos) o electrónico. El desarrollo de las tecnologías de la información ha permitido disponer de herramientas digitales específicamente diseñadas para pacientes y profesionales sanitarios simultáneamente. Existen también diarios de uso específico, como aquellos que sirven para mejorar la descripción semiológica (signos y síntomas) de las auras o la sintomatología posdrómica. Gracias al uso de estas herramientas, se mejora la comunicación entre el paciente y el profesional sanitario y se ayuda a identificar

factores de riesgo o desencadenantes y a tener un registro de la evolución, valorando la eficacia o no del tratamiento.

Por otro lado, los buenos hábitos para la prevención constituyen todas las prácticas que permitan al paciente reducir y evitar el desarrollo de las crisis, incluyendo principalmente la prevención de los factores desencadenantes y de los factores de riesgo para la cronificación. El farmacéutico podrá proporcionar como parte de su intervención pautas para seguir un estilo de vida que reduzca la aparición de estos episodios, como pueden ser:

- ✓ Identificar y reducir factores desencadenantes como el estrés, evitar determinados tipos de alimentos identificados por el paciente como desencadenantes, como el chocolate, algunos quesos o los alimentos con alto contenido en glutamato.
- ✓ Mantener horarios regulares de sueño, comida e hidratación.
- ✓ Realizar actividades físicas y utilizar terapias complementarias de relajación.
- ✓ Preparar y cumplimentar un calendario de cefaleas.

<sup>11</sup> La diferencia entre ambos es que el diario registra de una forma más precisa la sintomatología de cada episodio de dolor del paciente (útil sobre todo al inicio de la valoración) y el calendario

estudia la distribución cronológica, permitiendo identificar factores agravantes o evaluar la efectividad de los tratamientos preventivos, evitando el sesgo de recuerdo.

## BIBLIOGRAFÍA

- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Informe de Posicionamiento Terapéutico atogepant (Aquipta®) en profilaxis de la migraña en adultos que tengan al menos 4 días de migraña al mes. IPT-239/V1/08022024. 2024. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2024/IPT-239-Aquipta-atogepant.pdf>
- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Ficha técnica de Tryptizol® (amitriptilina). 2025. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/37130/FT\\_37130.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/37130/FT_37130.html)
- **Ashina M.** Migraine. *N Engl J Med.* 2020; 383(19): 1866-76. DOI: [10.1056/NEJMra1915327](https://doi.org/10.1056/NEJMra1915327).
- **Belvis R, Irimia P, González N, García-Ull J, Pozo-Rosich P, López-Bravo A et al.** Migraine treatment consensus document of the Spanish Society of Neurology (SEN), Spanish Society of Family and Community Medicine (SEMFYC), Society of Primary Care Medicine (SEMERGEN) and Spanish Association of Migraine and Headache (AEMICE) on migraine treatment. *Med Clin (Barc).* 2024; 63(4): 208.e1-208.e10. DOI: [10.1016/j.medcli.2024.02.006](https://doi.org/10.1016/j.medcli.2024.02.006).
- **Caballero Portero P.** Atogepant (Aquipta®) en profilaxis de migraña. *Panorama Actual Med.* 2024; 48(477): 1074-82.
- **Caballero Portero P.** Eptinezumab (Vyepti®) en profilaxis de la migraña. *Panorama Actual Med.* 2023; 47(466): 913-20.
- **Caballero Portero P, Fernández Moriano C.** Lasmiditán (Rayvow®) y rimegepant (Vydura®) en migraña. *Panorama Actual Med.* 2024; 48(471): 194-204.
- **Cutrer FM, Huerter K.** Migraine aura. *Neurologist.* 2007; 13(3): 118-25. DOI: [10.1097/01.nrl.0000252943.82792.38](https://doi.org/10.1097/01.nrl.0000252943.82792.38).
- **Fisterra.** Guía clínica de Migraña. 2023. Disponible en: <https://www.fisterra.com/guias-clinicas/migrana/>.
- **Gago-Veiga AB, Vivancos J, Sobrado M.** The premonitory phase: A crucial stage in migraine. *Neurologia (Engl Ed).* 2021; 36(4): 298-304. DOI: [10.1016/j.nrl.2017.09.014](https://doi.org/10.1016/j.nrl.2017.09.014).
- **Gallego N, Irimia P, Varas R.** La migraña y el papel del Farmacéutico Comunitario. Campañas Sanitarias. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF). 2024. Disponible en: <https://www.farmacuticos.com/documentos/la-migrana-y-el-papel-del-farmacutico-comunitario-guia/>
- **Grodzka O, Dzagoevi K, Rees T, Cabral G, Chądzyński P, Di Antonio S et al.** 2025. Migraine with and without aura-two distinct entities? A narrative review. *J Headache Pain.* 2025; 26(1): 77. DOI: [10.1186/s10194-025-01998-1](https://doi.org/10.1186/s10194-025-01998-1).
- **Haghdooost F, Puleda F, Garcia-Azorin D, Huessler EM, Messina R, Pozo-Rosich P.** Evaluating the efficacy of CGRP mAbs and gepants for the preventive treatment of migraine: A systematic review and network meta-analysis of phase 3 randomised controlled trials. *Cephalalgia.* 2023; 43(4): 3331024231159366. DOI: [10.1177/03331024231159366](https://doi.org/10.1177/03331024231159366). Erratum in: *Cephalalgia.* 2024; 44(6): 3331024241255216. DOI: [10.1177/03331024241255216](https://doi.org/10.1177/03331024241255216).
- **Hamel E.** Serotonin and migraine: biology and clinical implications. *Cephalalgia.* 2007; 27(11): 1293-300. DOI: [10.1111/j.1468-2982.2007.01476.x](https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2007.01476.x).
- **Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS).** The International Classification of Headache Disorders. 3rd edition. *Cephalalgia.* 2018; 38(1): 1-211. DOI: [10.1177/0333102417738202](https://doi.org/10.1177/0333102417738202).
- **Kelman L.** The postdrome of the acute migraine attack. *Cephalalgia.* 2006; 26(2): 214-20. DOI: [10.1111/j.1468-2982.2005.01026.x](https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2005.01026.x).
- **Moreno-Ajona D, Villar-Martínez MD, Goadsby PJ.** Targets for migraine treatment: beyond calcitonin gene-related peptide. *Curr Opin Neurol.* 2021; 34(3): 363-72. DOI: [10.1097/WCO.0000000000000935](https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000935).
- **Morgan CT, Nkadameng SM.** The Role of Inflammation in Migraine Headaches: A Review. *FASEB Bioadv.* 2025; 7(7): e70033. DOI: [10.1096/fba.2024-00188](https://doi.org/10.1096/fba.2024-00188).
- **Organización Mundial de la Salud (OMS).** Cefaleas. 2024. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/headache-disorders>.
- **Ornello R, Caponnetto V, Ahmed F, Al-Khazali HM, Ambrosini A, Ashina S et al.** Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of migraine. *Cephalalgia.* 2025; 45(4): 3331024241305381. DOI: [10.1177/03331024241305381](https://doi.org/10.1177/03331024241305381).
- **Rispoli MG, De Angelis MV, Melchionda D, Manente G.** High-risk area for migraine attacks - a new concept in migraine pathophysiology. *Front Neurol.* 2025; 16: 1569361. DOI: [10.3389/fneur.2025.1569361](https://doi.org/10.3389/fneur.2025.1569361).
- **Santos-Lasaosa S, Pozo Rosich P.** Manual de Práctica Clínica en Cefaleas. Recomendaciones Diagnóstico-Terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2020. Madrid: Luzán 5; 2020. Disponible en: <https://www.sen.es/pdf/2020/ManualCefaleas2020.pdf>.
- **Schwedt T, Myers Oakes T, Martinez J, Vargas B, Pandey H, Pearlman E, et al.** Comparing the Efficacy and Safety of Galcanezumab Versus Rimegepant for Prevention of Episodic Migraine: Results from a Randomized, Controlled Clinical Trial. *Neurol Ther.* 2024; 13(1): 85-105. DOI: [10.1007/s40120-023-00562-w](https://doi.org/10.1007/s40120-023-00562-w).
- **Sevillano-García MD, Manso-Calderón R, Cacabelos-Pérez P.** Comorbilidad en la migraña: depresión, ansiedad, estrés y trastornos del sueño. *Rev Neurol.* 2007; 45(7): 400.
- **Thomsen AV, Ashina H, Al-Khazali H, Rose K, Christensen R, Amin F et al.** Clinical features of migraine with aura: a REFORM study. *J Headache Pain.* 2024; 25(1): 22. DOI: [10.1186/s10194-024-01718-1](https://doi.org/10.1186/s10194-024-01718-1).
- **Wang X, Chen Y, Song J, You C.** Efficacy and Safety of Monoclonal Antibody Against Calcitonin Gene-Related Peptide or Its Receptor for Migraine: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2021; 12: 649143. DOI: [10.3389/fphar.2021.649143](https://doi.org/10.3389/fphar.2021.649143).