

MANEJO DEL PACIENTE CON MIGRAÑA

Manual para Farmacéuticos

COORDINADORES

Amaya Rojo García

Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria.
Responsable del Servicio de Farmacia. Board Certified Psychiatric Pharmacist.
Fundación Hospitalarias Navarra

José María Serra

Farmacéutico Especialista en Farmacia Hospitalaria.
Doctor en Farmacia.
Hospital Universitario de la Princesa, Madrid

AUTORES

Ana Beatriz Gago-Veiga

Neuróloga. Responsable de la Unidad de Cefaleas.
Hospital Universitario de la Princesa, Madrid.
Doctora en Medicina. Profesora asociada de la UAM

José María Serra Lopez-Matencio

Farmacéutico Especialista en Farmacia Hospitalaria.
Doctor en Farmacia.
Hospital Universitario de la Princesa, Madrid

María Luisa Martín Barbero

Farmacéutica Adjunta.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón

María del Sol Roncero Rodríguez

Psiquiatra. Instituto de Psiquiatría y Salud Mental.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Pilar Díaz Ruíz

Farmacéutico Especialista en Farmacia Hospitalaria.
Jefa de Servicio. Doctora en Farmacia.
Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria

Sergio Ojeda Gil

Farmacéutico Especialista en Farmacia Hospitalaria.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

Unax Lertxundi Etxebarria

Farmacéutico Especialista en Farmacia Hospitalaria.
Jefe de Sección de Farmacia.
Hospital Psiquiátrico de Araba. Red de Salud Mental de Araba

Marco Antonio Navarro Dávila

Farmacéutico Especialista en Farmacia Hospitalaria.
Hospital Universitario de Canarias (Tenerife)

Isabel Colomina Casaus

Presidenta de la Asociación Española de Migraña y Cefalea (AEMICE)

I.S.B.N.: 978-84-09-80794-9

D.L.: M-3861-2026

© Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, 2026

Edita: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria
C/ Serrano, 40 · 2º Dcha. - 28001 Madrid

Reservados todos los derechos. No se permite la reproducción total o parcial de esta obra colectiva, ni su incorporación a un sistema informático, ni su transmisión en cualquier forma o por cualquier medio (electrónico, mecánico, fotocopia, grabación u otros) sin autorización previa y por escrito del titular del copyright.

Con la colaboración no condicionada de Lundbeck.

ÍNDICE

	PRÓLOGO	4
CAP. 1	MIGRAÑA: ASPECTOS GENERALES Y BASES FISIOPATOLÓGICAS	5
	1. Incidencia y prevalencia	5
	2. Fisiopatología de la migraña	5
	3. Manifestaciones clínicas. Fases de la migraña	6
	4. Criterios diagnósticos	7
	5. Factores desencadenantes	9
	6. Bibliografía	10
CAP. 2	TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN MIGRAÑA	11
	1. Tratamiento no farmacológico	11
	2. Tratamiento agudo de la crisis migrañosa	11
	2.1 Tratamiento agudo no específico: antiinflamatorios no esteroideos	12
	2.2 Tratamiento agudo específico: Triptanes, diptanes y gepantes	12
	3. Tratamiento preventivo de la migraña	15
	3.1 Algoritmo terapéutico y criterios de selección del tratamiento	15
	3.2 Tratamientos preventivos orales clásicos	16
	3.3 Toxina botulínica	17
	3.4 Antagonistas del CGRP	18
	4. Bibliografía	20
CAP. 3	ATENCIÓN FARMACÉUTICA DE LA MIGRAÑA EN CONSULTA	23
	1. Rol del farmacéutico hospitalario en el manejo de la migraña	23
	2. Migraña refractaria: definición y características clínicas	23
	3. Intervención farmacéutica en el paciente con migraña	24
	3.1 Educación sanitaria al paciente	24
	3.2 Optimización del tratamiento farmacológico y seguimiento farmacoterapéutico	24
	4. Anexo 1: Recomendaciones del uso de triptanes en migraña refractaria	27
	5. Bibliografía	28
CAP. 4	MIGRAÑA Y COMORBILIDADES PSIQUIÁTRICAS	31
	1. Introducción	31
	2. Comorbilidades psiquiátricas asociadas a la migraña	32
	2.1 Depresión	32
	2.2 Trastorno bipolar	32
	2.3 Trastornos de ansiedad	33
	2.4 Estrés	33
	2.5 Trastorno por estrés posttraumático	34
	2.6 Trastorno del sueño	34
	2.7 Abuso de sustancias	35
	3. Diagnóstico y herramientas de cribado para la detección de comorbilidades psiquiátricas	36
	4. Opciones de tratamiento	37
	4.1 Tratamientos Farmacológicos	37
	4.2 Terapias Cognitivo Conductuales	39
	5. Conclusiones y perspectivas futuras	40
	5. Bibliografía	40
CAP. 5	ADHERENCIA EN MIGRAÑA	43
	1. Introducción	43
	2. Papel del farmacéutico hospitalario	43
	3. Importancia de la adherencia al tratamiento	44
	3.1 Adherencia al tratamiento agudo	44
	3.2 Adherencia al tratamiento preventivo	44
	4. Factores que influyen en la adherencia	45
	5. Métodos para medir la adherencia	47
	6. Papel de las asociaciones de pacientes	48
	7. Conclusiones	49
	8. Bibliografía	49

PRÓLOGO

La migraña es una enfermedad neurológica crónica, compleja y altamente discapacitante que representa un importante problema de salud pública. Su elevada prevalencia, junto con el impacto que genera sobre la calidad de vida de los pacientes, la productividad laboral y el consumo de recursos sanitarios, la sitúan entre las principales causas de años vividos con discapacidad a nivel mundial. A pesar de los avances en el conocimiento fisiopatológico y terapéutico, la migraña continúa siendo una patología frecuentemente infradiagnosticada e infratratada, lo que contribuye a una carga asistencial y social evitable.

Se estima que la migraña afecta aproximadamente al 12–15 % de la población general, con una clara predominancia en mujeres, especialmente en edades laboralmente activas. Esta mayor prevalencia femenina, influida por factores hormonales y biológicos, confiere a la enfermedad un impacto diferencial que debe ser tenido en cuenta en la planificación asistencial. En los últimos años, además, se ha observado un aumento progresivo de la demanda de atención especializada, en parte relacionado con una mayor concienciación sobre la enfermedad y con la disponibilidad de nuevas opciones terapéuticas dirigidas.

La migraña no debe entenderse únicamente como un trastorno episódico de cefalea, sino como una enfermedad neurológica con un curso a menudo fluctuante y con frecuentes comorbilidades, entre las que destacan los trastornos psiquiátricos, las alteraciones del sueño y el riesgo de abuso de medicación sintomática. Esta complejidad clínica hace imprescindible un abordaje integral, continuo y centrado en el paciente, que contemple tanto el tratamiento de las crisis como la prevención, el seguimiento a largo plazo y la educación sanitaria.

En este contexto, el manejo óptimo de la migraña requiere un enfoque multidisciplinar y coordinado. Neurología desempeña un papel fundamental en el diagnóstico y la toma de decisiones clínicas, mientras que la farmacia hospitalaria adquiere una relevancia creciente en la optimización del tratamiento farmacológico, especialmente ante la incorporación de terapias preventivas innovadoras dirigidas frente al péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP). La participación de psiquiatría, atención primaria, enfermería y otros profesionales sanitarios resulta igualmente esencial para abordar las comorbilidades, mejorar la adherencia terapéutica y garantizar un uso seguro, eficaz y eficiente de los medicamentos.

La presente guía ha sido elaborada con el objetivo de proporcionar un marco de referencia para el manejo farmacoterapéutico de los pacientes con migraña desde la perspectiva de la farmacia hospitalaria, promoviendo criterios homogéneos de uso, seguimiento y evaluación de resultados. A través de un enfoque basado en la evidencia científica y en la colaboración interdisciplinar, esta guía aspira a contribuir a la mejora de los resultados en salud, a la optimización de los recursos disponibles y, en última instancia, a ofrecer a los pacientes con migraña una atención más equitativa, eficiente y de calidad.

CAP. 1

MIGRAÑA: ASPECTOS GENERALES Y BASES FISIOPATOLÓGICAS

1. Incidencia y prevalencia

La migraña es una de las afecciones neurológicas más prevalentes en la población española. Según un estudio publicado en la Revista de Neurología (2016), aproximadamente el 12% de la población adulta en España sufre de migrañas, lo que equivale a más de 5 millones de personas. La prevalencia es mayor en mujeres (17%) que en hombres (6%)¹.

La migraña afecta predominantemente a las personas jóvenes, especialmente entre los 18 y 45 años, como ya se ha mencionado con mayor prevalencia en mujeres, especialmente entre los 18 y 34 años (48%). La prevalencia disminuye con la edad, especialmente en los hombres, mientras que las mujeres continúan afectadas en edades más avanzadas debido a la influencia hormonal¹.

En términos de incidencia, se estima que se diagnostican alrededor de 180,000 casos nuevos de migraña anualmente en España, con un notable porcentaje de casos aún sin diagnóstico adecuado. Se calcula que hasta un 40% de los pacientes con migraña no han sido diagnosticados, lo que afecta el tratamiento y manejo de la enfermedad².

La migraña tiene un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes. Esto se aprecia en varios estudios como el publicado en The Journal of Headache and Pain, el cual destaca que la migraña es la principal causa de discapacidad en adultos menores de 50 años en España. Además, más de la mitad de los pacientes experimentan una discapacidad grave o muy grave debido a los episodios recurrentes de dolor³.

Por otro lado, la falta de diagnóstico en muchos casos contribuye al retraso en el tratamiento y perpetúa la discapacidad asociada, siendo clave la concienciación sobre la enfermedad a todos los niveles para mejorar el manejo adecuado y reducir el estigma social relacionado con la patología⁴.

2. Fisiopatología de la migraña

La fisiopatología de la migraña es un proceso complejo y multifactorial que involucra tanto mecanismos neuronales como vasculares, aunque investigaciones recientes sugieren que el componente neuronal es el más predominante. A pesar de su prevalencia y de los avances en la comprensión de la enfermedad, la fisiopatología exacta de la migraña no está

completamente descrita. Las teorías más extendidas están centradas principalmente en la disfunción del sistema trigeminovascular y la actividad cortical⁵.

Uno de los pilares fundamentales en la fisiopatología de la migraña es el sistema trigeminovascular, que implica la interacción entre el nervio trigémino y los vasos sanguíneos intracraneales. Durante un ataque de migraña, se produce una activación anómala de las fibras sensitivas del nervio trigémino, lo que genera una liberación de neurotransmisores y péptidos vasoactivos, como el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), el somatostatina y el sustancia P. Estos péptidos inducen vasodilatación de los vasos sanguíneos intracraneales, lo que contribuye a la sensación de dolor pulsátil característica de la migraña. Esta activación trigeminal provoca una serie de respuestas inflamatorias y una posterior sensibilización de las neuronas, lo que aumenta la percepción del dolor⁶.

Por otro lado, se ha postulado que la migraña también está relacionada con una disfunción cortical. El fenómeno conocido como depresión cortical propagada (DCP) es una onda de despolarización neuronal seguida por una inhibición de la actividad neuronal que se desplaza a lo largo de la corteza cerebral. Todo ello puede desencadenar la liberación de neurotransmisores excitatorios (como el glutamato), que interactúan con los receptores NMDA y promueven una mayor liberación de CGRP. Este fenómeno cortical puede desencadenar cambios en la actividad trigeminal, amplificando la respuesta del sistema nervioso central al dolor⁷.

La sensibilización central es otro aspecto clave en la fisiopatología de la migraña. En este proceso, las neuronas del sistema nervioso central (SNC), especialmente en el tronco encefálico y la sustancia gris periacueductal, se vuelven más susceptibles a los estímulos nocivos, lo que provoca una respuesta exagerada a la estimulación. Esto da lugar a una hiperalgesia y alodinia, condiciones en las cuales los estímulos que normalmente no causan dolor se perciben como dolorosos. Esta sensibilización central también juega un papel crucial en la transición de migrañas episódicas a crónicas⁶.

A nivel molecular, se ha demostrado que en la migraña existe un desequilibrio entre sistemas excitatorios e inhibitorios en el cerebro. El glutamato, un neurotransmisor excitador, está elevado en los ataques de migraña, mientras que la serotonina, que tiene efectos inhibitorios sobre la transmisión del dolor, muestra fluctuaciones durante los episodios. Esta disminución de los niveles de serotonina se asocia con la vasodilatación y la liberación de CGRP, favoreciendo la perpetuación del dolor. Esto explica en parte por qué los fármacos que modulan la serotonina, como los triptanes, sean eficaces en el tratamiento de los ataques de migraña⁸.

3. Manifestaciones clínicas. Fases de la migraña

La cefalea es el término con el que siempre identificamos una crisis de migraña, sin embargo, aunque representa uno de los síntomas más incapacitantes, no es el único. La migraña abarca una amplia esfera de síntomas presentes a lo largo de las siguientes 4 fases:

- ▶ **Fase premonitoria:** Ésta se inicia con una pléyade de síntomas premonitorios que se asocian con la activación del hipotálamo y otras áreas cerebrales, que pueden anteceder al dolor hasta en 48 horas, aunque lo más habitual es que se presenten entre 6 y 10 horas antes. En esta fase se pueden presentar más de 30 síntomas distintos, muy variables y poco específicos como pueden ser la falta de concentración, la foto/sonofobia, cambios de carácter (irritabilidad, tristeza), los bostezos, los cambios de apetito o la rigidez nuca⁹.
- ▶ **Aura:** La crisis de migraña progresa en algunos pacientes a una fase llamada aura, cuyo sustrato fisiopatológico es una depresión cortical propagada, en la que el paciente puede presentar fundamentalmente cambios visuales (refiere visión a través de agua, flashes, líneas en zigzag o el conocido como espectro de fortificación), si bien también puede describir otros tipos como: aura sensorial, del lenguaje o motores; los cuales aparecen de forma gradual y progresiva, persistiendo normalmente, entre 5 a 20 minutos pudiendo llegar a ser más prolongada. Estos síntomas aparecen antes del dolor (93%) o coincidiendo con su aparición (5%)¹⁰.
- ▶ **Fase de Cefalea:** El paciente presenta una cefalea que presenta una serie de características que definen a esta patología: empeoramiento con el ejercicio y el movimiento cefálico, búsqueda de reposo (lo que describimos como mecanosensibilidad y clinofilia), siendo este dolor de una intensidad moderada-alta, acompañado de una serie de síntomas como son una hipersensibilidad a estímulos (foto/sonofobia, o incluso la osmofobia (hipersensibilidad a olores, que si bien no está en los criterios diagnósticos por su baja sensibilidad, es muy específico de migraña); también asocian una sensación nauseosa, e incluso pudiendo presentarse con vómitos en algunos pacientes. El hecho de ser hemicraneal o pulsátil aunque está en los criterios diagnósticos, como veremos a continuación, si no los presenta no descarta en absoluto que no podamos estar ante una migraña.
- ▶ **Fase de recuperación:** Algunos síntomas de la migraña persisten más allá de la resolución del dolor de cabeza. Estos síntomas a los que el paciente denomina “la resaca” de la migraña pueden mantenerse hasta 24 horas tras resolución del mismo e incluyen cambios de humor, fatiga, irritabilidad o dificultad de concentración¹¹.

4. Criterios diagnósticos

Actualmente el diagnóstico de migraña es exclusivamente clínico y se basa en la tercera edición de la clasificación de cefaleas de la Internacional Headache Society¹⁰. Se están estudiando diferentes biomarcadores tanto bioquímicos como de neuroimagen que ayuden a llegar al diagnóstico de una manera más objetiva; si bien todavía no se usan en la práctica clínica habitual, por lo que ahora mismo lo más importante es una correcta anamnesis.

Es importante analizar todos los tipos de dolor que pueda presentar el paciente, pues con frecuencia se presentan también otros tipos de cefaleas, que tienen un tratamiento dife-

rente. A su vez, también es importante realizar una exploración general y neurológica completa para excluir cualquier otro proceso patológico.

De acuerdo con la ICHD-III la migraña se divide en¹²⁻¹⁴:

► **MIGRAÑA SIN AURA:**

- A. Al menos 5 crisis que cumplen los criterios B-D.
- B. Episodios de cefalea de 4-72 horas de duración (no tratados o tratados sin éxito)
- C. Cefalea que presenta al menos 2 de las siguientes 4 características:
 - I. Localización unilateral
 - II. Carácter pulsátil
 - III. Dolor de intensidad moderada o grave
 - VI. Empeora o impide llevar a cabo la actividad física habitual (i.e. andar o subir escaleras)
- D. Al menos uno de los siguientes síntomas durante la cefalea:
 - I. Náuseas y/o vómitos
 - II. Foto y fonofobia
- E. No atribuible a otros diagnósticos de la ICHD-III.

► **MIGRAÑA CON AURA:**

- A. Al menos 5 crisis que cumplen los criterios B-D.
- B. Uno o más de los siguientes síntomas de aura completamente reversibles:
 - I. Visual
 - II. Sensitivo
 - III. Del habla o lenguaje
 - IV. Motor
- C. Al menos tres de las siguientes seis características:
 - I. Propagación gradual de al menos uno de los síntomas de aura durante > o igual a 5 min
 - II. Se suceden dos o más síntomas de aura
 - III. Cada síntoma de aura tiene una duración de 5-60 min
 - I. Al menos uno de los síntomas es unilateral
 - IV. Al menos uno de los síntomas de aura es positivo
 - V. El aura está acompañada de o le sucede en los siguientes 60 minutos una cefalea
- D. No atribuible a otros diagnósticos de la ICHD-III.

A su vez la migraña según su frecuencia se divide en: migraña episódica (de baja frecuencia: menos de 8 días al mes o de alta frecuencia: entre 9-14 días de dolor) y migraña crónica (cuando el paciente tiene 15 días o más días de dolor al mes). Los pacientes que

sufren de migraña crónica, no todos los días de dolor cumplen criterios estrictos de migraña. En su lugar, el cuadro clínico se caracteriza por una cefalea de base persistente, con exacerbaciones de dolor más intenso que cumplen criterios de migraña en al menos 8 días al mes. Esta cronificación del dolor, produce un aumento de la sensibilización central, lo que conlleva una peor respuesta a los tratamientos pautados. Por ello, es tan importante, evitar que la cronificación de nuestros pacientes.

5. Factores desencadenantes

Los factores desencadenantes son circunstancias que pueden propiciar un episodio de migraña en un paciente con predisposición. Sin embargo, es importante 4 puntos fundamentales: 1) Estos desencadenantes no son la causa de la migraña, sino que son aquellos factores capaces de favorecer una crisis 2) No todos los pacientes tienen los mismos desencadenantes ni incluso para un mismo individuo siempre el mismo factor le produce una crisis (ésta depende de la carga alostática en dicho momento; es decir, el umbral necesario para que se produzca una crisis) 3) Una crisis de migraña puede desarrollarse sin ningún factor evidente, por lo que hay que instar al paciente a intentar reconocerlos para ayudar a prevenir y manejar mejor los episodios pero sin que llegue a obsesionarse con ellos.

Entre los principales factores desencadenantes de la migraña se incluyen¹²⁻¹⁵:

- ▶ Factores hormonales: Existe una clara relación entre la fluctuación de los niveles de estrógenos y la aparición de crisis de migraña (un ejemplo es la migraña que se relaciona con la menstruación donde las crisis de dolor suelen ser más resistente).
- ▶ Factores dietéticos: No existe justificación para la eliminación indiscriminada de grupos alimentarios, dado que no existen alimentos contraindicados para el paciente con migraña, ya que solo a un 20% de los pacientes un alimento le puede provocar una crisis. Si bien si el paciente identifica claramente una relación causal, podemos reducir su consumo y analizar si existen cambios. Algunos de los alimentos más clásicamente relacionados, pueden ser el chocolate, el queso manchego o los cítricos. Otras dos consideraciones importantes son: el consumo de alcohol y el ayuno o la falta de horarios regulares, ya que ambos han sido considerados como precipitantes,
- ▶ Factores ambientales: La exposición a luces intensas, ruidos u olores fuertes, cambios atmosféricos o altitud elevada también son hechos a tener en cuenta.
- ▶ El estrés, periodo post-estrés o la ansiedad
- ▶ Cambios en el ritmo del sueño (tanto por exceso como por defecto)
- ▶ Cafeína: la toma excesiva de bebidas con cafeína o estimulantes, así como la abstinencia. En caso de un consumo elevado, se recomienda una reducción progresiva.
- ▶ Otros: Traumatismo repetido, deshidratación, falta de ejercicio o fatiga.

6. Bibliografía

1. Martínez E, Moreno R, López-Mesonero L, Vidriales I, Ruiz M, Guerrero AL, Tellería JJ. Familial Hemiplegic Migraine with Severe Attacks: A New Report with ATP1A2 Mutation. *Case Rep Neurol Med*. 2016;2016:3464285.
2. Toledano Delgado R, García-Morales I, Parejo-Carbonell B, Jiménez-Huete A, Herrera-Ramirez D, et al. Effectiveness and safety of peramppanel monotherapy for focal and generalized tonic-clonic seizures: Experience from a national multicenter registry. *Epilepsia*. 2020 Jun;61(6):1109-1119.
3. Stovner LJ, Hagen K, Linde M, Steiner TJ. The global prevalence of headache: an update, with analysis of the influences of methodological factors on prevalence estimates. *J Headache Pain*. 2022 Apr. 12;23(1):34.
4. Buse DC, Armand CE, Charleston L 4th, Reed ML, Fanning KM, Adams AM, Lipton RB. Barriers to care in episodic and chronic migraine: Results from the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes Study. *Headache*. 2021 Apr;61(4):628-641. Borsook, D., et al. (2012).
5. «Migraine: Understanding the neurobiology of pain.» *Journal of Neurophysiology*, 108(7), 1802-1809.
6. Goadsby, P. J., et al. (2009). «The trigeminovascular system and migraine: The pathophysiologic basis of migraine.» *Neurology*, 72(6), 711-718.
7. Hargreaves, R., et al. (2009). «The role of CGRP in migraine.» *Neurotherapeutics*, 6(3), 416-423.
8. Huang, F., et al. (2010). «Serotonin and migraine.» *Journal of Clinical Neuroscience*, 17(3), 366-372.
9. Gago-Veiga AB, Vivancos J, Sobrado M. The premonitory phase: a crucial stage in migraine. *Neurol (Engl Ed)* 2021;36(4):298–304.
10. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018; 38: 1-211.
11. Charles A. The evolution of a migraine attack -a review of recent evidence. *Headache*. 2013; 53: 413-19
12. Maasumi K, Tepper SJ, Kriegler JS. Menstrual migraine and treatment options: Review. *Headache* 2017; 57: 194-208
13. Marmura MJ. Triggers, protectors, and predictors in episodic migraine. *Curr Pain Headache Rep*. 2018;22(12):81. 20.
14. Burstein R, Nosedá R, Borsook D. Migraine: multiple processes, complex pathophysiology. *J Neurosci*. 2015;35(17):6619-29
15. Manual en práctica clínica en cefaleas. Recomendaciones Diagnóstico-Terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2020. Editorial Luzán. ISBN: 978-84-18420-19-1

CAP. 2

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA MIGRAÑA

A pesar de que actualmente la migraña es una enfermedad crónica que no dispone de un tratamiento curativo, eso no significa que no podamos tratarla y mejorar de forma considerable la calidad de vida de nuestros pacientes.

Hoy en día, el manejo terapéutico se basa en tres ejes fundamentales: tratamiento no farmacológico, tratamiento agudo o sintomático y tratamiento preventivo.

1. Tratamiento no farmacológico

Es fundamental que todo paciente con migraña sea aconsejado para seguir una serie de rutinas que puedan ayudar a mejorar el control de su enfermedad. Se recomienda mantener unos horarios regulares (comidas, sueño...), seguir una dieta equilibrada intentando evitar el sobrepeso (no siendo necesario ninguna dieta específica por el mero hecho de padecer migraña), evitar el ayuno, asegurar una correcta hidratación, hacer deporte de forma regular y reducir, en la medida de lo posible, el estrés laboral (*ver también capítulo 1: factores desencadenantes*). Vigilar las diferentes comorbilidades que pueden favorecer la cronificación también es fundamental, tales como: alteraciones del estado anímico (especialmente depresión y/o ansiedad), alteraciones del sueño (como el insomnio, apnea del sueño o síndrome de piernas inquietas) o la obesidad¹.

2. Tratamiento agudo de la crisis migrañosa

Aquel que se emplea durante la crisis de migraña con el objetivo de aliviar el dolor. No obstante, su uso excesivo, puede derivar en una entidad denominada "cefalea por uso excesivo de analgésicos", la cual puede llegar a generar una cefalea más resistente al tratamiento. El tratamiento agudo debe adaptarse a las características del paciente y de sus crisis, utilizando la vía de administración más adecuada para cada caso.

Existen dos puntos clave en el tratamiento agudo:

1. El tratamiento debe ser **estratificado**, no escalonado. Esta estrategia implica seleccionar directamente el tratamiento más eficaz en función de la intensidad del dolor. En pacientes que presentan una crisis moderada-alta, se recomienda iniciar directamente con un triptán, sin necesidad de tener que comenzar con fármacos menos eficaces para este tipo de crisis.

2. El **tratamiento precoz** debe ser una prioridad, ya que se ha demostrado que dar el fármaco en la primera hora tras el inicio del dolor, antes de que se produzca la llamada sensibilización central —un proceso que involucra la activación del núcleo trigeminal y cuya manifestación clínica más evidente es la alodinia cutánea (que suele aparecer entre los 20 y 120 minutos posteriores al inicio de la cefalea)—permite interrumpir el ciclo del dolor y evita su perpetuación². Por ello, en la educación sanitaria del paciente con migraña, siempre se insiste en que la toma del tratamiento ha de ser lo más pronto posible y con un fármaco de alta eficacia, en el caso de que presente una crisis intensa. Prolongar el periodo de dolor no solo incapacita al paciente, sino que también provoca que las terapias sean menos efectivas, si se demora su toma.

Los tratamientos más habitualmente utilizados son:

2.1 Tratamientos agudos no específicos

Los más utilizados son los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como: ibuprofeno, naproxeno sódico, dexketoprofeno o diclofenaco³. Aunque estos fármacos puedan controlar por sí solos las crisis y auras migrañosas, se debe priorizar su uso en crisis leves-moderadas.

La utilidad del paracetamol se restringe casi exclusivamente en población infantil o mujeres embarazadas⁴.

Los medicamentos adyuvantes, principalmente los antieméticos antagonistas de los receptores D2 de la dopamina (como la domperidona y la metoclopramida), son esenciales en pacientes que presentan náuseas o vómitos. Además de su acción antiemética, poseen un efecto sinérgico en el control del dolor. Es importante instruir a los pacientes sobre posibles efectos secundarios asociados como son los síntomas extrapiramidales o la hipotensión ortostática⁵.

Es altamente recomendable evitar los opioides y las combinaciones de analgésicos con barbitúricos, codeína, tramadol y/o cafeína, dado que se asocian a una cronificación de la cefalea y a un riesgo mayor de cefalea por uso excesivo de medicación. En cuanto al metamizol, aunque su uso está ampliamente extendido en nuestro país, no cuenta con estudios sólidos que avalen su eficacia en este contexto.

2.2. Tratamientos agudos específicos

- ▶ **TRIPTANES** (almotriptán, eletriptán, frovatriptán, naratriptán, rizatriptán, sumatriptán, zolmitriptán) (Figura 1): son agonistas serotoninérgicos indicados como tratamiento específico en las crisis migrañosas de intensidad moderada-grave. Aunque están contraindicados en pacientes con hipertensión no controlada, enfermedad coronaria y cerebrovascular y enfermedad vascular periférica, han demostrado ser seguros en pacientes sin patología vascular⁶.

Entre los efectos secundarios más frecuentes se encuentran las palpitaciones, la sensación de opresión torácica y la dificultad de concentración⁷; otros también posibles son las náuseas, el mareo o la somnolencia. Es importante destacar que la

MANEJO DEL PACIENTE CON MIGRAÑA

no respuesta a un triptán, no necesariamente implica que otro triptan diferente no vaya a funcionar. Además, siempre debemos corroborar que el paciente está haciendo una toma precoz y con la forma farmacéutica adecuada. En caso de vómitos, se recomienda el uso de formulaciones intranasales (zolmitriptán) o subcutáneas (sumatriptán) antes de considerarlos ineficaces a los triptanes.

Si bien ciertos triptantes presentan un inicio de acción más rápido (eleptriptán, riza-triptán o las formulaciones no orales) y otros poseen una vida media más prolongada (como eleptriptán, naratriptán o frovatriptán), en la práctica clínica la elección del triptán más eficaz para cada paciente no siempre se correlaciona con estas características farmacocinéticas⁸.

Es posible combinar triptanes consiguiendo un efecto sinérgico tanto con AINEs – la combinación de sumatriptán/naproxeno es la más estudiada: 10.1212/01.wnl.0000316800.22949.20 – como con antieméticos. Según las recomendaciones actuales europeas, para considerar que un paciente es respondedor debemos conseguir una mejoría absoluta o al menos muy significativa del dolor en las primeras dos horas, un alivio mantenido al menos de 24 horas y una buena tolerancia.

TABLA 1

Dosis y características de triptanes actualmente comercializados en España.

Incluye vías, dosis mínimas-maximas y consideraciones clínicas.

(SNG: Sonda Nasogástrica; BD: Biodisponibilidad; EAs: Efectos Adversos; SNC: Sistema Nervioso Central).

FÁRMACO	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	DOSIS INICIAL RECOMENDADA DOSIS MÁXIMA en 24h	COMENTARIOS
Almotriptán	Oral (comp. recubierto)	50 - 100 mg/d 200 mg	- SNG: Sí - Inicio acción: 1-2h - Buena BD oral (70%) - Baja incidencia de EAs a nivel de SNC y torácicos
Eleptriptán	Oral (comp. recubierto)	20 - 40 mg/d - 80 mg	- SNG: Sí - Inicio acción: 1-2h - BD oral (50%) - Mejor absorción junto a comidas ricas en grasas
Frovatriptán	Oral (comp. recubierto)	2,5 mg/d - 5 mg	- SNG: Sí - Inicio acción: 2-4h - Larga semivida de eliminación (26h)
Naratriptán	Oral (comp. recubierto)	2,5 mg/d - 5 mg	- SNG: Sí - Inicio acción: 2-4h - Semivida de eliminación: 6h
Rizatriptán	Oral (comprimido, liofilizado, comp. bucodispersable)	5 - 10 mg/d - 20 mg	- SNG: Sí - Inicio acción: 1-2h - Utilizar dosis reducida en pacientes que toman propranolol.

FÁRMACO	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	DOSIS INICIAL RECOMENDADA DOSIS MÁXIMA en 24h	COMENTARIOS
Sumatriptán	Oral (comp. recubierto)	50 - 100 mg/d 200 mg	- SNG: Sí - Inicio acción: 1-2h
	Subcutáneo (SC) (jeringa precarg.)	6 mg/d - 12 mg	- Inicio acción: 10-15 min - Más EAs que por vía oral, pero más efectivo. - Se puede repetir la dosis una hora después.
	Intranasal	10 mg/d - 40 mg	- Se puede repetir la dosis dos horas después
Zolmitriptán	Oral (comp. recubierto, bucodispersable)	2,5-5 mg/d - 10 mg	- SNG: Sí - Inicio acción: 1-2h
	Intranasal	2,5-5 mg/d - 10 mg	- Inicio acción: 15 min - Menor alteración del gusto que sumatriptán nasal. - Menor incidencia de eventos cardiovasculares graves.

► **DITANES.** Lasmiditán es el primer fármaco de su clase. Actúa como agonista del receptor de serotonina 5-HT_{1F}, por lo que, a diferencia de los triptanes, no genera vasoconstricción, lo que le convierte en una alternativa segura para pacientes con contraindicaciones vasculares. Las dosis terapéuticas empleadas oscilan entre 50-200 mg. Es relevante destacar el mareo y la somnolencia como un efecto adverso significativo dado su potencial impacto y advertir a todos los pacientes, de que, independientemente de la presencia subjetiva de síntomas, eviten la conducción al menos en las 8 horas posteriores a su toma. Según los criterios actuales de financiación en nuestro país, su uso está restringido a pacientes que hayan fallado a los triptanes o con contraindicación a los mismos por enfermedad vascular⁹.

► **GEPANTES.** Estas pequeñas moléculas son antagonistas que se unen con gran afinidad al receptor del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), bloqueando su acción, y tienen un excelente perfil de tolerabilidad¹⁰.

Actualmente, cuentan con la autorización de comercialización en nuestro país: atogepant y rimegepant. De estos, solo rimegepant presenta indicación autorizada tanto para tratamiento agudo como preventivo (atogepant solo en tratamiento preventivo). En agudo, el uso de rimegepant se restringe también a fallo a triptanes o contraindicación.

Una de las principales ventajas que presentan los gepantes es que, al tener un efecto preventivo, no presentan riesgo de abuso y han demostrado (aún en toma exclusivamente como tratamiento agudo) que pueden reducir la frecuencia de días de dolor¹¹. Generalmente, son capaces de alcanzar un alivio del dolor dentro de las dos horas siguientes a su administración¹², manteniendo su eficacia a lo largo del tiempo en un gran porcentaje de pacientes.

En el siguiente apartado, dedicado al tratamiento preventivo, abordaremos con mayor detalle las características y el papel terapéutico de este grupo farmacológico.

3. Tratamiento preventivo de la migraña

El tratamiento preventivo tiene como objetivo **reducir la frecuencia y la intensidad de las crisis cuando éstas son recurrentes**. La selección del mejor preventivo debe basarse en un enfoque integral, considerando tanto las comorbilidades como el perfil de efectos adversos. Esto permite optimizar el beneficio terapéutico mediante un efecto dual (por ejemplo, la amitriptilina puede ser la opción más idónea en pacientes con depresión y migraña), pero también debemos intentar minimizar posibles riesgos (el topiramato no sería la elección ideal en pacientes que requieren un alto rendimiento cognitivo debido a sus efectos sobre la memoria y la disnomia).

Para una adecuada comprensión y adherencia, es fundamental transmitir 3 ideas clave:

- 1) **Duración del tratamiento:** El paciente debe entender que **no es un fármaco de por vida**, sino que se administrará durante un tiempo determinado y posteriormente se irá reevaluando su necesidad.
- 2) **Generación de expectativas realistas:** Dado que estos tratamientos no son curativos, es esencial explicar que una reducción del 50% en la frecuencia de días de dolor puede considerarse un éxito terapéutico, evitando percepciones erróneas de fracaso.
- 3) **Calendario de dolor:** Registro de los días de dolor (con indicar cuántos días en total y cuántos de estos son intensos suele ser suficiente o si son muy recurrentes, marcar los “días cristalinos”) debido a que el sesgo de recuerdo puede luego llevarnos a tomar una decisión terapéutica inadecuada.

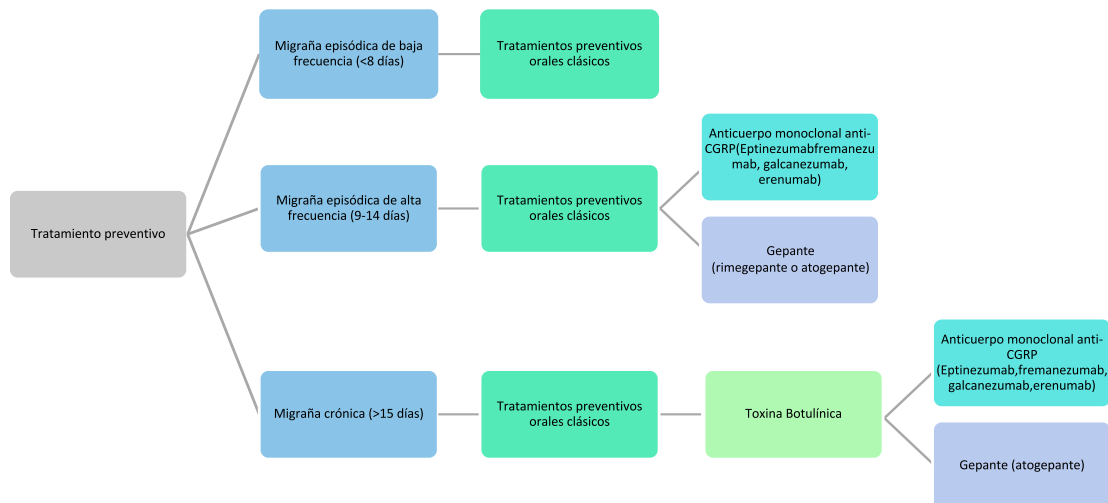
En los últimos años, los avances terapéuticos han demostrado que, en muchos casos, no es necesario realizar una deshabituación previa de analgésicos. Esto se debe a que, gracias al efecto preventivo del fármaco, el propio paciente ya reduce su consumo (poniendo en evidencia, que había un uso excesivo de analgésicos, pero no necesariamente una cefalea secundaria como tal). Realmente la cefalea por uso excesivo de medicación es muy infrecuente y lo que ocurre frecuentemente es un uso excesivo en un paciente con migraña crónica.

3.1 Algoritmo para la selección del tratamiento preventivo

En la **Figura 1**, se presenta un algoritmo actualizado para la selección del tratamiento preventivo, teniendo en cuenta los criterios actuales de financiación en nuestro país. No obstante, se prevé que la creciente evidencia científica sobre las nuevas terapias podría posicionarlas en primera línea terapéutica, como ya ha ocurrido en otros países.

FIGURA 1

Algoritmo de uso del tratamiento preventivo en migraña
(bajo los criterios de financiación actuales, marzo 2025)



Respecto al tratamiento preventivo, este podría dividirse en:

3.2 Tratamientos preventivos orales clásicos

Son la primera línea en el abordaje preventivo de los pacientes con migraña. Son fármacos no diseñados específicamente para el paciente con migraña, pero de los que ya disponemos una amplia experiencia de uso. Si bien son fármacos eficaces, en general su principal inconveniente son sus efectos secundarios. Por ello, siempre es importante hacer una titulación lenta. Como se ha mencionado anteriormente, es importante individualizar porque muchas veces el efecto dual para la comorbilidad es un plus en este tipo de tratamientos. Una vez alcanzada la dosis eficaz y bien tolerada, el tratamiento se deberá mantener al menos 6 meses, aunque generalmente se requerirá prolongarlo un tiempo superior si el paciente presenta otras patologías o es un paciente cronificado de larga evolución.

- ▶ **β-BLOQUEANTES.** No todos son eficaces en el tratamiento de la migraña. El propranolol es el que cuenta con mayor respaldo científico, siendo efectivo habitualmente a dosis de 60–80 mg diario.
- ▶ **FLUNARIZINA.** Se trata de un fármaco con buen perfil de tolerancia, aunque es importante advertir al paciente sobre dos posibles efectos secundarios: el incremento de peso por aumento de apetito, por lo que es fundamental ofrecer pautas e información para un adecuado control dietético; y, en segundo lugar, puede empeorar el ánimo, aunque habitualmente solo en aquellos pacientes con tendencia depresiva.
- ▶ **OTROS ANTIHIPERTENSIVOS.** Dos antihipertensivos también utilizados como preventivos de la migraña son lisinopril y, sobre todo, en España, candesartán¹³. En general, son muy bien tolerados, siendo su principal efecto secundario la hipotensión. Se pautan especialmente cuando los β-bloqueantes están contraindicados.

- ▶ **ANTIÉPILEPTICOS.** Topiramato es un fármaco francamente efectivo en migraña, si bien su perfil de efectos secundarios, que ocurren en un alto porcentaje de pacientes, hace que no sea un fármaco con una alta adherencia. Además, su uso está contraindicado en el embarazo. La zonisamida también ha demostrado ser eficaz, pero con un menor respaldo científico; sin embargo, el perfil de efectos secundarios, aunque es similar al topiramato, suele presentarse con menor intensidad. Por otro lado, el ácido valproico, puede ser una alternativa, salvo en mujeres en edad fértil. Otro antiépiléptico con efecto específicamente para el aura (cuando este es frecuente o incapacitante para el paciente) es lamotrigina.
- ▶ **ANTIDEPRESIVOS.** De entre los múltiples antidepresivos, únicamente dos tienen efecto preventivo en la migraña. Por un lado, amitriptilina, antidepresivo tricíclico con amplia experiencia de uso y extensa solidez científica, pero con efectos secundarios a tener en cuenta, como la sequedad de boca o afectación cognitiva; y, por otro, venlafaxina o desvenlafaxina, inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), con mejor perfil de tolerabilidad. La posibilidad, aunque muy rara, de síndrome serotoninérgico por la toma conjunta de triptanes con IRSN no debe hacernos cambiar la actitud terapéutica, aunque se recomienda vigilancia.

3.3. Toxina botulínica

Tiene su utilidad como tratamiento preventivo en la migraña crónica¹⁴. El tratamiento se basa en el protocolo PREEMPT (que consiste en la infiltración de 31 puntos (pudiendo incrementarse a 39) y un total de 155-195 UI¹⁵. Los puntos se reparten entre la frente, los temporales, a nivel occipital, cuello y trapecios. Se administran habitualmente 5 UI de toxina botulínica en un volumen de 0,1 ml por punto de inyección (aunque la dilución puede variar), utilizando agujas subcutáneas de 30 G. La técnica es muy sencilla, se hace en la propia consulta y en pocos minutos. La respuesta clínica no es inmediata, pudiendo tardar en evidenciarse unas 2-3 semanas. No es inhabitual que el paciente experimente un empeoramiento transitorio los primeros días; posteriormente el efecto alcanza su máxima intensidad y va decreciendo conforme pasan los 3 meses, que suele ser el intervalo posológico habitual.

Con el transcurso de los ciclos, es posible que se puedan ir espaciando las infiltraciones, especialmente a partir del primer año de tratamiento. No obstante, hay pacientes que presentan el denominado "efecto fin de dosis"¹⁶, con una reducción de la eficacia antes de completar estos 3 meses. Las reacciones adversas son mínimas, siendo la más habitual una pequeña asimetría transitoria de las cejas, fácilmente corregible con las siguientes infiltraciones. Asimismo, apenas existen contraindicaciones para su uso, salvo en patologías de la unión neuromuscular tipo miastenia gravis. Debemos realizar dos ciclos de tratamiento antes de considerar ineficaz esta terapia y pasar al siguiente escalón.

3.4 Antagonistas del CGRP: Anticuerpos monoclonales y gepantes

El CGRP juega un papel fundamental en la fisiopatología de la migraña, siendo el principal neuropéptido implicado en la activación del sistema trigéminovascular, el cual es el mayor responsable de generar el dolor durante el ataque de migraña. Es un péptido con alto efecto vasodilatador y facilitador de la nocicepción. El hallazgo de este biomarcador ha permitido el desarrollo de diversas líneas terapéuticas dirigidas a su inhibición, siendo un avance significativo a nivel del tratamiento de la migraña (Tabla 2).

TABLA 2.

Resumen de posología, dosis y efectos adversos de los fármacos antagonistas del CGRP

FÁRMACO	VÍA ADMIN.	PAUTA POSOLÓGICA	EAS FRECUENTES	OTROS ASPECTOS
Anticuerpos monoclonales anti-CGRP				
Erenumab	SC	140 mg c/4s	Estreñimiento Prurito Espasmos musculares	· Hasta 7 días a temperatura ambiente es posible su aprovechamiento
Fremanezumab	SC	225 mg c/4s o 675 mg c/3m	Eritema/prurito	
Galcanezumab	SC	240 mg seguido de 120 mg c/mes a partir del mes 2.	Estreñimiento Vértigo Prurito/erupción	
Eptinezumab	IV	100 mg c/12s	Nasofaringitis Fatiga	· Diluir en bolsa de 100ml SF 0,9%. · Perfundir en 30 min.
Antagonistas de moléculas pequeñas (Gepantes)				
Atogepant	Oral	60 mg/día (reducción a 10 mg/día si concomitancia con inhibidores potentes CYP3A4 y/o OATP)	Disminución apetito Náuseas Estreñimiento Fatiga/Somnolencia	· Comprimido · Con o sin alimentos · CYP3A4 ppal. vía metabólica · Sustrato de P-gp y OATP (transportadores)
Rimegepant	Oral	Tto agudo: 75 mg/24h Tto preventivo: 75 mg/48h o c/24h	Náuseas Fatiga/Somnolencia	· Liofilizado · Con o sin alimentos · CYP3A4 ppal. vía metabólica; en menor medida CYP2C9.

► ANTICUERPOS MONOCLONALES ANTI-CGRP

Los anticuerpos monoclonales anti-CGRP han supuesto uno de los cambios más significativos en el arsenal terapéutico de la migraña^{17,18}.

Existen dos vías de administración principales: subcutánea e intravenosa (únicamente eptinezumab). Actualmente, se disponen de cuatro anticuerpos monoclonales aprobados: uno totalmente humano (erenumab) y tres humanizados (fremanezumab, galcanezumab, eptinezumab). Según su mecanismo de acción, se pueden dividir en dos grupos: anticuer-

pos dirigidos contra el receptor del CGRP (erenumab) y dirigidos contra el ligando, es decir, el propio CGRP (galcanezumab, fremanezumab y eptinezumab).

La frecuencia de administración puede variar: trimestral en el caso de eptinezumab o cada 4 semanas en el caso de erenumab y galcanezumab. Fremanezumab, por su parte, puede administrarse tanto cada 4 semanas como trimestralmente.

Los anticuerpos monoclonales anti-CGRP tienen un perfil de seguridad favorable, con pocos efectos adversos. La mayoría de los pacientes los toleran bien, mejorando la adherencia al tratamiento. Igualmente, son necesarios más datos sobre la seguridad a largo plazo de esta clase de medicamentos. El efecto secundario más prevalente es el estreñimiento, siendo erenumab el anticuerpo con mayor incidencia. Otros posibles efectos adversos frecuentes se detallan en la Tabla 2.

Únicamente dos situaciones principales contraindican su uso: por un lado, la patología vascular isquémica, debido a la implicación del CGRP en la regulación vascular, y el embarazo, especialmente a partir de la semana 20, en donde el riesgo es más significativo. Aunque, anteriormente, se consideraba la edad avanzada como una limitación, estudios recientes indican que este no es un factor determinante, sino más bien las comorbilidades asociadas a esta¹⁹.

La interrupción del tratamiento se asocia con una alta tasa de recaídas, lo que ha llevado a ampliar la duración recomendada a 12-18 meses. En caso de reintroducción, la mayoría de los pacientes vuelven a responder al tratamiento; sin embargo, es frecuente que se requiera un período de entre 1 y 3 meses para recuperar la eficacia terapéutica alcanzada previamente²⁰.

El estudio **EUREKA**, el mayor estudio en vida real, con 5.818 pacientes, mostró una tasa de respuesta del 56,5%, con reducción de días de migraña y menor impacto en la discapacidad (MIDAS). Se sugiere que un inicio temprano del tratamiento podría mejorar la respuesta y optimizar los protocolos terapéuticos en el futuro²⁰.

Los anticuerpos monoclonales anti-CGRP han demostrado una buena persistencia y eficacia en el tratamiento de la migraña crónica, especialmente cuando se utilizan como primer tratamiento. Aunque la eficacia disminuye en líneas de tratamientos subsecuentes, algunos pacientes pueden beneficiarse de un cambio por otro anti-CGRP Gepantes²⁰:

Estos antagonistas orales de moléculas pequeñas, al igual que el erenumab, basan su mecanismo de acción en la inhibición competitiva del receptor del CGRP, impidiendo la acción vasodilatadora y nociceptiva de este péptido. Atogepant y rimegepant están indicados como tratamiento preventivo en pacientes que presenten al menos cuatro crisis de migraña al mes. Atogepant está indicado para la migraña crónica y la migraña episódica de alta frecuencia (MEAF) y rimegepant, solo para esta última. En el contexto del sistema sanitario español, la financiación del tratamiento está restringida a pacientes con ocho o más días de migraña/mes y tres o más fracasos de tratamientos previos utilizados a dosis suficientes durante al menos tres meses.

Una ventaja diferencia, con respecto a los anticuerpos monoclonales, es si la paciente presenta un deseo de embarazo cercano, estos fármacos serían más adecuados, debido al hecho que el anticuerpo debe suspenderse al menos 5.5 meses antes y en el caso de los gepantes, es suficiente con unos pocos días.

En términos de tolerabilidad, los gepantes presentan un perfil de seguridad generalmente favorable. Sin embargo, se han reportado diversos efectos adversos que deben ser considerados y vigilados durante el seguimiento ambulatorio de los pacientes. Entre los más frecuentes destacan las alteraciones gastrointestinales, destacando las náuseas asociadas a rimegepant y el estreñimiento con atogepant. Asimismo, a nivel cutáneo, se han descrito erupciones y prurito, especialmente con rimegepant²¹.

Otro aspecto a destacar es que tanto atogepant, como rimegepant no requieren ajuste posológico en poblaciones especiales (edad avanzada, insuficiencia renal o hepática). Sin embargo, al metabolizarse principalmente vía CYP3A4, es fundamental tener en cuenta posibles interacciones farmacológicas. En el caso de atogepant, se recomienda reducir la pauta a 10 mg/día en presencia de inhibidores potentes de esta enzima. Rimegepant no cuenta con dosis definidas de ajuste, pero se deben tener en cuenta estas posibles interacciones²².

4. Bibliografía

1. Manual en práctica clínica en cefaleas. Recomendaciones Diagnóstico-Terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2020. Editorial Luzán. ISBN: 978-84-18420-19-1
2. Burstein R, Jakubowski M. Analgesic triptan action in an animal model of intracranial pain: a race against the development of central sensitisation. *Ann Neurol* 2004; 55: 27-36
3. Law S, Derry S, Moore RA. Naproxen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(10):CD009455
4. Derry S MRA. Paracetamol (acetaminophen) with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(4):CD008040.
5. Marmura MJ. Use of dopamine antagonists in treatment of migraine. *Curr Treat Options Neurol.* 2012;14(1):27-35.
6. Petersen CL, Hougaard A, Gaist D, Hallas J. Risk of stroke and myocardial infarction among initiators of triptans. *JAMA Neurol [Internet].* 2024;81(3):248–54.
7. Rueda Vega M, Martínez-Fernández A, Quintas S, Díaz de Terán J, Latorre González G, Trabajos García O, et al. "the triptan's hangover": A multicentric cross-sectional observational study of the adverse events of triptans in patients with migraine: A multicentric cross-sectional observational study of the adverse events of triptans in patients with migraine. *Clin Neuropharmacol [Internet].* 2022;45(2):21–6
8. Puledra F, Sacco S, Diener H-C et al. International Headache Society global practice recommendations for the acute pharmacological treatment of migraine. *Cephalalgia* 2024; 44(8).
9. Kuca B, Silberstein SD, Wietecha L, Berg PH, Dozier G, Lipton RB. Lasmiditan is an effective acute treatment for migraine: A phase 3 randomized study. *Neurology.* 2018;91(24):E2222-32.

10. Rissardo JP, Caprara ALF. Gepants for Acute and Preventive Migraine Treatment: A Narrative Review. *Brain Sci.* 2022;12(12):1612
11. Fullerton T, Pixton G. Long-term use of rimegepant 75 mg for the acute treatment of migraine is associated with a reduction in the utilization of select analgesics and antiemetics. *J Pain Res* 2024;17:1751–60.
12. Iannone LF, Vaghi G, Sebastianelli G, et al. Effectiveness and tolerability of rimegepant in the acute treatment of migraine: a real-world, prospective, multicentric study (GAINER study). *J Headache Pain.* 2025;26(1):4.
13. García-Azorín D, Martínez-Badillo C, Camiña Muñiz J, Gago-Veiga AB, Morollón Sánchez N, González-Quintanilla V, et al. CandeSpartan Study: Candesartan Spanish Response-prediction and Tolerability study in migraine. *Cephalalgia* 2024;44(4):3331024241248833.
14. Gago-Veiga AB, Santos-Lasaosa S, Cuadrado ML, Guerrero Ál, Irimia P, Láinez JM, et al. Evidence and experience with onabotulinumtoxinA in chronic migraine: Recommendations for daily clinical practice. *Neurol* 2019;34(6):408–17.
15. Blumenfeld A, Silberstein SD, Dodick DW, Aurora SK, Turkel CC, Binder WJ. Method of injection of onabotulinumtoxinA for chronic migraine: a safe, well-tolerated, and effective treatment paradigm based on the PREEMPT clinical program: October 2010. *Headache.* 2010;50(9):1406-18.
16. Quintas S, García-Azorín D, Heredia P, Talavera B, Gago-Veiga AB, Guerrero Ál. Wearing off response to OnabotulinumtoxinA in chronic migraine: Analysis in a series of 193 patients. *Pain Med* 2019;20(9):1815–21.
17. Serra López-Matencio JM, Gago-Veiga AB, Gómez M, Alañón Plaza E, Mejía GP, González-Gay MÁ, et al. Treatment of migraine with monoclonal antibodies. *Expert Opin Biol Ther* 2022;22(6):707–16.
18. Santos-Lasaosa S, Belvís R, Cuadrado ML, Díaz-Insa S, Gago-Veiga A, Guerrero-Peral AL, et al. Calcitonin gene-related peptide in migraine: from pathophysiology to treatment. *Neurol (Engl Ed)* 2022;37(5):390–402.
19. Gonzalez-Martinez A, Sanz-García A, García-Azorín D, Rodríguez-Vico J, Jaimes A, Gómez García A, et al. Effectiveness, tolerability, and response predictors of preventive anti-CGRP mAbs for migraine in patients over 65 years old: a multicenter real-world case-control study. *Pain Med* 2024;25(3):194–202.
19. Romero Del Rincón C, Gonzalez-Martinez A, Quintas S, García-Azorín D, Fernández Lázaro I, Guerrero-Peral AL, et al. RE-START: Exploring the effectiveness of anti-calcitonin gene-related peptide resumption after discontinuation in migraine. *Eur J Neurol* 2024;31(4):e16203.
20. Liang Q, Liao X, Wu H, Huang Y, Liang T, Li H. Real-world study of adverse events associated with gepant use in migraine treatment based on the VigiAccess and U.S. Food and Drug Administration's adverse event reporting system databases. *Front Pharmacol.* 2024;15:1431562.
21. Ailani J, Lipton RB, Goadsby PJ, et al. Atogepant for the Preventive Treatment of Migraine. *N Engl J Med.* 2021;385(8):695-706.

CAP. 3

ATENCIÓN FARMACÉUTICA DE LA MIGRAÑA EN CONSULTA

La migraña es una enfermedad neurológica altamente prevalente, que afecta significativamente la calidad de vida de los pacientes. Se estima que entre el 12% y el 15% de la población general sufre de migraña, y dentro de este grupo, un subgrupo importante padece migraña refractaria, definida como aquella que no responde adecuadamente a múltiples tratamientos preventivos y/o abortivos, impactando gravemente el funcionamiento diario del individuo¹.

1. Rol del farmacéutico hospitalario en el manejo de la migraña

El farmacéutico Hospitalario, en su rol asistencial, se encuentra en una posición estratégica para intervenir en el manejo de estos pacientes, esto es debido a que, siendo Farmacia Servicio Central, es el lugar idóneo para crear un puente de comunicación entre todos los Servicios implicados en el proceso (Neurología, Enfermería, psiquiatría, etc.). El hecho de la necesidad de múltiples visitas periódicas del paciente al Servicio de Farmacia para la recogida de medicación posibilita la creación de un vínculo farmacéutico paciente, lo cual genera un entorno idóneo para que el farmacéutico ponga en práctica sus conocimientos en la patología en particular y sus habilidades en la atención farmacéutica en aras de proporcionar al paciente los mejores cuidados².

La intervención de farmacéutico se centra en la optimización del tratamiento farmacológico, la educación del paciente y la monitorización de la eficacia y seguridad de las terapias³.

La atención farmacéutica centrada en el paciente con migraña refractaria puede mejorar, por tanto, el cumplimiento terapéutico, reducir el uso inadecuado de medicamentos, prevenir efectos adversos y facilitar (o evitar en muchos casos) la derivación oportuna al neurólogo cuando sea necesario³.

2. Migraña refractaria; definición y características

Según la Federación Europea de Cefaleas, la migraña refractaria se caracteriza por la persistencia de crisis a pesar del uso de al menos tres tratamientos preventivos de diferentes clases durante un periodo mínimo de tres meses. Este fenómeno puede estar asociado con factores como la comorbilidad psiquiátrica, el abuso de medicamentos y la presencia de cefalea por sobreuso de analgésicos. Las principales características de la migraña refractaria son⁴:

- ▶ Frecuencia elevada de crisis (≥ 15 días/mes, al menos 8 con características migrañosas).
- ▶ Pobre o nula respuesta a ≥ 3 tratamientos preventivos con evidencia clínica.
- ▶ Presencia de comorbilidades (ansiedad, depresión, insomnio, abuso de medicamentos).
- ▶ Impacto severo en la calidad de vida y funcionalidad.
- ▶ Esta condición requiere un enfoque terapéutico multidisciplinario, en el cual el farmacéutico puede desempeñar funciones clave.

3. Intervención farmacéutica en el paciente con migraña

En cuanto al rol del Farmacéutico en la atención al paciente con migraña refractaria, hay varios puntos a tener en cuenta⁵. Se podría señalar que la primera intervención del farmacéutico consiste en una evaluación detallada del historial del paciente.

La atención comienza con una entrevista estructurada que permita, identificar diagnóstico previo de migraña, registrar medicación actual (abortiva y preventiva), detectar uso excesivo de analgésicos (riesgo de cefalea por sobreuso), valorar adherencia terapéutica, explorar posibles desencadenantes (reconocimiento de posibles factores que puedan agravar las crisis, como el estrés, ciertos alimentos o alteraciones del sueño). En todo este proceso, la historia farmacoterapéutica es fundamental.

3.1 Educación sanitaria

La educación al paciente es un pilar básico. El farmacéutico desempeña un papel crucial en la educación del paciente, proporcionando información sobre la naturaleza de la migraña y las diferencias de esta con otras cefaleas, trasladando al paciente la importancia del seguimiento del tratamiento preventivo, así como de los riesgos del uso excesivo de triptanes o AINEs (Anexo-1) y por supuesto facilitando estrategias de prevención no farmacológicas (higiene del sueño, dieta, control del estrés).

El farmacéutico además debe instruir al paciente en cuanto al manejo adecuado de los medicamentos, dando Instrucciones claras sobre la dosificación y la importancia de la adherencia al tratamiento. Debe por otro lado identificar cualquier señal que implique la necesidad de atención médica inmediata. Además, es importante brindar al paciente herramientas para el manejo del estrés y modificación de hábitos (técnicas de relajación y ajustes en el estilo de vida que puedan reducir la frecuencia de las crisis).

3.2 Optimización del tratamiento y seguimiento farmacoterapéutico

Un seguimiento continuo del paciente por parte del Farmacéutico Hospitalario permite monitorear la eficacia del tratamiento, identificar efectos adversos y realizar ajustes según sea necesario.

En colaboración con el equipo médico, el farmacéutico debe revisar la terapia farmacológica del paciente y evaluar el correcto escalonamiento de tratamientos realizados en el mismo, así como evaluar la adherencia que el paciente ha tenido a tratamientos preventivos previos, que suelen abandonarse precozmente por falta de resultados inmediatos. Al mismo tiempo, debe evaluar la combinación de medicamentos y el ajuste realizado según la respuesta clínica del paciente. Es muy importante en este punto asegurarse de que el paciente está realizando en todo momento un uso racional de analgésicos, antiinflamatorios y antimigrañosos.

Por último, se debe realizar una monitorización adecuada de los posibles efectos adversos de la terapia y valorar ajustes de la medicación concomitante para minimizar posibles riesgos. En este sentido, un correcto seguimiento farmacoterapéutico permite identificar interacciones medicamentosas, efectos adversos (náuseas, somnolencia, fatiga), ineficacia terapéutica y un mal uso o abuso de fármacos. Es importante que cualquier incidencia o problema relacionado con la medicación sean registrados y gestionados mediante un plan de actuación farmacéutica en conjunción con el Servicio de Neurología.

Por todo ello es indispensable realizar un correcto seguimiento Farmacoterapéutico del paciente que permita medir resultados clínicos (disminución de crisis, mejora funcional), reajustar recomendaciones según evolución y detectar precozmente signos de cronificación o deterioro.

Como ya se ha comentado, todo ello debe realizarse en coordinación con el resto del equipo multidisciplinar, de este modo, el farmacéutico debe identificar los casos que requieren derivación al médico, como falta de diagnóstico claro, empeoramiento progresivo del paciente, sospecha de abuso de medicamentos, aparición de signos de alarma (cefalea súbita, déficit neurológico).

Por lo tanto, una adecuada coordinación con neurología, medicina general y psicología es esencial para un abordaje integral.

Como herramientas de apoyo para el seguimiento del paciente con migraña refractaria se recomienda utilizar escalas validadas como MIDAS o HIT-6 en la consulta de farmacia, las cuales son indispensables para evaluar el impacto funcional de la migraña.

Escala MIDAS (Migraine Disability Assessment Score)

La escala MIDAS evalúa el grado de discapacidad que la migraña causa en el paciente durante los últimos 3 meses. Fue diseñada para cuantificar el impacto de la migraña en actividades cotidianas. Consta de 5 preguntas que exploran⁶:

- ▶ Días perdidos en el trabajo o escuela.
- ▶ Días de actividad reducida en el trabajo o escuela.
- ▶ Días de ausencia en actividades domésticas.
- ▶ Días en que las actividades sociales o familiares se vieron afectadas.
- ▶ Días en los que el paciente evitó actividades sociales debido a la migraña.

Cada respuesta se registra como número de días. La suma da un puntaje total que clasifica la discapacidad:

TABLA 1
Escala MIDAS

Puntaje MIDAS Total	Grado de Discapacidad
0-5	Grado I (mínima discapacidad)
6-10	Grado II (discapacidad leve)
11-20	Grado III (discapacidad moderada)
≥21	Grado IV (discapacidad severa)

La escala MIDAS permite cuantificar el impacto funcional de la migraña, siendo útil para evaluar la efectividad del tratamiento a lo largo del tiempo y facilitando la comunicación con otros profesionales de salud⁶

Escala HIT-6 (Headache Impact Test)

La HIT-6 es una escala breve que evalúa cómo afectan las cefaleas (incluyendo la migraña) a la vida diaria del paciente. A diferencia de MIDAS, esta escala se enfoca más en la percepción subjetiva del paciente respecto al impacto de su dolor de cabeza⁷.

Contiene 6 preguntas, con opciones de respuesta tipo Likert (nunca, rara vez, a veces, muy a menudo, siempre), que evalúan:

- ▶ Dolor.
- ▶ Limitación funcional.
- ▶ Fatiga o agotamiento.
- ▶ Irritabilidad.
- ▶ Deseo de acostarse.
- ▶ Dificultad para concentrarse.

Cada respuesta tiene un valor numérico que se suma para obtener un puntaje total (36-78 puntos)⁷:

TABLA 2
Escala HIT-6

Puntuación HIT-6	Impacto del Dolor de Cabeza
≤49	Poco o ningún impacto
50-55	Impacto moderado
56-59	Impacto sustancial
≥60	Impacto severo

Esta escala es ideal para seguimiento en consulta de Farmacia ya que permite realizarla en cortos periodos de tiempo (alrededor de 1-2 minutos) y es muy sensible a cambios clínicos del paciente durante el tratamiento⁷.

Ambas escalas son complementarias y pueden utilizarse conjuntamente en el seguimiento farmacéutico del paciente con migraña refractaria, especialmente para detectar cronificación o evaluar la respuesta a un cambio terapéutico.

TABLA 3
Comparación y Recomendación en Migraña Refractaria.

CARACTERÍSTICA	MIDAS	HIT-6
Tiempo evaluado	Últimos 3 meses	Situación actual/frecuencia reciente
Tipo de evaluación	Discapacidad funcional objetiva	Percepción del impacto subjetivo
Aplicación	Más detallada, ideal para seguimiento estructurado	Más rápida, útil en consultas breves

La atención farmacéutica en pacientes con migraña refractaria es esencial para mejorar la calidad de vida de estos pacientes. A través de una evaluación detallada, educación continua y optimización del tratamiento, el farmacéutico desempeña un papel fundamental en el manejo de esta condición. La incorporación de nuevas terapias ofrece esperanza para aquellos pacientes que no han respondido a tratamientos convencionales, destacando la importancia de un enfoque integral y personalizado en su atención.

4. ANEXO 1: Recomendación de uso de Triptanes y antiinflamatorios en migraña refractaria

Triptanes en Migraña Refractaria

Los triptanes (sumatriptán, zolmitriptán, rizatriptán, etc.) son agonistas selectivos de los receptores 5-HT_{1B/1D}, utilizados como tratamiento abortivo de la migraña moderada a severa. Son los fármacos de primera elección en pacientes que no responden a AINEs⁸.

Recomendaciones de uso⁸:

- ▶ Uso precoz: Administrar lo antes posible durante la fase de dolor (preferiblemente en los primeros 30–60 minutos), cuando el dolor aún no es severo y no hay vómito.
- ▶ Dosis adecuada: Utilizar la dosis mínima efectiva. Ej: Sumatriptán 50–100 mg VO o 6 mg SC.
- ▶ Formulación alterna: Considerar formulaciones no orales (intranasal o subcutánea) en pacientes con náuseas/vómitos intensos.
- ▶ No repetir si no hubo respuesta inicial: Si no hay mejoría con un triptán determinado en tres ataques consecutivos, se considera falla terapéutica con ese fármaco.

- ▶ Prueba de distintos triptanes: Si un triptán no funciona, se puede probar otro de diferente farmacocinética (por ejemplo, cambiar de sumatriptán a eletriptán o frovatriptán).

Se debe evitar su uso en pacientes con enfermedad cardiovascular, antecedentes de accidente cerebrovascular o hipertensión no controlada. Además, no se deben utilizar más de 2 días a la semana para evitar cronificación y cefalea por sobreuso de medicación (MOH – Medication Overuse Headache), ni tampoco se deben combinar con ergotamina u otros triptanes en un periodo de 24 horas⁸.

AINEs en Migraña Refractaria

Los AINEs son eficaces en migrañas leves a moderadas y también pueden utilizarse como coadyuvantes en crisis severas o como parte de un plan combinado⁸.

Recomendaciones de uso⁸:

- ▶ Uso temprano: Al igual que los triptanes, son más efectivos si se usan al inicio de la crisis.
- ▶ Dosis adecuada: Ibuprofeno: 400–800 mg VO/Naproxeno: 500–550 mg VO/ Diclofenaco potásico: 50 mg VO/Ketorolaco: 30–60 mg IM o 10–20 mg VO.
- ▶ Combinación con triptanes: La combinación de un AINE con un triptán (ej. sumatriptán + naproxeno) ha mostrado sinergia terapéutica y puede ser eficaz en migraña refractaria episódica.
- ▶ Prevención del rebote: Algunos AINEs (como naproxeno) pueden usarse antes de un evento desencadenante (como menstruación o viajes largos) para prevenir una crisis.

Hay que tener presente que su uso frecuente produce riesgo de gastrotoxicidad (sobre todo en pacientes con antecedentes digestivos), riesgo de nefrotoxicidad o complicaciones cardiovasculares. En general, se recomienda no exceder los 15 días/mes de uso para evitar cronificación. Por último es importante evitar el uso simultáneo con anticoagulantes o en pacientes con úlceras gástricas⁸.

5. Bibliografía

1. Ornello R, Andreou AP, De Matteis E, Jürgens TP, Minen MT, Sacco S. Resistant and refractory migraine: clinical presentation, pathophysiology, and management. *EBioMedicine*. 2024 Jan;99:104943. doi: 10.1016/j.ebiom.2023.104943.
2. Calleja-Hernández MÁ, Guerrero-Peral ÁL, Irimia-Sieira P, Martínez-López I, Santos-Lasaosa S, Sarobe-Carricas M, López-Matencio JMS, Láinez-Andrés JM. [Translated article] Consensus recommendations on the preventive treatment of migraine. *Farm Hosp*. 2023 Nov-Dec;47(6):T246-T253. English, Spanish. doi: 10.1016/j.farma.2023.07.002.
3. Manfrin A. The relationship between the pharmacist's role, patient understanding and satisfaction during the provision of a cost-effective pharmacist-led intervention. *J Eval Clin Pract*. 2023 Aug;29(5):825-835. doi: 10.1111/jep.13860.

MANEJO DEL PACIENTE CON MIGRAÑA

4. Sacco S, Amin FM, Ashina M, Bendtsen L, Deligianni CI, Gil-Gouveia R, Katsarava Z, MaassenVanDenBrink A, Martelletti P, Mitsikostas DD, Ornello R, Reuter U, Sanchez-Del-Rio M, Sinclair AJ, Terwindt G, Uluduz D, Versijpt J, Lampl C. European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene related peptide pathway for migraine prevention - 2022 update. *J Headache Pain*. 2022 Jun 11;23(1):67. doi: 10.1186/s10194-022-01431-x.
5. Álvarez Díaz AM, Crespo Diz C, Monte Boquet E, Marcos Rodríguez JA, Margusino Framinan L, Sánchez Yañez E, Vélez-Díaz-Pallarés M, Vicente Escrig E, Morillo-Verdugo R. Qualitative study on the adoption and enhancement of the capacity-motivation-opportunity model for pharmaceutical care in outpatient pharmacy consultations in Spain. *Farm Hosp*. 2025 Apr 1:S1130-6343(25)00021-2. English, Spanish. doi: 10.1016/j.farma.2025.03.003.
6. Cohen F, Brooks CV, Sun D, Buse DC, Reed ML, Fanning KM, Lipton RB. Prevalence and burden of migraine in the United States: A systematic review. *Headache*. 2024 May;64(5):516-532. doi: 10.1111/head.14709.
7. Houts CR, Wirth RJ, McGinley JS, Gwaltney C, Kassel E, Snapinn S, Cady R. Content Validity of HIT-6 as a Measure of Headache Impact in People With Migraine: A Narrative Review. *Headache*. 2020 Jan;60(1):28-39.
8. Mayans L, Walling A. Acute Migraine Headache: Treatment Strategies. *Am Fam Physician*. 2018 Feb 15;97(4):243-251.

CAP. 4

MIGRAÑA Y COMORBILIDADES PSIQUIÁTRICAS

1. Introducción

La migraña es una enfermedad neurológica altamente incapacitante que tiene un impacto significativo en la calidad de vida. A menudo, se pasa por alto la alta prevalencia de comorbilidades psiquiátricas asociadas, como la depresión, la ansiedad, el estrés y los trastornos del sueño. Los pacientes con migraña y comorbilidades psiquiátricas tienen una mayor tendencia a utilizar los servicios de salud en comparación con aquellos que no presentan estas afecciones. Si no se tratan, estas condiciones pueden aumentar el riesgo de cronificación de la migraña, favoreciendo la transición de la migraña episódica (ME) a la migraña crónica (MC). Además, pueden incrementar la discapacidad relacionada con la enfermedad, reducir la calidad de vida y afectar negativamente la eficacia de los tratamientos.(1,2)

La presencia de trastornos psiquiátricos puede dificultar tanto el diagnóstico como el tratamiento de la migraña. La relación entre ambas condiciones es bidireccional, lo que significa que una puede predisponer a la otra, complicando aún más su manejo clínico. Aunque los mecanismos que explican esta relación aún no se comprenden completamente, se han propuesto varias hipótesis, como la disfunción serotoninérgica, la carga alostática y factores conductuales relacionados con la percepción del dolor y el uso excesivo de medicación.

Las comorbilidades psiquiátricas requieren consideraciones clínicas especiales en la evaluación y el tratamiento de la migraña. Entre las estrategias más relevantes destaca la necesidad de realizar cribados rutinarios de depresión, ansiedad e insomnio en pacientes con migraña, con el objetivo de mejorar el abordaje terapéutico y optimizar los resultados clínicos.(ver prevalencias de comorbilidades psiquiátricas asociadas a la migraña en Tabla 1(1))

TABLA 1

Tabla de prevalencias de comorbilidades psiquiátricas asociadas a la migraña

Depresión:	41–47%
Ansiedad:	51–58%
Trastorno por estrés postraumático:	9–43%
Trauma infantil:	58%

2. Comorbilidades Psiquiátricas Asociadas a la Migraña

2.1 Depresión

La depresión es una de las comorbilidades psiquiátricas más frecuentes en pacientes con migraña. Tres estudios distintos han encontrado que las personas con migraña tienen más de 2,5 veces más probabilidades de padecer depresión en comparación con quienes no la sufren (3, 4, 5). Un metaanálisis de 12 estudios sobre la relación entre migraña y depresión reveló una amplia variabilidad en la incidencia de esta última, con tasas que oscilan entre el 8,6% y el 47,9%.⁽⁶⁾

Además, la migraña representa un factor de riesgo significativo para el desarrollo de depresión (riesgo relativo [RR] $\approx 1,5$). Se ha planteado la posibilidad de que el dolor tenga un efecto causal directo sobre los síntomas depresivos. Sin embargo, la depresión mayor también se asocia con un mayor riesgo de aparición de migraña por primera vez (odds ratio [OR] $\approx 3,4$), aunque no con otros tipos de cefalea. Factores como la presencia de síntomas depresivos, la alodinia durante los ataques y el uso excesivo de medicamentos agudos están interrelacionados y contribuyen a la cronificación de la migraña.

La asociación entre migraña y trastorno depresivo mayor es aún más fuerte en pacientes con migraña crónica y en aquellos que presentan migraña con aura.⁽⁷⁾ Esta relación es bidireccional y parece estar influida por factores genéticos y disfunción serotoninérgica.

Aunque no existe evidencia concluyente de que el tratamiento de la depresión mejore el control de la migraña, es fundamental identificar y tratar la depresión en estos pacientes, ya que constituye un predictor clave de la cronificación de la enfermedad. Además, las personas con migraña y depresión tienen un mayor riesgo de resistencia al tratamiento, uso excesivo de medicación y discapacidad asociada.⁽⁸⁾

La eficacia de los antidepresivos tricíclicos en la prevención de la migraña sugiere la existencia de mecanismos fisiopatológicos compartidos entre ambas condiciones.⁽⁹⁾ Entre las hipótesis actuales se incluyen la disfunción serotoninérgica, las influencias hormonales y la sensibilización de las redes neuronales sensoriales y emocionales.

2.2 Trastorno Bipolar

Parece haber una relación bidireccional entre la migraña y el trastorno bipolar. Las personas que padecen migraña con aura tienen hasta tres veces más probabilidades de desarrollar trastorno bipolar en comparación con la población general.^(10, 11, 12) A su vez, aproximadamente un tercio de los pacientes con trastorno bipolar también presentan migraña. La prevalencia de migraña es significativamente mayor en personas con trastorno bipolar tipo II (54,17%, IC del 95%: 31,52-75,95) en comparación con aquellas con trastorno bipolar tipo I (32,7%, IC del 95%: 18,16-49,19).⁽¹³⁾

La comorbilidad entre migraña y trastorno bipolar se asocia con un subtipo de bipolaridad caracterizado por ciclos más rápidos e inestables, una mayor prevalencia de ataques de pánico comórbidos, un inicio más temprano de la enfermedad y una mayor incidencia en mujeres.^(14, 15)

Ambas condiciones comparten múltiples características: son trastornos episódicos, se ven agravados por el estrés, tienen una fuerte asociación con antecedentes familiares de trastornos afectivos y migraña, y responden a tratamientos con anticonvulsivos como el valproato. Aunque aún queda mucho por descubrir sobre la neurobiología de estas enfermedades, se cree que comparten una base fisiopatológica común, relacionada con la disfunción de los canales de calcio(14).

2.3 Trastornos de Ansiedad

Más de la mitad de los pacientes con migraña desarrollarán al menos un trastorno de ansiedad a lo largo de su vida. Los trastornos de ansiedad son entre dos y cinco veces más prevalentes en personas con migraña que en la población general, hasta dos veces más comunes en pacientes con migraña que en aquellos con depresión, y considerablemente más frecuentes en pacientes con migraña crónica (MC) que en aquellos con migraña episódica (ME)La depresión suele ser comórbida con los trastornos de ansiedad en pacientes con migraña. Entre los trastornos de ansiedad, el trastorno de ansiedad generalizada (TAG), el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) y el trastorno de pánico (TP) son los más estrechamente relacionados con la migraña.(16)

Los pacientes con TAG tienen un mayor riesgo de sufrir migraña (odds ratio [OR] 3,86; IC del 95%: 2,48 a 6), y los pacientes con migraña también presentan un mayor riesgo de desarrollar TAG (OR 3,13; IC del 95%: 1,56 a 6,3). (17) Los pacientes con TOC tienen un riesgo significativamente mayor y una frecuencia más alta de migraña (OR 4,57; IC del 95%: 2,82 a 7,83, especialmente en casos de migraña que ocurren de 2 a 6 veces por semana)(18). Los trastornos de pánico se asocian con un aumento en la frecuencia de las migrañas, mayor discapacidad, un riesgo incrementado de cronificación y un mayor uso excesivo de medicamentos.

El control de la ansiedad en pacientes con migraña se asocia con una mejor calidad de vida, mayor adherencia a los tratamientos para la migraña y una mayor eficacia de estos tratamientos.

La relación entre los trastornos de ansiedad y la migraña parece ser bidireccional. Tanto la ansiedad como la migraña han mostrado una mayor frecuencia del alelo s en un estudio sobre el polimorfismo 5HTTLPR del gen transportador de serotonina, sugiriendo una predisposición genética común. Las hipótesis actuales sobre los mecanismos neurobiológicos subyacentes a esta asociación incluyen la disfunción serotoninérgica, la desregulación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HPA), influencias hormonales y factores psicológicos, como el condicionamiento interoceptivo, la cognición relacionada con el dolor, el aprendizaje de evitación y la ansiedad anticipatoria(19)

2.4 Estrés

El estrés es un desencadenante común de la migraña. Los pacientes con migraña crónica reportan niveles de estrés significativamente más altos que aquellos con migraña episódica.(20)

El estrés crónico repetido, incluyendo los episodios recurrentes de migraña, conduce a una disfunción alostática, lo que se manifiesta como daño estructural y funcional en el sistema.(21) Estos cambios afectan el procesamiento del dolor, inducen sensibilidad central y pueden alterar la experiencia del dolor en los pacientes con migraña. El uso excesivo de analgésicos y otros medicamentos sintomáticos para el dolor de cabeza también podría alterar la homeostasis. Se ha observado que los pacientes con migraña crónica que abusan de los medicamentos presentan alteraciones en la secreción de hormonas como la hormona de crecimiento, ACTH y cortisol(22). Además, el grado de disfunción endocrina parece estar correlacionado con la duración de la MC.

El estrés también tiene un impacto significativo en los trastornos psiquiátricos. Los eventos estresantes, especialmente en los primeros años de vida, aumentan la incidencia y la susceptibilidad a trastornos psiquiátricos como el trastorno depresivo mayor. El estrés crónico durante la infancia y la edad adulta puede disminuir la expresión de los receptores de glucocorticoides (GR), regular la expresión del gen FKBP5 (cuyas funciones restringen la actividad de los GR), e interferir con la translocación del complejo receptor al núcleo, alterando la actividad transcripcional. Como resultado, el estrés crónico puede modificar la función genética, la respuesta a futuros factores estresantes y la susceptibilidad a migrañas y trastornos psiquiátricos

El manejo del estrés a través de terapias de relajación, biorretroalimentación y terapias cognitivo-conductuales ha demostrado ser eficaz para la profilaxis de la migraña.

2.5. Trastorno por estrés postraumático

El TEPT es mucho más frecuente en los pacientes con migraña que en la población general (14-25% frente a 1-12%), y es incluso mayor en los pacientes con migraña crónica (MC) en comparación con los pacientes con migraña episódica (ME) (43% frente a 9%)(23, 24) Los pacientes con migraña tienen mayores OR de TEPT a lo largo de la vida y en 1 año que la población general(25)

Por un lado, el TEP aumenta el riesgo de migraña (25) . Por otro lado, los pacientes con migraña podrían sufrir y las consiguientes respuestas desadaptativas al estrés, lo que puede predisponer a padecer migrañas. Las hipótesis subyacentes del mecanismo neurológico de la asociación entre TPEP incluyen la disfunción serotoninérgica, sistema nervioso autónomo y la disfunción del eje HPA. Esto también explicaría por qué tanto el TEPT como la migraña presentan comorbilidades con ansiedad y depresión

2.6 Trastornos del Sueño

Los trastornos del sueño son más comunes en los pacientes con migraña que en la población general. El Tercer Estudio de Salud de Nord-Trøndelag reveló un mayor riesgo de trastornos graves del sueño, medidos mediante el Cuestionario de Sueño de Karolinska y la Escala de Somnolencia de Epworth, en personas con migraña (OR 5,4; IC del 95%: 2 a 14,5).(26) Más de la mitad de los pacientes con migraña reportan dificultades para dormir al menos ocasionalmente, y más de un tercio de ellos sufren de sueño corto crónico (≤ 6

horas por noche). Se ha encontrado que el sueño corto crónico está asociado con dolores de cabeza más intensos.(27)

En cuanto a los diagnósticos de los trastornos del sueño, la migraña se vincula con una variedad de condiciones, tales como el síndrome de piernas inquietas, parasomnias, apnea del sueño e insomnio. Un pequeño ensayo aleatorizado controlado con placebo demostró una mejora significativa en la frecuencia y la gravedad de las cefaleas, e incluso una reversión de la migraña crónica (MC) a episodios de migraña episódica (EM) en pacientes que se sometieron a una modificación conductual del sueño, en comparación con aquellos que recibieron un placebo.(28)

La relación entre las migrañas y los trastornos del sueño es bidireccional. Por un lado, los trastornos del sueño (como el exceso de sueño, la falta de sueño o el sueño irregular) son desencadenantes conocidos y factores de riesgo para las migrañas. (29) Por otro lado, las migrañas interfieren con la calidad del sueño en los pacientes. Este vínculo parece estar relacionado con una fisiopatología común y estructuras anatómicas compartidas dentro del cerebro.(30)

2.7 Abuso de Sustancias

Estudios previos han sugerido una posible asociación entre la migraña y un mayor riesgo de abuso de sustancias y adicción.(31) Un estudio indicó que el 19% de los pacientes dependientes de opioides comenzaron a consumir estos medicamentos debido al dolor de cabeza. Sin embargo, esta asociación no se replicó en estudios posteriores. En el análisis de los datos de la Replicación de la Encuesta Nacional de Comorbilidad, la relación entre la migraña y el abuso de sustancias dejó de ser estadísticamente significativa una vez que se ajustaron los factores de confusión, como la depresión y el trastorno de estrés post-traumático (TEPT).(25)

No se ha encontrado ninguna asociación clara entre el trastorno por consumo de alcohol y la migraña. En un gran estudio poblacional, la prevalencia de dependencia del alcohol a los 12 meses, medida mediante la Entrevista Diagnóstica Internacional Compuesta de Salud Mental Mundial, fue similar entre los pacientes con migraña y los controles. En otro estudio transversal, los pacientes con migraña consumieron menos alcohol que los controles (2,34 vs 2,92 bebidas por semana, $p=0,038$). Estos hallazgos podrían explicarse por el hecho de que el alcohol es un desencadenante del dolor de cabeza en el 37,8% de los pacientes con migraña y un desencadenante constante en el 10%. (32) Se cree que la relación entre el alcohol y los dolores de cabeza está mediada por el sistema de 5-hidroxi-triptamina

3. Diagnóstico y Herramientas de Cribado para la detección de comorbilidades psiquiátricas

Se ha recomendado realizar un cribado de trastornos psiquiátricos comórbidos en personas con migraña. Existen diversos instrumentos disponibles para detectar síntomas psiquiátricos generales y afecciones específicas, como la depresión, la ansiedad y el trastorno bipolar (véase la tabla 2 (2) para una lista detallada de las herramientas de detección). La detección es particularmente importante si los pacientes o sus familias informan síntomas de depresión y ansiedad, o si el médico observa estados de ánimo disfóricos o ansiosos. Aunque algunos proponen la evaluación verbal mediante preguntas informales (por ejemplo, «¿Se siente deprimido?» o «¿Se preocupa con frecuencia?»), preferimos utilizar las cuatro preguntas sobre depresión y ansiedad del Cuestionario de Salud del Paciente. Los pacientes que acuden a clínicas especializadas en cefaleas o aquellos que no responden al tratamiento estándar suelen justificar una evaluación más detallada de las comorbilidades psiquiátricas

TABLA 2

Herramientas de cribado. Evaluación clínica basada en cuestionarios validados (2)

CONDICIÓN	ESCALA	COMENTARIOS
Herramientas de cribado específicas para la migraña: Discapacidad relacionada con la migraña.	Migraine Disability Assessment Scale (MIDAS)	· Escala validada a nivel global para medir los resultados de discapacidad por migraña.
Herramientas de cribado no específicas para la migraña Comorbilidad psiquiátrica y síntomas transdiagnósticos.	Mood, Anxiety and Physical Symptom Scale (MAPSS) Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)	· La detección de categorías psiquiátricas distintas es difícil debido a la superposición de síntomas entre las diferentes categorías psiquiátricas. · El MAPSS aborda este problema y fue probado en el campo en pacientes con dolor de cabeza. Sin embargo, no es una herramienta de detección validada, por lo que su utilidad es limitada en este momento.
Depresión	Patient Health Quality (PHQ)-9 Beck Depression Inventory-2 (BDI-2)	· Realiza un cribado tanto para depresión como para ansiedad.
Ansiedad	Generalised Anxiety Disorder (GAD)-7 Beck Anxiety Index (BAI)	· El PHQ-9 es completado por el paciente y fue desarrollado para su uso en atención primaria.
Trastorno bipolar	Mood Disorders Questionnaire (MDQ)	
Estres	Perceived Stress Scale	· Utilizado en estudios sobre migraña.
Insomnio	Pittsburgh Sleep Quality Index, Insomnia Severity Index	· A menos que los hallazgos históricos o del examen sugieran un trastorno del sueño primario, generalmente no es necesario una evaluación formal del sueño en pacientes con un diagnóstico bien definido de cefalea primaria

4. Opciones de Tratamiento

Las crisis de migraña suelen tratarse con medicamentos como los triptanes y los antiinflamatorios no esteroideos. Cuando es necesario, se añaden medicamentos preventivos, como antidepresivos, antihipertensivos y antiepilépticos. (33). Además de los fármacos, para tratar la migraña, las estrategias cognitivo-conductuales se utilizan a menudo para tratar la migraña.

Entre las estrategias cognitivas adicionales están, la modificación cognitiva, las técnicas de resolución de problemas y la terapia cognitivo-conductual de control del estrés (34).

4.1 Tratamientos Farmacológicos

Las condiciones psiquiátricas comórbidas deben ser consideradas al diseñar un plan de tratamiento para los pacientes con migraña. Sin embargo, muchos tratamientos para la migraña se han evaluado en muestras de pacientes sin comorbilidades psiquiátricas, lo que limita nuestra comprensión sobre cómo estas comorbilidades influyen en los resultados del tratamiento. La literatura existente sobre el impacto de las comorbilidades psiquiátricas en la efectividad del tratamiento de la migraña es variable. Algunos estudios han señalado que las comorbilidades psiquiátricas pueden ser una causa del fracaso del tratamiento para la migraña, mientras que otros indican que los pacientes con diagnósticos psiquiátricos comórbidos experimentan tasas similares de mejoría tras el tratamiento en comparación con aquellos sin tales comorbilidades. Hasta la fecha, no existe un algoritmo establecido para el manejo de la migraña en pacientes con comorbilidades psiquiátricas, pero hay algunas consideraciones clave a tener en cuenta.

En primer lugar, la elección de la medicación preventiva para la migraña en pacientes con comorbilidades psiquiátricas debe basarse en la gravedad de la comorbilidad psiquiátrica, las preferencias del paciente, los posibles riesgos de efectos adversos y el historial de tratamientos previos.

En segundo lugar, cuando la comorbilidad psiquiátrica es leve, puede considerarse la monoterapia para la prevención de la migraña y el tratamiento de la comorbilidad. Por ejemplo, el propranolol, un medicamento preventivo para la migraña, puede ser útil para tratar algunas formas de ansiedad. Sin embargo, cuando los tratamientos para la migraña y la comorbilidad psiquiátrica no se superponen o cuando las condiciones son graves, es necesario recurrir a tratamientos combinados.(35)

En la tabla 3 se muestran algunos tratamientos farmacológicos utilizados para la prevención de la migraña y las comorbilidades psiquiátricas.

TABLA 3

Tratamientos farmacológicos utilizados para la prevención de la migraña y las comorbilidades psiquiátricas.

TRATAMIENTO	USO EN COMORBILIDAD PSIQUIÁTRICA	EFICACIA DE LA PREVENCIÓN DE LA MIGRAÑA
Antidepresivos tricíclicos (amitriptilina)	Eficaz para la depresión a dosis altas, con más efectos secundarios.	«Eficaz para la prevención de la migraña a dosis bajas, con efectos secundarios mínimos.»
Inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN), por ejemplo, venlafaxina»	Eficaz para la depresión y disminuye la ansiedad.»(36)	«Solo la venlafaxina tiene evidencia de grado B de eficacia para la prevención de la migraña. Sin embargo, el estudio más reciente de Cochrane no encontró que la venlafaxina fuera más eficaz que el placebo para la prevención de la migraña crónica.
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), como la fluoxetina	Eficaz para la depresión (37).	Según la revisión de Cochrane, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) no fueron mejores que el placebo para la prevención de la migraña.
β-bloqueantes, ej, propranolol	Podría ayudar con la ansiedad, pero también podría empeorar la depresión.	Eficaz para la prevención de la migraña.
Anticonvulsivantes Topiramato	Podría ayudar con la estabilización del ánimo, pero también podría empeorar la depresión.	Eficaz para la prevención de la migraña.
Valproico	Podría ayudar con la estabilización del ánimo en el trastorno bipolar.	Eficaz para la prevención de la migraña.

En tercer lugar, el uso de tratamientos combinados para la migraña y las comorbilidades psiquiátricas, en lugar de la monoterapia, parece mejorar los resultados y reducir los efectos secundarios. Los medicamentos utilizados tanto para la migraña como para las comorbilidades psiquiátricas suelen administrarse en dosis distintas y con planes de ajuste específicos según la afección a tratar. Es fundamental revisar cada tratamiento de manera independiente para evaluar su eficacia en la condición para la que se prescribió (migraña o comorbilidad psiquiátrica), así como identificar posibles efectos secundarios e interacciones farmacológicas. El plan de tratamiento debe ser coordinado entre todos los médicos involucrados.

Además, el tratamiento de la migraña y las comorbilidades psiquiátricas debe ser secuencial y escalonado, con un seguimiento cercano de los efectos secundarios y las interacciones entre los tratamientos. Es importante evitar el uso de medicamentos preventivos de la migraña que puedan agravar las comorbilidades psiquiátricas. Por ejemplo, el topiramato, un medicamento utilizado para prevenir la migraña, puede afectar el estado de ánimo. Aunque los datos sobre una posible relación entre los bloqueadores β y la depre-

sión son limitados y controvertidos, es aconsejable discutir los riesgos potenciales con el psiquiatra del paciente antes de prescribir medicamentos preventivos para la migraña.

En cuarto lugar, el desarrollo de síntomas de trastorno del estado de ánimo en síntomas episódicos que no requieren tratamiento preventivo puede indicar un tratamiento subóptimo de la migraña, en cuyo caso el médico debe decidir si inicia en el paciente una terapia preventiva o una terapia para el trastorno del estado de ánimo en función de la gravedad del trastorno psiquiátrico emergente.(38)

Algunos estudios han explorado cómo el tratamiento de la migraña puede influir en los trastornos psiquiátricos comórbidos. Un reciente estudio piloto sobre el uso de *Onabotulinumtoxin A* para la prevención de la migraña en pacientes con migraña crónica y comorbilidades de depresión y ansiedad sugirió una mejora en los síntomas depresivos y ansiosos, medidos mediante el Inventario de Depresión de Beck II, el Cuestionario de Salud del Paciente 9 y el GAD-7(39). Sin embargo, se requieren más estudios para confirmar estos resultados.

Recientemente se han introducido nuevas terapias preventivas para la migraña, como los anticuerpos monoclonales dirigidos contra el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP). Debido a su reciente aparición, la investigación sobre la eficacia de estos tratamientos en pacientes con comorbilidades psiquiátricas es aún limitada. Sin embargo, dos estudios (40, 41) han demostrado que estos fármacos antiCGRP (fremanezumab, galcanezumab) continúan siendo eficaces en pacientes con depresión comórbida y antecedentes de depresión o ansiedad. Aunque estos resultados son prometedores, se requieren más estudios para evaluar de manera más exhaustiva la eficacia de estos tratamientos en pacientes con trastornos psiquiátricos

4.2 Terapias Cognitivo Conductuales

Los tratamientos conductuales, como la relajación muscular progresiva, la biorretroalimentación y la terapia cognitivo-conductual (TCC), son opciones efectivas para el manejo de la migraña, proporcionando beneficios duraderos y sin efectos secundarios. Estos enfoques también pueden ser menos costosos en comparación con las intervenciones farmacológicas. Varios estudios han demostrado que la terapia combinada farmacológica y conductual es la más eficaz para el tratamiento de la migraña. La evidencia de nivel A de la Academia Americana de Neurología/Consortio de Cefaleas respalda estos tratamientos, mostrando un efecto sinérgico cuando se combinan con medicamentos. Por ello, se recomienda considerar el uso de terapias conductuales en conjunto con tratamientos farmacológicos para la migraña y/o las comorbilidades psiquiátricas. Un ensayo piloto aleatorizado y controlado sobre la TCC para la migraña comórbida y el trastorno depresivo mayor ha mostrado mejoras significativas en los dolores de cabeza, la depresión, la ansiedad y la calidad de vida durante al menos 4 meses (42).

5. Conclusiones y Perspectivas Futuras

Las comorbilidades psiquiátricas son significativamente más prevalentes en pacientes con migraña en comparación con la población general, y su incidencia es aún mayor en aquellos con migraña crónica (MC) en comparación con los pacientes con migraña episódica (ME). Existen diversas hipótesis que intentan explicar las relaciones entre las comorbilidades psiquiátricas y las migrañas, aunque los mecanismos biológicos subyacentes aún no se comprenden completamente. Es preocupante que las comorbilidades psiquiátricas no solo parezcan aumentar el riesgo de cronicidad de la migraña, sino también disminuir la calidad de vida de los pacientes y complicar su manejo. Dado el impacto intrínseco de estas comorbilidades sobre las migrañas, su cronicidad y el tratamiento, es crucial que los pacientes con migraña sean evaluados para detectar posibles comorbilidades psiquiátricas. Además, es fundamental realizar más investigaciones que aborden de manera explícita esta intersección desde un enfoque terapéutico, dado su impacto clínico, funcional y económico.

6. Bibliografía

1. Halle T et al. Psychiatric comorbidities of migraine Chapter 30. Handbook of Clinical Neurology, Vol. 199 (3rd series). Migraine Management. J.W. Swanson and M. Matharu, Editors. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-823357-3.00013-6>
2. Minen MT, Begasse, De Dhaem O, Kroon Van, Diest A, et al. Migraine and its psychiatric comorbidities J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2016;87:741–749.
3. Lipton RB, Hamelsky SW, Kolodner KB, et al. Migraine, quality of life, and depression: a population-based case-control study. Neurology 2000;55:629–35.
4. Breslau N, Schultz LR, Stewart WF, et al. Headache and major depression: is the association specific to migraine? Neurology 2000;54:308–13.
5. Zwart JA, Dyb G, Hagen K, et al. Depression and anxiety disorders associated with headache frequency. The Nord-Trondelag health study. Eur J Neurol. 2003;10:147–52.
6. Antonaci F, Nappi G, Galli F, et al. Migraine and psychiatric comorbidity: a review of clinical findings. J Headache Pain 2011;12:115–25.
7. Ashina S, Serrano D, Lipton RB, et al. Depression and risk of transformation of episodic to chronic migraine. J Headache Pain 2012;13:615–24.
8. Peck KR, Smitherman TA, Baskin SM. Traditional and alternative treatments for depression: implications for migraine management. Headache 2015;55:351–5.
9. Breslau N. New insights into the comorbidity of migraine and depression. Adv Stud Med 2002;2:754.
10. Merikangas KR, Angst J, Isler H. Migraine and psychopathology. Results of the Zurich cohort study of young adults. Arch Gen Psychiatry 1990;47:849–53.
11. Merikangas KR, Merikangas JR, Angst J. Headache syndromes and psychiatric disorders: association and familial transmission. J Psychiatr Res 1993;27:197–210.

12. Breslau N, Davis GC, Andreski P. Migraine, psychiatric disorders, and suicide attempts: an epidemiologic study of young adults. *Psychiatry Res* 1991;37:11–23.
13. Fornaro M, Stubbs B. A meta-analysis investigating the prevalence and moderators of migraines among people with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2015;178:88–97.
14. Gordon-Smith K, Forty L, Chan C, et al. Rapid cycling as a feature of bipolar disorder and comorbid migraine. *J Affect Disord* 2015;175:320–4.
15. Gigante AD, Barenboim IY, Dias RD, et al. Rapid cycling bipolar disorder is associated with a higher lifetime prevalence of migraine. *Acta Psychiatr Scand* 2015;132:308–9.
16. Baskin SM, Lipchik GL, Smitherman TA. Mood and anxiety disorders in chronic headache. *Headache* 2006;46(Suppl 3):S76–87.
17. McWilliams LA, Goodwin RD, Cox BJ. Depression and anxiety associated with three pain conditions: results from a nationally representative sample. *Pain* 2004;111:77–83.
18. Goulart AC, Santos IS, Brunoni AR, et al. Migraine headaches and mood/anxiety disorders in the ELSA Brazil. *Headache* 2014;54:1310–19.
19. Smitherman TA, Kolivas ED, Bailey JR. Panic disorder and migraine: comorbidity, mechanisms, and clinical implications. *Headache* 2013;53:23–45.
20. Radat F. Stress and migraine. *Rev Neurol (Paris)* 2013;169:406–12.
21. McEwen BS, Seeman T. Protective and damaging effects of mediators of stress. Elaborating and testing the concepts of allostasis and allostatic load. *Ann N Y Acad Sci* 1999;896:30–47.
22. Rainero I, Ferrero M, Rubino E, et al. Endocrine function is altered in chronic migraine patients with medication-overuse. *Headache* 2006;46:597–603.
23. Saunders K, Merikangas K, Low NC, et al. Impact of comorbidity on headache-related disability. *Neurology* 2008;70:538–47.
24. Peterlin BL, Tietjen G, Meng S, et al. Post-traumatic stress disorder in episodic and chronic migraine. *Headache* 2008;48:517–22.
25. Peterlin BL, Rosso AL, Sheftell FD, et al. Post-traumatic stress disorder, drug abuse and migraine: new findings from the national comorbidity survey replication (NCS-R). *Cephalalgia* 2011;31:235–44.
26. Odegard SS, Engstrom M, Sand T, et al. Associations between sleep disturbance and primary headaches: the third Nord-Trøndelag health study. *J Headache Pain* 2010;11:197–206.
27. Kelman L, Rains JC. Headache and sleep: examination of sleep patterns and complaints in a large clinical sample of migraineurs. *Headache* 2005;45:904–10.
28. Calhoun AH, Ford S. Behavioral sleep modification may revert transformed migraine to episodic migraine. *Headache* 2007;47:1178–83.
29. Dosi C, Figura M, Ferri R, et al. Sleep and headache. *Semin Pediatr Neurol* 2015;22:105–12.
30. Dodick DW, Eross EJ, Parish JM, et al. Clinical, anatomical, and physiologic relationship between sleep and headache. *Headache* 2003;43:282–92.
31. Langemark M, Olesen J. Drug abuse in migraine patients. *Pain* 1984;19:81–6.
32. Zlotnik Y, Plakht Y, Aven A, et al. Alcohol consumption and hangover patterns among migraine sufferers. *J Neurosci Rural Pract* 2014;5:128–34.

33. Couch JR. Prophylactic pharmacotherap. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch MA, eds. The headaches. New York: Raven Press, Ltd, 1993.
34. Blanchard EB. Psychological treatment of benign headache disorders. *J Consult Clin Psychol* 1992;60:537–51.
35. Finocchi C, Villani V, Casucci G. Therapeutic strategies in migraine patients with mood and anxiety disorders: clinical evidence. *Neurol Sci* 2010;31(Suppl 1): S95–8.
36. Silberstein SD, Holland S, Freitag F, et al. Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology* 2012;78:1337–45.
37. Banzi R, Cusi C, Randazzo C, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) for the prevention of tension-type headache in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;5:CD011681.
38. Silberstein SD, Dodick D, Freitag F, et al. Pharmacological approaches to managing migraine and associated comorbidities—clinical considerations for monotherapy versus polytherapy. *Headache* 2007;47:585–99.
39. Boudreau GP, Grosberg BM, McAllister PJ, et al. Prophylactic onabotulinumtoxin A in patients with chronic migraine and comorbid depression: an open-label, multicenter, pilot study of efficacy, safety and effect on headache-related disability, depression, and anxiety. *Int J Gen Med* 2015;9:79–86.
40. Lipton RB, Cohen JM, GalicMet al. (2021). Effects of fremanezumab in patients with chronic migraine and comorbid depression: subgroup analysis of the randomized HALO CM study. *Headache* 61: 662–672.
41. Smitherman TA, Tietjen GE, SchuhKet al. (2020). Efficacy of galcanezumab for migraine prevention in patients with a medical history of anxiety and/or depression: a post hoc analysis of the phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN, and pooled EVOLVE-1 and EVOLVE-2 studies. *Headache* 60: 2202–2219.
42. Martin PR, Aiello R, Gilson K, et al. Cognitive behavior therapy for comorbid migraine and/or tension-type headache and major depressive disorder: an exploratory randomized controlled trial. *Behav Res Ther* 2015;73:8–18.

CAP. 5

ADHERENCIA EN MIGRAÑA

1. Introducción

La **atención farmacéutica** (AF) desde la farmacia del hospital al paciente con migraña crónica (MC) o migraña episódica de alta frecuencia (MEAF), ha cobrado protagonismo recientemente debido a la aparición del tratamiento profiláctico con anticuerpos monoclonales que modulan la acción del **péptido relacionado con el gen de la calcitonina** (CGRP).

Sin embargo, la MC es una patología de elevada prevalencia¹, discapacitante para el paciente, cuyo abordaje terapéutico se realiza desde hace mucho tiempo en el ámbito hospitalario ya que es habitual el uso de toxina botulínica en su profilaxis. También son frecuentes los ingresos hospitalarios en los pacientes con MC o MEAF para su deshabitación del abuso de la terapia analgésica^{2,3}.

Por lo tanto, se trata de pacientes con una **patología crónica y discapacitante**, polimedicados que presentan problemas relacionados con los medicamentos de forma muy habitual³.

2. Papel del farmacéutico hospitalario

Con la aparición de las nuevas terapias relacionadas con el CGRP, el **farmacéutico de hospital** (FH) establece casi por primera vez en las consultas externas del Servicio de Farmacia Hospitalaria (SF) contacto directo con el paciente que padece esta patología pudiendo optimizar los resultados de la farmacoterapia del mismo, con el fin de obtener los mejores resultados en salud posible.

El FH debe estar presente en todos los procesos relacionados con la farmacoterapia del paciente desde la evaluación de las terapias disponibles en el hospital, pasando por la participación en los equipos de decisión terapéutica, la atención directa al paciente en los inicios y seguimiento del tratamiento, favoreciendo la comunicación con la farmacia comunitaria e incluso relacionándose con las asociaciones de pacientes para **conocer la perspectiva y las necesidades** de este grupo como colectivo.

La mayor parte de las veces, el fracaso del tratamiento profiláctico es la **falta de adherencia** por lo que fomentarla y monitorizarla es fundamental para alcanzar el control terapéutico de esta patología.

En cuanto a la validación de la prescripción de los nuevos tratamientos moduladores del CGRP hay que tener en cuenta que las indicaciones terapéuticas aprobadas en ficha

técnica difieren de las condiciones de financiación, de manera que están autorizados^{1,2,3} para la profilaxis de la migraña en adultos con al menos 4 días de migraña al mes pero han sido financiados para pacientes con 8 o más días de migraña/mes (MEAF y MC) y tres o más fracasos de tratamientos previos utilizados a dosis suficientes durante al menos 3 meses, siendo uno de estos tratamientos toxina botulínica en el caso de migraña crónica^{4,5,6}.

3. Importancia de la adherencia al tratamiento

Como bien sabemos, La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la adherencia al tratamiento como “el grado en el que la conducta de un paciente, en relación con la toma de medicación, el seguimiento de una dieta o la modificación de hábito de vida se corresponde con las recomendaciones acordadas con el profesional sanitario.”⁷

Por lo tanto, la adherencia requiere no sólo el **cumplimiento** del programa de salud prescrito por el profesional sanitario para el paciente, sino que en las patologías crónicas requiere además **persistencia** por parte del paciente en el cumplimiento a lo largo del tiempo.

La adherencia terapéutica es un proceso complejo que está influido por múltiples factores relacionados entre sí, entre ellos factores asociados con el paciente, el fármaco, la enfermedad y el profesional sanitario. Además, se trata de un proceso dinámico que va variando con la situación clínica y personal del paciente, por lo tanto, hay que medirla de forma continuada en el tiempo.

3.1 Adherencia al tratamiento agudo

El tratamiento agudo tiene como finalidad detener el ataque de migraña o reducir su duración e intensidad, permitiendo recuperar la funcionalidad diaria lo antes posible. Su eficacia está muy vinculada al momento de administración: tomarlo en fases tempranas de la crisis es decisivo. Sin embargo, muchas personas con migraña esperan a que el dolor aumente antes de medicarse (a veces no saben identificar bien los síntomas), bien por desconocimiento, por miedo a efectos adversos o por creencias erróneas sobre el uso “excesivo” de fármacos.

También es habitual que algunos pacientes ajusten la medicación por su cuenta si no obtienen resultados rápidos, o que cambien de tratamiento sin consultar al médico. Estas situaciones suelen estar relacionadas con la frustración que provoca la ineficacia parcial de la medicación en ciertos episodios, con la dificultad de acceso al especialista y con la falta de seguimiento médico continuado.

3.2 Adherencia al tratamiento preventivo

El tratamiento preventivo está indicado en pacientes con crisis más frecuentes, intensas o con un impacto elevado en su vida cotidiana. A diferencia del tratamiento agudo, su efecto no es inmediato, sino que puede tardar varias semanas o incluso meses en percibirse.

Este hecho, unido a los posibles efectos secundarios y a una falta de información clara al inicio del tratamiento, suele derivar en un bajo grado de persistencia. Según el estudio **PERSEC** (Persistence, use of resources and costs in patients under migraine preventive treatment), el 70% de los pacientes abandona el tratamiento preventivo oral antes de un año. En la misma línea, el Atlas de la Migraña en España 2018 impulsado por AEMICE señaló que el 60% de los pacientes abandonaba el seguimiento médico tras el diagnóstico⁸.

En muchas ocasiones, los pacientes desconocen por qué se les prescribe un antiepiléptico o un antidepresivo como tratamiento preventivo. La falta de una explicación adecuada puede generar desconfianza y, ante la aparición de efectos adversos, llevar a la interrupción precoz del tratamiento. Algunos pacientes no llegan a iniciar algunos tratamientos por falta de confianza con su médico.

4. Factores que influyen en la adherencia

La adherencia al tratamiento depende de múltiples factores interrelacionados. Desde la perspectiva del paciente algunos de esos factores son:

Incumplimiento de expectativas ante el tratamiento

El inicio de un tratamiento suele ir acompañado de la esperanza de mejorar la calidad de vida. Cuando esa expectativa no se cumple en un plazo razonable, aparece la frustración. Si además se presentan efectos adversos, la confianza en el tratamiento se erosiona rápidamente.

“Me dijeron que con el preventivo iba a notar menos crisis, pero después de un mes me seguía encontrando igual o peor. Me sentía muy cansada, no podía concentrarme y nadie me explicó que esto podía pasar. Dejé de tomarlo sin avisar.”

Falta de información comprensible

El uso de ciertos medicamentos para prevenir la migraña, como los antidepresivos o antiepilépticos, puede resultar desconcertante para quienes no han recibido una explicación clara sobre su función.

“Cuando leí que lo que me había recetado mi médico para la migraña era un antidepresivo, pensé que me estaba tratando como una histérica. No volví más y tampoco me tomé el antidepresivo”

Autogestión del tratamiento sin supervisión médica

Ante la falta de respuesta inmediata, algunas personas aumentan por su cuenta las dosis, cambian el horario de la toma o combinan fármacos sin orientación médica.

“Tomaba el triptán cuando empezaba el dolor, pero a veces no me hacía efecto. Después de dos horas, me preguntaba si podría tomarme otro... Al final acabé tomándomelo porque el dolor era insoportable... sentí como una yonqui”.

Interrupciones en el seguimiento médico

La continuidad asistencial es esencial. Sin embargo, las demoras en las citas, los cambios frecuentes de profesional o la falta de especialización dificultan el acompañamiento necesario.

“Estas esperando tu visita con el neurólogo casi un año, y al llegar te recibe otro médico distinto. Te cambia la medicación y te dice que vuelvas en 3 meses, vuelves y te recibe otra persona... así no se puede”.

Estos testimonios reflejan situaciones comunes entre pacientes con migraña, que pueden llevar al abandono del tratamiento o a su uso incorrecto. Reforzar la información, el acompañamiento y la escucha activa puede marcar una diferencia decisiva en la adherencia.

Aunque no existe una estrategia general ideal para facilitar el cumplimiento terapéutico, es imprescindible **adaptar la intervención al paciente individual y, cuando sea necesario, combinar varias para optimizarla**. Todo el equipo sanitario debe implicarse en la optimización de la adherencia en el paciente³. Sin olvidar qué el paciente debe ser el protagonista de su propio tratamiento, una mejor información sobre la patología, los objetivos a conseguir, la eficacia y efectos adversos esperados de los tratamientos, así como establecer una relación de confianza y cercanía pueden contribuir a mejorar la adherencia terapéutica.

La migraña es una patología crónica en la que los pacientes presentan un perfil de adherencia muy bajo. En cuanto al tratamiento sintomático solo el 35% de los pacientes toma el triptán en, al menos, dos tercios de los ataques de migraña y sólo el 27-55% de los pacientes cumple el tratamiento preventivo^{8,9}.

Respecto a la adherencia a los nuevos tratamientos anti-CGRP nos encontramos con que tres estudios examinaron la adherencia o persistencia. La adherencia a los anticuerpos monoclonales dirigidos al CGRP (anti-CGRP-mAbs) fue mayor que a los profilácticos orales, aunque aún no óptima. La persistencia del tratamiento fue del 71% a los 360 días y del 63% a los 450 días, mejor que con los preventivos orales. Varnado et al. encontraron una mayor persistencia con los anti-CGRP-mAbs en comparación con los profilácticos estándar y una adherencia significativamente mayor a los seis y doce meses (tasa de posesión de medicamentos 58% vs. 37%, proporción de días cubiertos 55% vs. 35%)¹⁰.

En otro estudio se analizó a 140 pacientes, y se observó que el 71.4% de los pacientes discontinuaron el tratamiento con anticuerpos monoclonales dirigidos al CGRP (CGRP mAbs), principalmente debido a la mejora de los dolores de cabeza o a la falta de eficacia. Entre los pacientes con un seguimiento de 12 meses, el 40.7% mostró buena adherencia al tratamiento, logrando una reducción significativa en los días de dolor de cabeza y en el uso de medicación aguda. Estos resultados subrayan la importancia de desarrollar estrategias para mejorar la adherencia y optimizar los planes de seguimiento para brindar un mejor apoyo a los pacientes¹¹.

Entre los principales factores que se relacionan con una adherencia subóptima se encuentran los efectos adversos y los olvidos.³ Muchas veces la falta de eficacia se deben a falta

de adherencia, por lo tanto, la medida periódica de la adherencia en nuestros pacientes es de primordial importancia ya que condiciona las decisiones terapéuticas que se pueden tomar.

5. Métodos para medir la adherencia

Todos los métodos para medir adherencia tienen sus ventajas e inconvenientes, por ello, lo ideal es no emplear un único método sino combinar varios, al menos para conocer el perfil de adherencia del paciente^{2,3,8,9} (Tabla 1).

TABLA 1.

Ventajas e inconvenientes de los distintos métodos de medición de la adherencia.

MÉTODOS	VENTAJAS	INCONVENIENTES
Recuento de dosis	<ul style="list-style-type: none"> · Sencillo · Económico · Fácil de aplicar 	<ul style="list-style-type: none"> · Requiere tiempo · Alterable por el paciente · No detecta pautas erróneas
Cuestionarios	<ul style="list-style-type: none"> · Sencillos · Económicos · Evalúa causas de no adherencia 	<ul style="list-style-type: none"> · Subjetivo · Alterable por el paciente · Diferentes resultados según el cuestionario · Sesgo de memoria
Registro de dispensaciones	<ul style="list-style-type: none"> · Sencillo · Económico · Fácil de obtener el dato · Estima cumplimiento y persistencia 	<ul style="list-style-type: none"> · Falta de actualización en las prescripciones · No siempre detecta pautas erróneas · No garantiza que el paciente tome la medicación
Registros electrónicos <i>Medication event monitoring Systems</i> (MEMS)	<ul style="list-style-type: none"> · Registro fecha/hora 	<ul style="list-style-type: none"> · Alterable por el paciente · Caro, requiere de tecnología específica · No detecta pautas erróneas · No disponibles habitualmente

Ninguno de los métodos mencionados garantiza que el paciente se autoadministra adecuadamente la medicación, la medición de la adherencia debe ser un complemento para determinar qué grado de AF que debe recibir el paciente.

Nuestro objetivo como FH no es medir la adherencia, sino conseguir mejorar los resultados en salud de nuestro paciente. Conociendo las causas de la falta de adherencia y las dificultades o motivos para no tomar correctamente sus tratamientos podremos orientarles y ayudarles a encontrar las estrategias necesarias para mejorar la adherencia terapéutica, y mejorando la adherencia conseguir una optimización de la eficacia del tratamiento prescrito y por tanto mejorar sus resultados en salud.

Algunas consideraciones a tener en cuenta para mejorar la adherencia son⁸⁻¹².

- ▶ Un buen plan educativo sobre la enfermedad, los tratamientos y su automanejo trabajado desde el punto de vista multidisciplinar debe ser parte del tratamiento de

fondo en la migraña; como ya se ha dicho aumentar el empoderamiento y la motivación del paciente tiene repercusión positiva sobre la adherencia.

- ▶ La adherencia debe ser reforzada por todo el equipo asistencial.
- ▶ Se debe promocionar la adherencia en la AF de forma continuada en el tiempo.
- ▶ Tratar de individualizar la terapia a las necesidades del paciente sin perder de vista la conveniencia.
- ▶ Asociar el tratamiento en alguna rutina diaria del paciente.
- ▶ Involucrar a la familia o personas cercanas.
- ▶ Evaluar las posibles causas que llevan al paciente a no cumplir correctamente y tratar de corregirlas mediante técnicas conductuales, emocionales y organizativas.
- ▶ No culpabilizar al paciente.
- ▶ Apoyo de las nuevas tecnologías:
 - Ofrecer al paciente plataforma de acceso al farmacéutico en caso de necesidad.
 - Orientar en la búsqueda de información de calidad: prescripción de información digital sanitaria verificada.
 - Apps de ayuda a la adherencia en migraña.
 - Recordatorios automáticos programados para la administración del fármaco.
- ▶ Cambiar la vía de la administración del paciente puede favorecer la adherencia como pasar de la vía oral (atogepant, rimegepant), subcutánea (galcanezumab, fremanezumab o erenumab) a la vía endovenosa (Eptinezumab)^{14,15}.

6. El papel de las asociaciones de pacientes

Las asociaciones de pacientes, como AEMICE, juegan un papel esencial en el acompañamiento de las personas que sufren migraña u otras cefaleas. A través de la divulgación de información fiable, el apoyo psicosocial y la creación de espacios donde compartir experiencias, ayudan a las personas a sentirse comprendidas, informadas y acompañadas.

Además, fomentan el empoderamiento del paciente para que pueda participar de forma activa en la toma de decisiones sobre su tratamiento, y facilitan herramientas que favorecen la adherencia tanto a nivel terapéutico como en el estilo de vida.

Cualquier paciente puede acceder a su página web www.dolordecabeza.net y consultar toda la información disponible.

7. Conclusiones

La adherencia en la migraña no es una cuestión de obediencia, sino de confianza, comprensión y acompañamiento. Las personas con migraña necesitan información clara, tiempo para asimilarla y apoyo para mantener su compromiso terapéutico.

Abandonar un tratamiento no es una decisión ligera. Suele ser el reflejo de expectativas no cumplidas, de efectos secundarios no anticipados o de una falta de acompañamiento. Escuchar al paciente, resolver sus dudas y estar disponibles cuando lo necesita son elementos fundamentales para favorecer la adherencia.

Asimismo, promover la adherencia al estilo de vida saludable debe formar parte del abordaje integral de la enfermedad. Dormir bien, mantener rutinas, evitar desencadenantes y cuidarse no son tareas menores: forman parte del tratamiento, y deben ser reconocidas como tales.

Solo a través de una atención centrada en la persona, y con el apoyo de asociaciones comprometidas, será posible mejorar la adherencia y, con ella, la vida de quienes conviven con la migraña.

8. Bibliografía

1. Matías-Guiu J, Porta-Etessam J, Mateos V, et al. Scientific Committee of the PALM Program. One-year prevalence of migraine in Spain: A nationwide population-based survey. *Cephalalgia* 2011; 31:463-70.
2. Bigal ME, Lipton RB. Excessive acute migraine medication use and migraine progression. *Neurology* Nov 2008; 71: 1821-8
3. Manual de Práctica Clínica en Cefaleas. Recomendaciones diagnóstico terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología en 2020. Disponible en: <https://www.sen.es/pdf/2020/ManualCefaleas2020.pdf>. [Acceso: 9/3/2021]
4. Informe de Posicionamiento Terapéutico de galcanezumab (Emgality®) en la profilaxis de migraña. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-galcanezumab-Emgality.pdf?x58948> [Acceso: 9/3/2021]
5. Informe de Posicionamiento Terapéutico de erenumab (Aimovig®) en la profilaxis de migraña. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-erenumab-Aimovig.pdf?x17133> [Acceso:9/3/2021]
6. Informe de Posicionamiento Terapéutico de fremanezumab (Ajovy®) en la profilaxis de migraña. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT_11-2020-fremanezumab-Ajovy.pdf [Acceso: 9/3/2021]
7. Adherence to long term therapies: evidence for action. World Health Organization, (2003)
8. Irimia, P., García-Azorín, D., Núñez, M., Díaz-Cerezo, S., de Polavieja, P.G., Panni, T., Sicras-Navarro, A., Sicras-Mainar, A. & Ciudad, A. (2022). Persistence, use of resources and costs in patients under migraine preventive treatment: the PERSEC study. *The Journal of Headache and Pain*, 7, 23(1),78. doi: 10.1186/s10194-022-01448-2. PMID: 35794535; PMCID: PMC9261063.

9. Seng EK, Rains JA, Nicholson RA, et al. Improving Medication Adherence in Migraine Treatment. *Curr Pain Headache Rep.* 2015;19:24
10. Morisky D, Green L, Levine D. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986;24:67-74.
11. Pavelic, A.R.; Wöber, C.; Riederer, F.; Zebenholzer, K. Monoclonal Antibodies against Calcitonin Gene-Related Peptide for Migraine Prophylaxis: A Systematic Review of Real-World Data. *Cells* 2023,12, 143. <https://doi.org/10.3390/cells12010143>
12. Kang, M.-k.; Sohn, J.-H.; Cha, M.-J.; Kim, Y.H.; Hong, Y.; Im, H.-J.; Cho, S.-J. One-Year Compliance After Calcitonin Gene-Related Peptide Monoclonal Antibody Therapy for Migraine Patients in a Real-World Setting: A Multicenter Cross-Sectional Study. *J. Clin. Med.* 2025, 14, 734. <https://doi.org/10.3390/jcm14030734>
13. Atención Farmacéutica en Esclerosis Múltiple (MAPEX). Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Madrid 2019. ISBN: 978-84-09-10765-0. Disponible en: https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/Em19/guia_AF_EM_sefh_mapex.pdf (último acceso marzo 2024)
14. Argoff, C., Herzog, S. P., Smith, R. M., Kotak, S. V., Sopina, L., Saltarska, Y., Soni-Brahmbhatt, S., Khan, F.A. (2024). Real-world effectiveness and satisfaction with intravenous eptinezumab treatment in patients with chronic migraine: REVIEW, an observational, multi-site, US-based study. *The Journal of Headache and Pain*, 25(1), 65. doi: 10.1186/s10194-024-01764-9
15. Charleston IV L, et al. Persistence to anti-CGRP monoclonal antibodies and onabotulinumtoxinA among patients with migraine: a retrospective cohort study. *J Headache Pain.* 2023;24:101.



MANEJO DEL PACIENTE CON MIGRAÑA

Manual para Farmacéuticos



COLABORA

