**MATERIAL COMPLEMENTARIO PARA EL APRENDIZAJE ACTIVO**

1. **IDEAS CLAVE (LO ESENCIAL)**

|  |  |
| --- | --- |
| AUTORES | Amalia Ubeda / Pilar D’Ocón |
| UNIVERSIDAD | U. Francisco de Vitoria/Universidad de Valencia |
| MÓDULO1 | 4.DOLOR E INFLAMACIÓN |
| TEMA2 | MIGRAÑA |
| IDEAS CLAVE | Dianas terapéuticas en la migraña |
| Tratamiento de la migraña |
| Tratamiento profiláctico |
|  | |

**Dianas terapéuticas en la Migraña**

González-Hernández y col. 1, indican distintos fármacos empleados en el tratamiento de la migraña y profilaxis. La Figura 2 del artículo esquematiza los mecanismos. En resumen: los receptores serotoninérgicos: 5-HT 1D/1F son activados por los Triptanes y Lasmiditan (selectivo 1F), reducen la liberación de CGRP (péptido relacionado con el gen de la calcitonina), este péptido se incrementa en las crisis de migrañas y causa vasodilatación de arterias meníngeas). Se atribuye al efecto agonista sobre receptores 5HT 1B periféricos un riesgo cardiovascular. Hay nuevos fármacos que actúan selectivamente bloqueando el receptor del CGRP: Ubrogepant, Rimegepant, indicados en cuadros agudos de migraña. Galcanezumab, Fremanezumab se unen selectivamente al péptido CGRP y están indicados en profilaxis.

**Tratamiento de la Migraña:**

El tratamiento es sintomático y más eficaz si se inicia tan pronto como el paciente identifique la cefalea migrañosa.

1. **ANALGESICOS y AINE**: AAS (dosis 1g), Ibuprofeno, Naproxeno, Diclofenaco.

Si un AINE no es eficaz se puede probar con otro, ya que algunos pacientes pueden responder mejor a un AINE que a otro. Paracetamol (dosis 1g) puede ser adecuado en pacientes que no puedan tomar otros tratamientos 2

1. **TRIPTANES:**

Son agonistas de receptores serotonérgicos (5HT tipo 1B/1D/1F). La administración precoz es más eficaz y reduce las tasas de recurrencia. Eficacia semejante de los diversos triptanes en fase aguda, si no es eficaz (tras administrarlo en 3 crisis consecutivas) se cambia a otro en la siguiente crisis, considerar aumento de dosis o pasar de la forma oral a otra forma galénica. Si se presenta recurrencia de la crisis dentro de 24 h, se puede administrar una segunda dosis.

TABLA TRIPTANES 2,3

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Inicio de acción | Repetir dosis en | Semivida de eliminación |
| ORALES | | | | |
| Sumatriptán | 30-60 min | 2h | 2 h |
| Rizatriptán | 30-60 min | 2h | 2-3 h |
| Almotriptán | 30-30 min | 2h | 3-4 h |
| Eletriptan | 30-60 min | 2h | 4 h |
| Zolmitriptán (m) | 1 h | 2h | 2-3 h |
| Naratriptán (a) (m) | 1-3 h | 4h | 6 h |
| Flovatriptán (a)(m) | 2 h | 2h | 25 h |
| NASALES | | | | |
| Sumatriptán | 10-15 min | 2h | 2 h |
| Zolmitriptán | 10-15 min | 2h | 2-3 h |
| SUBCUTÁNEO | | | | |
| Sumatriptán (b) | 10 min | 1h | 2 h |

a) Inicio más lento y menor respuesta, pero mejor tolerabilidad

b) Sumatriptán subcutáneo tiene más efectos adversos que el oral.

(m) Empleo en Miniprofilaxis Migrañas menstruales (2 días antes y durante periodo menstrual) (2-3 comp/día).

En pacientes con crisis intensas se debe valorar combinar el triptán con un AINE (por ejemplo, naproxeno), así como el uso de formas nasales o subcutáneas si se precisa un inicio de acción inmediato. En pacientes con vómitos al inicio de la crisis, se deberá valorar el uso de presentaciones nasales (sumatriptán, zolmitriptán) o subcutáneas (sumatriptán), junto con el antiemético (una proporción significativa de la dosis nasal se absorbe a nivel gástrico).

Los efectos adversos de los triptanes son de leves a moderados (náuseas y vómitos, parestesias, mareo, rubor facial, mialgias, sedación). No se deben usar en caso de hipertensión no controlada, o enfermedad cardiovascular o cerebrovascular. Precaución en pacientes con factores de riesgo cardiovascular. No se deben usar triptanes en 24 horas tras el uso de otro triptán o derivado ergótico, debido a la posible vasoconstricción aditiva.

1. **ERGÓTICOS:**

La ergotamina oral o rectal en asociación con cafeína y/o paracetamol (Cafergot® o Hemicraneal®), no es el fármaco de elección debido a su incierta eficacia y riesgo de efectos adversos graves por causar vasoconstricción a nivel periférico. Es menos eficaz que los triptanes. Evitar en pacientes con factores de riesgo cardiovascular, contraindicada en el embarazo y lactancia. Puede ser de utilidad en pacientes con migrañas prolongadas (más de 48 horas) y posiblemente en aquellos con recurrencias frecuentes.

***ATENCIÓN***

Se ha descrito riesgo de cefalea por abuso de los fármacos clásicos, se debe advertir a los pacientes y limitar el número de días al mes con estos tratamientos analgésicos (triptanes restringir a 2 días por semana).

**Nuevos abordajes:**

1. **AGONISTAS SELECTIVOS RECEPTORES SEROTONINA 5-HT1F (Ditan):**

Lasmiditan es un nuevo fármaco (2022) selectivo de este receptor, sin efectos vasoconstrictores, pero puede causar reacciones adversas en SNC (nausea, somnolencia, mareos, vómitos, fatiga parestesias).

1. **Bloqueo del receptor CGRP (Gepant):**

Rimegepant (oral) está indicado en tratamiento agudo de migraña y también en profilaxis, se requieren más estudios para definir su interés terapéutico y efectos adversos (nausea). Autorizado EMA 2022.

**Tratamiento preventivo**4**:**

Puede estar indicado en los pacientes que sufren tres o más crisis de migraña al mes o, en caso de menor frecuencia, en situaciones de especial duración o intensidad, escasa respuesta o intolerancia al tratamiento sintomático.

1. **Betabloqueantes:** Propranolol (Metoprolol)
2. **Antiepilépticos:** Topiramato (Carbamacepina, Valproico)
3. **Antidepresivos:** Amitriptilina (Nortriptilina, Venlafaxina)
4. Bloqueantes canales de calcio: Flunaricina (Verapamilo)
5. Pizotifeno (indicado su uso en niños pequeños)
6. Toxina Botulínica (tratamiento hospitalario casos resistentes, inyección local i.m.)
7. Anticuerpos bloqueantes CGRP: Galcanezumab, Erenumab 5,6

**Propranolol y Topiramato**, son los que tienen mas evidencias. Se inicia el tratamiento a dosis mínimas y se incrementa cada 1-2 semanas, se valora eficacia tras 3 meses, el objetivo es conseguir una reducción del 50% de la frecuencia de migrañas mensuales.

Valorar comorbilidad (Asma, síndrome Raynaud) y adecuación (hipertensión, insomnio, depresión). Topiramato y amitriptilina se recomiendan ingerir por la noche por sus efectos sedantes.

Los nuevos anticuerpos que bloquean CGRP (Péptido relacionado con el Gen de la Calcitonina (Erenumab, Fremanezumab y Galcanezumab, vía sc), pueden ser útiles si han fallado tratamientos previos, aunque se desconoce la seguridad a largo plazo ni en pacientes con ciertas enfermedades cardiovasculares graves, hay que considerar que ejercen una inhibición de la acción vasodilatadora del péptido CGRP5,6. Rimegepant por bloquear el receptor del CGRP también es eficaz (en profilaxis se administra días alternos)7.

BIBLIOGRAFÍA

1. A González-Hernández CM. Villalón. Side effects associated with current and prospective antimigraine pharmacotherapies Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology, 14:1, 25-41,2018. <https://doi.org/10.1080/17425255.2018.1416097>
2. Tratamiento de la migraña. INFAC INFAC 26 (9),2018. <https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2018/es_def/adjuntos/INFAC_Vol_26_9_tratamiento%20migraña.pdf>
3. CEFALEAS Y MIGRAÑAS. Boletín Terapéutico Andaluz 32 (3), 2017. <https://cadime.es/images/documentos_archivos_web/BTA/2017/CADIME_BTA_32_03.pdf>
4. TRATAMIENTO PREVENTIVO DE LA MIGRAÑA. INFAC. 15 (1), 2007 <https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2007/es_def/adjuntos/infac_v15_n1.pdf>
5. Informe de Posicionamiento Terapéutico de galcanezumab (Emgality® ) en la profilaxis de migraña. Nov 2019. <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-galcanezumab-Emgality.pdf?x53593>
6. Informe de Posicionamiento Terapéutico de erenumab-Aimovig en la profilaxis de migraña. Nov 2019. <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-erenumab-Aimovig.pdf?x53593>
7. Informe de posicionamiento terapéutico de Rimegepant (Vydura®) en tratamiento agudo de la migraña y profilaxis de la migraña episódica. Sept 2023. <https://www.cofguadalajara.es/cofgu%5CDocumentos%5CRepositorios%5CNotas%20informativas%20AEM%5CIPT-166-Vydura-rimegepant-migrana.pdf>
8. **COMPRUEBA (Test evaluación)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| AUTOR | Amalia Ubeda | |
| MÓDULO | 4.DOLOR E INFLAMACIÓN | |
| TEMA | MIGRAÑA | |
| *ENUNCIADO 1* | Señale la afirmación CORRECTA respecto al mecanismo de acción de los triptanes: | |
| *RESPUESTAS* | | *RETROALIMENTACIÓN* |
| 1. Actúan como agonistas del receptor de la 5-HT1D | | **CORRECTO**, de este modo causa vasoconstricción y modula la liberación de CGRP |
| 1. Actúan como antagonistas del receptor 5-HT3 | | **FALSO**, el receptor 5-HT3 está implicado en el vómito, no en la migraña, los antagonistas de este receptor son antieméticos como Granisetron |
| 1. Inhiben la recaptación de serotonina | | **FALSO**, los Inhibidores selectivos de recaptación de serotonina son antidepresivos como Fluoxetina |
| 1. Favorecen la liberación de CGRP (C*alcitonin Gen Related Peptide*) | | **FALSO,** Por activar receptor 5-HT1DF reduce la liberación de CGRP, péptido implicado en la fisiopatología de la migraña |
| BIBLIOGRAFÍA (si es el caso) | | |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| AUTOR | Amalia Ubeda | |
| MÓDULO | 4.DOLOR E INFLAMACIÓN | |
| TEMA | MIGRAÑA | |
| *ENUNCIADO 2* | Los siguientes fármacos, se pueden emplear para el control del dolor en ataque agudo de migraña, EXCEPTO: | |
| *RESPUESTAS* | | *RETROALIMENTACIÓN* |
| 1. Metoclopramida | | **EXCEPCIÓN, CORRECTO**, Se administra para el control de nauseas y vómitos, no tiene efecto analgésico |
| 1. Paracetamol | | **FALSO**, Este analgésico y otros AINE están indicado en crisis de migraña |
| 1. Ergotamina | | **FALSO**, aunque los derivados ergóticos se consideran que tienen mas efectos adversos que los triptanes, están indicados. |
| 1. Rizatriptan | | **FALSO,** Los triptanes son los fármacos de primera elección. |
| BIBLIOGRAFÍA (si es el caso) | | |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| AUTOR | Amalia Ubeda | |
| MÓDULO | 4.DOLOR E INFLAMACIÓN | |
| TEMA | MIGRAÑA | |
| *ENUNCIADO 3:* | Respecto al Sumatriptan: | |
| *RESPUESTAS* | | *RETROALIMENTACIÓN* |
| 1. Se aconseja la administración oral por su buena biodisponibilidad oral | | **FALSO**, Sumatriptan tiene baja biodisponibilidad oral, mejor la nasal o subcutánea |
| 1. Se puede administrar una segunda dosis para mejor control de recurrencias | | **CORRECTO**, pasadas 2 h se puede repetir una segunda dosis, es una forma de controlar recurrencias que pueden aparecer antes de 24 h crisis en 20-40% pacientes. |
| 1. Actúa por bloquear el receptor de la serotonina 5HT 1F | | **FALSO**, es agonista de receptores serotonérgicos |
| 1. Está contraindicado durante el embarazo | | **FALSO,** Sumatriptán puede utilizarse en mujeres en cualquier trimestre del embarazo, cuando el paracetamol o el ibuprofeno no son suficientes. |
| BIBLIOGRAFÍA (si es el caso) | | |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| AUTOR | Amalia Ubeda | |
| MÓDULO | 4.DOLOR E INFLAMACIÓN | |
| TEMA | MIGRAÑA | |
| *ENUNCIADO 4* | Los siguientes fármacos, se emplean en profilaxis de migraña, EXCEPTO: | |
| *RESPUESTAS* | | *RETROALIMENTACIÓN* |
| 1. Sumatriptan | | **CORRECTO**, Sumatriptan solo está indicado en crisis, no en profilaxis. |
| 1. Topiramato | | **FALSO**, Este antiepiléptico se considera eficaz en profilaxis, evitar en embarazo |
| 1. Propranolol | | **FALSO**, diversos beta-bloqueantes están indicados en profilaxis de migraña |
| 1. Amitriptilina | | **FALSO,** opción interesante en insomnio y trastornos del humor por su efecto sedante y antidepresivo. |
| BIBLIOGRAFÍA (si es el caso) | | |

1. **APLICA (Casos farmacoterapéuticos-clínicos)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| AUTOR | Amalia Ubeda | |
| MÓDULO | 4.DOLOR E INFLAMACIÓN | |
| TEMA | MIGRAÑA | |
| ENUNCIADO: Una paciente de 27 años que trabaja como dependienta en una tienda de ropa, sufre migraña que atribuye a la intensa actividad y al elevado volumen de la música que suena en la tienda y toma ibuprofeno a demanda. Como no consigue mitigar el dolor, acude al médico que le prescribe 1 comprimido de Sumatriptán 50 mg cuando comience el dolor. Al cabo de un mes la paciente vuelve al médico diciendo que el tratamiento no le hace efecto y le solicita Topiramato, que lo está tomando su tía para las jaquecas y le va muy bien. | |
| *PREGUNTAS* | *RESPUESTAS* | |
| 1. **Indique opciones terapéuticas para el tratamiento agudo de la migraña y valore su relación beneficio riesgo para esta paciente** | CONSULTAR (1 y 2)   * AINE (paracetamol, AAS, ibuprofeno, naproxeno)   Fármacos específicos:   * Triptanes (primera elección si AINE son ineficaces) * Derivados ergóticos (menos eficaces que triptanes y peor seguridad) * Adyuvantes: Antieméticos, procinéticos (metoclopramida, domperidona, para tratar náuseas, vómitos y parestesia, favorece además la administración oral de los analgésicos) | |
| 1. **Señale aspectos referentes a posología de SUMATRIPTAN y forma de administración relevante**   **¿sería mas adecuado por vía nasal?** | CONSULTAR (3) y comprobar si la pauta de administración es adecuada para la paciente  “*La dosis recomendada para los adultos es una dosis única de 50 mg. Algunos pacientes pueden requerir 100 mg.*  *Si el paciente no responde a la primera dosis de sumatriptán, no debe tomarse una segunda dosis para el mismo ataque. En estos casos, el ataque deberá tratarse con paracetamol, ácido acetilsalicílico o medicamentos antiinflamatorios no esteroideos. Sumatriptán puede tomarse para tratar ataques posteriores.*    *Si el paciente ha respondido a la primera dosis, pero los síntomas recurren, podrá́ administrarse una segunda dosis en las siguientes 24 horas, siempre que haya transcurrido como mínimo un intervalo de 2 horas entre las dos dosis. No se debe tomar más de 300 mg durante un periodo de 24 horas.*  *Los comprimidos deben tragarse enteros con agua”.*  La vía oral es la primera opción, reservándose otras (nasal, inyectable) para cuando la oral no es adecuada (p. ej., vómitos) o se precisa un inicio de acción inmediato.  La vía nasal tiene un inicio de efecto más rápido y mejor biodisponibilidad. Cuando el triptán empleado no es eficaz (después de haberlo administrado en 3 crisis consecutivas), se debe cambiar a otro triptán en la siguiente crisis, considerar un aumento de dosis o cambiar a otra forma galénica (existen preparados subcutáneos o nasales en el caso del sumatriptan. | |
| 1. **¿Considera que podría requerir tratamiento profiláctico?** | *CONSULTAR* (1,4).  *(1) “La profilaxis de la migraña se puede valorar en los siguientes casos, siempre en función del impacto y preferencias del paciente:*  *• Crisis de migraña que reducen de forma significativa la calidad de vida a pesar de recibir un tratamiento agudo apropiado, debido a su alta frecuencia, su intensidad o su duración.*  *• Cuando el tratamiento agudo está contraindicado, presenta efectos adversos intolerables o no es eficaz.*  *• Riesgo de cefalea por abuso de fármacos”*  *(4) Frecuencia de las crisis de migraña (2 o mas crisis al mes, que producen incapacidad, al menos, 3 o más días al mes).* | |
| 1. **Si es adecuado, señale las opciones terapéuticas en profilaxis (grupos y un ejemplo de fármaco)** | *CONSULTAR (1, 2, 4)*  *Ideas clave: clasificación*  *Los mas aconsejados: Betabloqueantes, antiepilépticos y Antidepresivos*  *Actualmente los fármacos empleados como primera línea son el topiramato y el propranolol (ambos con grado de recomendación A)* | |
| 1. **¿Qué fármaco sería aconsejable para esta paciente según su relación beneficio/riesgo?** | *CONSULTAR (1,2,4)*  *(1)“Se sugiere iniciar la profilaxis con los fármacos con mayor nivel de evidencia: propranolol, metoprolol, topiramato o amitriptilina, valorando también los efectos adversos y otras condiciones como hipertensión, depresión, epilepsia, insomnio o síndrome de Raynaud. Se espera que aproximadamente el 50-75% de los pacientes que reciban estos fármacos reducirán en un 50% la frecuencia de sus migrañas, pero las dosis requeridas pueden suponer efectos adversos intolerables”*  Propranolol sería el fármaco con mejor relación beneficio/riesgo en este caso, al ser una mujer joven en edad fértil (Topiramato es teratogénico) | |
| 1. **¿Cómo se valora la EFICACIA del tratamiento profiláctico antimigrañoso?** | Reducción en el número de crisis, porcentaje de días sin migraña, necesidad de medicación de rescate.  Se considera eficaz si reduce al 50% la frecuencia de días migraña al mes | |
| 1. **Indique algún efecto adverso a vigilar o Consejos a la paciente al respecto.** | La prevención de la migraña ha de instaurarse a dosis bajas incrementándolas progresivamente hasta obtener la dosis terapéutica eficaz que se mantendrá durante un mínimo de 3 meses.  Propranolol es un beta bloqueante no selectivo con riesgo de efectos adversos a nivel bronquial, excesiva depresión cardiaca, contraindicado en enfermedad de Raynaud *CONSULTAR (5*). | |

BIBLIOGRAFÍA

1. TRATAMIENTO DE LA MIGRAÑA. INFAC 26 (9),2018 <https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2018/es_def/adjuntos/INFAC_Vol_26_9_tratamiento%20migra%C3%B1a.pdf>
2. CEFALEAS Y MIGRAÑAS. Boletín Terapéutico Andaluz 32 (3), 2017

<https://cadime.es/images/documentos_archivos_web/BTA/2017/CADIME_BTA_32_03.pdf>

1. Ficha técnica sumatriptan <https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/66453/FT_66453.html.pdf>
2. TRATAMIENTO PREVENTIVO DE LA MIGRAÑA. INFAC. 15 (1), 2007 <https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2007/es_def/adjuntos/infac_v15_n1.pdf>
3. Ficha técnica propranolol <https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/83608/83608_ft.pdf>