

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS
AMÉRICAS**

LICENCIATURA EN FARMACIA

**“ESTUDIO DE LOS BENEFICIOS EN LOS
DISPOSITIVOS CERENA® Y CEFALY® CONTRA LOS
TRIPTANES PARA EL TRATAMIENTO DE LA
MIGRAÑA EN ADULTOS”**

YAQUELIN OBANDO LÓPEZ

SAN JOSÉ, ABRIL, 2019

Tribunal Examinador

El Proyecto de Graduación titulado: “Estudio de los beneficios en los dispositivos cerena® y celafy® contra los triptanes para el tratamiento de la migraña en adultos” fue aprobado por el Tribunal Examinador de la Carrera de Farmacia de la Universidad Internacional de las Américas, como requisito para optar por el grado de Licenciatura en Farmacia.

Dra. Eva Diana Quirós Orozco

Directora de Carrera de Farmacia

Dr. Luis Diego Brenes Vargas

Tutor de tesis

Lector de tesis.

Pensamiento

2 Timoteo 4:7

Me fue bien en la competencia: he peleado bien, he terminado la carrera y no he perdido la fe.

Agradecimientos

Inicialmente, le doy gracias a Dios, por permitirme estudiar lo que me gusta y cumplir una meta más en mi vida, por darme salud, sabiduría y fuerzas necesarias para completar mis estudios universitarios.

Agradezco a mis padres y a mi hermano por estar a lo largo de mi carrera, apoyarme, confiar en mí y darme esta oportunidad, sin ellos a mi lado no lo hubiera logrado.

A todas las personas que de alguna u otra manera estuvieron conmigo dando palabras de aliento y que siempre creyeron en mí.

A la Dra. Eva Diana Quirós, por darme tantas palabras de aliento y nunca dudar en mí.

A mi tutor, Dr. Luis Diego Brenes, por guiarme, aconsejarme y ayudarme en todo el proceso del trabajo de graduación.

Dedicatoria

Este trabajo está dedicado a mis padres, gracias por su apoyo incondicional y por creer en mí en todo momento, por darme su amor y por siempre darme lo mejor. Los amo

Contenido

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN	16
Planteamiento del problema	17
OBJETIVOS.....	19
Objetivo General	19
Objetivos Específicos	19
Justificación.....	20
ANTECEDENTES	22
Proyecciones.....	29
CAPÍTULO II. MARCO DEREFERENCIA	31
Cefaleas	32
-Cefaleas primarias.....	32
-Cefaleas secundarias.....	33
- Neuralgias craneales, dolor facial primario y central y otras cefaleas.....	33
Migraña	33
Fisiopatología de la Migraña	35
Etiología.....	37
Epidemiología de la migraña	39
Clasificación de migraña y manifestaciones clínicas	40

	11
<i>Migraña sin aura</i>	41
<i>Migraña con aura</i>	42
Diagnóstico de la migraña	43
Complicaciones de la migraña	44
La migraña en situaciones especiales	45
Terapia Farmacológica.....	49
Triptanes	50
SUMATRIPTÁN	58
RIZATRIPTÁN.....	59
ELETRIPTÁN	61
FROVATRIPTÁN	62
Alternativas de tratamiento para la migraña	63
Sustitución de Tratamientos.....	64
Cefaly®.....	70
Cereña®.....	74
Regulaciones de Fármacos en Costa Rica	80
Importancia del uso y la implementación en Costa Rica	81
Relevancia de Atención Farmacéutica en la migraña	81
CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO	83
Enfoque y Estudio.....	83

	12
Método de investigación	83
Fuentes de Información.....	85
Categoría de análisis.....	85
Procedimiento de recolección y Análisis de Datos.....	88
CAPÍTULO IV. ANÁLISIS DE RESULTADOS	89
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	110
Conclusiones.....	110
Recomendaciones	112
Referencias.....	114

Contenido de Tablas

Tabla 1. Categoría de Análisis	85
Tabla 2. Pacientes tratadas con Cerena® durante el embarazo	103

Contenido de Figuras

Figura 1. Diagnóstico Diferencial de la migraña	43
Figura 2. Selección de triptanes para tratamiento agudo basada en las características de los ataques	52
Figura 3. Síntesis del triple mecanismo de acción de los triptanes	54
Figura 4. Dosificación de los triptanes	55
Figura 5. Farmacocinética de triptanes por vía oral	60
Figura 6. Cefaly® y nervio trigémino	70
Figura 7. Posición del dispositivo para el tratamiento de migraña en adultos.....	74
Figura 8. El principio básico de la estimulación magnética transcraneal.....	75
Figura 9. Propagación de la depresión diseminada cortical.....	76
Figura 10. Clasificación de los triptanes, según rapidez de acción.....	90
Figura 11. "triptan vs placebo"	93
Figura 12. Cambio relativo en la intensidad del dolor a 1 hora.....	98
Figura 13. Cambio relativo en las puntuaciones medias de la EVA	99
Figura 14. Cambio en la duración de un ataque.....	102
Figura 15. Cambio en la intensidad media del dolor (puntuación VAS) que varía de 0 a 10	106

Figura 16. Diferencias en la respuesta sin dolor en pacientes tratados con dispositivo de farsa y
pacientes tratados con dispositivo sTMS..... 108

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

La presente investigación tiene como propósito dar a conocer dos nuevas alternativas revolucionarias para el tratamiento y manejo terapéutico de la migraña en adultos a través de los dispositivos cerena® y cefaly® las nuevas alternativas y los nuevos horizontes para el tratamiento de la migraña; en la actualidad, los dispositivos cerena® y cefaly® vienen a revolucionar el manejo terapéutico de la migraña en adultos. Ya que el tratamiento se basa en la identificación de los posibles factores desencadenantes de la migraña crónica que puedan ser potencialmente evitables y controlados, además de ser un tratamiento novedoso se espera que sea muy bien aceptado por los pacientes y que no es metabolizado lo marca ventaja sobre cualquier otro tratamiento.

Esta investigación se dividió por capítulos para ir desarrollando todos los temas ampliamente, en el capítulo uno, se desarrollan aspectos generales de la investigación, explicando el tema desde los principios generales, problemas, así como su importancia, abarcando un poco de lo que se ha mencionado en estudios sobre la migraña tanto en el ámbito internacional como nacional

El capítulo dos abarca la parte más informativa de la investigación, indicando estudios realizados en relación al tema que en cuestión y mencionando la importancia de estos; es así como toda la información necesaria para comprender la enfermedad, los diferentes tratamientos y los novedosos dispositivos para la migraña.

El capítulo tres, presenta y describe la metodología empleada para la realización de esta investigación, definiendo la técnica y los instrumentos utilizados para el desarrollo adecuado de cada uno de los tópicos de la investigación.

En el capítulo cuatro se desarrollan resultados obtenidos a partir de las discusiones presentes en los diversos estudios encontrados, aclarando y examinando entre ellos cada uno de los puntos relacionados e indispensables para esta investigación.

Por último en el capítulo cinco, presenta las conclusiones y recomendaciones puntuales para pacientes y farmacéuticos generados al finalizar esta investigación, mediante el análisis de los resultados alcanzados y la discusión efectiva en el capítulo cuatro.

Planteamiento del problema

La migraña es el motivo de consulta de origen neurológico más frecuente, a nivel mundial tiene una elevada prevalencia llegando a alcanzar 12% en hombres y 18% en mujeres adultos jóvenes, esto según un estudio realizado por Luna, Camacho (2018).

Pérez, Mora (2010) en la revista de Costa Rica y Centroamericana, mencionan que la prevalencia de la migraña se estima en un rango oscilante entre 17% a 33% en mujeres y de 5.7% a 13% en hombres. El pico de incidencia de la cefalea migrañosa ocurre durante la adolescencia, la diferenciación por género, también, inicia en esta edad.

En este mismo artículo realizado por Pérez, Mora (2010) plantean que la frecuencia promedio de las crisis es de 1.5 por mes y la media de duración de éstas es de 24 horas; al menos 10% de los pacientes presentan ataques semanales.

Al ser la migraña una patología de la consulta diaria, el médico general se ve en el deber de conocerla a profundidad, ya que, aunque presenta síntomas muy característicos que permiten

realizar un buen diagnóstico diferencial, las variables de presentación son diversas, y suele existir resistencia al tratamiento en algunas de ellas. Lobo, Vindas (2017)

En esta línea, el problema se relaciona a la falta de conocimiento y actualización sobre las nuevas alternativas para el tratamiento de la migraña en adultos. Los dispositivos Cerena® y Cefaly® ya son aprobados por la FDA y cuentan con estudios donde se avala y aconseja su utilización, además de que han demostrado una mejor efectividad y una disminución en cuanto a efectos secundarios. Es ahí donde surge la interrogante a la cual se puede dar respuesta con la presente investigación:

¿Cuáles son las ventajas terapéuticas que presentan los dispositivos cerena® y cefaly® en comparación con los triptanes para la migraña en adultos?

OBJETIVOS

Objetivo General

- Describir los beneficios presentes en los dispositivos cerena® y celafy® para el tratamiento de la migraña en adultos en comparación con los triptanes.

Objetivos Específicos

- Identificar las ventajas y desventajas de los triptanes para el tratamiento de la migraña en adultos.
- Reconocer las características terapéuticas de los dispositivos Cerena® y Cefaly® en el tratamiento de migraña.
- Evaluar la efectividad y seguridad de los dispositivos Cerena® y Cefaly® para tratamiento de migraña en comparación con los triptanes.

Justificación

Esta investigación resulta útil para pacientes que sufren crisis de migraña recurrente y no tan recurrente, ya que al estudiar los beneficios de los dispositivos Cerena® y Cefaly® se pueden enumerar y dar a conocer una gran cantidad de ventajas de estos dispositivos en comparación con los triptanes o cualquier tratamiento por vía oral.

Además, cabe resaltar la importancia de la sustitución del tratamiento oral, por su gran variedad de efectos secundarios. Como lo menciona la FDA, en su plataforma virtual (2014) existe gran necesidad de recurrir a estos dispositivos no invasivos debido a que muchos fármacos contra la migraña tienen efectos secundarios que algunos pacientes no pueden tolerar, demostrando gran aporte con esta investigación, ya que son muchos los pacientes que padecen de estas crisis, lo cual ampliaría los tratamientos disponibles para estas personas.

Los medicamentos recetados, actualmente, para la prevención de la migraña no son específicos de la enfermedad y pueden tener muchos efectos secundarios intolerables, causando una alta tasa de interrupción. Los enfoques no farmacológicos se están desarrollando, como una alternativa a los medicamentos, y recientemente varias terapias no invasivas de neuroestimulación se han unido al armamentarium antimigrañoso. D Magis, *et al* (2017)

En un estudio realizado por Magis, *et al* (2017) utilizando estos dispositivos, aporta que los pacientes tuvieron una disminución significativa de la frecuencia de ataque mensual durante el tratamiento, además tuvo al menos un 50% de reducción de los ataques mensuales de migraña y fueron considerados como tratamiento efectivo.

Otro estudio realizado por Riederer, Penning, Schoenen y Usand (2015) explica que el dispositivo Cefaly® demostró ser eficiente disminuyendo los días de migraña y cefalea, significativamente, más que la estimulación simulada. El dispositivo también redujo el número de ataques de migraña. Además, los pacientes que utilizan el dispositivo Cefaly® no informaron efectos secundarios graves.

Esta investigación, también, trata de crear conciencia a los profesionales de la salud, sobre la importancia de estar actualizándose y de informarse sobre las alternativas de tratamientos no invasivos como lo discute el Dr. Bastings en la plataforma de la FDA donde recomienda a los pacientes que le cuenten a su prestador de servicios de salud sobre sus dolores de cabeza, y que consulten con un médico especializado en migrañas si no consiguen el alivio adecuado y que, además los médicos deben estar al tanto de los medicamentos aprobados para la migraña y de las opciones de tratamiento alternativos.

ANTECEDENTES

Según la FDA (2014), la migraña es un trastorno frecuente que genera altos costos directos e indirectos a los sistemas de salud. En su fisiopatología intervienen factores genéticos, ambientales, neurofisiológicos y bioquímicos que afectan en grandes porcentajes a los pacientes adultos a nivel mundial.

Según Dodick (2008) los registros históricos sugieren que esta enfermedad viene conviviendo con nosotros desde hace, al menos, 7000 años. Sin embargo, sigue siendo uno de los trastornos médicos menos conocidos, peor diagnosticados y tratados de la forma menos adecuada. De hecho, muchas personas ni siquiera intentan buscar un tratamiento médico para su agonía, probablemente, porque están convencidas de que los médicos poco pueden hacer para aliviarles, si no es que se muestran escépticos y hostiles. (parr.2)

En su artículo Pascua *et al* (2010) aporta que la cefalea es el motivo más frecuente de consulta a los servicios de neurología. Las cefaleas primarias justifican más del 80% de las consultas ambulatorias por dolor de cabeza como síntoma guía. A pesar de la mayor prevalencia de la cefalea tensional en la población general, la migraña es la cefalea por la cual se consulta más frecuentemente, ya que condiciona una mayor discapacidad.

En su estudio Vikeliset *al* (2017) indica que “la migraña está clasificada como la sexta condición más incapacitante, en todo el mundo. Actualmente, los medicamentos son la corriente principal del manejo de la migraña; sin embargo, el tratamiento preventivo a menudo está lejos de ser óptimo”. (p.2)

En la tesis titulada Implementar un programa de atención farmacéutica para pacientes que padecen de cefalea que acuden a la Farmacia Residencial del Norte 1, realizada por Dr. Cristian

Arias durante el año 2007, se demostró que los pacientes que padecen de cefalea en su mayoría son mujeres en un 63.33%. El rango de edades de la muestra oscila en mayor cantidad en el adulto joven, entre los 20-30 años en el 63.33%. El 56.00% de la muestra son solteros, el 33.33% se dedica a estudios y el 16.66% a ventas o a oficios hogareños.

Los medicamentos actuales contra la migraña solo son moderadamente efectivos y, a menudo, no son bien tolerados. Además, el uso excesivo de medicamentos contra la migraña es un factor esencial en el empeoramiento de la enfermedad y su desarrollo en migraña crónica. Cefaly® es, por lo tanto, un medio de elección para tratar a la mayoría de los pacientes con migraña. Este es un dispositivo médico innovador ya que es el primer dispositivo en ofrecer neuroestimulación craneal externa. La neuroestimulación craneal es una técnica que se ha utilizado durante varios años en neurología, pero se ha llevado a cabo utilizando en otras áreas, pero los avances tecnológicos realizados por Cefaly® significan que ahora hay un dispositivo simple, ligero, económico y cómodo disponible que ofrece a los pacientes de migraña un método de tratamiento que no es basado en medicamentos ni es invasivo. D Magis, *et al* (2014)

Durante el paso de los años se ha identificado una amplia falta de conocimiento y actualización del profesional de la salud en diversas áreas del tratamiento, como lo dice Dilla, Valladares, Lizan y Sacristán (2009) en donde resaltan la importancia que se le debe dar a la actualización del profesional de la salud, enfocado desde el profesional sanitario, la administración, la industria farmacéutica y el paciente. (p.347)

De lo mencionado anteriormente Vinsens (2014) da como resultado una escasez de conocimiento de alternativas de tratamiento para la migraña ya que, en los últimos años, los

notables cambios en la fisiopatología de la migraña han generado debate y planteado nuevos horizontes de tratamiento.

Cabe destacar el hecho de que aun siendo un trastorno de diagnóstico fundamentalmente clínico y cuyo tratamiento es relativamente sencillo, (ambulatorio y por vía oral), Visens (2014) aporta que la migraña es subdiagnosticada e insuficientemente controlada, por la falta de conocimiento sobre las innovaciones en los tratamientos para la migraña.

Este hecho demuestra la necesidad de investigación que contribuya al desarrollo profesional, la promoción del uso racional de los medicamentos, mediante el análisis crítico de los riesgos y beneficios de las terapias propuestas, y el análisis de las recetas de medicamentos antes de dispensar y administrar a los pacientes como lo menciona Souza (2018).

Además, en su artículo Vinsens (2014) menciona que el tratamiento adecuado de la migraña puede ayudar a reducir la significativa pérdida de productividad que genera y a mejorar notablemente la calidad de vida de las personas que la padecen, a corto y a largo plazo, por ello se recalca la importancia de que se esté dando una continua actualización a los profesionales sobre esta patología y sus nuevos horizontes farmacológicos.

Otro dato importante por considerar es el largo uso de tratamiento por vía oral (triptanes) donde Schoenen (2017) en su estudio aporta que “los tratamientos farmacológicos de migraña disponibles tienen eficacia incompleta y muchos de ellos pueden tener intolerables efectos adversos. Existe, por tanto, una necesidad de alternativa, más terapias eficientes y mejor tolerables”. (p.1)

En cuanto al tratamiento oral eficaz para la migraña, se cuenta con los triptanes, de los cuales Goodman & Gilman (2012) mencionan que inicialmente el que salió al mercado fue

sumatriptán, este surgió a partir del primer experimento realizado para identificar y desarrollar un tratamiento nuevo para la jaqueca. El sumatriptán se sintetizó por primera vez en 1984 y se empezó a utilizar en clínica en Estados Unidos en 1992; desde entonces, la *Food and Drug Administration* ha aprobado otros triptanos para su uso clínico. La segunda generación de triptanos tiene mayor biodisponibilidad oral. (p.345)

El investigador Carlos Villalón del Departamento de Farmacobiología del Centro de Investigación y de Estudios Avanzados (Cinvestav) 2005, señala que hasta el momento los métodos más eficaces para tratar la migraña son a través del suministro de una generación de fármacos llamados triptanes, que imitan selectivamente las acciones vasoconstrictoras de la serotonina a nivel de los vasos sanguíneos extracraneales. Indicó que en ciertos pacientes con insuficiencia cardíaca u otras patologías cardiovasculares los triptanes están contraindicados, ya que pueden producir cierto grado de vasoconstricción coronaria.

Pero como lo menciona Dilla, *et al* (2009) en donde se ha dado la interrupción del tratamiento debido a la aparición de efectos adversos lo cual es una de las causas más comunes de incumplimiento. “Estos pueden ser la causa del abandono de la pauta terapéutica o pueden aparecer también, como consecuencia de la falta de seguimiento de las recomendaciones médicas sobre las pautas de dosificación. Características del principio activo: farmacodinamia, farmacocinética, forma farmacéutica y características organolépticas. Es frecuente que el paciente abandone el tratamiento si no observa un resultado beneficioso derivado de su utilización a corto plazo”. (p.344)

Sin embargo, Cilag (2014) aporta que, en los últimos años, los notables cambios en el conocimiento de la fisiopatología de la migraña han generado debate y planteados nuevos horizontes de tratamiento.

Michael Hoffmann, ingeniero biomédico de la FDA (2014), dice que hay una gran necesidad de recurrir a dispositivos no invasivos debido a que muchos fármacos contra la migraña tienen efectos secundarios que algunos pacientes no pueden tolerar, como se ha mencionado anteriormente. Es por eso la relevancia de introducir y dar a conocer el uso de los dispositivos Cerena® y Cefaly® para la migraña.

Estos dispositivos aunque presentan muchos beneficios, también, han mostrado sus restricciones ya que esta nueva innovación para la migraña no se ha terminado de estudiar y además, como lo menciona el Dr. Eric Bastings, M.D., neurólogo de la FDA en donde advierte que “Es importante tener en cuenta que los dispositivos médicos también tienen algunas limitaciones, y que no se ha establecido la seguridad y eficacia del Cefaly® y del Cerena® entre ciertos subgrupos, incluyendo el de las mujeres embarazadas”.

En este mismo artículo de la FDA (2014), menciona, que la seguridad y eficacia de estos dispositivos no ha sido establecida entre varios grupos, como los niños, las mujeres embarazadas y las personas con marcapasos. Por ello, no se le ha dado una buena promoción como tal, ya que no se han concluido los estudios en ciertas variedades de poblaciones como se menciona anteriormente, lo que genera incertidumbre sobre el uso de estos dispositivos. Pero se puede mencionar que hasta el momento no se han registrado mayores efectos secundarios en las poblaciones estudiadas.

Por otro lado, hay que mencionar que existe una baja confiabilidad del uso de los dispositivos ya que se cree que tienen limitaciones y desventajas, como un mayor bloqueo del nervio occipital (beneficio invasivo y a corto plazo), estimulador del nervio occipital (costoso e invasivo). Ahmed, (2014)

Muchos estudios no controlados informaron una reducción en la frecuencia de dolor de cabeza, la gravedad y la discapacidad relacionada con el dolor de cabeza después de la ONS en la migraña crónica, pero el efecto global en tres ensayos controlados falsamente no fue abrumador, esto lo explica Riederer, Penning y Schoenen (2015).

Otro motivo por el que se debe relacionar los beneficios del uso de estos dispositivos es por la migraña por abuso de medicación, ya que el abuso de medicación es un fuerte factor de riesgo para el aumento de la frecuencia de la migraña ya que puede causar un empeoramiento. Palomo *et al* (2015)

En relación a este tema, también, es mencionado que normalmente cesa cuando el paciente deja de tomar el fármaco tomado en exceso, y se recomienda al paciente que si cree padecer, debe hablar con su prestador de servicios de salud para determinar la causa de sus jaquecas y es ahí donde se puede valorar el uso de tratamiento adicional para aliviar los síntomas de abstinencia de los medicamentos para el dolor de cabeza.

En su protocolo de migraña Benedicto *et al* (2016), menciona la influencia del abuso de medicación en el desarrollo de la migraña crónica el cual ha sido controvertido. El abuso es un importante factor de riesgo para la cronificación de la migraña, pero no es condición necesaria ni suficiente para esta. En ocasiones, el abuso de medicación es más consecuencia que causa del dolor crónico, el cual, no necesariamente revierte tras la retirada de los fármacos.

En un estudio que se realizó por Salazar, Sáenz de la CCSS (Caja Costarricense de Seguro Social) en el 2005 se indica que la prevalencia de vida de cefalea en general se ha reportado cercana a un 96%, mayor en las mujeres (99%) que en los hombres (93%) y se ha encontrado

evidencia que un 3% de las personas sufre de episodios de cefalea de manera crónica y 1 de cada 50 presenta un problema de sobreutilización de medicamentos por los episodios de cefalea.

En cuanto a la migraña Salazar, Sáenz (2005) dicen que la prevalencia de migraña es de un 16%; siendo mucho más alta en las mujeres (25%) en comparación con los hombres (8%), sin embargo, estas cifras pueden estar subestimadas ya que la mayoría de las personas no consulta a su médico, se ha estimado que en la práctica clínica con 2 mil pacientes, es probable que se diagnostiquen 5 casos nuevos de migraña cada año y se presenten alrededor de 40 consultas por migraña. (p.3)

Sin embargo, Ahmed (2014) dice que hay que mencionar que existe una baja confiabilidad del uso de los dispositivos ya que se cree que tienen limitaciones y desventajas, como un mayor bloqueo del nervio occipital (beneficio invasivo y a corto plazo), estimulador del nervio occipital (costoso e invasivo). (p.2)

No en vano las características de este trastorno multiplican las probabilidades de que se asocie a fenómenos como el abuso, la sobredosificación, las combinaciones inadecuadas de medicamentos y otras circunstancias que el farmacéutico debe contribuir a evitar con su adecuada actuación profesional. También, es un trastorno en el que conviene estar vigilantes ante posibles diagnósticos inadecuados, el uso de formas de administración inapropiadas o dosis demasiado bajas.

En consecuencia, Barbantiet *al* (2015) reporta que el tratamiento del dolor de cabeza por migraña es desafiante debido a la falta de un enfoque estandarizado para la atención, tasas de respuesta insatisfactorias y uso excesivo de medicamentos.

Proyecciones

Se desea dar a conocer la información sobre los dispositivos Cerena® y Cefaly®, tanto a pacientes con migraña, como a profesionales de la salud, abarcando beneficios y ventajas que presentan estas alternativas terapéuticas, en relación con el tratamiento oral.

Chou *et al* (2018) menciona que los tratamientos actuales disponibles para la migraña aguda son, principalmente, terapias farmacológicas (por ejemplo, analgésicos, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y medicamentos específicos para la migraña, como los ergots y los triptanes) que tienen una eficacia incompleta, así como varios efectos secundarios y contraindicaciones; su ingesta excesiva, también, puede provocar dolor de cabeza por uso excesivo de medicamentos y cronificación de migraña. Estas limitaciones resaltan la necesidad de opciones no farmacológicas para el tratamiento de la migraña aguda

Esto tiene alta relevancia social porque en una proporción significativa de individuos, los fármacos disponibles para la prevención de la migraña a menudo incapacitan efectos secundarios o no son efectivos, en cambio los dispositivos de neuromodulación ofrecen una nueva alternativa terapéutica, además de otros enfoques no farmacológicos como la terapia conductual, y están siendo cada vez más estudiados en la prevención y la en la terapia aguda de la migraña. D Magis (2015)

Estos dispositivos pueden ser propuestos a varias categorías de pacientes con migraña: aquellos que son refractarios a las drogas, que no quieren tomar ningún fármaco o que tienen contraindicaciones o efectos secundarios con las drogas habituales; además cuentan con la ventaja son, generalmente, bien tolerados y tienen pocos efectos secundarios (4,3% para la estimulación del nervio supraorbitario transcutáneo), y con la disponibilidad de dispositivos

portátiles fáciles de usar, pronto serán parte de la migraña armamentarium terapéutico. D Magis (2015)

Neuromodulación es una estrategia de tratamiento emergente para los trastornos de cefalea primarios que brinda la oportunidad única de evitar los efectos secundarios e interacciones farmacológicas, es por ello la importancia a nivel de los sistemas de salud, el de abarcar estas terapias no farmacológicas. Puledda, Goadsby (2017)

Se busca actualizar a los médicos y demás profesionales de la salud que estén involucrados con pacientes con migraña, sobre las posibles consecuencias del tratamiento oral por muchos años, y además, recomendar el uso de estos dispositivos para pacientes adultos, ya sea que presentes crisis recurrentes, o esporádicas.

Específicamente, los neurólogos ven a muchos pacientes con dolor de cabeza y la condición es muy incapacitante para las personas. Un diagnóstico, la empatía y un tratamiento eficaz hacen una gran diferencia para el paciente y pueden ser muy gratificantes para el médico, es por ello el de dar estos dispositivos, ya que han demostrado eficacia y seguridad, lo cual es de relevancia para la confección de este trabajo.

Esta investigación bibliográfica será un aporte de gran interés para los profesionales de la salud que estén al servicio de la población con migraña, ya que les brindaran información necesaria acerca de estas alternativas de tratamiento, resolviendo dudas y aconsejando sobre la administración de estos.

CAPÍTULO II. MARCO DEREFERENCIA

En su artículo Souza *et al* (2018) relata que las recomendaciones farmacéuticas, definidas como “acciones planificadas, documentadas y realizadas que involucran a usuarios y profesionales de la salud, con el objetivo de resolver o prevenir problemas que interfieran o puedan interferir en la terapia con medicamentos, son parte integral del proceso de seguimiento / seguimiento farmacoterapéutico”, las cuales son actividades realizadas por farmacéuticos clínicos. (p.2)

La participación de estos profesionales es una de las estrategias que se pueden adoptar para evitar errores de medicación, ya que los farmacéuticos brindan información importante para el uso seguro de los medicamentos.

Por otro lado, Souza *et al* (2018) también menciona que:

Los farmacéuticos pueden participar en muchas actividades diferentes, como el seguimiento y la supervisión de las recetas médicas relacionadas con los medicamentos, la dosis, el intervalo, la ruta, la dilución y la administración, la incompatibilidad con los medicamentos; evaluación individual de riesgos; buscar literatura científica actualizada para identificar estándares de administración de medicamentos y preparar protocolos; participación en la promoción de la educación continua, fomentando el intercambio de conocimientos en el equipo multiprofesional y brindando el apoyo técnico adecuado; conducción de sesiones de formación; seguimiento de eventos adversos e interacciones medicamentosas; Optimización del tratamiento para reducir los costos hospitalarios y, por lo tanto, garantizar la prescripción, el uso y la administración seguros de medicamentos.(p.2)

En el artículo de Grau (2016) recalca que “es importante la actuación desde la farmacia comunitaria optimizando la farmacoterapia y reforzando el seguimiento farmacoterapéutico. La intervención del farmacéutico puede mejorar el conocimiento que el paciente tiene sobre cómo prevenir las crisis y factor desencadenantes presentes, y, por otra parte, sobre su medicación, dosis correctas, pautas de uso, aparición de efectos adversos”. (p.2)

Arroyo, Piatkina, Rocha y Ramírez en el artículo llamado “El Papel del Farmacéutico en la seguridad del paciente” (2012) exponen que la atención farmacéutica (AF) es la participación activa del farmacéutico en la mejora de la calidad de vida del paciente mediante la dispensación, la indicación farmacéutica y el seguimiento fármaco terapéutico.

Cefaleas

La OMS (2016) propone como definición que las cefaleas (caracterizadas por dolores de cabeza recurrentes) son uno de los trastornos más comunes del sistema nervioso. Son trastornos primarios dolorosos e incapacitantes como la jaqueca o migraña, la cefalea tensional y la cefalea en brotes. También, puede ser causada por muchos otros trastornos, de los cuales el consumo excesivo de analgésicos es el más común.

Las cefaleas están catalogadas, según la clasificación internacional de las cefaleas (IHS) agrupándose en cuatro grupos que son: cefaleas primarias, cefaleas secundarias, dolores faciales y neuralgias craneales.

-Cefaleas primarias.

Constituyen la mayor parte de las consultas médicas ambulatorias por dolor de cabeza como síntoma principal. Estas cuentan con características identificables, tales como:

- Episodios de dolor de cabeza, de duración variable, los cuales se repiten cada cierto tiempo.
- Las características de cada episodio doloroso son hasta cierto punto uniformes, se han señalado los criterios exigidos para admitir los diversos diagnósticos, que permiten individualizarlos.
- Ausencia de enfermedades o circunstancias anómalas que explican el dolor.

Dentro de esta categoría se encuentra la migraña, cefalea de tipo tensional, Cefalea en racimos, y otras cefaleas autonómicas trigeminales.

-Cefaleas secundarias.

En la generación de estos tipos de cefalea secundaria siempre está de por medio algún agente patógeno causante del problema. Estas no son tan comunes como las cefaleas primarias, además como grupo se caracterizan, por asociarse a dolor de cabeza continuo y cuya intensidad se agrava progresivamente, en el tiempo.

- Neuralgias craneales, dolor facial primario y central y otras cefaleas.

Migraña

The International Headache Society (IHS) (2013) expone que la migraña es una cefalea primaria frecuente e incapacitante. Estudios epidemiológicos han documentado su alta prevalencia y enorme impacto socioeconómico y personal; conocido como el tercer trastorno más prevalente y la séptima causa de incapacidad en el mundo.

En su artículo Visens (2014) explica que la migraña es una afección sumamente frecuente y con importante repercusión socioeconómica. De acuerdo con los informes más recientes de la

Organización Mundial de la Salud, su diagnóstico y tratamiento distan mucho de ser óptimos.

(p.1)

En la revisión hecha por Lobo y Vindas (2017) definen la migraña como:

Patología de origen neurovascular que se caracteriza por su principal síntoma: dolor de cabeza incapacitante. Sin embargo, con excepción de otros subtipos de cefalea, la migraña es una enfermedad episódica y recurrente. Se presenta como ataques agudos de dolor unilateral, pulsátil, que duran de 4 a 72 horas, de intensidad moderada a severa, que se agravan con actividad diaria, acompañados de otros síntomas asociados bastante característicos que suelen ser: fotofobia, fonofobia, náuseas y vómitos. (pr.3)

The International Headache Society (IHS) define la Migraña Crónica como “cefaleas, ya sea de tipo tensión o similar a migraña, durante ≥ 15 días a un mes por al menos 3 meses, de los cuales ≥ 8 días por mes cumple los criterios de migraña. Con o sin aura, y pueden o no asociarse con el abuso de los analgésicos”.

En síntesis, la IHS ha incluido en sus clasificaciones iniciales el concepto de la migraña crónica (MC) como una complicación, al igual que el estado migrañoso. Sin embargo, la progresión de la migraña episódica hacia la cronicidad es un hecho advertido por la mayoría de los profesionales. De acuerdo con varios autores, la migraña crónica no debe ser considerada como la progresión de la migraña episódica, si se tienen en cuenta argumentos fisiopatológicos.

Para la valoración de la intensidad del dolor, existen varias herramientas; así lo menciona Martínez (2016) donde dice que el cuestionario HIT-6 (Headache Impact Test 6) se utiliza para medir el impacto negativo de la migraña, mediante 6 preguntas que miden la función social, rol, vitalidad, función cognitiva y sufrimiento psicológico. La escala MIDAS (Migraine Disability

Assesment Scale) determina la severidad con la que la migraña afecta a la vida del paciente mediante 5 preguntas sobre la frecuencia y duración de las crisis y el grado en las que afecta a la capacidad de participar en actividades laborales, escolares, sociales o domésticas.

Fisiopatología de la Migraña

En cuanto a la fisiología de la migraña Cilag (2014) menciona que “en los últimos años, los notables cambios en el conocimiento de la fisiopatología de la migraña han generado debate y planteado nuevos horizontes de tratamiento”. (p.2)

Según el estudio realizado por Lobo, Vindas (2017) llamado “Abordaje de la migraña en atención primaria” la fisiopatología de la migraña en sí se desconoce, no ha habido estudios capaces de demostrar de forma concreta su génesis. Pero a pesar de esto, se han descrito múltiples teorías con este objetivo, tales como:

Teoría neurovascular

Se dice que la principal causa es la irritación meníngea por parte de los axones de los nervios que inervan la duramadre y la leptomeninge, cuyo fenómeno tiene origen inicialmente con la vasoconstricción en región occipital que se propaga hacia la región frontal, causada por la estimulación de zonas corticales que produce una excitabilidad, a su vez del hipotálamo, tálamo. Todo esto unido produce una activación de determinadas zonas del tronco cerebral como el núcleo del rafe y el *locus cerebelus*, lo que explicaría las náuseas y vómitos presentes en la migraña. Finalmente, los axones del nervio trigémino que inervan la zona del tronco cerebral se activan, produciendo una liberación de neuropéptidos vasodilatadores que vasodilatarán los vasos

menínges, produciendo una irritación de estos que conllevará a inflamación. En esto último se ven involucrados a los receptores 5HT_{1B/1D}.

Teoría de sensibilización central y periférica

La sensibilización periférica es un estado de hiperexcitabilidad neuronal debido a la activación ante un estímulo periférico del núcleo caudado trigeminal, lo que produce un descenso en el umbral del dolor, creando así un estado de hiperalgesia y alodinia. Siendo la sensibilidad central diferente de ésta por carecer de la necesidad de un estímulo periférico que produzca la activación del núcleo trigeminal.

Teoría de depresión cortical difusa

Consiste en una onda de despolarización que produce cambios en el equilibrio de los iones y neurotransmisores que conlleva a la aparición de los síntomas de la migraña; la producción de esta onda tiene un fuerte componente genético, asociado, además a factores desencadenantes y precede a una excitación neuronal. La onda de despolarización se propaga a través de la corteza cerebral a una velocidad de 2 a 3 mm/min. Esta teoría explica el aura que precede a los ataques migrañosos, que refiere el origen debido a la alta sensibilidad de la corteza visual humana a la depresión cortical difusa.

En el artículo de Zarco *et al* llamado “Sistema trigémino vascular y cefalea” (2012) explica que durante un ataque de migraña ocurre un proceso inflamatorio (inflamación neurogénica). La activación del trigémino produce la liberación de sustancia P, un péptido relacionado con el gen de la calcitonina, neurocinina A y glutamato, lo cual inflama las terminaciones nerviosas meníngeas.

La liberación de estas sustancias activa los mastocitos, sensibiliza las terminaciones nerviosas, aumenta la permeabilidad capilar con extravasación de plasma alrededor de los vasos sanguíneos duros y hay activación plaquetaria. De lo anterior se considera que la inflamación neurogénica es un paso importante en la generación de la migraña. Este fenómeno sensibiliza las fibras nerviosas (sensibilización periférica) haciendo que los pacientes respondan a estímulos previamente inocuos que de manera ordinaria no son nociceptivos

Etiología

La experiencia de la migraña es un ejemplo de dolor crónico que carece de etiología clara y precisa, cuyos tratamientos se orientan a controlar los síntomas porque, a pesar de que existen distintas teorías, se desconocen las explicaciones causales de su surgimiento.

En la plataforma de la FDA menciona que las teorías actuales sobre la etiología de la migraña sugieren que los síntomas se deben a vasodilatación craneal local y / o a la liberación de péptidos vasoactivos y proinflamatorios de las terminaciones nerviosas sensoriales en un sistema trigeminal activado.

Según la etiología hay una serie de factores que se relacionan con la aparición de la migraña: Olmiedillo (2015)

-Antecedentes familiares:

En pacientes con migraña se ha demostrado mayor susceptibilidad cuando otros miembros de la familia la padecen. Aunque la forma de herencia no está totalmente establecida, en algunos tipos de migraña (como la hemipléjica familiar) ya se ha identificado el gen que la transmite, que está situado en el cromosoma 9.

-Edad:

Los jóvenes tienen más tendencia a sufrir cefaleas primarias, y en los adultos y ancianos la probabilidad de que las cefaleas sean secundarias es mayor.

-Estrés:

A menudo el dolor se asocia a situaciones de ansiedad o estrés, aunque su tipología es independiente de la causa que la origina y de los factores que desencadenan esa situación.

-Ingestión de alimentos:

Aunque el consumo de determinados alimentos (como chocolate, plátano, frutos secos, salchichas, quesos fermentados...) se ha relacionado tradicionalmente con la aparición de crisis de migraña, la influencia de los alimentos es muy variable de unas personas a otras.

-Consumo de alcohol:

Aunque los vinos tintos que contienen taninos suelen desencadenar migraña con mayor frecuencia, cualquier bebida alcohólica puede favorecer la aparición de este trastorno.

-Cambios hormonales:

El nivel de estrógenos se relaciona directamente con la migraña, de manera que su incidencia en las mujeres se incrementa tras la aparición de la menstruación aumentando con la toma de anticonceptivos hormonales, y la aparición de las crisis es más probable durante la ovulación y la menstruación.

-Uso de medicamentos:

Los vasodilatadores, los antagonistas del calcio y los nitritos son algunos de los grupos de fármacos que se relacionan con una mayor frecuencia de crisis migrañosas

-Cambios climáticos:

En algunos pacientes, las crisis de migraña se asocian a las variaciones meteorológicas, sobre todo si son bruscas.

-Falta o exceso de sueño

Tanto la falta de sueño como el exceso se relaciona con la aparición de migraña

Epidemiología de la migraña

En su artículo Visens (2014) contribuye que “los datos basados en estudios poblacionales indican que la migraña afecta aproximadamente al 11-15% de los adultos (de entre 18 y 65 años) en todo el mundo. Es tres veces más frecuente en las mujeres debido a factores hormonales. La prevalencia es mayor entre los 25-55 años y es baja en niños y ancianos. La prevalencia de la cefalea crónica es alta (1.7%4% de la población adulta mundial), imprimiendo una pesada carga al paciente y la sociedad”. (p.149)

También, se puede verificar con un estudio más nuevo realizado (2015) que menciona que la prevalencia de la migraña es del 11% de la población (6% en los hombres y un 18% en las mujeres). Esta prevalencia es mayor entre los 30 y los 40 años. La media de frecuencia de las crisis de migraña es de 1,5 al mes y la duración media es de 24 horas. El 90% de los migrañosos tendrán su primer ataque antes de los 40 años, con la mitad apareciendo alrededor de la adolescencia. (p.4159)

En el artículo Cefalea y Migraña de Pascual (2019), también corrobora que la migraña es 2-3 veces más frecuente en el sexo femenino, lo que se explica por factores hormonales y, también, genéticos probablemente ligados al cromosoma X. (p.4146)

Pascual (2019) explica que la prevalencia de la migraña activa disminuye a partir de los 50 años y la prevalencia de la migraña crónica, es del 2% de la población, mayoritariamente mujeres en la edad media de la vida. La migraña, y fundamentalmente la migraña crónica, disminuye muy significativamente la calidad de vida, y ocasiona importantes costes directos e indirectos. (p.4146)

Clasificación de migraña y manifestaciones clínicas

Según Lobo, Vindas (2017) las cefaleas se dividen básicamente en cefaleas primarias y cefaleas de origen secundario. La migraña como tal junto con la cefalea de tipo tensional, la cefalea en racimos, las cefaleas autonómicas trigeminales, son tipos de cefaleas primarias, ya que se presentan como episodios de duración variable que se repiten cada cierto tiempo, en ausencia de enfermedades o circunstancias anómalas que expliquen su origen. Su diagnóstico es esencialmente clínico, siendo de vez en cuando necesarios exámenes neurorradiológicos que descarten un origen en concreto, que clasificaría la cefalea del paciente como secundario.

La migraña se define como un desorden neurovascular común, crónico y multifactorial. Se caracteriza por ataques recurrentes de cefalea severa, el dolor de cabeza por migraña es palpitante en su carácter, afecta a la mitad de la cabeza y se agrava con actividad física de rutina discapacitante, disfunción del sistema nervioso autónomo y, en algunos pacientes, síntomas neurológicos conocidos como aura. Esto, según Pérez, Mora (2010) (p.1)

En su artículo Yusta (2015) dice que el aura es un episodio transitorio de disfunción neurológica focal. Si la cefalea viene precedida de esta aura se clasificará como migraña con aura (migraña clásica) y si no lo está se denominará migraña sin aura (migraña común). Los síntomas del aura evolucionan de 5 a 60 minutos. Entre el 20 y 40% de los migrañosos la sufrirán, aunque, en estos pacientes, no siempre cada cefalea va a ir precedida de aura y, en ocasiones, un aura no irá seguida de cefalea (equivalente migrañoso o migraña acefalálgica). (p.4157)

Ahora, Deza (2010) divide la migraña, según su tipo de presentación clínica, en migraña con aura o migraña sin aura.

Migraña sin aura

El nombre deviene del hecho que algunas migrañas son precedidas de sensaciones mayormente visuales llamadas auras (aviso), en tanto que otras no. La migraña común es cuando menos tres veces más frecuente que la migraña con aura.

Según Deza (2010) aporta que se diagnostica mediante la presencia de los siguientes síntomas:

- a) Al menos 5 ataques de cefalea que cumple con lo que se verá a continuación.
- b) Ataques agudos de dolor de cabeza que duren de 4 a 72 horas.
- c) Dolor de localización unilateral, pulsátil, de intensidad moderada a severa, que es causado o agravado por actividad física rutinaria.
- d) Que presente durante las crisis de dolor síntomas como náuseas, fotofobia o fonofobia.
- e) Su origen no se atribuye a otras enfermedades.

Migraña con aura

Se caracteriza por presentar síntomas de disfunción neurológica, principalmente, sensaciones visuales, no es tan frecuente como la migraña sin aura. Deza (2010)

Para su diagnóstico, el paciente, sumado a los criterios de diagnóstico de migraña sin aura, debe presentar al menos uno de los siguientes síntomas:

- a) Síntomas visuales que revierten; el paciente puede observar manchas, líneas luminosas o visión borrosa.
- b) Síntomas somatosensoriales como hincadas, pinchazos y adormecimiento.
- c) Disfasia transitoria.
- d) Y dos de los siguientes síntomas:
- e) Síntomas visuales homónimos y síntomas visuales unilaterales.
- f) Cada aura dura más de 5 minutos, pero menos de 1 hora.
- g) Al menos un episodio de aura que dure 5 minutos o varios episodios espaciados cada 5 minutos.

Visens(2014) aporta que los fenómenos de sensibilización de la vía trigéminovascular son clínicamente evidentes durante las crisis de migraña. La sensibilización de la neurona de primer orden de dicha vía se traduce en las características del dolor pulsátil, unilateral, que se agrava con los esfuerzos.

Cuando se sensibiliza la neurona de segundo orden (central, localizada en el núcleo espinal de trigémino), el resultado es la hipersensibilidad del cuero cabelludo o la alodinia

cutánea. Finalmente, se produce alodinia extracefálica (en tronco y/o miembro superior) cuando se sensibiliza la neurona de tercer orden (tálamo).

Diagnóstico de la migraña

Según Sinclair (2015) el primer paso es el diagnóstico preciso y positivo de la migraña; Esto suele ser sencillo. Para seleccionar el tratamiento más adecuado, el fenotipo de la migraña debe categorizarse como episódico (que ocurre en menos de 15 días al mes) o crónico (que ocurre en más de 15 días al mes, durante más de 3 meses y con cefaleas migrañas por lo menos 8 días al mes).

El clínico debe examinar la historia en busca de características siniestras. Si hay un dolor de cabeza estrictamente unilateral, considere hemicrania continua. Además, Sinclair (2015) aconseja el estar atento a la migraña por el uso excesivo de medicamentos, ya que con frecuencia coexiste con la migraña.

Figura 1. Diagnóstico Diferencial de la migraña

Diagnóstico diferencial de la migraña

Tipo de cefalea	Edad de inicio	Duración	Frecuencia	Severidad	Cualidad	Localización	Síntomas
Migraña	10-40	De 4 horas a 4 días	Variable	Moderada a severa	Plusátil, opresiva	Hemicraneal	Foto y sonofobia, olorofobia, náuseas y vómitos
Cefalea tensional	20-50	De 30 minutos a 7 o más días	Variable	Leve a moderada	Opresiva en cinta	Bilateral	Ninguno
Cefalea en racimos	15-40	30-120 minutos	1 a 8 veces por día	Intensísima	Quemante, urente	Unilateral Periorbitario	Inyección, conjuntival epífora rinorrea, miositis, sudación facial
Neoplasia	Cualquiera	Variable	Intermitente, aumento nocturno	Moderada	Opresivo, variable	Cualquiera	Vómitos, rigidez de nuca, déficit neurológico
HSA	Adulto	Variable	No aplicar	La más intensa	Explosiva	Global, occipito-nucal	Náusea, vómito, rigidez de la nuca, pérdida de conciencia, déficit neurológico
Neuralgia del trigémino	50-70	Segundos, oleadas	Paroxística	Intenso	Como eléctrica	V1-V2>V3	Puntos, gatillo
Arteritis de células gigantes	Más de 55	Intermitente/continua	Constante, peor por la noche	Variable	Variable	Temporal difuso	Sensibilidad, scalp, claudicación de la mandíbula, polimialgia

Nota: Yustaet *al* (2015)

Complicaciones de la migraña

Esta clasificación la realizó Deza (2010) para explicar la importancia de controlar las crisis migrañosas, ya que realmente muchas veces no se le da la importancia necesaria.

Migraña crónica.

Se presenta cuando los episodios de dolor migrañoso ocurren 15 o más veces al mes, por más de tres meses, y la persona no tiene ninguna otra enfermedad causal, ni está haciendo sobre uso de medicación alguna, para eliminar las crisis de dolor de cabeza.

Estado migrañoso.

Se justifica este diagnóstico cuando la crisis de dolor dura más de 72 horas en forma continua. Se excluye si el dolor desaparece durante la noche o cuando hay evidencias de sobre uso de analgésicos.

Aura persistente sin infarto.

Es cuando los síntomas compatibles con aura migrañosa duran más de una semana y el paciente no tiene síntomas clínicos ni radiográficos de infarto cerebral.

Infarto migrañoso.

Puede ocurrir en pacientes que tienen aura migrañosa, única o recurrente, cuya duración sobrepasa a los 60 minutos. El diagnóstico del infarto cerebral consecutivo debe ser verificado con estudios radiológicos.

Migraña que inicia una crisis epiléptica.

Ocasionalmente, algunos pacientes que tienen migraña con aura presentan una crisis epiléptica, durante o inmediatamente después del ataque de cefalea.

La migraña en situaciones especiales

-Menstruación

Según Matas (2017) se considera que existe migraña asociada a la menstruación cuando se presenta entre 2 días antes y 3 días después del comienzo de la menstruación, y ocurre al menos en 2 de cada 3 ciclos menstruales consecutivos,

También, Matas (2017) considera que, en mujeres y adolescentes con migraña claramente asociada a la menstruación, en donde no responden adecuadamente al tratamiento agudo estándar, puede considerarse una “mini-profilaxis”, que comenzará 2 días antes del primer día del ciclo menstrual y luego durante 4-6 días hasta acabar el ciclo menstrual. Existen varias propuestas, dentro de ellas se consideran los triptanes, tales como:

- Frovatriptán (2,5 mg, 1-2 veces al día), que es la opción más recomendada
- Zolmitriptán (2,5 mg/día, 2-3 veces al día);
- Naratriptán (1 mg, 2 veces al día)

-Embarazo

Durante el embarazo, Matas (2017) dice que hay que excluir que la cefalea esté asociada a edema periférico o hipertensión, siendo, también, signos de alarma de las cefaleas de más de 3 días de evolución o el empeoramiento de los síntomas. Generalmente, la migraña empeora durante el primer trimestre, mejorando en un 70% de las pacientes en los trimestres posteriores.

Respecto de su tratamiento los triptanes, aunque los datos son escasos, no han mostrado aumento de riesgo de malformaciones congénitas (categoría C: no puede descartarse el riesgo en humanos y sólo se emplearán si los beneficios superan los posibles riesgos). Matas (2017)

Pero, especialmente utilizados durante los dos últimos trimestres del embarazo, se asocian a aumento de riesgo de hemorragia postparto y aborto espontáneo, parto prematuro, hipertensión arterial y atonía uterina. El sumatriptán es el más estudiado de esta clase, aunque en general los triptanes se reservan para gestantes con migraña incapacitante que no responden a otros tratamientos, informando a la paciente sobre los riesgos durante el embarazo. Matas (2017)

- Lactancia

Como tratamiento de la migraña durante la lactancia, Matas (2017) expone que son de primera elección paracetamol e ibuprofeno. Como alternativa pueden emplearse los triptanes (especialmente sumatriptán o eletriptán), ya que, aunque no se han estudiado suficientemente, se consideran compatibles con la lactancia (pasan <10% a leche materna).

-Niños y adolescentes

La migraña es un trastorno frecuente en niños (< 12 años de edad) y adolescentes (12-17 años de edad), las crisis pueden durar menos de 4 horas y se presentan con más frecuencia de forma bilateral. Matas (2017)

Entre los triptanes, sólo tiene indicación autorizada para adolescentes el sumatriptán nasal (grado de recomendación A) que posee un buen perfil de seguridad. No obstante, también se han mostrado eficaces: zolmitriptán oral (2,5 mg) (grado de recomendación B/C), aprobado por la EMA para adolescentes; y, almotriptán (grado de recomendación A/B) aprobado por la FDA para adolescentes; así como, rizatriptán oral (recomendación A/B) aprobado por la FDA a partir de los 6 años. Matas (2017)

Según una revisión Cochrane, la evidencia de la eficacia de los triptanes se basa en ensayos de calidad moderada. También, es eficaz la asociación de sumatriptán con naproxeno en adolescentes. Matas (2017)

-Migraña por abuso de medicación

El uso excesivo de medicamentos agudos para tratar el dolor es la causa más común del dolor de cabeza crónico de la jaqueca (dolor de cabeza del uso excesivo de la medicación) y, los estudios principales tomados juntos, sobre la mitad de los pacientes con dolor de cabeza excesivo del uso de la medicación reverso a la forma episódica cuando se realiza un retiro agudo de drogas. Muñoz *et al* (2014)

En cuanto a este grupo de medicamentos Muñoz *et al* (2014) asocian a un alto riesgo de aparición de cefalea por uso excesivo de analgésicos; éste es un riesgo mayor al compararse con AINEs, lo que requiere un estricto control al utilizar estos fármacos.

Esto lo explica mejor Sinclair *et al* (2015) donde dice que el dolor de cabeza por uso excesivo de medicamentos es un dolor de cabeza que se presenta 15 días o más por mes, y se desarrolla como consecuencia del uso excesivo regular de medicamentos para el dolor de cabeza agudo o sintomático (analgésicos simples y AINE durante 15 días o más; triptanes, opioides y analgésicos combinados durante 10 días o más días al mes) por más de 3 meses.

Ocurre en pacientes con cefalea primaria preexistente que, en asociación con el uso regular de medicamentos agudos, desarrolla un nuevo tipo de cefalea o un empeoramiento notable de su cefalea preexistente. Fenotípicamente, los dolores de cabeza, generalmente, se parecen a la migraña o al dolor de cabeza de tipo tensional. Sinclair *et al* (2015)

Los objetivos de la retirada de medicamentos son reducir la frecuencia y la severidad de los dolores de cabeza y optimizar la eficacia de los preventivos de migraña. Existe controversia en cuanto a si se deben iniciar los preventivos de migraña mientras todavía hay un uso excesivo de medicamentos. Sinclair *et al* (2015)

Terapia Farmacológica

Yusta (2015) aporta que los tratamientos de las crisis de migraña, así como los profilácticos se deberán aplicar en las dosis necesarias o en las combinaciones sinérgicas, para mejorar la efectividad y evitar los efectos secundarios, en cuanto a su manejo se debe tomar en cuenta el tratamiento farmacológico y el no farmacológico, además considerar la evitación de los factores desencadenantes o intensificadores. (p.1)

Yusta (2015) menciona que para un adecuado manejo habrá que individualizar el tratamiento dependiendo de la edad, del sexo y de otras comorbilidades que sufre el paciente migrañoso.

Thorlund *et al* (2013) dice que los tratamientos para la migraña tienen como objetivo prevenir ataques o abortar la migraña una vez iniciado. Los tratamientos van desde terapias complementarias a las intervenciones farmacológicas, que incluyen analgésicos, anticonvulsivos, calcitonina. Bloqueadores de receptores de péptidos relacionados con genes, ergotaminas, corticosteroides, antieméticos y triptan. (p.2)

En un publicado del hospital Clínica Bíblica (2015) señala que el tratamiento debe ser personalizado, basado en la severidad de los síntomas, pues hay algunos que se evitan en caso de sospecha de embarazo. Además, es necesario saber si es alérgico, qué otros medicamentos toma y, en especial, conocer si padece enfermedades como presión arterial, diabetes o problemas de los riñones.

La migraña debe tratarse considerando siempre tres componentes:

- Identificar los estilos de vida que la están activando y empezar a controlarlos.
- En el dolor agudo o crisis, utilizar la pastilla que le ha recomendado su médico, la cual se puede acompañar de un medicamento para náuseas.
- Considerar un tratamiento preventivo cuando ya los dolores empiezan a ser muy frecuentes

En la revisión por parte de Carod-Artal, Irimia, Ezpeleta (2012), explica el aconsejar llevar un ritmo de vida regular, una buena higiene del sueño y evitar todas las circunstancias reconocibles que pueden desencadenar las crisis.

Carod-Artal, Irimia, Ezpeleta (2012) también aportan sobre el tratamiento sintomático, que debe individualizarse, según el tipo o tipos de crisis y su intensidad. En las crisis de mayor intensidad, se recomienda administrar el tratamiento sintomático precozmente. En las crisis moderadas o intensas, se prefieren los agonistas serotoninérgicos 5-HT_{1B/D} (triptanes), solos o en combinación con AINE y antieméticos. Debe evitarse el uso de ergóticos, opiáceos y fármacos que contengan barbitúricos y cafeína. (p.632)

Triptanes

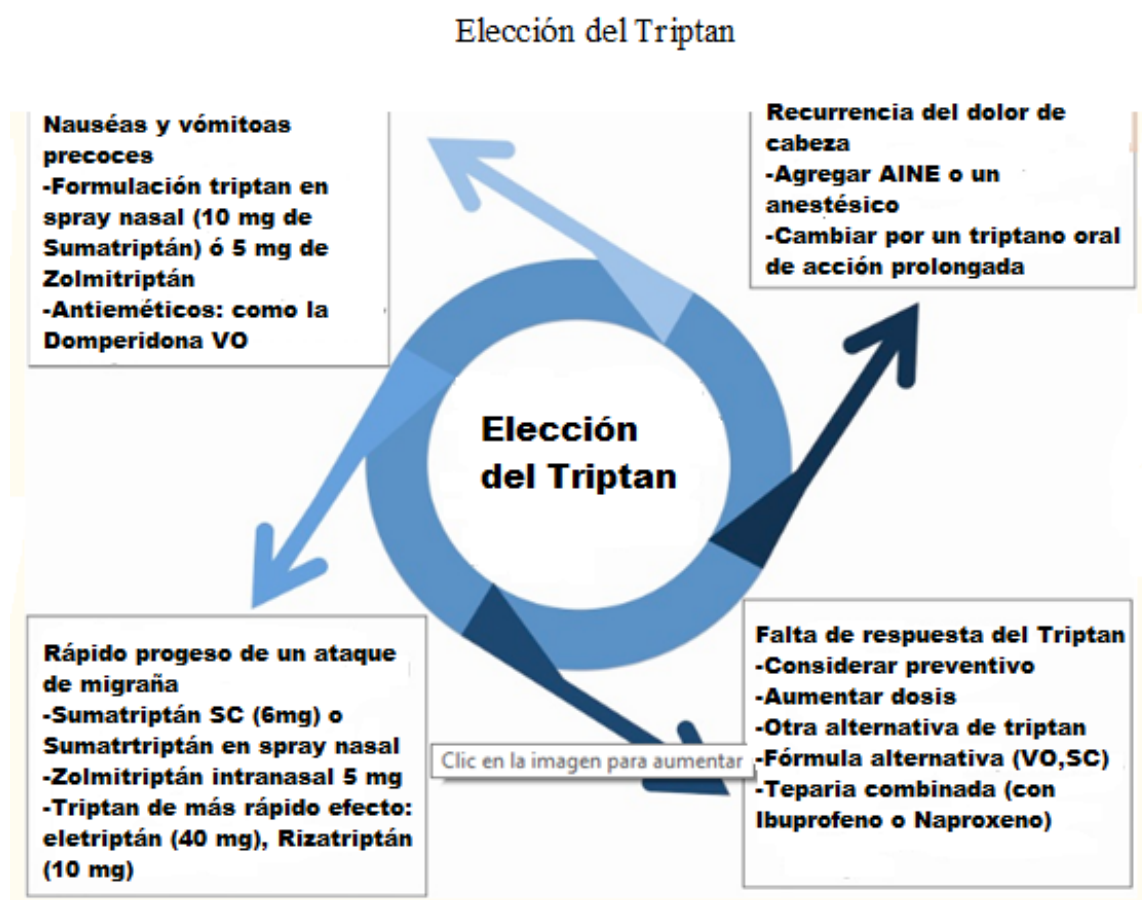
Según mencionan Carbajo, Escudero y Pascual (2013) los triptanes han sido los primeros fármacos disponibles realmente específicos para el tratamiento sintomático de la migraña. Se desarrollaron para el tratamiento de esta entidad de forma científica, es decir, tras describirse los subtipos de receptor de la serotonina 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D}, que se sabe que controlan la vasodilatación y la inflamación estériles de los vasos leptomenínges, responsables del dolor pulsátil de la migraña

Los triptanes se recomiendan para el tratamiento agudo de todas las migrañas, independientemente de la gravedad, si las crisis previas no han sido controladas por otros analgésicos. Las guías no suelen recomendar un triptán en concreto para iniciar el tratamiento en un paciente determinado ya que son similares en eficacia.

Los agonistas selectivos 5HT₁, conocidos como triptanes, relacionan sus efectos con la acción en diferentes estructuras involucradas en el génesis de la migraña. El primero del grupo fue el sumatriptán. Los más recientes son el Zolmitriptán, Naratriptán, Rizatriptán, Ahnitriptán, Eletriptán y Frovatriptán. Pérez, Mora (2010) (p.275)

Matas (2018) reporta que para la elección de un triptán hay que tener en cuenta: el perfil de seguridad y tipo/duración de la migraña, y el coste, considerando que la vía de administración también puede influir en el costo. 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.

Figura 2. Elección de triptanes para tratamiento agudo basada en las características de los ataques.



Nota: Sinclair *et al* (2015)

Para migrañas de instauración rápida, se puede elegir un triptán oral de acción rápida como rizatriptán, zolmitriptán o eletriptán, teniendo en cuenta que la administración nasal (zolmitriptán y sumatriptán) es de inicio más rápido; si bien, el sumatriptán subcutáneo es el de comienzo más rápido, reservándose para pacientes que no responden adecuadamente a preparados orales o nasales. Cuando la migraña cursa con náuseas y vómitos persistentes, pueden utilizarse la vía rectal o nasal. Matas (2018)

Mecanismo de Acción

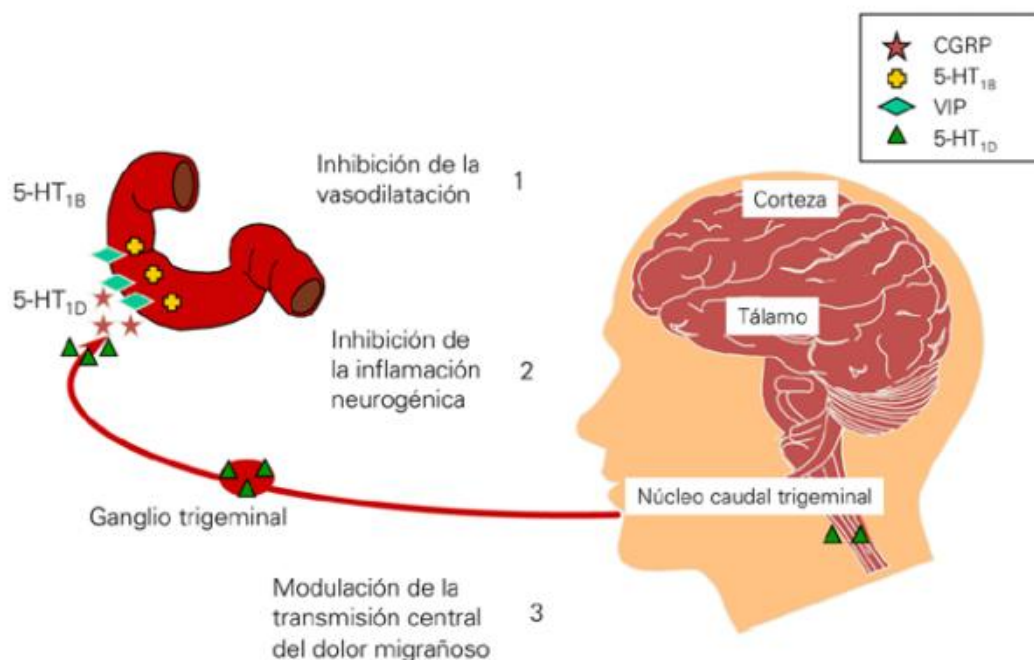
Los triptanes son agonistas específicos de los receptores para la 5-hidroxitriptamina subclase 1/D (5HT_{1D}). Yusta *et al* (2015) aporta que, en la actualidad, es el tratamiento estándar para la migraña. Los estudios fármaco-económicos han demostrado que los triptanes son coste-efectivos, sobre todo en pacientes con intensidad del dolor severa. Los triptanes deberían ser evitados o manejados con cuidado en pacientes con cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular y/o síndromes vasculares periféricos. (p.4162)

Pérez, Mora (2010) en su artículo “Crisis migrañosa: guía diagnóstica y abordaje terapéutico” explica que su mecanismo de acción se lleva a cabo mediante tres efectos:

- Vasoconstricción intra y extracraneal.
- Disminución de péptidos vasoactivos liberados por el sistema trigeminal.
- Inhibición de la transmisión nociceptiva entre el sistema TV y el tronco encefálico.

También, Volcy (2008) indica que la mayoría de los triptanes inhibe las neuronas sensitivas trigeminales por vía central y periférica. La estimulación presináptica de los receptores 5HT_{1B}, 5HT_{1D} o 5HT_{1F} causa inhibición de la liberación de PRGC y sustancia P, bloqueando de esta manera la inflamación neurogénica.

Figura 3. Síntesis del triple mecanismo de acción de los triptanes



Nota: C. Ramón-Carbajo, *et al* (2013)

Los expertos Hu, Guan, Fan, Jin (2013) menciona que los triptanos, como el frovatriptán, el naratriptán y el zolmitriptán, son una clase de agonistas de receptores de serotonina altamente selectivos, que pueden interferir con la patogénesis de la migraña y son eficaces para aliviar los síntomas neurovegetativos asociados. Se han recomendado como medicamentos de primera línea para el tratamiento de la migraña moderada a grave. En los últimos años, los triptanos han sido ampliamente propuestos para la prevención de los ataques de migraña menstrual. (p.1)

Los triptanes, los primeros fármacos específicos para el tratamiento de la migraña han supuesto un evidente paso adelante en eficacia y tolerabilidad frente a las diferentes opciones existentes para el tratamiento sintomático de la migraña. Los triptanes comparten el mismo mecanismo de acción, agonismo sobre los receptores 5-HT_{1B/1D}, pero difieren en su

farmacocinética, lo que se traduce en distintos perfiles de eficacia y tolerabilidad. C. Ramón-Carbajo, et al (2013)

Dosificación de triptanes

En el “protocolo para el manejo del paciente con migraña crónica” (2016) dice que ante un paciente con MC que se presente con un episodio sintomático o crisis de migraña, el tratamiento ha de basarse, fundamentalmente, en la combinación de AINE y triptanes.

En cuanto a su posología, los triptanes se recomiendan ser evaluados por un médico y Gracia *et al* (2016) los reporta de la siguiente manera:

Figura 4. Dosificación de los triptanes

Triptán^a	Dosis y vía de administración	Dosis máxima diaria
Almotriptán	12,5 mg oral	25 mg
Eletriptán	20 - 40 mg oral	80 mg
Frovatriptán	2,5 mg oral	5 mg
Naratriptán	2,5 mg oral	5 mg
Rizatriptán	10 mg oral	20 mg
Sumatriptán	6 mg subcutánea	12 mg
	10 - 20 mg nasal	40 mg
	50 mg oral	300 mg
Zolmitriptán	5 mg nasal	10 mg
	2,5 - 5 mg oral	10 mg

Nota: Benedicto *et al* (2016)

Matas (2018) indica que la frecuencia de uso del triptán no debería superar los 2 días por semana (10 días al mes), para disminuir en lo posible la cefalea por exceso medicación (rebote). Cuando el primer triptán probado no es eficaz (después de haberlo administrado en 3 crisis consecutivas), se debe cambiar a otro triptán en la siguiente crisis.

Dentro de una misma crisis, aunque la primera dosis sea ineficaz no se debería cambiar a otro triptán diferente. Si el paciente responde a la primera dosis, pero los síntomas recurren en las 24 horas siguientes, se puede utilizar una segunda dosis de estetriptán. Matas (2018)

Efectos Adversos y Contraindicaciones

Según Deza (2010) existen algunas diferencias farmacocinéticas entre los triptanos, pero como grupo su administración puede provocar desagradables efectos colaterales como náuseas, mareos y aún espasmos coronarios en personas susceptibles. Por tal motivo, no deben prescribirse a las personas hipertensas, con enfermedades del corazón, con enfermedad vascular cerebral y tampoco en mujeres gestantes.

Los triptanes están contraindicados en hipertensión no controlada, además Matas (2018) reporta que en pacientes con factores de riesgo de enfermedad cardiaca coronaria o enfermedad cerebrovascular. Se debe excluir que la aparición de sensación de quemazón o cosquilleo en cuello o extremidades no esté asociada a una isquemia cardiaca.

Matas (2018) indica que no deben coadministrarse con ergotamina (en 24 horas) ni con antidepresivos IMAO (en 2 semanas). No existe restricción respecto de los antidepresivos ISRS o IRSN, aunque se debe vigilar el riesgo de aparición de síndrome serotoninérgico (agitación, náuseas, palpitaciones y sudación).

Las mujeres con migraña con aura presentan el doble de riesgo de ictus isquémico; el riesgo es mayor, en las menores de 45 años, fumadoras, que toman anticonceptivos combinados. Por ello, se desaconseja ofrecer de forma rutinaria anticoncepción hormonal combinada en estas pacientes. Matas (2018)

Los triptanos varían entre ellos en cuanto a costo y eficacia, además de variaciones individuales impredecibles en respuesta a los diferentes triptanos. Alrededor de 30% de los pacientes tiene mala respuesta a algún triptano por mala absorción, mal uso del medicamento o dosis inadecuada. Idealmente, se debe usar el mismo triptano en tres crisis de migraña antes de considerar la falta de respuesta al mismo. Jáuregui *et al* (2014)

Si no hay respuesta se pueden considerar otro triptano y otra vía de administración. El tratamiento se puede iniciar con: Sumatriptán: por vía oral, nasal o subcutánea. Zolmitriptán: tabletas dispersables. Una limitación del uso de triptanos es que de 20 a 50% de los pacientes que tomaron triptanos tienen reincidencia de cefalea durante las siguientes 48 h.

En general, los triptanes están contraindicados en: Olmedillo *et al* (2015)

- Isquemia cardiaca
- Episodio anterior de infarto agudo de miocardio
- Enfermedad vascular periférica
- Episodio anterior de accidente cerebrovascular
- Hipertensión no controlada
- Insuficiencia hepática grave
- Además, rizatriptán y naratriptán en insuficiencia renal grave
- No recomendados en niños, adolescentes y adultos mayores de 65 años

Los triptanes disponibles en Costa Rica son, eletriptán, rizatriptán y frovatriptán; estos se irán desarrollando a continuación.

SUMATRIPTÁN

Según Menshawy *et al* (2017) explica que el sumatriptán, el fármaco más comúnmente prescrito del grupo triptano, se introdujo inicialmente en 1991 como Inyección subcutánea. Esta ruta proporciona un alivio sintomático rápido y completo de la migraña; sin embargo, la alta incidencia de eventos adversos y el mal cumplimiento por parte del paciente del uso de inyecciones justificaron el desarrollo de vías de administración alternativas.

En el mismo artículo mencionado anteriormente, explican que la administración oral es la ruta más común para los triptanos disponibles; sin embargo, no es satisfactorio para los pacientes cuya migraña está asociada con náuseas y vómitos porque la absorción gastrointestinal de los medicamentos puede verse afectada durante el ataque. (p.32)

El sumatriptán actúa como un agonista en la serotonina 5-HT_{1B} y Receptores 5-HT_{1D} en vasos sanguíneos intracraneales y sensoriales, nervios del sistema trigémino. Además, Syen (2015) dice que las acciones antimigrañosas del sumatriptán incluyen la vasoconstricción de los vasos sanguíneos craneales dilatados, la inhibición de los neuropéptidos vasoactivos y la inhibición de la señal del dolor. Transmisión central dentro del sistema trigeminovascular. (p.112)

En su artículo Volcy (2008) menciona que:

Farmacocinéticamente se caracteriza por una absorción rápida por vía oral, con una biodisponibilidad baja, alrededor del 15 por ciento. Su absorción no se ve afectada por la ingestión concomitante de alimentos. Presenta baja unión a las proteínas (1,4-21 por ciento), su vida media es de 2,5 horas; y no cruza la barrera hematoencefálica. El pico máximo de dosis lo alcanza 1 a 2,3 horas después de la administración oral; el 80 por ciento de la concentración se logra 45 minutos después del consumo oral. (p.146)

RIZATRIPTÁN

Según la FDA el mecanismo de acción se basa en que presenta una alta afinidad a los receptores 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D} clonados humanos. Rizatriptán tiene afinidad débil por otros subtipos de receptores 5-HT₁ (5-HT_{1A}, 5-HT_{1E}, 5-HT_{1F}) y el receptor 5-HT₇, pero no hay actividad significativa en 5-HT₂, 5-HT₃, alfa y betaadrenérgico, dopaminérgico, histaminérgico, receptores muscarínicos o benzodiazepínicos.

La actividad terapéutica del rizatriptán en la migraña puede atribuirse muy probablemente a los efectos agonistas en los receptores 5-HT_{1B} / _{1D} en los vasos sanguíneos extracerebrales e intracraneales que se dilatan durante un ataque de migraña y en las terminales nerviosas en el sistema trigémino. La activación de estos receptores da como resultado una constricción de los vasos craneales, inhibición de la liberación de neuropéptidos y transmisión reducida en las vías del dolor trigémino.

En la recopilación efectuada por C. Ramón-Carbajo, *et al* (2013) mencionan que el rizatriptán se ha comparado en grandes ensayos controlados frente al sumatriptán (dos ensayos), el naratriptán y el zolmitriptán, dentro de los triptanes, y frente a medicación habitual; donde se explica que el rizatriptán mostró, sin excepción, un inicio de acción significativamente más rápido que el resto de los compuestos, sin duda, de disponer de la t_{máx} más corta dentro de este grupo farmacológico.

En esta misma recopilación se menciona que en medidas clásicas de eficacia, alivio y ausencia del dolor a las dos horas, el rizatriptán fue significativamente mejor que el resto de los compuestos estudiados, sin efectos secundarios reseñables y sin diferencias en cuanto a su tolerabilidad frente al resto de los compuestos.

C. Ramón-Carbajo, *et al* (2013) explican que sus características farmacocinéticas lo sitúan como uno de los triptanes con mayor rapidez de acción. Posee una buena biodisponibilidad oral (42% frente a 14% del sumatriptán, por ejemplo) y una rápida absorción, con una velocidad de absorción farmacológica ($t_{m\acute{a}x}$) de una hora, la más baja dentro de este grupo terapéutico, así como se muestra en la siguiente figura.

Figura 5. Farmacocinética de triptanes por vía oral

	Biodisponibilidad (%)	$t_{m\acute{a}x}$ (h)	Vida media (h)
Sumatriptán	14	2	2
Zolmitriptán	40-45	2	3
Naratriptán	63-70	3	6
Rizatriptán	45	1	2
Eletriptán	50	1,5	5
Almotriptán	80	2,5	3
Frovatriptán	22-30	2,3-3	26

Fuente: C. Ramón-Carbajo, *et al* (2013)

La biodisponibilidad oral del rizatriptán es de aproximadamente 45% y alcanza su concentración plasmática máxima en 1 a 1.5 h después de su ingestión oral. Existe una presentación oral que se absorbe más lentamente, con lo que alcanza su concentración plasmática máxima entre 1.6 y 2.5 h después de su administración. La principal vía metabólica del rizatriptán es la desaminación oxidativa por medio de la MAO-A. Goodman, Gilman (2012) (p.346)

El rizatriptán se utiliza con cautela en los pacientes con problemas renales o hepáticos, pero no está contraindicado. Además, está contraindicado en los pacientes que han recibido inhibidores de la monoaminoxidasa en las dos semanas previas y todos los triptanos están contraindicados en los pacientes que han recibido alcaloides del cornezuelo de centeno u otros agonistas de 5-HT. Goodman, Gilman (2012) (p.347)

Los estudios llevados a cabo post comercialización y la experiencia clínica de 15 años permiten concluir que el rizatriptán 10 mg es un fármaco indicado para el tratamiento de cualquier tipo de crisis de migraña y, sin duda, el triptán de elección en aquellos pacientes con crisis de migraña moderadas-intensas de duración inferior a 24 horas. C. Ramón-Carbajo, *et al* (2013)

ELETRIPTÁN

En el artículo “Tratamiento de la migraña con Eletriptán” de Guerrero, Espeleta (2011) explica que es un triptan de segunda generación con gran afinidad por los receptores 5-HT_{1B/1D} que a dosis de 20,40 y 80 mg, fue utilizado en su desarrollo previo a la aprobación en más de 11.000 pacientes y más de 74.000 ataque de migraña. Por otro lado, estudios básicos han demostrado que suprime la activación de las neuronas del sistema trigémino vascular.

Su dosis ha demostrado ser eficaz en dosis de 20 a 80 mg. La dosis de 20 mg se puede utilizar en casos de insuficiencia renal de leve a moderada y presenta diversos efectos adversos con dosis altas. Jáuregui *et al* (2014)

En este mismo documento; Guerrero, Espeleta (2011) menciona que uno de los efectos más notorios es la vasoconstricción, no selectiva, pero sí mucho mayor en arteria meníngea que

en coronarias; además modula la actividad de neuronas trigeminales centrales y periféricas, así como la transmisión central de señales del dolor.

Es una molécula más lipofílica que otros triptanes, con una rápida absorción gastrointestinal y una biodisponibilidad en torno al 50%. Se une a proteínas en un 85%, en donde la bomba de glicoproteína P lo mantiene fuera de barrera hematoencefálica. Guerrero, Espeleta (2011)

Sin embargo, la mayor limitación de este fármaco y el resto de los triptanes es la vasoconstricción arterial coronaria, toda la familia está contraindicada en la cardiopatía isquémica y la hipertensión arterial no controlada. Guerrero, Espeleta (2011)

En el libro Goodman, Gilman (2012) mencionan que el eletriptán está contraindicado en caso de problemas hepáticos.

FROVATRIPTÁN

Jáuregui *et al* (2014) explican que es el triptano de vida media más larga (26 h), aunque no ha demostrado un menor riesgo de recaídas. En estudios comparativos ha demostrado menor eficacia que el sumatriptán.

Aun así, Jáuregui *et al* (2014) menciona que diversos estudios han demostrado la eficacia del frovatriptán para la prevención a corto plazo de la migraña asociada al periodo menstrual. Pero se dice que la indicación de los triptanos mencionados será únicamente para la migraña asociada a la menstruación.

Las directrices basadas en evidencia de la American Headache Society clasifican frovatriptán como efectivo (clase A).

Alternativas de tratamiento para la migraña

Los tratamientos farmacológicos de migraña disponibles tienen una eficacia incompleta y muchos de ellos pueden tener efectos adversos intolerables. Por lo tanto, existe la necesidad de terapias alternativas, más eficientes y mejor tolerables.

Actualmente, Riederer, Penning y Schoenen (2015) dicen:

No existe una cura definitiva para la migraña, pero hay varios tratamientos disponibles para controlar la enfermedad. Así mismo, ellos mencionan que el manejo de la migraña incluye tratamientos agudos y preventivos: los tratamientos agudos apuntan a interrumpir un ataque y restaurar la función normal, mientras que los tratamientos preventivos tienen el objetivo de modificar la enfermedad de reducir la frecuencia y gravedad del ataque. En la actualidad, la migraña se maneja principalmente con tratamientos farmacológicos. Los fármacos más utilizados para detener los ataques de migraña son los analgésicos, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y los triptanos.

En este mismo artículo se señala de que la mayoría de los medicamentos preventivos contra la migraña tiene contraindicaciones y se asocian con efectos secundarios de moderados a graves, es ahí donde juega un papel importante la administración y la promoción del uso de estos nuevos dispositivos (Cerebra® y Cefaly®) de los cuales se explicarán a continuación.

En la plataforma virtual *the American Headache Society* el Dr. Stewart Tepper detalla sobre los dispositivos de neuromodulación, donde explica que, a través de algún tipo de estimulación, entran al cerebro y rechazan las migrañas o los dolores de cabeza. Algunos de estos dispositivos pueden terminar, prevenir los ataques de migraña, de manera similar a un

medicamento diario o al bótox, y algunos de ellos pueden hacer ambas cosas. Tres de estos dispositivos están aprobados por la FDA.

Sustitución de Tratamientos

En el artículo realizado por D Magis, llamado *Neuromodulation in migraine: state of the art and perspectives* (2015) mencionan que la sociedad internacional de neuromodulación define la Neuromodulación como la alteración de la actividad nerviosa a través de la entrega de estimulación eléctrica o agentes químicos a sitios específicos del cuerpo.

En el mismo artículo hecho por D Magis (2015) mencionado, explica que el objetivo de la neuromodulación es restaurar la función o aliviar los síntomas mediante la modulación de un comportamiento anormal de la vía neural causada por el proceso de la enfermedad. En migraña, los acercamientos de la neuromodulación varían de técnicas no invasoras, tales como estímulo supraorbital transcutáneo del nervio a los dispositivos quirúrgico implantado como el estímulo occipital del nervio.

D Magis (2015), también, indican que la neuromodulación está ocupando un lugar cada vez mayor en el arsenal terapéutico de la migraña, además de los enfoques no farmacológicos efectivos, como la terapia cognitivo-conductual, e incluso si faltan estudios grandes controlados con placebo, ofrece una nueva esperanza a algunos pacientes altamente discapacitados.

Sobre la base de la experiencia clínica, se encontró que la neuromodulación se puede proponer a varios tipos de pacientes que necesitan un tratamiento preventivo para la migraña, D Magis (2015):

Los pacientes que no mejoraron con los principales medicamentos preventivos se consideran refractarios a los medicamentos.

Pacientes que no desean tomar ningún medicamento preventivo contra la migraña por razones personales, principalmente el miedo a los efectos secundarios dañinos o irreversibles (aumento de peso, trastornos cognitivos, etc.).

Pacientes que tienen contraindicaciones absolutas o relativas al uso de medicamentos preventivos para la migraña, o que tienen efectos secundarios significativos con muchos de ellos.

Finalmente, los pacientes que han mejorado en parte con su medicación preventiva para la migraña, para evitar un fármaco preventivo adicional (terapia complementaria).

Como resultado a lo antes mencionado, se puede plantear la sustitución terapéutica oral por los dispositivos Cerena® y Cefaly®, como una buena ventaja para los pacientes que presentan estas crisis. Por otra parte, obtendrían gran variedad de ventajas; primero una disminución en los efectos adversos, más facilidad de uso y a un precio razonable.

Dispositivos para la migraña

Recientemente, la estimulación cerebral no invasiva (NIBS) técnicas como la estimulación magnética transcraneal (TMS) y la estimulación externa del nervio trigémino (e-TNS), se han utilizado para inducir cambios duraderos sobre la excitabilidad cortical y la correcta actividad neuronal. Al administrar una corriente han demostrado que son capaces de modular la excitabilidad cortical y disminuir los síntomas clínicos, además se destaca como una herramienta confiable, indolora, fácil y no invasiva para inducir la modulación cortical. Shirahige (2016)

Dos factores claves en el diseño del estimulador son la cantidad de energía involucrada y la velocidad con la que se entrega la energía. Se necesitan varios cientos de julios de energía en la

bobina de estimulación, cerca del paciente, en un tiempo de aproximadamente 100 μ s. Barker (2017)

Para entregar la energía máxima requerida en un tiempo tan corto, es necesario que los voltajes en el estimulador sean altos (típicamente varios kilovoltios). Para generar los campos magnéticos de pico requeridos, pueden requerirse corrientes de bobina de pico de varios miles de amperios. Estos grandes valores de parámetros eléctricos presentan algunos desafíos de ingeniería interesantes, pero las mejoras en el diseño de semiconductores y otros componentes eléctricos han hecho que los estimuladores modernos sean algo más fáciles de construir que los primeros dispositivos. Barker (2017)

-Estimulación nerviosa periférica.

D Magis (2015) explica que la estimulación nerviosa periférica (PNS), es decir, la estimulación eléctrica de un nervio periférico es una forma conocida de tratar el dolor dentro de este territorio nervioso. Los efectos analgésicos de los PNS, en general, se han atribuido a varios mecanismos: activación de las fibras aferentes AB, control de la compuerta en la médula espinal y control supraspinal descendente desde la médula rostroventromedial o el gris periacueductal.

La PNS es ampliamente utilizada en síndromes crónicos del dolor, tales como dolor neuropático o el síndrome regional complejo del dolor. A lo largo de la misma línea, PNS se realizó para tratar dolores de cabeza, primera neuralgia occipital, y más recientemente migraña. D Magis (2015)

D Magis (2015) amplía que se puede aplicar de forma no invasiva a través de la piel o invasivamente con dispositivos implantados quirúrgicamente en el cuerpo. La elección estará

condicionada principalmente por el perfil del paciente (historial de cefaleas y aspiraciones) y por la disponibilidad del dispositivo.

Según D Magis (2015) hasta la fecha se han estudiado dos técnicas de PNS no invasivas para la migraña: estimulación del nervio supraorbitario transcutáneo y estimulación del nervio vago transcutáneo.

-Neuromodulación

D Magis (2015) señala que, en la actualidad, se cuenta con la neuromodulación, la cual está tomando un lugar cada vez mayor en el plan terapéutico de la jaqueca, además de acercamientos no farmacológicos eficaces, tales como terapia cognoscitiva-conductual, e incluso si los estudios placebo-controlados grandes a menudo carecen, ofrece una nueva esperanza a algunos pacientes altamente discapacitados.

En general, los resultados de la neuromodulación en la gestión del ataque de migraña parecen modestos en comparación con el resultado de los pacientes tratados con fármacos específicos para la migraña como los triptanos, pero como en la prevención, la neuromodulación se podría proponer como alternativa a las drogas en los pacientes que tienen contraindicación (s) o intolerancia a las terapias agudas, generalmente, o como tratamiento del complemento en los pacientes que consiguen solamente la relevación leve después de tomar estos fármacos. D Magis (2015)

D Magis (2015) rescata que los dispositivos de neuromodulación son portátiles y fáciles de transportar, estos podrían ser prestados o comprados para un precio "aceptable", con ello la industria contribuirá a la diseminación de técnicas que anteriormente se ofrecían a un pequeño número de pacientes que consultan centros de investigación clínica especializados en cefaleas.

Recientemente, se han utilizado técnicas de estimulación cerebral no invasiva (NIBS), como la estimulación magnética transcraneal (TMS) y la estimulación de corriente continua transcraneal (tDCS), para inducir cambios duraderos en la excitabilidad cortical y corregir las anomalías de la actividad neuronal encontradas en pacientes con migraña.

La neuroestimulación no invasiva es un campo de interés relativamente nuevo para el tratamiento de diversos tipos de dolor. Así como lo menciona Vikelis (2017) la investigación clínica en este campo es activa, con los recientes avances tecnológicos permiten un uso seguro y conveniente, y la facilidad para auto administrarse sesiones de tratamiento. (p.2)

-Geometría de bobina y profundidad de penetración

Debido a la naturaleza de la física de los campos magnéticos, la estimulación en un punto focal preciso no es posible: los campos magnéticos no pueden enfocarse en un punto como lo hace la luz con una lente. En lugar de una estimulación precisa, uno piensa en áreas donde es probable que ocurra la estimulación, especialmente cuando se refiere al uso de una bobina circular única.

Normalmente, no se estimula debajo del centro de una bobina circular. Muy, por el contrario, es cierto; el nivel de campos inducidos directamente debajo del centro de una bobina circular es cero, y las corrientes se inducen en bucles circulares, con su valor máximo que ocurre aproximadamente por debajo del diámetro medio de la bobina.

La profundidad de la penetración de la estimulación magnética en el tejido depende de varias variables, como la geometría y el tamaño de la bobina, la anatomía local, la fuerza del estímulo y quizás incluso los efectos gravitacionales en el cerebro dentro del espacio del cráneo. Si bien, no es posible dar una figura específica para la profundidad de la penetración debido a

estas variables, algunas generalizaciones pueden ayudar a comprender los problemas involucrados Barker (2017):

- Los campos inducidos de bobinas convencionales disminuyen con la distancia de la bobina. Por lo tanto, se producirán estímulos más fuertes en el tejido superficial que en la profundidad.
- Los estudios de modelación muestran que los campos inducidos de las bobinas comerciales típicas son de 2 a 5 veces más grandes en la corteza superficial que a una profundidad objetivo de 5 cm, 9 según su tamaño, configuración y proximidad a la cabeza.
- Las bobinas más grandes estimulan a una mayor profundidad ya que la disminución de la intensidad del estímulo con la distancia de la bobina es menor.
- Las bobinas circulares estimulan más profundamente que las bobinas en forma de ocho que tienen las mismas dimensiones generales o "huella" en la cabeza.

De acuerdo con Barker (2017) dos factores claves en el diseño del estimulador son la cantidad de energía involucrada y la velocidad con la que se entrega la energía. Varios cientos de julios de energía deben enviarse a la bobina estimulante, muy cerca del paciente, en un tiempo de aproximadamente 100. Para que el estimulador tenga que estar alto (generalmente, varios kilovoltios). Para generar los campos magnéticos de pico requeridos, pueden requerirse corrientes de bobina de pico de varios miles de amperios.

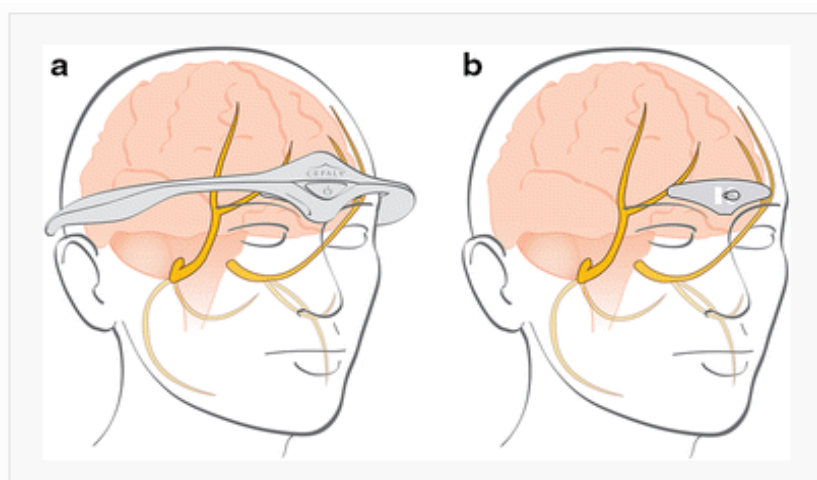
Estos grandes valores de parámetros eléctricos presentan algunos desafíos de ingeniería interesantes, pero las mejoras en el diseño de semiconductores y otros componentes eléctricos han hecho que los estimuladores modernos sean algo más fáciles de construir que los primeros dispositivos. Barker (2017)

Cefaly®

Riederer, Penning y schoenen (2015) mencionan que:

Cefaly® es un neuroestimulador externo diseñado para la SNS transcutánea (t-SNS), también conocido como estimulación externa del nervio trigémino (e-TNS). Es un generador de corriente constante para una impedancia máxima de piel de 2.2 kOhms. En la práctica, los impulsos eléctricos generados por la banda de cabeza de Cefaly® se transmiten por vía transcutánea a través de un electrodo supraorbital autoadhesivo para excitar (potenciales de acción de activación) en las ramas supratrocleares y supraorbitales del nervio oftálmico (V1). ubicado debajo de la piel de la frente.

Figura 6. Cefaly® y nervio trigémino.



Nota: Riederer, Penning y schoenen (2015)

El dispositivo es un generador de corriente constante para un Impedancia máxima de la piel de 2,2 kO que proporciona pulsos simétricos bifásicos rectangulares con un cero eléctrico. La frecuencia del pulso es de 100 Hz y el ancho del pulso. 250 ms; La dosis total de corriente entregada durante 2 h. la sesión es 2.728 coulomb. Kuruvilla *et al* (2019)

En cuanto la intensidad aumenta linealmente para alcanzar un máximo de 16 mA después de 14 min y luego permanece constante durante 106 min. Los pulsos eléctricos son transmitidos transcutáneamente a través de un bipolar supraorbital y electrodo autoadhesivo (30 94 mm²) se coloca en la frente y están diseñados para cubrir y excitar (potenciales activadores de acción) los nervios supratrocleares y supraorbitales bilateralmente. Kuruvilla *et al* (2019)

El paciente debe utilizar el dispositivo en sesiones diarias de 20 minutos, preferiblemente por la noche. Además, Riederer, Penning y schoenen (2015) explican que:

El electrodo multiuso tiene un pin central que se bloquea con la parte media del dispositivo para que las cuchillas de contacto metálicas estén conectadas con las áreas conductoras del electrodo.

También, explica que Cefaly® funciona con energía eléctrica directa proporcionada por dos baterías AAA de 1.5 V. A medida que la intensidad de la corriente aumenta progresivamente, el paciente tiene la posibilidad de estabilizar la intensidad cuando la sensación de hormigueo o picazón en la frente se vuelve incómoda.

El dispositivo Cefaly® tiene un software incorporado que permite el seguimiento del número de sesiones completadas y, por lo tanto, el cumplimiento.

Los métodos que utilizan electrodos y estimuladores implantables se pueden usar en los pacientes con discapacidades más graves debido a su naturaleza invasiva y la alta tasa de eventos adversos. Por ello, Riederer, Penning, Schoenen (2015) aporta que, gracias a los avances tecnológicos, los estimuladores transcutáneos no invasivos, fáciles de usar, se han desarrollado recientemente y son aplicables también en pacientes menos discapacitados.

En particular, la estimulación supraorbital del nervio trigémino externo (eTNS) con el dispositivo Cefaly® se encontró efectiva para la prevención de la migraña en un ensayo aleatorizado, controlado por simulación, dos estudios abiertos y una encuesta posterior al mercado. Los estudios piloto no controlados y una encuesta en Internet sugieren que el dispositivo, también, es útil para el tratamiento de ataque de migraña;

El manejo de la migraña incluye tratamiento agudo y preventivo. Los tratamientos agudos tienen como objetivo interrumpir un ataque y restablecer la función normal, mientras que los tratamientos preventivos tienen la función de modificar la enfermedad; ya que como objetivo tienen reducir la frecuencia y severidad del ataque

El nervio supraorbital es una rama de la primera división del trigémino. El sistema trigeminovascular tiene una afección conocida en el dolor de cabeza el dispositivo Cefaly® el cual ha demostrado ser un método seguro y eficiente para la conveniencia sesiones de tratamiento auto entregadas. Además, Vikelis (2017) afirma que ha recibido aprobación para la prevención de la migraña episódica por parte de la FDA (*Food&DrugAdministration*).

En un estudio llamado “Metabolismo cerebral antes y después de la estimulación del nervio trigémino externo en la migraña episódica” D Magis *et al* (2016) aporta que la estimulación externa del nervio trigémino (eTNS) es eficaz en la prevención de la migraña episódica. Sin embargo, su mecanismo de acción sigue siendo desconocido.

En la página virtual de Cefaly® explican que se utiliza un electrodo con una conexión magnética. Un electrodo estándar puede reutilizarse hasta 20 sesiones. Antes de utilizar el electrodo se debe siempre limpiar y quitar la grasa de la frente mediante agua y jabón. Siempre

que el electrodo se adhiere bien a la piel de la frente puede utilizarse. Finalizada la sesión, el electrodo será conservado de nuevo en su tira de plástico original y guardado en el estuche.

En esta misma página de Cefaly® recomiendan que no debe dejar el electrodo sin guardar en un lugar seco ya que perdería propiedades y dejaría de funcionar de manera apropiada. Algunas gotas de agua de grifo en el gel pueden ayudar a hidratar el electrodo y prolongar su uso.

En cuanto a su precio, en páginas consultadas, tales como Amazon, Ebay y hasta la propia página de cefaly, se observan rangos de precios para el dispositivo desde €179 959 hasta €215 684.59; en cuanto al paquete de electrodos se observan precios desde € 10 290 hasta € 15 81. Además, se podrían conseguir paquetes del dispositivo junto con electrodos que tienen un precio de €239 945, claro este dispositivo solo se compra una vez y lo único que se requiere luego es el cambio de los electrodos.

Estimulación del nervio supraorbital

La estimulación eléctrica de los nervios craneales o sensoriales cutáneos para el tratamiento del dolor de cabeza ha sido conocida por el hombre durante siglos, con los primeros informes del médico Scribonius Largus, quien utilizó el pez eléctrico para tratar los dolores de cabeza del emperador romano Claudius. Peledda (2017)

Cerena®

Según Lanet *al* (2017) la estimulación magnética transcraneal (TMS), que es un campo magnético creado por una corriente eléctrica a través de una bobina enrollada alrededor del cuero cabelludo o cráneo. Los tipos de TMS incluyen TMS de un solo pulso, TMS de pulsos de par y TMS repetitivo. En neurofisiología, el SMT puede medir la conducción neural, facilitar o inhibir la actividad eléctrica de la corteza cerebral.

El dispositivo pesa 1.5 Kg con dimensiones H: 81 mm; W: 220 mm; D: 134 mm. Se escucha un breve sonido cuando se entrega el pulso. Un segundo pulso puede ser entregado si es requerido. En el tratamiento, se administra un solo pulso de campo magnético nominalmente de 0.9 T, medido a 1 cm desde la superficie del dispositivo, con un tiempo de subida de 180 μ seg y una longitud de pulso total de menos de 1 ms. Bhola (2015)

Figura 7. Posición del dispositivo para el tratamiento de migraña en adultos.



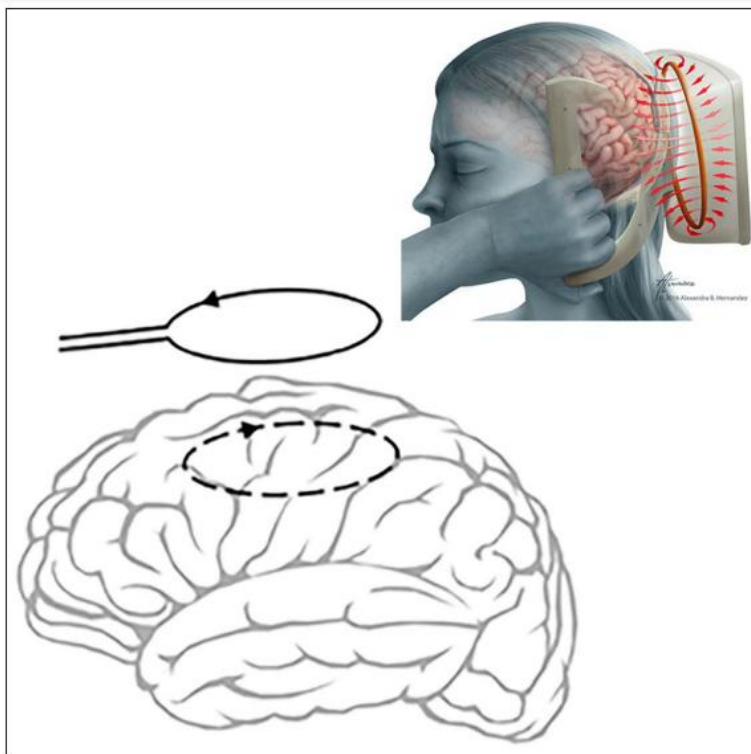
Nota: Bhola (2015)

Mecanismo de acción de TMS

La estimulación magnética induce campos eléctricos. (Voltajes medidos entre dos puntos) que, a su vez, causan corrientes eléctricas para fluir en el cuerpo. Más específicamente, un estimulador magnético comprende un sistema de descarga de condensadores conectado a una bobina externa de alambre, que genera un pulso de corriente dentro de la bobina y, por lo tanto, un pulso de magnético campo. Barker (2016)

Cuando esta bobina se coloca cerca del cuerpo, esto hace que las corrientes fluyan en el tejido. Si estas corrientes son de tamaño, duración y ubicación adecuados, se despolarizarán tejido neural y generar un potencial de acción, que luego se propaga por la conducción nerviosa normal del cuerpo. Barker (2016)

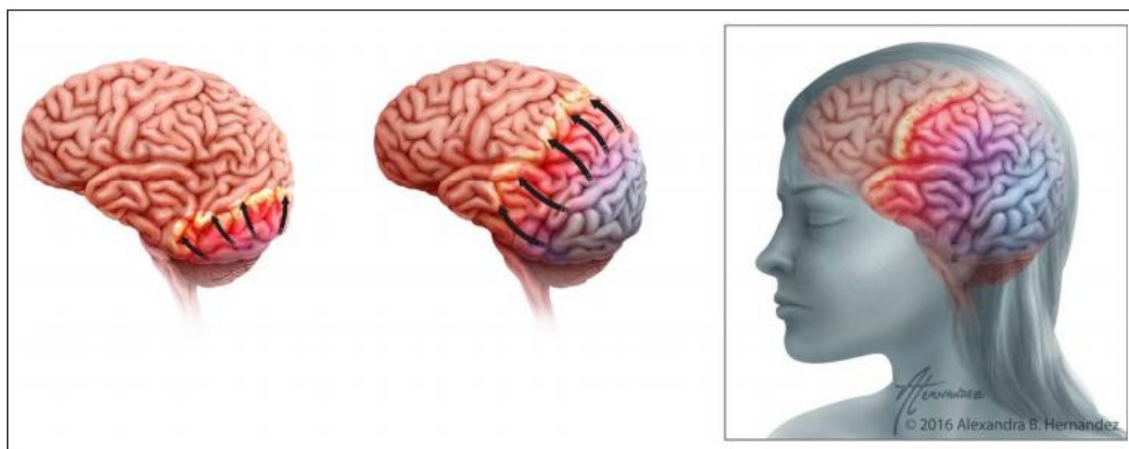
Figura 8. El principio básico de la estimulación magnética transcraneal.



Nota: Barker (2016)

La migraña puede ser experimentada por hasta el 20% y el 30% de los migrañosos. Por lo general, aunque no siempre, precede a la aparición de cefalea y es la manifestación clínica de la depresión de la extensión cortical. Barker (2016)

Figura 9. Propagación de la depresión diseminada cortical.



Nota: Barker (2016)

Según Lipton (2010) TMS es una técnica no invasiva que aplica un breve pulso magnético en el cuero cabelludo y la corteza subyacente, Cambiando el patrón del anillo neuronal. Desde su descubrimiento En 1985, se ha utilizado para el mapeo anatómico del cerebro y con fines diagnósticos y terapéuticos. TMS fue probado en individuos con migraña basado en la hipótesis de que un campo magnético fluctuante entregado por el dispositivo, cuando es aplicado en la parte posterior de la cabeza, induciría corriente y alterar la depresión cortical diseminada. (p.373)

Barker (2016) explica que se ha reconocido durante algún tiempo que el TMS puede influir en la actividad cortical. Existe evidencia de que puede alterar los niveles de los neurotransmisores, regular la plasticidad sináptica y efectuar cambios en las redes neuronales. Por lo tanto, los pulsos TMS pueden modular la excitabilidad neuronal que conduce a los ataques

de migraña. El tiempo de duración de los efectos de TMS es incierto, pero es posible que la estimulación repetida pueda aumentar la duración del efecto.

Estimulación magnética transcraneal de un solo pulso

Existe la estimulación magnética transcraneal de un solo pulso, donde Puleda (2017) explica que consta de la estimulación magnética transcraneal es una técnica no invasiva, bien establecida y segura que se ha utilizado durante más de 30 años en una amplia variedad de áreas en neurociencia, como depresión, epilepsia, trastornos del movimiento y neurorehabilitación.

Mediante el uso de una bobina aplicada externamente al cuero cabelludo que crea un campo magnético fluctuante, el TMS es capaz de inducir una corriente iónica a la corteza subyacente. Se ha demostrado que cambia el patrón de activación y la excitabilidad de las neuronas corticales con un efecto que depende de la frecuencia de estimulación.

Puleda (2017) menciona que los estímulos individuales (TMS de un solo pulso) pueden despolarizar las neuronas mientras que el tren de estímulos (TMS repetitivo) puede modificar la plasticidad de la corteza cerebral incluso en áreas remotas, creando un efecto inhibitorio sobre la excitabilidad cortical utilizando frecuencias de estimulación bajas (LF-rTMS) y un Efecto excitador con altas frecuencias (HF-rTMS).

El modelo para modular la excitabilidad cerebral puede tener un precedente en farmacología. Los tratamientos farmacéuticos para la migraña pueden modular la excitabilidad neuronal que conduce a los ataques de migraña. Sin embargo, aún no se identifica bien cómo la excitabilidad neuronal induce efectos clínicos. Además, Barker (2016) menciona que el mismo principio puede aplicarse al SMT en la corteza, aunque, nuevamente, el mecanismo neuromodulador no ha sido bien definido. (p.521)

En vista de su capacidad para interrumpir la onda de depresión, TMS promete como un método no invasivo, no farmacológico y seguro para el tratamiento para la migraña. Nuestro objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de un TMS novedoso, portátil, de un solo pulso. (sTMS) dispositivo para el tratamiento agudo de la migraña con aura. Lipton (2010)

Smyres (2014) explica que “la estimulación magnética transcraneal de un solo pulso (SMMS) induce corrientes eléctricas muy suaves. Estas corrientes despolarizan las neuronas en el cerebro, que se cree que interrumpe la hiperactividad en el cerebro.

Es un dispositivo de prescripción que se usa después de la aparición del dolor asociado con migrañas precedidas por un aura esto lo explica Smyres (2014) en su artículo. Además, menciona que se usa utilizando ambas manos para sostener el dispositivo contra la parte posterior de la cabeza, el usuario presiona un botón para liberar un pulso de energía magnética para estimular la corteza occipital en el cerebro, lo que puede detener o disminuir el dolor asociado con la migraña. (prr.5)

El dispositivo sTMS (*Cerena® Transcraneal Magnetic Estimulador*) es un dispositivo no invasivo, portátil (utiliza un AC / DC adaptador), máquina monofásica que entrega breve, pulsos individuales, magnéticos. Flujos de flujo magnético en el Corteza e induce un flujo de corriente en sentido antihorario. El dispositivo es de 32.5 cm de largo y Pesa 1.54 kg. Lipton (2010)

Cerena® TMS fue el primer dispositivo médico cuya comercialización fue autorizada por la FDA para aliviar el dolor de cabeza ocasionado por una migraña precedida de un aura.

Según Peludda (2017) indica que a través del uso de una bobina aplicada externamente al cuero cabelludo que crea un campo magnético fluctuante, TMS es capaz de inducir una corriente iónica a la corteza subyacente. Ha sido probado para cambiar el patrón de disparo y la

excitabilidad de las neuronas corticales. Con un efecto dependiente de la frecuencia de estimulación, los estímulos (TMS de un solo pulso) pueden despolarizar las neuronas mientras entrenan los estímulos (TMS repetitivo) puede modificar la plasticidad de la corteza cerebral incluso en lugares remoto.

Estimulación del nervio vago no invasivo

La idea de estimular el nervio vago para tratar el dolor de cabeza surgió de la observación fortuita de que los pacientes tratados con un dispositivo implantado para la epilepsia tuvieron una reducción efectiva de sus migrañas concomitantes mientras usaban este tratamiento. Las corrientes de cefalea se utilizan para el tratamiento del dolor de cabeza en casos extremadamente refractarios, e incluso si la literatura muestra resultados positivos, tanto en la migraña como en la cefalea en racimos, un tratamiento quirúrgico no es una opción viable para la mayoría de los pacientes con migraña. Peleda (2017)

La especulación sobre los mecanismos fisiopatológicos que median el efecto de nVNS en la migraña se origina principalmente en estudios con animales. La hipótesis principal es que la conexión anatómica aferente entre el nervio vago y el núcleo caudal trigémino, así como las entradas nociceptivas de la duramadre que terminan en el núcleo del tracto solitario y la evidencia neurofisiológica muestran una reducción en los niveles de glutamato y neuronales en la columna vertebral. El núcleo trigeminal secundario a la estimulación vaga continua podría justificar un efecto anti nociceptivo ascendente del nervio vago en el complejo nuclear del trigémino. Peleda (2017)

Regulaciones de Fármacos en Costa Rica

Dentro de sus consideraciones para la comercialización Vargas, Castro (2012) describen que “los medicamentos en general, por su naturaleza, representan productos muy particulares para los que su proceso de comercialización posee un gran número de aristas que no se encuentran en otros bienes de consumo, como por ejemplo, los aspectos legales que regulan su producción, promoción, establecimiento de precios y distribución, su demanda, generada, tanto por consumidores finales como por el sector médico, así como elementos sociales, dada la función que cumplen”.(p.1)

En la página del Ministerio de Salud menciona que:

Siendo función esencial del Estado velar por la salud de la población, también lo es asegurar que los medicamentos que utilizan los ciudadanos, cumplen con los requisitos de calidad declarados en la documentación de registro sanitario, por esa razón mediante Decreto Ejecutivo N° 29444-S del 9 de mayo del 2001 se emitió el Reglamento de Control Estatal de Medicamentos, el cual establece en su artículo 3° que el primer lote de comercialización será sometido a control de calidad después de otorgado el registro sanitario.

Importancia del uso y la implementación en Costa Rica

Se puede mencionar que es de gran importancia la implementación de esta nueva innovación tecnológica para el tratamiento de las migrañas en nuestro país, ya que proporcionarían grandes beneficios en la salud pública, además de disminuir una incidencia en las incapacidades que se manifiestan a lo largo del tiempo por estas crisis.

Las migrañas con frecuencia son subdiagnosticadas y subtratadas. El Dr. Bastings médico de la FDA, quien recomienda a los pacientes que le cuenten a su prestador de servicios de salud sobre sus dolores de cabeza, y que consulten con un médico especializado en migrañas si no consiguen el alivio adecuado. “Los médicos deben estar al tanto de los medicamentos aprobados para la migraña y de las opciones de tratamiento alternativas”.

Estos dispositivos presentan otra alternativa de la que los pacientes pueden hablar con su médico, señala Hoffmann en la página virtual de la FDA. “Ahora los pacientes tienen más opciones, y ojalá que puedan encontrar la que mejor les funcione”.

Relevancia de Atención Farmacéutica en la migraña

Se debe establecer que el inicio del tratamiento de la migraña es desde la prescripción médica, donde Mateos *et al* (2012) reconoce que un elevado porcentaje de médicos de atención primaria y de neurólogos busca utilizar la estrategia de tratamiento estratificado, esto es, prescribir un tratamiento personalizado a cada paciente en función del grado de discapacidad.

A pesar de que, tanto los neurólogos como los médicos de atención primaria consideran que el diagnóstico de migraña corresponde al médico de atención primaria, los pacientes son frecuentemente referidos al neurólogo, principalmente por falta de eficacia del tratamiento

domiciliario, incremento en la intensidad o frecuencia de las crisis, y migraña de inicio. Mateos *et al* (2012)

Es importante la actuación desde la farmacia optimizando la farmacoterapia y reforzando el seguimiento farmacoterapéutico. Martínez (2016) indica que la intervención del farmacéutico puede mejorar el conocimiento que el paciente tiene sobre cómo prevenir las crisis y factor desencadenantes presentes, y por otra parte, sobre su medicación, dosis correctas, pautas de uso, aparición de efectos adversos.

CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO

Enfoque y Estudio

La presente investigación es de carácter bibliográfico; posee un enfoque cualitativo, el cual de acuerdo con Hernández, Fernández y Baptista (2014) posee ciertas características, de las cuales las que se adaptan a nuestra investigación son las siguientes: se plantea un problema, pero no se sigue un proceso definido. Es basado en una lógica y proceso inductivo; se utilizan distintas técnicas para recolectar datos (p. 8).

En su artículo Vivar *et al* (2013) aporta lo siguiente:

Los datos cualitativos, sin embargo, con el énfasis que hacen sobre la experiencia vivida por las personas, pueden proporcionar una imagen holística de cómo es la vida real. Por consiguiente, las técnicas cualitativas permiten un entendimiento rico y profundo de una situación. El método cualitativo también tiene desventajas. Por ejemplo, entrevistar es costoso y requiere de tiempo y energía. Además, la interacción del entrevistador puede influir en las respuestas del entrevistado, por lo que hay un riesgo de sesgo o parcialidad. Sin embargo, la naturaleza interactiva de la investigación cualitativa puede también considerarse como una fortaleza, ya que los propios investigadores son el instrumento en la investigación cualitativa.

Método de investigación

El diseño metodológico se puede decir que es Transversal ya que como lo menciona “es un estudio epidemiológico, observacional y descriptivo. El objetivo de un estudio transversal es

conocer todos los casos de personas con una cierta condición en un momento dado, sin importar por cuánto tiempo mantendrán esta característica ni tampoco cuándo la adquirieron”.

En su página EUPATI (2015) explica que los estudios transversales se usan, principalmente, para determinar cuántos casos de una enfermedad hay en una población en un momento determinado (lo que se denomina «prevalencia»). Además, se usan para evaluar las necesidades sanitarias de una población, y son de utilidad para la planificación y asignación de recursos sanitarios. Los estudios transversales se suelen realizar mediante una encuesta o cuestionario o mediante una entrevista.

Además, se puede mencionar que dentro de su diseño metodológico que la presente investigación es analítica y además, observacional ya que como lo habla Manterola et al (2014) aportando que los estudios observacionales (EO) corresponden a diseños de investigación cuyo objetivo es “la observación y registro” de acontecimientos sin intervenir en el curso natural de estos y que por otra parte, los estudios analíticos, están destinados para analizar comparativamente grupos de sujetos. (p.634)

También, Manterola et al (2014) menciona que los EO se pueden aplicar para informar resultados del ámbito del tratamiento y la prevención, la etiología y el daño o morbilidad; el diagnóstico, el pronóstico e historia natural; escenarios en los que los EO otorgan distintos niveles de evidencia, según el diseño en particular y el ámbito del que se trate. (p.635)

Finalmente, en este artículo se menciona que:

Los estudios de cohorte prospectiva o concurrente se definen como aquel estudio, que puede ser utilizado para determinar el pronóstico e historia natural de algún EI, con un seguimiento que comienza en el presente y se extiende hacia el futuro; período en el que

se pueden medir y en forma acuciosa una serie de variables. En estos, la exposición al factor puede ya haber ocurrido, pero la enfermedad o EI aún no. Además, es el diseño que permite calcular la incidencia y riesgos.

Fuentes de Información

En el proceso de la presente investigación se utilizaron bases de datos electrónicas, entre ellas EBSCO, PUBMED, *International Headache Society*, plataformas virtuales de la Organización Mundial de la Salud, Hospital Clínica Bíblica; en las cuales se encontraron artículos científicos nacionales e internacionales, además de Investigaciones clínicas, tesinas, tesis, datos estadísticos de validez para el estudio.

Categoría de análisis

Tabla 1. Categoría de Análisis

Categoría de Análisis	Definición Conceptual
Migraña	Una crisis típica de migraña se caracteriza por: dolor de cabeza palpitante y discapacitante, que habitualmente se acompaña de fotofobia, fonofobia y náuseas, generalmente, unilateral, aunque puede ser bilateral. Aproximadamente, un 15-33% de los pacientes presentan un aura antes de la crisis, que consiste en un conjunto de síntomas neurológicos como

	alteraciones visuales, hemisensoriales o anomalías del lenguaje, con una duración entre 5 y 60 minutos.
Tratamiento de la migraña en adultos	El tratamiento de las crisis de migraña debe ser individualizado ya que cada paciente responde mejor a un fármaco/s. Se pueden utilizar fármacos inespecíficos (analgésicos, AINE), específicos (triptanes, ergóticos) y, fármacos adyuvantes (antieméticos, procinéticos).
Triptanes	Son agonistas selectivos 5HT ₁ , sus efectos se relacionan con la acción en diferentes estructuras involucradas en el génesis de la migraña. El primero del grupo fue el sumatriptán. Los más recientes son el zolmitriptán, naratriptán, rizatriptán, ahnriptán, eletriptán y frovatriptán.
Dispositivo Cerena®	El uso del Cerena® está indicado para cuando el paciente siente venir el dolor de cabeza o una vez que comienza. Éste es el primer dispositivo médico cuya comercialización fue permitida por la FDA

	para aliviar el dolor de cabeza ocasionado por una migraña precedida de un aura.
Características Terapéuticas de los dispositivos	Los estudios clínicos han demostrado que ambos dispositivos son eficaces, y plantean riesgos y efectos secundarios mínimos cuando se usan, según las instrucciones de la etiqueta.
Dispositivo Cefaly®	Cefaly® es el primer dispositivo de neuroestimulación eléctrica percutánea (a través de la piel) o TENS, por sus siglas en inglés, al que la FDA concedió la comercialización para usarse antes de la aparición de una jaqueca,
Efectividad	Beneficio basado en estudios clínicos y preclínicos.
Seguridad	Producto que es usado en condiciones reales sin presentar riesgo para la salud.

Nota: Matas et al (2017), Pérez, Mora (2010), Vásquez (2012), FDA (2012)

Procedimiento de recolección y Análisis de Datos

En cuanto al procedimiento utilizado para la recolección de datos y el análisis de estos, se inician con la búsqueda de la información disponible acerca del tema por investigar, los conceptos más importantes por destacar, así como la propuesta de objetivos que permitan plantear metas por cumplir durante todo el análisis bibliográfico, estudiando los resultados obtenidos en las evidencias científicas. Se procedió de la siguiente manera:

- Propuesta de objetivos que permitan plantear metas a cumplir durante todo el análisis bibliográfico, estudiando los resultados obtenidos en las evidencias científicas.
- La búsqueda de información se realiza en bibliotecas, bases de datos electrónicas, libros y artículos científicos
- Análisis de la bibliografía consultada para la interpretación de esta. Los conceptos e ideas más importantes se plantean en el marco referencial, utilizando citas textuales de los autores o parafraseo de estos mismos.
- Se procede a organizar la información, para esto es necesario que coincidan con los objetivos propuestos y que sirva como argumento en el proceso de investigación.
- Se clasifican los estudios por medio de categorías de análisis más importantes de acuerdo
- Se realiza la valoración y al análisis profundo de la información recopilada, con el fin de determinar su validez para realizar los capítulos IV y V de la investigación.

CAPÍTULO IV. ANÁLISIS DE RESULTADOS

En su artículo Thorlund *et al* (2013) hace la aclaración que aunque siete triptanes están disponibles en el mercado, solo han sido evaluados en ensayos clínicos aleatorios; la eficacia relativa de cada triptan es incierta, ya que son relativamente poco evaluado, en este estudio se desarrollan las ventajas y desventajas que presentan los triptanes para el tratamiento de la migraña.

Thorlund *et al* (2013) examinó si los triptanos ofrecen diferentes efectos para el tratamiento abortivo de la migraña y se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los triptanos disponibles.

Lo cual conlleva a que Sinclair *et al* (2015) recomiendan a los pacientes que utilicen un triptano al inicio de la fase de cefalea de un ataque de migraña, ya que no hay evidencia de eficacia si se toman durante el aura anterior.

Una de las ventajas es que el uso adecuado de un triptano al inicio del dolor de cabeza puede reducir la recurrencia de éste, además prevenir la discapacidad y posiblemente reducir la sensibilización central. Sinclair *et al* (2015)

Pero también, Thorlund *et al* (2013) señala que los triptanes presentan una eficacia relativa incierta para el tratamiento abortivo de la migraña, esto lo mencionan porque en la mayoría de los ensayos aleatorios han comparado los triptanes disponibles con placebo, en donde cabe señalar que los resultados no deben generalizarse a las poblaciones de pacientes a nivel mundial ya que la eficacia entre los triptanos puede ser diferente en pacientes con antecedentes de mala respuesta previa a tratamientos de migraña (por ejemplo, a triptanes) y pacientes sufriendo

frecuentes dolores de cabeza no migrañosos u otras enfermedades clínicamente significativas.

(p.9)

Según esta recopilación en donde Thorlund *et al* (2013) mencionan que todos los triptanos ofrecieron respuesta favorable en comparación con placebo, tanto para respuesta sin dolor a corto plazo y sostenida y respuesta de dolor de cabeza.

Eletriptan parecía ofrecer los resultados más favorables en términos de respuesta sin dolor y respuesta de dolor de cabeza en relación con otros triptanos, tanto en resultados a corto plazo y sostenidos, como se muestra en la siguiente figura: Thorlund *et al* (2013)

Figura 10. Clasificación de los triptanes, según rapidez de acción.

Triptan	Two-hour outcomes		24-hour sustained outcomes	
	Pain-free response	Headache response	Pain-free response	Headache response
Eletriptan	68.7%	71.6%	54.1%	87.8%
Sumatriptan	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Rizatriptan	22.6%	15.7%	9.2%	0.1%
Almotriptan	0.0%	0.0%	10.4%	3.5%
Zolmitriptan	0.7%	12.6%	26.1%	7.7%
Naratriptan	0.0%	0.1%	0.2%	0.9%
Frovatriptan	8.0%	0.0%	—	—

Probabilities of each of the triptans being the best for each of the four outcomes.

Nota: Thorlund *et al* (2013)

En cuanto a su seguridad y efectos secundarios Sinclair (2015) encontró que los triptanos son bien tolerados en general. La incidencia informada de efectos adversos es menor, los cuales no difieren notablemente entre los triptanos, sino que depende de la velocidad de inicio de

acción; las personas que toman sumatriptán subcutáneo informan más efectos adversos que las que toman sumatriptán por vía oral.

Una desventaja de los triptanes es que, aproximadamente, un tercio de los pacientes no responde adecuadamente a los triptanes orales. Una de las tácticas que se sabe que mejora la eficacia de estos fármacos es su uso precoz dentro de la crisis de migraña. Por tanto, en pacientes con crisis de migraña que no respondan a triptanes orales con dolor moderado-intenso, se debe intentar un tratamiento precoz para intentar mejorar su eficacia. C. Ramón-Carbajo, *et al* (2013)

Por consiguiente, en estos pacientes se debe vigilar el número de dosis consumidas al mes, por la posibilidad de inducir migraña crónica con abuso de triptanes. Los triptanes se consideran seguros por debajo de 10 días de uso al mes. Por encima de este ritmo de administración se debe considerar siempre el tratamiento preventivo. C. Ramón-Carbajo, *et al* (2013)

De igual manera C. Ramón-Carbajo, *et al* (2013) explica que el uso de triptanes no está aprobado formalmente para el tratamiento de las crisis de migraña en pacientes menores de 18 años. Por las especiales características de las crisis de migraña en niños-adolescentes, de duración más breve, los ensayos clínicos de diversos triptanes orales en la migraña no han ofrecido beneficios sobre placebo.

Los triptanos con una vida media más larga y un inicio de acción más lento, como el naratriptán y el frovatriptán, tienen menos efectos secundarios. Por otro lado, los efectos adversos de los triptanos orales son similares, aunque el vértigo y la sedación se producen más con rizatriptán y zolmitriptán que con sumatriptán y naratriptán. Sinclair (2015)

Otra desventaja que presenta este medicamento es que Sinclair (2015) reporta que existen problemas de seguridad cardiovascular asociados con el uso de triptanos debido a la presencia de receptores 5HT_{1B} en el músculo liso vascular. Se evita los triptanos en personas con hipertensión no controlada, enfermedad cardiovascular y / o cerebrovascular.

Según Mottershead (2014) otra de las desventajas es que todos los triptanos están asociados con "sensaciones triptanas", que son síntomas de ardor, hormigueo o tensión en la cara, el cuello, las extremidades o el pecho. La presión torácica puede ser alarmante para el paciente.

En este mismo artículo, Mottershead (2014) hace referencia de que ha habido informes de eventos cardiovasculares graves, incluida la muerte, asociados con el uso de triptanos. La mayoría de estos casos estaban relacionados con pacientes con factores de riesgo cardiovascular anteriores. Los pacientes con múltiples factores de riesgo cardíaco pueden requerir una evaluación cardíaca antes de que se inicien los triptanos

Lo cual se podría demostrar que, aunque los triptanes presentan beneficios para el tratamiento de la migraña, como se puede observar en la siguiente figura, donde analizan cada uno de los triptanes en comparación del placebo.

Figura 11. "triptan vs placebo" y los cocientes de probabilidades mayores de 1.00 indican la superioridad del triptan sobre el placebo.

Comparison	Two-hour outcomes		24-hour sustained outcomes	
	Pain-free response	Headache response	Pain-free response	Headache response
^a Placebo vs				
Eletriptan (40 mg)	4.95 (3.75–6.59)	4.69 (3.91–5.59)	3.66 (2.63–5.15)	3.65 (2.76–5.10)
Sumatriptan (50 mg)	3.24 (2.66–3.97)	2.88 (2.45–3.39)	1.94 (1.43–2.63)	2.16 (1.68–2.79)
Rizatriptan (10 mg)	4.44 (3.51–5.69)	3.87 (3.26–4.60)	2.85 (2.00–4.10)	1.92 (1.40–2.67)
Almotriptan (2.5 mg)	2.45 (1.77–3.39)	2.87 (2.20–3.73)	2.98 (1.97–4.51)	2.44 (1.59–3.91)
Zolmitriptan (12.5 mg)	3.40 (2.54–4.53)	3.80 (3.05–4.77)	3.36 (2.28–4.96)	2.61 (1.89–3.74)
Naratriptan (2.5 mg)	1.68 (1.04–2.72)	2.24 (1.61–3.13)	1.37 (0.64–2.83)	2.01 (1.17–3.52)
Frovatriptan (2.5 mg)	3.52 (2.25–5.66)	2.21 (1.63–2.99)	—	—
<i>Eletriptan (40 mg) vs</i>				
Sumatriptan (50 mg)	1.53 (1.16–2.01)	1.64 (1.29–2.03)	1.89 (1.37–2.62)	1.69 (1.38–2.17)
Rizatriptan (10 mg)	1.12(0.80–1.55)	1.21 (0.95–1.54)	1.28 (0.78–2.10)	1.88 (1.23–3.01)
Almotriptan (2.5 mg)	2.03(1.38–2.96)	1.63 (1.19–2.23)	1.22 (0.74–2.06)	1.50 (0.83–2.58)
Zolmitriptan (12.5 mg)	1.46(1.02–2.09)	1.23 (0.93–1.61)	1.09 (0.70–1.70)	1.39 (0.96–2.06)
Naratriptan (2.5 mg)	2.95 (1.78–4.90)	2.09 (1.46–2.99)	2.68 (1.36–5.59)	1.82 (1.12–2.99)
Frovatriptan (2.5 mg)	1.41 (0.82–2.37)	2.12 (1.48–3.01)	—	—
<i>Sumatriptan (50 mg) vs</i>				
Rizatriptan (10 mg)	0.73 (0.56–0.94)	0.75 (0.60–0.93)	0.67 (0.42–1.09)	1.13 (0.74–1.69)
Almotriptan (2.5 mg)	1.32 (0.95–1.84)	1.00 (0.76–1.34)	0.65 (0.39–1.09)	0.89 (0.52–1.47)
Zolmitriptan (12.5 mg)	0.95 (0.69–1.32)	0.58 (0.76–0.98)	0.58 (0.36–0.93)	0.82 (0.57–1.16)
Naratriptan (2.5 mg)	1.93 (1.17–3.17)	1.29 (0.89–1.86)	1.46 (0.68–3.08)	1.08 (0.63–1.81)
Frovatriptan (2.5 mg)	0.92 (0.55–1.49)	1.30 (0.92–1.84)	—	—
<i>Rizatriptan (10 mg) vs</i>				
Almotriptan (2.5 mg)	1.85 (1.24–2.67)	1.34 (0.99–1.84)	0.95 (0.56–1.68)	0.79 (0.44–1.33)
Zolmitriptan (12.5 mg)	1.31 (0.92–1.87)	1.02 (0.77–1.33)	0.84 (0.50–1.46)	0.73 (0.45–1.17)
Naratriptan (2.5 mg)	2.65 (1.61–4.38)	1.73 (1.20–2.47)	2.09 (0.94–4.88)	0.97 (0.49–1.77)
Frovatriptan(2.5 mg)	1.26 (0.74–2.10)	1.75 (1.23–2.49)	—	—
<i>Almotriptan (2.5 mg) vs</i>				
Zolmitriptan (12.5 mg)	1.04 (0.61–1.79)	0.58 (0.39–0.84)	0.89 (0.58–1.36)	0.93 (0.53–1.64)
Naratriptan (2.5 mg)	2.10 (1.10–4.12)	0.98 (0.63–1.55)	2.19 (0.97–2.19)	1.21 (0.61–2.64)
Frovatriptan (2.5 mg)	1.44 (0.83–2.53)	0.77 (0.52–1.16)	—	—
<i>Zolmitriptan(12.5 mg) vs</i>				
Naratriptan (2.5 mg)	0.72 (0.49–1.06)	0.75 (0.55–1.02)	2.46 (2.46–5.53)	1.32 (0.71–2.35)
Frovatriptan (2.5 mg)	0.69 (0.39–1.20)	1.29 (0.86–1.93)	—	—
<i>Naratriptan (2.5 mg) vs</i>				
Frovatriptan (2.5 mg)	0.96 (0.56–1.64)	1.71 (1.18–2.51)	—	—

Nota:Thorlund *et al* (2013)

En esta figura, se muestran las redes para la respuesta de dolor de cabeza a las dos horas, y la respuesta de dolor de cabeza sostenida durante las 24 horas, respectivamente. Thorlund *et al* (2013)

En esta figura, se puede observar cómo en el momento de las dos horas, todos los triptanos fueron significativamente superiores al placebo (definido como el intervalo creíble del 95% que excluye 1.00). En el punto de las 24 horas, todos los triptanos, excepto el naratriptán, fueron significativamente superiores al placebo. Thorlund *et al* (2013) Es de importancia mencionar que estos estudios se realizaron con las dosis comunes de los triptanes, las cuales se pueden identificar en la figura antes vista.

Como lo dice Thorlund *et al* (2013) que, para ambos resultados de dos horas, eletriptán fue significativamente superior al sumatriptán, almotriptán y naratriptán. Eletriptán también fue significativamente superior al zolmitriptán para lograr una respuesta sin dolor a las dos horas, y significativamente superior al frovatriptán para lograr la respuesta de la cefalea a las dos horas. Para ambos resultados de 24 horas, eletriptán fue significativamente superior al sumatriptán y naratriptán.

Con este estudio se pudo identificar y enumerar varias ventajas y desventajas que presentan los triptanes para el tratamiento de la migraña en adultos, los cuales, así como presentan un gran efecto terapéutico como se ve en el caso del eletriptán, también cuentan con gran cantidad de efectos adversos que pueden afectar considerablemente la salud del paciente.

En cuanto a las características terapéuticas de los dispositivos Cerena® y Cefaly® en el tratamiento de migraña se puede hablar de varios estudios realizados en personas adultas para valorar y realmente obtener estadísticamente la calidad y los efectos de los dispositivos.

En un estudio realizado para el dispositivo Cefaly®, se indica que este estudio tomó una muestra de adultos masculinos o femeninos (de 18 a 65 años de edad) los cuales eran elegibles para la inscripción si tenían un diagnóstico de migraña con o sin aura (según los criterios de la *International Headache Society*, en donde estaban experimentando un ataque de migraña con o sin aura, con dolor de cabeza que dura por lo menos 3 horas y dolor severo estable por lo menos 1 hora antes de la inscripción; los sujetos pueden haber usado medicamentos agudos para tratar el ataque, pero no dentro de las 3 horas anteriores a la inscripción. Chou *et al* (2018)

Dentro de los principales criterios de exclusión tomados por Chou *et al* (2018) se encontraron los siguientes: embarazo; tratamiento con toxina botulínica en la cabeza en los 4 meses anteriores; Bloqueo de nervios supraorbitarios en los 4 meses anteriores; diagnóstico de otros trastornos de la cefalea primarios o secundarios, excepto el dolor de cabeza por uso excesivo de medicamentos; ; uso de medicamentos opioides; ingesta de medicamentos para la migraña aguda dentro de las 3 horas previas a la inscripción; Dispositivos metálicos o eléctricos implantados en la cabeza; marcapasos cardíaco o desfibrilador implantable; o experiencia previa con e-TNS.

Según Chou *et al* (2018) los pacientes reclutados se asignaron al azar para recibir una sesión de e-TNS de 1 hora con estimulación total o simulada en el sitio del estudio. La intensidad del dolor de cefalea se midió utilizando una escala analógica visual (VAS) siguiendo las pautas de la *International Headache Society* para ensayos controlados de fármacos para la migraña. Los pacientes informaron su puntuación de intensidad del dolor con un VAS de 11 puntos (0 = sin dolor a 10 = dolor máximo) antes del tratamiento (puntuación inicial durante la fase de reclutamiento), inmediatamente después de la sesión de tratamiento de 1 hora (fase de

tratamiento agudo), y a las 2 horas y 24 horas después del inicio del inicio del tratamiento (fase posterior al tratamiento).

No se permitió el uso de medicamentos de rescate para la migraña durante el período de 2 horas desde el inicio del tratamiento (es decir, la sesión de e-TNS de 1 hora seguida de 1 hora de observación); después de este intervalo, a los pacientes se les permitió usar medicación de rescate y su ingesta se registró durante 24 horas desde el inicio del tratamiento con e-TNS. Los eventos adversos (EA) fueron monitoreados por los investigadores durante el período de 24 horas. Chou *et al* (2018)

Chou *et al* (2018) aporta que la frecuencia de pulso utilizada en el estudio actual para el dispositivo verum es de 100 Hz y el ancho del pulso es de 250 μ s; la dosis máxima total de corriente administrada en una sesión de 1 hora es de 1.284 C. La intensidad aumenta linealmente hasta alcanzar un máximo de 16 mA después de 14 minutos y luego permanece constante durante 46 minutos. Los pulsos eléctricos se transmiten de forma transcutánea a través de un electrodo autoadhesivo bipolar supraorbital (30 \times 94 mm) colocado en la frente, diseñado para cubrir y excitar (potenciales activadores de acción) los nervios supratrochlearis y supraorbitalis bilateralmente.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a un dispositivo verum o falso e-TNS. Los dispositivos se numeraron secuencialmente siguiendo una asignación aleatoria generada por el departamento del fabricante del dispositivo y se estratificaron por centro con una asignación de 1:1 a uno de los dos grupos de tratamiento (verum o simulado).

Detalles del grupo asignado fue enviado en un sobre sellado al investigador coordinador. A lo largo del estudio, todos los investigadores y el personal de investigación del

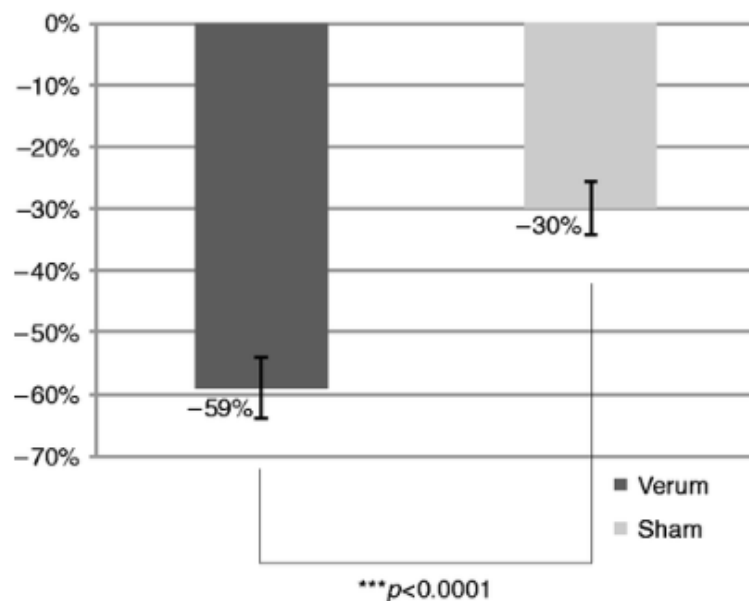
sitio, así como los pacientes, permanecieron cegados a las identidades del dispositivo. Chou *et al* (2018)

El dispositivo falso era estrictamente idéntico en forma y color al dispositivo verum, junto con pitidos y parpadeos idénticos. No fue posible para el paciente ni para el investigador (quién inscribió a los pacientes, asignó el dispositivo, y recogió las medidas de resultado) para distinguir qué dispositivo era verdadero o falso. Ambos dispositivos utilizaron pulsos simétricos bifásicos rectangulares idénticos de 250 μ s de ancho que indujeron parestesia: el dispositivo simulado a través de pulsos de baja frecuencia de 3 Hz y el dispositivo verum a través de pulsos de alta frecuencia de 100 Hz. Chou *et al* (2018)

Inicialmente, Cefaly® ofrece la mejor relación eficacia/seguridad, comparado con la medicación oral actual antimigraña. Es un tratamiento de primera elección para pacientes con crisis frecuentes de migraña. Además, Cefaly® reduce considerablemente el consumo de medicamentos y mejora significativamente la calidad de vida del paciente. Es la solución para la mayoría de los pacientes migrañosos. Este dispositivo tiene el marcado de Médico y está certificado por la normativa médica ISO, esto, según su portal virtual de Cefaly®

En un estudio realizado por Chou *et al* (2018) da como resultado primario (cambio promedio en la puntuación del dolor a la hora en comparación con el inicio) se redujo significativamente ($p < 0,0001$) en los grupos verum y sham, pero mucho más en el verum (-59%) que en el grupo simulado (-30 %); el tamaño del efecto fue grande, con un valor d de Cohen de 0,88 (Figura 12). El efecto del tratamiento definido por la medida de resultado primaria siguió siendo altamente significativo ($p < 0,0001$).

Figura 12. Cambio relativo en la intensidad del dolor a 1 hora.

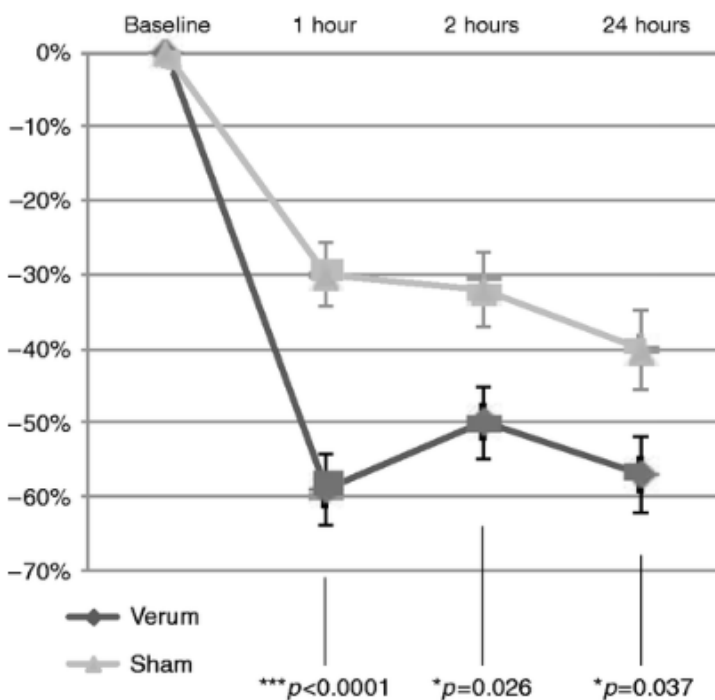


Nota: Chou *et al* (2018)

La reducción de la puntuación media del dolor en el punto temporal de 2 horas en comparación con la línea de base, también, fue mayor en el grupo verum en comparación con el grupo simulado (-50% frente a -32%) y alcanzó el nivel de significación estadística ($p = 0,026$). La reducción en la puntuación media del dolor en el punto temporal de 24 horas en comparación con el inicio fue, igualmente, mayor en el grupo verum en comparación con el grupo simulado (-57% vs -40%), alcanzando significación estadística ($p = 0.037$). Chou *et al* (2018)

Chou *et al* (2018) menciona que la evolución de la reducción relativa del dolor después de 1 hora, 2 horas y 24 horas en comparación con la línea de base se muestra en la Figura 12. Con respecto del tratamiento de rescate, 18 pacientes en el grupo verum y 21 pacientes en el grupo simulado utilizaron medicación de rescate dentro de las 24 horas (la diferencia no fue significativa).

Figura 13. Cambio relativo en las puntuaciones medias de la EVA a 1 hora, 2 horas y 24 horas después del tratamiento, en comparación con el valor inicial.



Nota: Chou *et al* (2018)

Otro estudio realizado por Kuruvilla *et al* (2019) en donde el objetivo principal de este estudio fue obtener datos de eficacia para la estimulación externa del nervio trigémino (e-TNS) en el tratamiento agudo de la migraña en pacientes que utilizan el dispositivo en casa.

Según Kuruvilla *et al* (2019) se aplicó neuroestimulación con un dispositivo e-TNS (Cefaly® Technology, Seraing, Bélgica) durante 2 horas, el análisis de resultados reportado en el artículo sobre el tratamiento de migraña aguda con el ensayo de neuroestimulación del trigémino externo, el ensayo ACME, sugirió que una sesión de tratamiento con eTNS de 2 h parece más apropiada que una de 1 h sesión.

Este estudio muestra que e-TNS con el dispositivo Cefaly® es eficaz, bien tolerado y seguro para el tratamiento agudo de la migraña en pacientes que usan el dispositivo en casa. Se necesita un ensayo grande, multicéntrico, aleatorizado, controlado de manera simulada para confirmar este hallazgo. Kuruvilla *et al* (2019)

Para el dispositivo Cerena ® en un metaanálisis realizado por Lan (2017) menciona que la eficacia de TMS en migraña con aura. De acuerdo con el estudio, más pacientes no presentaron dolor a las 2 h después del tratamiento y es significativo que la estimulación magnética transcraneal de pulso único sea efectiva para el tratamiento agudo de la migraña con aura después del primer ataque.

Cuando se evaluó el efecto de TMS en la migraña crónica, se llegó a la conclusión de que no hubo una diferencia estadísticamente significativa en el efecto entre el grupo de TMS activo y el grupo de TMS simulado. A la luz de esto, se presenta dos hipótesis: en primer lugar, la migraña crónica es un proceso patogénico crónico y el umbral del dolor se ha elevado. Lan (2017)

Aunque el TMS puede cambiar la excitabilidad de la corteza, necesita más tiempo para hacerlo. En segundo lugar, debido a la pequeña muestra, esta conclusión no fue definitiva. Se necesitan futuros ECA bien diseñados para confirmar esta conclusión. Lan (2017)

Como gran ventaja un estudio realizado por Bhole (2015) demostró una reducción en el número de días de cefalea por ataque en 102 de 185 pacientes que informaron datos de duración a las 12 semanas. La reducción promedio fue una disminución promedio de 2.2 días a 0.7 días por ataque. Cinco de los 190 pacientes no informaron datos de duración a las 12 semanas. Se informó una reducción en el número de días de cefalea por ataque en 112 (59%) de 190 pacientes que

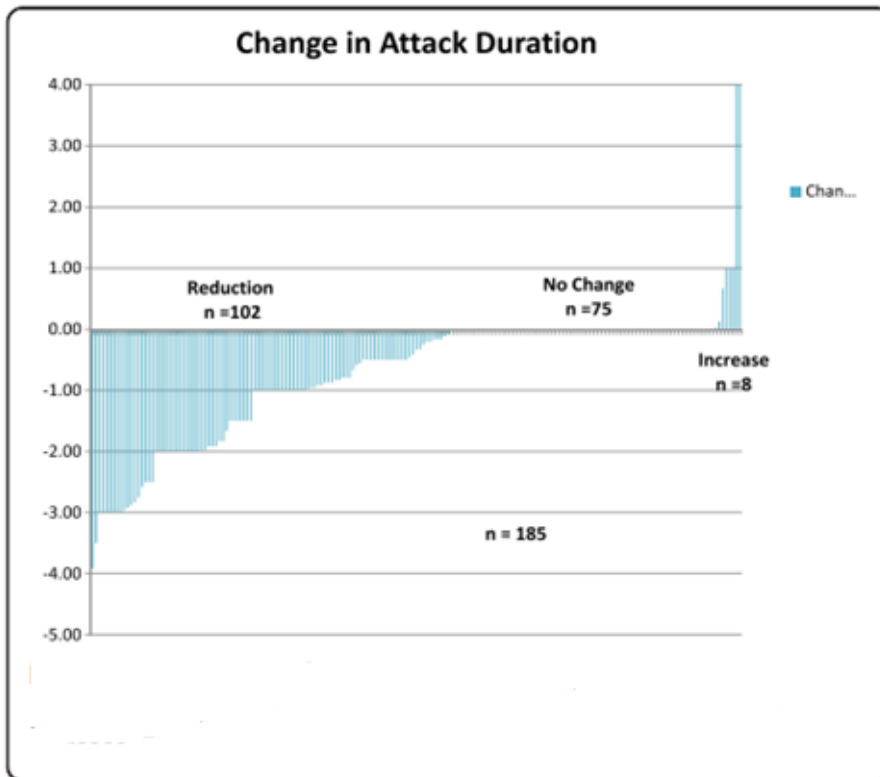
informaron datos de duración a las 12 semanas. Cuarenta y ocho pacientes (25%) no informaron cambios en la duración a las 12 semanas.

Además, en ese mismo estudio realizado por Bhola (2015) dice que en promedio, los pacientes informaron una dosis óptima para sus síntomas en el rango de 10 a 12 pulsos por día de tratamiento. La mayoría de los pacientes, 101 (53%), fueron tratados con dos pulsos secuenciales separados por intervalos de 15 minutos, por día de tratamiento. Ocho pacientes prefirieron un pulso único repetido a intervalos de 15 minutos, ya que obtuvieron un beneficio adecuado con esto.

Durante el segundo y tercer mes, 53 pacientes tratados con 3 pulsos secuenciales separados por intervalos de 15 minutos y 28 utilizaron 4 pulsos secuenciales separados por intervalos de 15 minutos por día de tratamiento. Efecto general La mayoría de los pacientes (120 de 190) informaron que el tratamiento anterior funcionó mejor. No se les preguntó, específicamente, a los pacientes, pero al menos la mitad informó que cuando su ataque fue abortado, se sintieron más claros y no tuvieron "bochornos" y cansancios persistentes. Algunos describieron ese sentimiento al día siguiente como "claro como el cristal", que normalmente no experimentarían al final de un ataque agudo o al usar medicamentos. Bhola (2015)

En cuanto al cambio positivo Bhola (2015) señaló que hay una reducción en el número de días de cefalea por ataque en 102 de 185 pacientes que indicaron datos de duración a las 12 semanas. La reducción promedio fue una disminución de 2.2 días a 0.7 días por ataque. Cinco de los 190 pacientes no señalaron datos de duración a las 12 semanas. Se informó una reducción en el número de días de cefalea por ataque en 112 (59%) de 190 pacientes que manifestaron datos de duración a las 12 semanas. Cuarenta y ocho pacientes (25%) no refirieron cambios en la duración a las 12 semanas, así como se muestra en la siguiente figura.

Figura 14. Cambio en la duración de un ataque.



Nota: Bhola (2015)

En este mismo estudio Bhola (2015) se usó con mujeres embarazadas, donde las tres pacientes trataron sus ataques durante el embarazo de forma regular y reportaron beneficios. Se indicó una reducción en la severidad del dolor, una duración más corta del ataque y una reducción en la severidad de los síntomas asociados. Los tres pacientes, posteriormente, dieron a luz sin complicaciones a niños sanos, y continuaron con el tratamiento en el período posterior al parto. No se informaron efectos adversos.

Como se demuestra en la siguiente figura, donde se puede observar que las pacientes eran tratadas con triptanes y se demostró efectividad en los tres casos, dando un gran avance acerca de los usos del dispositivo cerena®.

Tabla 2. Pacientes tratadas con Cerena® durante el embarazo

Número de Pacientes	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
Edad	29 años	30 años	32 años
Patron de migraño en pre-embarazo	Migraña con aura, frecuencia de 12 días/mes con duración de 0.5-1 día.	Migraña crónica con aura. Frecuencia de 10 días/mes con dolor profundo	Migraña crónica con aura, con una frecuencia de 15 días/mes con duración de 1-2 días.
Tratamiento	Dormir y tomar triptanes.	No es efectivo a ningún tratamiento.	Frovatriptan, syndol, doxilamina, cafeína y naproxeno.
Durante el embarazo	Frecuencia de 2-4 días por semana, duración de 2-3 días con reducción de un 90% de la capacidad de funcionamiento, caracterizado por alta	Con 16 días de dolor profundo con una duración de un día con una reducción del 50% de función.	Se estima que el 60% reduce la habilidad de la función.

	<p>severidad. Reduce considerablemente el dolor, la severidad y la duración; retornando la función y evitando la necesidad de estar en cama.</p>		
Respuesta del TMS	<p>Se realizó con dos consecutivos repetitivos de 15 minutos</p>	<p>Se realizo con 4 pulsos por día (dos repeticiones consecutivas cada 15 minutos). Detuvo el dolor y severidad, con una suave tolerabilidad a la 1-2 horas. Síntomas asociados no son eliminados completamente.</p>	<p>Un solo pulso repetido después de 15-30 minutos. Solo se logró abortar el ataque durante una hora.</p>

Nota: Bholá (2015)

Entonces, se demuestra las amplias características terapéuticas presentes en ambos dispositivos, ya que, según estos estudios sí han tenido un efecto positivo sobre los pacientes, demostrando su beneficio terapéutico y que cuentan con reacciones adversas mínimas.

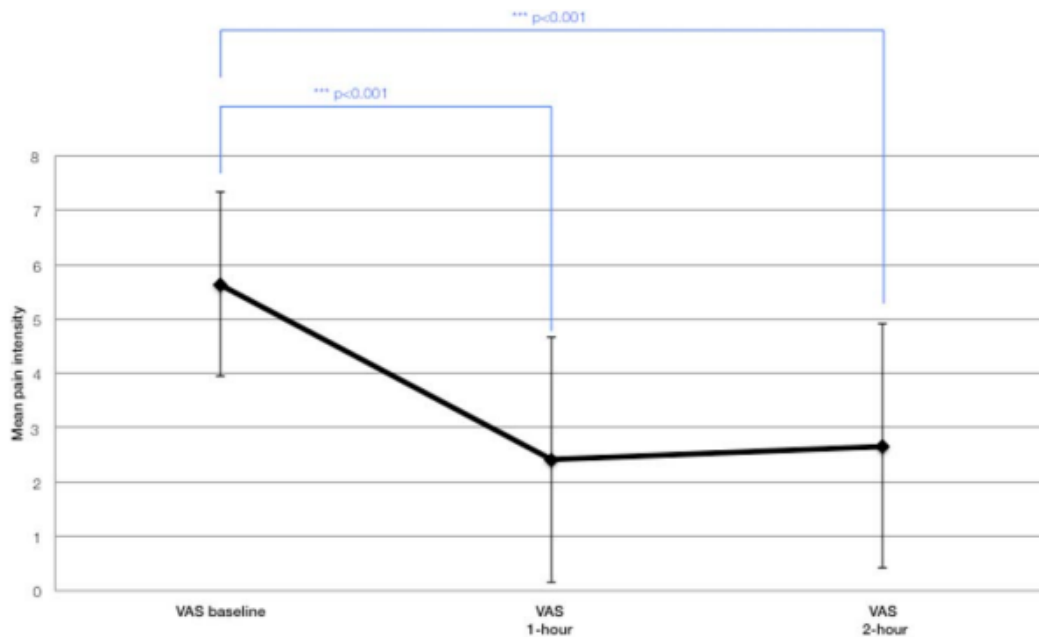
Para evaluar la efectividad y seguridad de los dispositivos para tratamiento de migraña Cerena® y Cefaly®, se tomaron varios artículos, los cuales serían explicados a continuación.

En un estudio realizado por Chou *et al* (2017) el dispositivo se programó con una frecuencia de pulso de 100 Hz (frente a 60 Hz en el estudio de prevención de migraña) y un ancho de pulso de 250 lseg; el total de la dosis máxima de corriente administrada por una sesión de tratamiento de una hora es 1.284 Coulomb. Los impulsos eléctricos se transmiten de forma transcutánea a través de un electrodo bipolar supraorbital (30 mm x 94 mm) diseñado para cubrir y excitar (activar potenciales de acción) en ambos lados de los nervios supratrocleares y supraorbitales.

La intensidad aumenta linealmente hasta alcanzar un máximo de 16 mA después de 14 min y luego se mantiene constante durante 46 min. Si el paciente siente que la estimulación es demasiado fuerte, una sola pulsación en el botón del dispositivo estabiliza la intensidad durante el resto de la sesión (en este caso el paciente recibe una dosis actual total más baja). Chou *et al* (2017)

En la figura 15, Chou *et al* (2017) presenta el cambio en la intensidad media del dolor. Se logra observar que la intensidad del dolor se redujo de 5.63 a 2.42 después de una hora de tratamiento y de 2.66 a las dos horas. Esta reducción fue estadísticamente significativa en ambos casos.

Figura 15. Cambio en la intensidad media del dolor (puntuación VAS) que varía de 0 a 10.



Nota: Chou *et al* (2017)

El objetivo de este ensayo piloto de etiqueta abierta fue evaluar la seguridad y la eficacia de e-TNS como tratamiento agudo para los ataques de migraña en pacientes adultos, obteniendo resultados sobre uso de e-TNS como agudo El tratamiento para la migraña es alentador con respecto de la seguridad y eficacia, y justifican una confirmación adicional con un estudio de fase II, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado de forma falsa. Chou *et al* (2017)

Dentro de otro estudio realizado por Chou *et al* (2018) el cual consistía en evaluar la seguridad y la eficacia de la estimulación del nervio trigémino externo para el alivio del dolor agudo durante los ataques de migraña con o sin aura, el cual fue realizado en Estados Unidos, donde se tomaron pacientes para recibir tratamiento por estimulación del nervio trigémino

externo con la tecnología Cefaly® durante una hora, utilizando una escala del dolor (0 = sin dolor a 10 = dolor máximo).

En síntesis general, para su eficacia cuenta con alta aceptación por parte de los pacientes ya que, como tratamiento agudo de la migraña (sesión de 1 hora) alivia el dolor significativo para 8 de cada 10 pacientes y se logra una terapia totalmente sin dolor para un tercio de los pacientes. Kuruvilla *et al* (2019)

En cuanto al dispositivo Cerena® Lan *et al* (2017) menciona que, como terapia no invasiva, la estimulación magnética transcraneal (TMS) es efectiva en la migraña; en su artículo evaluó la eficacia del TMS en la migraña según los ensayos controlados aleatorios (ECA).

Como conclusión este metaanálisis realizado por Lan *et al* (2017) indica que el TMS es eficaz para la migraña, según los estudios incluidos en el artículo. Para los parámetros de estimulación, el uso de una bobina en forma de 8 sobre el córtex motor izquierdo con una frecuencia más alta puede ser efecto basado en los estudios incluidos en el artículo. Sin embargo, debido a las limitaciones anteriores, la eficacia de TMS en la migraña debe probarse en más ECA en el futuro.

Este estudio de Barker *et al* (2016) conformado por dos partes consistía en la parte uno, 267 pacientes con MA fueron inscritos, examinados y capacitados en el uso de diarios electrónicos personales. No se administró tratamiento en esta fase. En la Parte dos, 201 de estos individuos fueron aleatorizados para recibir sTMS o estimulación simulada con un dispositivo idéntico en apariencia al dispositivo utilizado para sTMS.

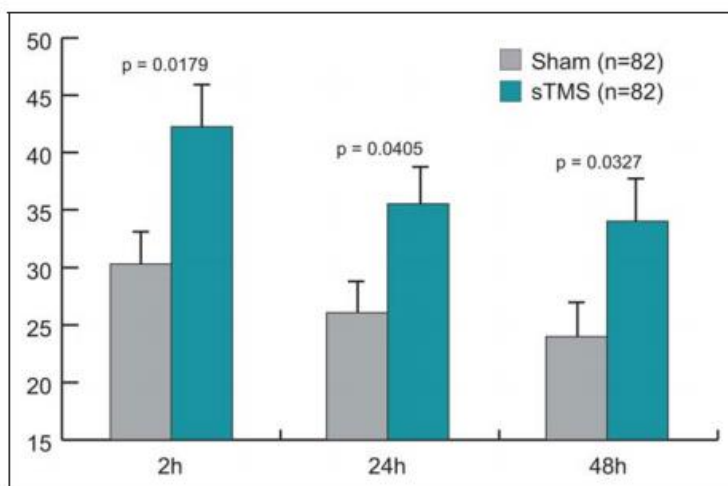
Los participantes del estudio fueron entrenados en el uso del sTMS (o dispositivo simulado), con instrucciones para aplicar el dispositivo portátil sTMS justo debajo del área del

hueso occipital. El dispositivo sTMS utilizado fue el estimulador magnético transcraneal Cerena®. Barker *et al* (2016)

Barker *et al* (2016) presentó como objetivo principal de eficacia fue eliminar el dolor 2 horas después del tratamiento. Otros puntos finales primarios evaluados fueron fotofobia, náuseas o fonofobia en el punto de tiempo de 2 horas. Los puntos finales secundarios fueron la presencia de dolor leve o ausencia de dolor (respuesta de cefalea) 2 horas después del primer episodio de aura, y respuesta sin dolor sostenida a las 24 y 48 horas.

Un total de 164 pacientes utilizaron el dispositivo sTMS o el dispositivo simulado para el tratamiento de al menos un ataque. (De los 201 pacientes incluidos, 37 no informaron una migraña y, por lo tanto, se excluyeron del análisis.) Los resultados sin dolor para el dispositivo sTMS fueron estadísticamente significativos en comparación con el dispositivo simulado a las 2 horas, 24 horas y 48 horas (Fig. 10).

Figura 16. Diferencias en la respuesta sin dolor en pacientes tratados con dispositivo de farsa y pacientes tratados con dispositivo sTMS.



Nota: Barker *et al* (2016)

También, Barker *et al* (2016) demostró la no inferioridad de los síntomas distintos del dolor. Los perfiles de seguridad de los sujetos fueron muy similares entre el dispositivo (sTMS) y el grupo simulado (Sham). Los investigadores concluyeron que "podría ser un tratamiento agudo prometedor para algunos pacientes con migraña con aura". (p.522)

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones

La migraña es la cefalea primaria sobre la que más se ha estudiado y se ha avanzado en el conocimiento fisiopatológico, también es importante recalcar que se encuentran relevantes avances terapéuticos obtenidos, tanto para el tratamiento como para su prevención, esto, según diversos estudios realizados en la actualidad.

La migraña representa una problemática importante a nivel socio económico por su carácter recurrente a nivel mundial; a nivel nacional se puede mencionar que representa de un 17% a 33% en mujeres y de 5.7% a 13% en hombres, por lo que es de importancia su continuo estudio, ya que estas crisis inician desde la edad adolescente en los pacientes, lo que representa que al menos un 10% de los pacientes presenta ataques semanales.

Los triptanes son fármacos que, aunque cuentan con gran trayectoria en el uso de la migraña, siguen siendo unos de los tratamientos con elevados costos económicos, además de poseer las posibilidades de graves reacciones adversas y posibles repercusiones negativas en el paciente.

Según diversos estudios, la neuromodulación representa una alternativa convencional al manejo farmacológico de la migraña, con el potencial eficaz para un tratamiento más específico y menores eventos adversos, evitando el metabolismo de primer paso.

El dispositivo Cerena® ha demostrado seguridad, eficacia y muy buena tolerabilidad como tratamiento de migraña aguda, esto analizado y verificado en artículos y metaanálisis, los cuales abarcan estudios desde el año 2004, hasta en la actualidad, esto a nivel mundial.

A pesar del gran crecimiento en la evidencia de los efectos presentes en los dispositivos (Cereña® y Cefaly®) como tratamiento abortivo o profiláctico para la migraña, su eficacia y nivel de evidencia necesitan una mayor investigación, abarcando diferentes poblaciones y regiones.

Estos dispositivos tienen contraindicaciones muy limitadas en comparación con los fármacos contra la migraña, como lo dicen diversos artículos, donde mencionan que solo los pacientes con trauma cerebral o facial reciente no pueden utilizarlos.

El dispositivo Cefaly® podría ser propuesto y, además ser una buena opción para los pacientes que prefieren los tratamientos no farmacológicos, o que tienen contraindicaciones a los fármacos preventivos habituales antimigraña o no tolerarlos.

El dispositivo Cefaly® permite reducir significativamente el uso de medicamentos antimigraña aguda y, por lo tanto, reduce el riesgo de cronificación de la migraña por el uso excesivo de medicamentos agudos.

Estos dos dispositivos vienen a presentar otra alternativa a los pacientes que no han encontrado tratamiento efectivo, además que les proporciona seguridad al evitar interacciones a pacientes polimedicados.

Recomendaciones

Esta investigación resulta de gran interés social y científico, con lo cual puedo decir que si hubiera contado con más tiempo confeccionaría una investigación más profunda y detallada sobre la posibilidad de ingresar al país los dispositivos Cerena® y Cefaly®, además me interesaría indagar sobre el proceso específico para ingresar al país estos dispositivos, según las normas establecidas para el ingreso de un producto nuevo a Costa Rica.

Me gustaría investigar más acerca de este tipo de corrientes eléctricas generadas en cada dispositivo, además analizar a profundidad la utilización del electrodo en los dispositivos, para comprender la corriente de pulso generada en el cuerpo y el pulso magnético.

Sería ideal realizar un grupo focal con profesionales de la salud, desde neurólogos hasta farmacéuticos, para evaluar y analizar sus posibles criterios científicos y clínicos sobre la implementación de estos dispositivos en nuestro país.

Recordar explicar al paciente la importancia de consultar acerca de los medicamentos que ingerirá, abarcando, no solo los fármacos utilizados para cada tipo de migraña, sino también, para evitar una automedicación y un uso inadecuado de estos.

A la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS)

Se aconseja evaluar la terapia farmacológica con la que cuenta la institución para tratar la migraña en adultos, ya que no tiene el mejor esquema terapéutico para reducir y evitar los ataques de migraña.

Además, la CCSS, por la cantidad de población que consulta, podría tomar como una alternativa estos dispositivos para tratar la migraña en adultos. Así lograr reducir un uso irracional de los medicamentos y sustituir por tratamiento no farmacológico más adecuado.

A los profesionales en la salud

Se aconseja al farmacéutico estar en una continua actualización, mediante libros, revistas, artículos y se recomienda buscar apoyo por parte del Colegio de Farmacéuticos, con el objetivo de poder brindar información primaria y concreta sobre todos los productos farmacéuticos y las diferentes terapias para mejorar la orientación al paciente y al médico.

Y por último a la Universidad Internacional de las Américas (UIA)

Concientizar a la población y motivar a realizar investigaciones futuras sobre la migraña en nuestro país, abarcando desde niños hasta personas adultas, ya que representa una alta incidencia de discapacidad y problemática social.

Referencias

- Ahmed F. Botox in chronicmigraine [Botox en la migraña crónica]. Revista Cubana Neurología, Neurocirugía. [Internet] 2015; 5(1):1–4. Disponible en: <http://www.revneuro.sld.cu/index.php/neu/article/view/208> inglés, español.
- Barbanti, P., Grazzi, L., Egeo, G., Padovan, AM, Liebler, E., y Bussone, G. (2015). Estimulación no invasiva del nervio vago para el tratamiento agudo de la migraña crónica y de alta frecuencia: un estudio abierto. *El diario de dolor de cabeza y dolor*, 16 (1). doi: 10.1186 / s10194-015-0542-4
- Barker, AT, y Shields, K. (2016). *Estimulación magnética transcraneal: principios básicos y aplicaciones clínicas en la migraña. Dolor de cabeza: TheJournalof Head and FacePain*, 57 (3), 517–524. doi: 10.1111 / head.13002
- Bhola, R., Kinsella, E., Giffin, N., Lipscombe, S., Ahmed, F., Weatherall, M., y Goadsby, PJ (2015). *Estimulación magnética transcraneal (SDMS) de un solo pulso para el tratamiento agudo de la migraña: evaluación de los datos de resultados para el programa piloto de mercado posterior del Reino Unido. El diario de dolor de cabeza y dolor*, 16 (1). doi: 10.1186 / s10194-015-0535-3
- Chou, DE, Gross, GJ, Casadei, CH, y Yugrakh, MS (2017). *Estimulación externa del nervio trigémino para el tratamiento agudo de la migraña: ensayo abierto sobre seguridad y eficacia. Neuromodulación: tecnología en la interfaz neuronal*, 20 (7), 678–683. doi: 10.1111 / ner.12623
- Deza Bringas, Luis La Migraña Acta Médica Peruana, vol. 27, núm. 2, 2010, pp. 129-136 Colegio Médico del Perú Lima, Perú

Francesca Puledda, MD; Peter J. Goadsby, PhD (2018). An Update on Non-Pharmacological Neuromodulation for the Acute and Preventive Treatment of Migraine.

HEADACHE CURRENTS

Hans Vásquez, Sofía Salas, Linder Figueroa, Sonia Gutiérrez. (2012), Eficacia y seguridad en la nueva regulación de productos farmacéuticos en el Perú Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica.

<https://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ConsumerUpdatesEnEspañol/ucm414913.htm>

Hu Y, Guan X, Fan L, Jin L. Triptans in prevention of menstrual migraine: A systematic review with meta-analysis. *J Headache Pain*. 2013; 14:7

Jáuregui Camargo, Halabe Cherem, Palpacelli, Moreno Sánchez Médico (2014). El ABC de la medicina interna. México. Editorial Alfil, S. A

Kuruvilla, D., Mann, JI, Schoenen, J., y Penning, S. (2019). Tratamiento agudo de la migraña con estimulación del nervio trigémino externo: un ensayo piloto. *Informes de cefalea*, 2, 251581631982990. doi: 10.1177 / 2515816319829906

Láinez-Andrés, Caminero, Díaz-Insa, Gracia-Naya, Huerta Villanueva, Irimia, Dolores Jiménez-Hernández, Leira, Sánchez del Río-González. (2013). Los triptanes en la práctica clínica: eficacia, tolerancia y satisfacción del paciente con los fármacos (estudio TRIPRACLI). *Rev Neurol* 2013; 56 (3): 143-151

Laura S. Visens. (2014). Actualización en la prevención y tratamiento de la migraña. Departamento Médico, Janssen Cilag Farmacéutica S.A, 74, 147-157.

- LihuanLan , Xiaoni Zhang , Xiangpen Li , XiaomingRong , y Ying Peng (2017). La eficacia de la estimulación magnética transcraneal en la migraña: un metaanálisis de senderos controlados aleatorios.
- Lipton, RB, Dodick, DW, Silberstein, SD, Saper, JR, Aurora, SK, Pearlman, SH, ... Goadsby, PJ (2010). *Estimulación magnética transcraneal de un solo pulso para el tratamiento agudo de la migraña con aura: un ensayo aleatorio, doble ciego, de grupos paralelos, controlado de forma simulada. The Lancet Neurology*, 9 (4), 373–380. doi: 10.1016 / s1474-4422 (10) 70054-5
- Maasumi, K., Tepper, SJ, y Kriegler, JS (2016). *Migraña menstrual y opciones de tratamiento: Revisión. Dolor de cabeza: The Journal of Head and Face Pain*, 57 (2), 194–208. doi: 10.1111 / head.12978
- Magis D, Sava S, d'Elia TS, Baschi R, Schoenen J. Safety and patients' satisfaction of transcutaneous supraorbital neurostimulation (tSNS) with the Cefaly® device in headache treatment: a survey of 2,313 headache sufferers in the general population. *J Headache Pain*. 2013;14(1):95.
- Manterola, C., y Otzen, T. (2014). Estudios Observacionales: Los Diseños Utilizados con Mayor Frecuencia en Investigación Clínica. *Revista Internacional de Morfología*, 32 (2), 634–645. doi: 10.4067 / s0717-95022014000200042
- Marmura, MJ, Silberstein, SD, y Schwedt, TJ (2015). El tratamiento agudo de la migraña en adultos: Evaluación de la evidencia de la American Headache Society sobre las farmacoterapias para la migraña. *Dolor de cabeza: el diario del dolor de cabeza y cara*, 55 (1), 3–20. doi: 10.1111 / head.12499
- Matas Hoces (2017). Cefaleas y migrañas. *Boletín Terapéutico Andaluz*, 32(3).

- Mateos V, Porta-Etessam J, Armengol-Bertolín S, Larios C, García M; en representación de los investigadores del estudio PRIMERA. Situación de partida y abordaje asistencial de la migraña en las consultas de neurología de España. Estudio PRIMERA. *Revista Neurol* 2012; 55: 577-84.
- Menshaw, A., Ahmed, H., Ismail, A., Abushouk, AI, Ghanem, E., Pallanti, R., y Negida, A. (2017). *Sumatriptán intranasal para los ataques agudos de migraña: una revisión sistemática y un metanálisis. Ciencias neurológicas, 39 (1), 31–44.* doi: 10.1007 / s10072-017-3119-y
- Michel Volcy Gómez. (2008). Triptanes.Universidad de Antioquia. Especialista en cefaleas Sitio web: https://www.acnweb.org/acta/2008_24_S4_140.pdf
- Pascual, J. (2019). Cefalea y migraña. *Medicina - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado, 12 (71), 4145–4153.* doi: 10.1016 / j.med.2019.01.010
- Prevención de la migraña con un estimulador supraorbital transcutáneo: un ensayo controlado aleatorio. (2015). *Neurología, 85 (22), 1997–1997.* doi: 10.1212 / wnl.0000000000002230
- Puledda, F., y Goadsby, PJ (2017). *Una actualización sobre la neuromodulación no farmacológica para el tratamiento agudo y preventivo de la migraña. Dolor de cabeza: TheJournalof Head and FacePain, 57 (4), 685–691.* doi: 10.1111 / head.13069
- Ramón-Carbajo, Álvarez-Escudero, Pascual (2013). Rizatriptán: experiencia tras 15 años de uso clínico. *Revista de Neurología; 57 (12): 549-555*
- Riederer, F., Penning, S., y Schoenen, J. (2015). Estimulación nerviosa supraorbital transcutánea (t-SNS) con el dispositivo Cefaly® para la prevención de la migraña: una revisión de los datos disponibles. *Dolor y terapia, 4 (2), 135-147.* doi: 10.1007 / s40122-015-0039-5

Sánchez Palomo, M. J., Andrés del Barrio, M. T., López-Zuazo Aroca, I., Higes Pascual, F., & Yusta Izquierdo, A. (2015). Cefalea (I). Cefalea tensional. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 11(70), 4147–4154. doi:10.1016/s0304-5412(15)70893-0

Sánchez Palomo, M. J., Andrés del Barrio, M. T., López-Zuazo Aroca, I., Higes Pascual, F., & Yusta Izquierdo, A. (2015). Cefalea (I). Cefalea tensional. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 11(70).

Shirahige, L., Melo, L., Nogueira, F., Rocha, S., y Monte-Silva, K. (2016). *Eficacia de la estimulación cerebral no invasiva en el control del dolor en pacientes con migraña: una revisión sistemática y un metanálisis. Dolor de cabeza: The Journal of Head and Face Pain*, 56 (10), 1565-1596. doi: 10.1111 / head.12981

Sinclair AJ et al. Headachemanagement: pharmacologicalapproaches. *Pract Neurol*. 2015; 15(6): 411-23.

Sinclair , Sturrock , Davies , y Matharu. (2017). Manejo del dolor de cabeza: abordajes farmacológicos. *Biblioteca Nacional de Medicina*. 15 (6): 411–423

Syed, YY (2015). *Sumatriptan / Naproxen Sodium: una revisión en la migraña. Drogas*, 76 (1), 111–121. doi: 10.1007 / s40265-015-0521-8

Tatiana Dilla, Amparo Valladares, Luis Lizan y Jose Antonio Sacristan. (2009). Adherencia y persistencia terapéutica: causas, consecuencias y estrategias de mejora. 7 de mayo de

Thorlund, K., Mills, EJ, Wu, P., Ramos, E., Chatterjee, A., Druyts, E., y Goadsby, PJ (2013). *Eficacia comparativa de los triptanos para el tratamiento abortivo de la migraña: un metanálisis de comparación de tratamientos múltiples. Cefalea*, 34 (4), 258-267. doi: 10.1177 / 0333102413508661

Thorlund, K., Mills, EJ, Wu, P., Ramos, E., Chatterjee, A., Druyts, E., y Goadsby, PJ (2013). *Eficacia comparativa de los triptanos para el tratamiento abortivo de la migraña: un metanálisis de comparación de tratamientos múltiples*. *Cefalea*, 34 (4), 258-267. doi: 10.1177 / 0333102413508661

Yusta Izquierdo, A., Cubilla Salinas, M. A., Sánchez Palomo, M. J., &Higes Pascual, F. (2015). Cefalea (II). Migraña. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 11(70), 4155–4166. Doi: 10.1016/s0304-5412(15)70894-2