

TABLA 73.4

**Migraña**

- 1.1. Migraña sin aura
- 1.2. Migraña probable sin aura
- 1.3. Migraña con aura
  - 1.3.1. Aura característica con cefalea migrañosa
  - 1.3.2. Aura característica con cefalea no migrañosa
  - 1.3.3. Aura característica sin cefalea
  - 1.3.4. Migraña hemipléjica familiar
  - 1.3.5. Migraña hemipléjica esporádica
  - 1.3.6. Migraña basilar
- 1.4. Migraña probable con aura
- 1.5. Síndromes periódicos de la infancia que habitualmente son precursores de migraña
  - 1.5.1. Vómitos cíclicos
  - 1.5.2. Migraña abdominal
  - 1.5.3. Vértigo paroxístico de la infancia
  - 1.6. Migraña retiniana
  - 1.7. Complicaciones de la migraña
    - 1.7.1. Migraña crónica
    - 1.7.2. Status migrañoso
    - 1.7.3. Aura persistente sin infarto
    - 1.7.4. Infarto migrañoso
    - 1.7.5. Convulsiones desencadenadas por migraña

Adaptado de la Headache Classification Committee of the International Society, 2004, International Classification of Headache Disorders, 2.ª ed., *Cephalalgia*, vol. 24, supl. 1, págs. 9-195.

en mujeres y del 6% en hombres (Lipton et al, 2001). Después del primer episodio de migraña, los pacientes suelen presentar nuevos episodios con una frecuencia variable. Aunque existen excepciones, los episodios de migraña suelen ser menos intensos y menos frecuentes con el tiempo.

Aunque en la actualidad se diferencia entre los episodios de migraña acompañados de síntomas neurológicos transitorios y focales (conocidos como aura) y los que no, estos dos tipos de migraña no son mutuamente excluyentes, razón por la cual un gran número de pacientes puede presentar ambos tipos de episodios por separado. La fase de cefalea de los dos tipos de migraña es similar y se caracteriza por episodios de dolor de cabeza unilateral y pulsátil de intensidad moderada o grave, que dura entre 4 horas y 3 días si no se trata y se agrava con la actividad física habitual. El episodio de migraña suele acompañarse de náuseas, vómitos y sensibilidad a la luz o al ruido, aunque no tienen por qué estar presentes todos en un mismo paciente (Headache Classification Committee, 2004). Es importante destacar que la intensidad y las características del dolor de cabeza pueden variar de un paciente a otro y de un episodio a otro.

**Migraña sin aura**

La migraña sin aura es de aparición episódica y no va precedida o acompañada de síntomas neurológicos secundarios a disfunción cerebral focal o del tronco encefálico (aura). Un elevado número de pacientes con migraña describen que algunos síntomas prodrómicos como cambios de humor o del estado vital (depresión o euforia), bostezos frecuentes, sed o hambre excesiva preceden al dolor de cabeza. Tras la aparición de estos síntomas, la cefalea aparece en las horas

siguientes e incluso al día siguiente. Los episodios de migraña que empiezan por la noche pueden despertar a los pacientes, pero lo más habitual es que éstos se despierten cerca de su hora habitual y entonces sean conscientes de que el episodio ya ha empezado. En esta primera fase de la migraña, el dolor es por lo general unilateral y, habitualmente, supraorbitario, pero puede ser holocraneal. Durante el episodio, un dolor inicialmente unilateral puede generalizarse y, en algunos casos, afectar al lado contrario. El dolor iniciado a nivel frontal puede irradiarse o migrar hacia la zona posterior o viceversa. Las crisis pueden afectar primero a las mejillas, el oído, la nariz o el cuello. Este tipo de episodios, conocidos también como cefalea de la mitad inferior, deberían considerarse en pacientes con dolor facial acompañado de náuseas, vómitos y fotofobia. Los pacientes con cefalea de la mitad inferior también pueden presentar dolor en la parte lateral de la nuca y dolor a la palpación de la arteria carótida.

El dolor de la migraña suele describirse como pulsátil aunque muchos pacientes sólo lo describen así en los episodios más intensos. Otros pacientes describen un dolor constante mientras permanecen inmóviles, que adquiere una cualidad pulsátil cuando realizan actividad física, una maniobra de Valsalva o mantienen la cabeza hacia abajo; sin embargo, la descripción de dolor pulsátil durante los episodios de migraña no es necesaria para el diagnóstico. En general, los pacientes prefieren permanecer quietos y tranquilos en una habitación a oscuras y sin ruidos durante el episodio. Sin embargo, algunos pueden continuar con las actividades que realizaban antes de la crisis si ésta no es muy intensa y a pesar de que ello supone una disminución del rendimiento.

El dolor de la migraña se asocia con frecuencia a otros síntomas. Es frecuente la aparición de fotofobia y fonofobia. La osmofobia (sensibilidad a los olores) también puede estar presente. Las náuseas y los vómitos pueden aparecer al mismo tiempo que el dolor de cabeza, pero es más frecuente que lo hagan 1 hora o más tiempo después del inicio de la migraña. Los síntomas gastrointestinales pueden incluir diarrea. La visión borrosa es frecuente en todos los tipos de migraña. La inestabilidad también es frecuente y, en algunos casos, puede producirse un síncope. Se han descrito también hemorragias de la subconjuntiva, equimosis orbitaria y epistaxis. Aunque la fiebre, la taquicardia y la taquicardia paroxística auricular no son síntomas frecuentes de la migraña, pueden ser debidas a las alteraciones del sistema nervioso autónomo asociadas; sin embargo, su presencia obliga a descartar otras causas posibles de cefalea, como infección o hemorragia intracraneal. El dolor de un episodio de migraña suele aumentar durante un período de entre 30 minutos y unas horas de duración hasta alcanzar un máximo. El dolor inicial no suele ser de aparición explosiva. Los episodios suelen durar entre varias horas y 1 día, aunque los más graves pueden llegar a durar hasta varios días. En este caso, si se asocian a vómitos pueden causar deshidratación. Las crisis graves y muy prolongadas, que duran más de 72 horas se llaman *estado migrañoso* y pueden justificar el ingreso hospitalario para aliviar el dolor y corregir el desequilibrio hidroelectrolítico. Sin embargo, es más frecuente que los episodios de migraña se solucionen el mismo día o después del descanso nocturno. Al día siguiente del episodio los pacientes se sienten cansados y apáticos. Pueden presentar también pesadez de cabeza y dolor transitorio al realizar movimientos bruscos, una maniobra de Valsalva o al inclinarse.

La frecuencia y la gravedad de los episodios de migraña con aura varían mucho de un paciente a otro y en un mismo paciente a lo largo de su vida. Es frecuente la aparición de uno a cuatro episodios al mes. En mujeres en edad fértil es habitual la aparición de episodios relacionados con el ciclo menstrual. Los episodios de presentación sema-

nal e incluso mayor son habituales en pacientes que reciben asistencia en clínicas de neurología y generalmente suelen indicar que la cefalea evoluciona a cefalea diaria crónica.

### **Migraña con aura**

En la migraña con aura, la cefalea episódica va precedida o se acompaña de un aura que consiste en alteraciones visuales, sensitivas o trastornos del lenguaje, u otros síntomas focales cerebrales o del tronco del encéfalo. También pueden producirse síntomas motores unilaterales en el contexto de un episodio de migraña, aunque ahora se clasifican por separado como migraña hemipléjica. El aura aparece en el 15-20% de los pacientes aunque en general no está presente en todos los episodios. Es frecuente que en cada crisis aparezca sólo un tipo de aura, pero en algunos individuos pueden aparecer de manera secuencial. Generalmente, las alteraciones visuales preceden a los síntomas sensoriales y éstos a los trastornos del lenguaje. Cuando esto sucede, la cefalea puede coincidir con los últimos síntomas instaurados. El dolor de cabeza tiene las mismas características que la migraña sin aura, pero el porcentaje de pacientes con dolor unilateral es mayor. El aura puede ir precedida de cambios de humor u otros síntomas premonitorios.

El aura más habitual es una alteración visual conocida como escotoma centelleante (teicopsia). Generalmente aparece como un arco de luces blancas o de colores de borde brillante en el hemicampo homónimo derecho o izquierdo del campo visual. El arco de luz crece progresivamente y a veces presenta forma de zigzag. Suele consistir en una única banda pero en algunas ocasiones el «diseño» puede ser mucho más complejo. Puede ser brillante u oscilante, como la luz de un fluorescente a punto de fallar o los destellos de luz en las pruebas de frecuencia de fusión perceptual de destellos. En los minutos posteriores, se extiende desde el punto de fijación visual hacia la periferia de ambos ojos afectando a un cuadrante o al hemicampo visual. Con frecuencia, después del escotoma positivo hay pérdida de visión en un punto que se expande (escotoma negativo). Aun cuando todavía no hay pérdida de visión, el escotoma centelleante dificulta de por sí el realizar algunas actividades como conducir o leer. Se cree que el escotoma se origina en el córtex calcarino de uno de los hemisferios cerebrales y por ello ha de tratarse de un defecto homónimo y congruente del campo visual. A pesar de ello, los pacientes refieren que a veces sólo lo ven en un ojo o en uno de ellos es peor que en el otro. Habitualmente, los pacientes emplean términos poco precisos para describir este tipo de alteraciones visuales y suelen referirse a ellas como «visión borrosa», «visión doble» o «visión inestable». En estos casos, gracias a un cuestionario más profundo o mostrando representaciones gráficas de un escotoma centelleante al paciente puede facilitar su identificación.

Existen varios tipos de teicopsia migrañosa (imágenes visuales subjetivas). Es frecuente la descripción en «forma de zigzag», hecho que justifica el uso del término *espectro de fortificación* por su parecido al contorno de una fortificación. Algunas veces, el escotoma es menos complejo y simplemente se define como una pelota de luz en el centro del campo visual que puede oscurecer la visión de manera importante. Este tipo de teicopsia se produce por una alteración calcarina bilateral. El escotoma centelleante positivo (brillante) se sigue viendo cuando se cierran los ojos o en la oscuridad. El escotoma negativo (zonas oscuras) por su parte desaparece en la oscuridad.

La teicopsia de la migraña puede ser algo más compleja que unas meras líneas o dibujos geométricos. En ocasiones, el paciente puede ver escenas representativas de experiencias previas o situaciones total-

mente desconocidas. Estas alteraciones son producidas por una disfunción del lóbulo temporal posterior. Las formas y los tamaños de los objetos pueden percibirse de manera alterada (metamorfopsia) originando miedo en el paciente y alucinaciones visuales extrañas. Las alteraciones visuales por disfunción de la retina no son muy frecuentes en pacientes con migraña. En caso de aparecer, éstas se traducen en *flashes* de luz unilaterales (fotopsia), zonas dispersas con pérdida de visión, defectos altitudinales o pérdida de visión unilateral transitoria. Si este tipo de alteraciones son monooculares y preceden a la cefalea, debería hablarse de *migraña retiniana*. Cuando la fotopsia, la teicopsia y otras alteraciones afectan a ambos campos visuales, es probable que se deban a una alteración del córtex calcarino. Generalmente, un aura visual homónima precede a una cefalea contralateral, aunque las excepciones a esta regla son frecuentes. En estos pacientes la cefalea es ipsilateral a la alteración visual o bien es bilateral.

El aura sensorial, el segundo tipo más frecuente de aura, se caracteriza por síntomas positivos (parestias) seguidos de síntomas negativos (adormecimiento) que se irradian o migran lentamente. Las parestias pueden aparecer solas o acompañadas de alguna de las alteraciones visuales descritas anteriormente. El adormecimiento o el hormigueo pueden tener cualquier distribución, pudiendo afectar a la mitad del cuerpo, las cuatro extremidades o zonas más delimitadas como los labios, la cara o la lengua. Las parestias suelen durar desde 5 minutos hasta 20-30 minutos. Las parestias de la migraña con aura suelen afectar a la cara y las manos, hecho que podría explicarse por la gran representación de estas estructuras en el córtex sensorial o en el tálamo. El término *migraña queiro-oral* se utiliza a veces en algunos casos de migraña con aura para describir una migraña cuya fase aguda cursa con alteraciones sensoriales en los dedos, los labios y la lengua.

La velocidad de expansión del aura sensorial es una característica importante que permite diferenciarla de una crisis sensitiva o de una alteración sensorial en un AIT. Mientras el aura visual avanza durante 20 minutos por el campo visual antes de alcanzar su punto máximo, la parestesia tarda 10-20 minutos en difundir desde el lugar de inicio y alcanzar su máxima distribución. Esta velocidad es más lenta que la velocidad de propagación o marcha de una crisis sensitiva y todavía mucho más lenta que la velocidad de propagación de los síntomas sensoriales en un AIT. El aura sensorial de la migraña suele desaparecer a los 20-60 minutos. Posteriormente viene un período de latencia de unos minutos de duración antes de que empiece la cefalea. En algunos casos el aura y la cefalea pueden solaparse.

Después del aura sensorial, el siguiente tipo más frecuente de aura es el relacionado con los trastornos del lenguaje. Durante el aura migrañosa el paciente puede presentar afasia. Generalmente, la afasia es leve y transitoria y puede ser de expresión o de comprensión. Los pacientes pueden presentar alexia y agrafia asociadas o no a ligera confusión o dificultad de concentración. En los pacientes con este tipo de auras la cefalea es similar a la que presentan los pacientes con aura visual clásica.

La debilidad facial o de extremidades de un hemicuerpo es muy infrecuente como aura motora en la migraña. Aunque considerada tradicionalmente como una forma de aura, según los criterios diagnósticos de la edición más reciente de la International Headache Society, el aura motora ahora se clasifica por separado como migraña hemipléjica por la creciente información que relaciona las bases genéticas de la migraña con síntomas motores (Headache Classification Committee, 2004). Muchos pacientes describen sensación de pesadez en las extremidades de un lado del cuerpo antes del inicio de la cefalea, pero los resultados de las pruebas exploratorias durante la fase de aura rara vez indican debilidad real. Cuando los pacientes presentan paresia, ésta

afecta a la extremidad superior y puede ir acompañada de cierto grado de disfasia en caso de que el hemisferio afectado sea el dominante. La debilidad suele durar entre 20 y 30 minutos, aunque en algunos pacientes puede durar hasta horas o semanas (v. Complicaciones de la migraña más adelante en este capítulo).

Se cree que los episodios de cefalea que cursan con síntomas abdominales transitorios, alteración del estado mental, experiencias del tipo *déjà-vu* u otros síntomas poco frecuentes han sido descritos como parte del aura. El número de pacientes con este tipo de aura es tan reducido que se desconoce la verdadera naturaleza de estos cuadros, al contrario de lo que sucede con las auras visuales, sensoriales, trastornos del lenguaje o motoras que son más frecuentes y han sido descritas anteriormente.

### **Aura migrañosa sin cefalea**

Cuando una alteración visual, sensorial, motora o psíquica característica de una aura migrañosa no va seguida de cefalea, el episodio en cuestión recibe el nombre de *aura migrañosa sin cefalea, equivalente migrañoso o migraña acefálica*. Habitualmente, estos episodios aparecen en pacientes con historia previa de migraña con aura, pero en algunas ocasiones pueden aparecer también de novo. Estos pacientes suelen tener más de 40 años de edad, pero en realidad los episodios pueden presentarse a cualquier edad.

Los equivalentes de migraña se reconocen fácilmente cuando el episodio sucede en pacientes con antecedentes de migraña con aura. En caso contrario, la alteración transitoria difícilmente se puede distinguir de un episodio de isquemia cerebral o de isquemia del tronco del encéfalo. Es necesario realizar una RM/ARM, una angiografía cerebral, un ecocardiograma y pruebas de homeostasis para excluir otras causas más graves. El escotoma centelleante clásico, de difusión lenta y en forma de zigzag que afecta a ambos campos visuales, es indiscutiblemente de tipo migrañoso, tanto si va seguido de cefalea como si no. En estas circunstancias no es necesario realizar pruebas exploratorias invasivas. La TC con realce de contraste o la RM son útiles cuando hay dudas acerca de la naturaleza del episodio.

Durante los episodios de migraña, los pacientes pueden presentar episodios agudos de confusión, representativos de la fase de aura. La confusión transitoria o la migraña disrénica son más frecuentes en niños o adolescentes, aunque también pueden aparecer a edades más avanzadas. En ausencia de historia previa de migraña con aura, de entrada es difícil sospechar que el episodio sea de tipo migrañoso. En pacientes de edad avanzada, el diagnóstico sólo puede considerarse una vez se han excluido otras causas más graves, entre las que se incluye la isquemia transitoria. Por ser un equivalente de la migraña, el estado de confusión agudo no se acompaña de cefalea. La posible naturaleza migrañosa de los episodios puede sospecharse a partir de la historia de migraña con aura previa del paciente.

### **Migraña basilar**

La migraña basilar aparece habitualmente durante la infancia o la adolescencia. Al principio se pensó que afectaba principalmente al sexo femenino, pero estudios posteriores han demostrado que la frecuencia de aparición en hombres es parecida a la de las mujeres (Peatfield y Welch, 2000). La migraña basilar sólo es reconocible en su forma más clásica porque sólo las manifestaciones derivadas de la alteración del tronco del encéfalo permiten su identificación. La cefalea suele ser occipital e intensa. El aura (10-45 minutos de duración) inicialmente se presenta en forma de alteraciones visuales

características de la migraña, como la teicopsia, visión grisácea o ceguera temporal. Los síntomas visuales son bilaterales. El adormecimiento y el hormigueo de los labios, manos y pies también suele ser bilateral. Adicionalmente, se han descrito ataxia de la marcha y del habla, vértigo, disartria y tinnitus.

Puede haber deterioro del estado de consciencia, especialmente en pacientes jóvenes, por afectación de la formación reticular del tronco del encéfalo. Esta situación puede presentarse a la vez que desaparecen otros síntomas del aura. En estos casos, el coma nunca llega a ser profundo. El estado de consciencia es parecido al del sueño y los pacientes pueden ser despertados momentáneamente. La recuperación del estado de consciencia suele coincidir con el inicio de cefalea occipital pulsátil intensa. El dolor puede generalizarse y extenderse a toda la cabeza. Habitualmente, se asocia con vómitos prolongados. Tras dormir, el dolor suele desaparecer. El equivalente de la migraña basilar afecta a pacientes jóvenes y se presenta de la misma manera que la migraña basilar pero sin cefalea. Se trata de un cuadro clínico difícil de reconocer que requiere diversos estudios para su identificación. Una RM y un electroencefalograma suelen ser suficientes. Algunos pacientes pueden presentar crisis comiciales durante una crisis de migraña basilar. En estos casos se han detectado anomalías epileptiformes en los EEG.

Con el tiempo y la maduración del sistema nervioso, los episodios de migraña basilar son cada vez menos frecuentes y son sustituidos por episodios de migraña con aura. Es posible que algunas personas de edad más avanzada presenten migraña basilar, pero un tipo de cefalea con estas características en este grupo de personas debe levantar las sospechas de insuficiencia arterioesclerótica vertebrobasilar por ser más frecuente y producir un cuadro de síntomas parecido.

### **Migraña oftalmopléjica**

La migraña oftalmopléjica es una entidad poco frecuente que habitualmente aparece por primera vez en la infancia. Se presenta en forma de episodios recurrentes estereotipados. Cada episodio empieza con dolor orbitario y retroorbitario unilateral. Suele acompañarse de vómitos durante 1-4 días. Durante la fase de dolor y, ocasionalmente, durante la fase de remisión de la cefalea, los pacientes pueden presentar ptosis ipsilateral que evoluciona a parálisis total del III par craneal en unas horas. En ocasiones también puede haber afectación de los pares craneales IV y VI. El déficit neurológico puede durar de 1 hora a varios meses. En el pasado, la naturaleza focal del déficit hizo pensar que algunas pruebas como la angiografía podían ayudar a descartar un aneurisma de la carótida interna o un aneurisma de la arteria comunicante posterior, pero habitualmente estas técnicas no suelen detectar ninguna anomalía. La RM muestra un aumento del grosor con captación de contraste del III par craneal a la salida del mesencéfalo, que pueden persistir una vez ha desaparecido la parálisis del mismo (Daroff, 2002). Lance y Zagami (2001) han propuesto que la causa podría ser una neuropatía desmielinizante/inflamatoria recurrente, pero en la actualidad no hay datos histológicos disponibles que lo puedan confirmar. En cualquier caso, quizá sea más adecuado considerar este trastorno como una neuropatía craneal. El pronóstico es favorable mientras los episodios no sean frecuentes.

### **Complicaciones de la migraña**

Los episodios de migraña con hemiparesia asociada pueden ser esporádicos y, sólo en muy pocas ocasiones, son un trastorno hereditario.

En ambos casos, los episodios de migraña pueden aparecer una única vez o de manera recurrente. El diagnóstico sólo se considerará si el paciente tiene antecedentes convincentes de migraña con aura. Habitualmente, los episodios empiezan con un aura motora que afecta a las extremidades superior e inferior de un hemisferio aunque también puede afectar a la cara. Al contrario del aura común, se produce una debilidad intensa que persiste durante toda la fase de cefalea y después de ella en tiempo variable. En algunos casos, la debilidad muscular puede durar horas, días o semanas. La recuperación es completa, excepto en pacientes con hemiplejía importante y en aquellos en quienes la TC o la RM demuestren un infarto cerebral. Algunos pacientes con migraña hemipléjica pueden presentar pleocitosis del LCR. El aumento del número de células es transitorio y se cree que la causa de este aumento es una respuesta al infarto cerebral clínico o subclínico. En la forma esporádica de la migraña hemipléjica, cuando es recurrente, el lado afectado puede alternarse. En la forma familiar, la zona afectada en los diferentes episodios suele ser la misma. Es una patología dominante que se discute más adelante en la sección dedicada a la Genética de la migraña.

En la actualidad se desconoce si una forma faciopléjica de la migraña complicada con episodios recurrentes de parálisis de las motoneuronas superiores o inferiores de la cara debe clasificarse como migraña hemipléjica o no.

En ocasiones, algún paciente (generalmente con antecedentes de migraña con aura) refiere que los síntomas visuales persisten durante largos periodos de tiempo, a veces indefinidos. Se ha observado que la mayoría de estos pacientes tienen algún defecto del campo visual si el defecto es congruente a una lesión cerebral. Rara vez puede ser monocular y entonces es debido a una alteración de la retina. Las TC realizadas en algunos pacientes han permitido observar pequeñas zonas infartadas en los lóbulos occipitales o a lo largo de las vías centrales de la visión. En pacientes con afectación de la retina se ha observado oclusión o vasoespasmio de las arterias retinianas. A veces, los escotomas negativos y los escotomas centelleantes pueden persistir durante largos periodos de tiempo. En el Capítulo 55A se discute la relación entre migraña y los accidentes vasculares cerebrales.

## Resultados de la exploración física

Entre episodios, los exámenes físicos de los pacientes con migraña son normales. Durante los episodios los vasos del cuero cabelludo pueden estar dilatados y ser dolorosos a la palpación. Es probable que durante los episodios haya un aumento de la presión sanguínea por causa del dolor. Muchos pacientes empalidecen y presentan sudores fríos durante el episodio, especialmente si además tienen náuseas. Es posible que el paciente se queje de la luz de la habitación donde se realiza la exploración, y que intente evitar el destello del oftalmoscopio durante el examen de ojos. A veces, las pupilas pueden presentar distintos tamaños, siendo mayor la del lado del dolor. Una «migraña oftalmopléjica» en toda su extensión revela varios grados de déficit del tercer par craneal, que cursa con ptosis, una pupila dilatada y dificultad para realizar movimientos medial y hacia arriba del ojo implicado. La afectación del par craneal VI dificulta el movimiento lateral del ojo.

Durante el aura motora puede detectarse una ligera debilidad, especialmente en las extremidades superiores. En la migraña complicada el grado de debilidad es variable y puede llegar hasta hemiplejía.

Es difícil demostrar una alteración de la visión durante el aura visual. Habitualmente, las quejas expresadas por los pacientes son subjetivas.

## Resultados de las pruebas de laboratorio

No existen pruebas específicas para el diagnóstico clínico de la migraña. Los cambios observados en el EEG incluyen enlentecimiento focal en un área del hemisferio ipsolateral al afectado por la cefalea hasta puntas focales, ondas o descargas de punta-onda generalizadas observadas también en los trastornos epilépticos idiopáticos. Los EEG en pacientes con migraña basilar pueden mostrar cambios parecidos. Los potenciales evocados visuales se enlentecen en algunos individuos con episodios repetidos de migraña. Esta observación, aunque es importante para el estudio fisiopatológico de la migraña, es de poca utilidad clínica.

Mediante la TC pueden observarse zonas de atenuación disminuida en el hemisferio ipsolateral a la cefalea, especialmente si ésta es intensa y prolongada. Se cree que estos cambios, que son temporales y desaparecen a los pocos días, son indicativos de edema en la zona afectada. En la migraña complicada, especialmente si conduce a déficits permanentes como hemiparesia o defectos del campo visual, puede observarse una zona infartada. No se ha establecido una relación clara entre los anticuerpos antifosfolípido y el infarto migrañoso, aunque la presencia de estos anticuerpos se considera un factor de riesgo de accidente vascular cerebral, incluso en ausencia de migraña. Cuando los resultados de las pruebas de detección de anticuerpos antifosfolípido en un paciente con migraña sean positivos debe iniciarse el tratamiento con fármacos anticoagulantes o antiplaquetarios.

En series de casos publicadas desde principios de 1990 se han descrito en la RM pequeñas áreas de hiperseñal en T2 en la sustancia blanca subcortical. En un metaanálisis de siete series de casos y controles de Swartz (2004) se observó un riesgo significativamente aumentado de lesiones asintomáticas de la sustancia blanca en pacientes con migraña, con una *odds ratio* de 3,9 (intervalo de confianza del 95%, 2,26-6,72). Se desconoce la importancia clínica de los hallazgos. En un reciente estudio de RM poblacional y transversal, que comparaba 295 individuos con migraña (161 con aura; 134 sin aura) y 140 sin migraña (Kruit et al, 2004), a los que controlaba los factores de riesgo vasculares, se encontró que las mujeres con migraña, con y sin aura, tenían un mayor número de lesiones de la sustancia blanca profunda en comparación con los controles que no tenían migraña. Además, el estudio describió que los individuos con migraña tenían un mayor riesgo de lesiones subclínicas tipo infarto en el cerebelo. La presencia de estas lesiones se relacionó positivamente con la frecuencia de los episodios y la presencia de aura (Kruit et al, 2004). Subrayamos que los hallazgos eran subclínicos, que el estudio era transversal y que, por ahora, la evaluación de los infartos cerebelosos inexplicados no es una herramienta diagnóstica fiable en la migraña.

La TC y la RM pueden usarse en la investigación de la migraña para excluir otras causas de cefaleas recurrentes. La angiografía por resonancia magnética suele ser la técnica de cribado utilizada ante pacientes con sospecha de lesiones vasculares como aneurisma o MAV. La angiografía estándar puede ser necesaria cuando el diagnóstico de migraña sea dudoso y haya indicios sólidos de lesión vascular basados en criterios clínicos. En estos casos, detectar una lesión como un aneurisma no implica necesariamente que el diagnóstico de migraña fuera incorrecto, y puede indicar, simplemente, que el paciente tiene migraña y un aneurisma accidental. En otras ocasiones, los resultados de la angiografía son útiles para descartar el diagnóstico de migraña completamente. El riesgo asociado a una angiografía en pacientes con migraña es el mismo que el de otras personas del mismo grupo de edad.

## Genética de la migraña

Desde el siglo xvn se reconoce la prevalencia de una historia familiar de migraña. Aunque algunos estudios realizados en el pasado sobre la historia familiar de migraña no pudieron demostrar un patrón de herencia mendeliana, otros estudios epidemiológicos y genéticos y uno de gemelos que utilizó un modelo poligénico y multifactorial parecen apoyar la teoría genética de la migraña. Probablemente, los datos más sorprendentes sobre la base genética de la migraña son los obtenidos en los estudios realizados sobre la migraña hemipléjica familiar en la pasada década.

La migraña hemipléjica familiar (MHF) es un tipo de migraña con aura de herencia autosómica dominante que se caracteriza porque los pacientes durante el episodio de migraña, que tiene las características, presentan además hemiplejía. Un gran número de pacientes con MHF presentan hemiparesia de más de 1 hora de duración. En el contexto de la MHF se han descrito ataxia, nistagmo y coma. En el año 1993, se descubrió que la MHF estaba ligada al cromosoma 19p13 gracias a estudios de vinculación tras la asociación clínica de migraña y arteriopatía autonómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía. Aproximadamente el 50% de las familias estudiadas presentan mutaciones en el gen *CACNA1A* del cromosoma 19p13. Este gen codifica para la subunidad  $\alpha_1$  de un canal de calcio tipo P/Q voltaje-dependiente específico del cerebro (Ophoff et al, 1996). En algunas familias con ataxia paroxística cerebela hereditaria se han descubierto mutaciones en el mismo gen, hecho que indica que ambas enfermedades, que además comparten algunas similitudes, son un tipo de canalopatías alélicas (v. Capítulo 68). Gardner et al (1997) localizaron el *locus* de la MHF en el cromosoma

1 q31 gracias a los estudios realizados en una familia de 39 miembros de cuatro generaciones con fenotipo evidente de MHF. Esta región del cromosoma 1 contiene un gen que codifica para la subunidad  $\alpha_{1E}$  de un canal de calcio neuronal. Algunos informes recientes (Terwindt et al, 2001) indican que las mutaciones del gen *CACNA1A* no son exclusivas de la migraña hemipléjica familiar, pues un gran número de pacientes con migraña sin hemiplejía también tienen mutaciones en este gen. En estudios posteriores en otras familias se han encontrado dos mutaciones adicionales relacionadas con la MHF. La que se encuentra en el cromosoma 1q21-q23 (DeFusco, 2003) se localiza en un gen que codifica una subunidad de una bomba de sodio/potasio (*ATP1A2*). Otra mutación identificada en el cromosoma 2q24 se localiza en un gen que codifica una subunidad del canal de sodio (Dichgans et al, 2005). Aunque la MHF es un subtipo de migraña con aura poco frecuente, las similitudes clínicas (con la migraña característica con o sin aura) hacen pensar que la fisiopatología en ambos casos es la misma. El descubrimiento del *locus* de la MHF ha despertado el interés en la comunidad científica, especialmente en el campo de la genética molecular por encontrar los defectos genéticos responsables de las formas más características de migraña. Los estudios para relacionar el cromosoma 19p13 con la migraña clásica han obtenido resultados contradictorios. Un estudio concluyó que las mutaciones del cromosoma 19, tanto en el gen *CACNL1A4* como en otro gen relacionado, estaban implicadas en algunos pedigris familiares de migraña clásica, y que la alteración es heterogénea desde el punto de vista genético (Nyholt et al, 1998). La probabilidad de heterogeneidad genética en la forma común de migraña se subraya por los numerosos lugares relacionados con la migraña. Los lugares de asociación publicados incluyen 1p13.3 (Kusumi et al, 2003), 4q31.2 (Tzourio et al, 2001) 5p(10), 9q34 (Lea et al, 2000), 1p15 (Mochi et al, 2003), 11 q23 (Del Zompo et al, 1998; Peroutka et al, 1997, 1998),

17q 11.1-q 12 (Ogilvie et al, 1998), 19p13.3/2 (McCarthy et al, 2001) y 22q1 1.2 (Emim Erdal et al, 2001).

Un estudio reciente basado en el análisis de todo el genoma en 50 familias finlandesas multigeneracionales y clínicamente bien definidas en las que se observó un patrón de transmisión hereditaria de migraña con aura visual, aportó indicios de la relación entre el fenotipo de migraña con aura y el marcador D4S1647 localizado en el cromosoma 4q24 (Wessman et al, 2002). La aplicación de nuevas técnicas genómicas y proteómicas en los estudios de migraña quizá permita descubrir los defectos moleculares responsables de un trastorno tan incapacitante y de tan elevada prevalencia como la migraña.

## Fisiopatología

*Etiopatogenia del síndrome migrañoso.* Algunos datos clínicos y experimentales parecen corroborar la idea de que en la migraña y en otras cefaleas vasculares hay una reactividad vascular intracraneal y extracraneal anormal. La dilatación de las arterias del cuero cabelludo causa un aumento del flujo en esta zona y pulsaciones de gran amplitud durante los episodios. Los estudios de flujo sanguíneo cerebral con xenón radiactivo muestran que el flujo sanguíneo en el córtex se reduce significativamente durante la fase de aura en la migraña con aura. De entrada, parece que estos estudios confirman la vieja teoría de la vasoconstricción durante el aura y del aumento del flujo de la carótida externa durante la fase de cefalea. Sin embargo, el modelo de vasoconstricción-vasodilatación presenta varios problemas. Por un lado, los estudios de RM funcionales han demostrado que en la migraña con aura existe una fase de hiperemia focal que precede a la fase de oligohemia (Hadjikhani et al, 2001). Por otro lado, la cefalea puede empezar cuando el flujo sanguíneo cortical es aún reducido, contradiciendo así la teoría que defiende que la vasodilatación es el único mecanismo responsable del dolor. Por otro lado, la oligohemia avanza a través del córtex cerebral a una velocidad de 2-3 mm por minuto y no se limita a áreas vasculares delimitadas, y contradice así la teoría que defiende que el vasoespasmismo de algunas arterias cerebrales y la isquemia cerebral secundaria son los mecanismos causantes del aura. La cefalea que aparece después del aura generalmente afecta al lado inapropiado. En otras palabras, un aura visual en el campo derecho o un aura somatosensorial pueden ir seguidas de cefalea ipsolateral, a pesar de que los cambios experimentados en el flujo sanguíneo ocurren en el hemisferio contrario. Por último, en el 60% de los pacientes la migraña está asociada con una fase premonitory incompatible con la hipótesis vascular o isquémica. Esta fase premonitory consiste en cambios de humor, sed, ansiedad por comer, bostezos frecuentes y mareo. Se desconoce el lugar de origen de los episodios de migraña, pero algunos autores (Weiller et al, 1995; Zura, 1997) han propuesto el tronco del encéfalo o el hipotálamo.

Tras observar que la oligohemia avanzaba reaparecieron de nuevo las teorías centrales o neuronales de la migraña. Brevemente, la fase de oligohemia demostrada durante el aura de la migraña con aura mediante técnicas tomográficas de flujo sanguíneo empieza en un polo occipital y avanza por el hemisferio ipsolateral a una velocidad de 3-4 mm por minuto. La zona con flujo de sangre reducido no corresponde al área de distribución de ninguna arteria cerebral específica pero avanza a través de zonas irrigadas por las arterias cerebrales medias y posteriores. La onda de propagación avanza hasta encontrar un cambio en la estructura de las células corticales (p. ej., en la fisura de Rolando). La descripción de Woods et al (1994) de un paciente con migraña sin aura que tuvo un episodio durante la realización de una tomografía por emisión de positrones (PET) sugiere la

relevancia del fenómeno de la oligohemia propagada. Este estudio sugirió la posibilidad de que los cambios en los flujos sanguíneos pueden producirse tanto en la migraña con aura como sin aura, ya que este paciente sólo experimentaba visión borrosa ligera y transitoria, un síntoma presente en la mayoría de pacientes con migraña. La marcha lenta y progresiva de la onda de oligohemia ha sacado de nuevo a la luz dos antiguas observaciones. En el año 1941, mientras Lashley estudiaba los escotomas centelleantes que él mismo experimentaba, con la única base de fundamentos teóricos postuló que éstos debían producirse por cambios de propagación a través del córtex occipital a una velocidad de 3 mm/min. En 1944, Leao, mientras realizaba sus investigaciones sobre epilepsia observó una onda de depresión eléctrica cortical en el cerebro de animales inferiores. La activación del córtex posterior de las ratas era la responsable de una onda de depresión eléctrica que se propagaba desde el punto de inicio a una velocidad de 3-4 mm/min.

La depresión propagada apuntada por Leao y Lashley condujo a la hipótesis de que el aura de la migraña es básicamente un fenómeno neuronal que disminuye la circulación cortical en respuesta a una disminución de las necesidades metabólicas. A pesar de que la depresión propagada no se ha podido demostrar en el córtex de humanos, los estudios funcionales de RM parecen corroborarla. Se han encontrado también indicios de una alteración del metabolismo energético que afecta tanto al cerebro como a los tejidos extraneuronales de los pacientes con migraña. De acuerdo con las alteraciones de la cadena respiratoria mitocondrial y la actividad de las enzimas de células musculares y plaquetas de los pacientes con migraña, se ha sugerido que el defecto del metabolismo energético en el cerebro se deba a una alteración de la fosforilación oxidativa en las mitocondrias (Welch y Ramadan, 1995). De acuerdo con estas observaciones, los estudios de espectroscopia de resonancia magnética (ERM) con fósforo- $^{31}$  realizados en el periodo entre episodios han demostrado la presencia de niveles reducidos de fosfocreatina y del potencial de fosforilación y un aumento de los niveles de adenosina difosfato en los lóbulos occipitales de los pacientes con migraña. Los estudios de ERM con fósforo- $^{31}$  realizados durante la fase de cefalea muestran la depleción de fosfatos de alta energía sin modificación del pH intracelular. Esta observación parece indicar que el fallo energético no se debe a un vasoespismo con resultado de isquemia sino a una alteración del metabolismo aeróbico.

Asimismo, cada vez son más los datos que indican que los pacientes con migraña presentan déficit de magnesio tanto a nivel sistémico como cerebral, especialmente en los lóbulos occipitales (Welch y Ramadan, 1995). En condiciones normales, el magnesio permite el correcto funcionamiento de la fosforilación oxidativa. Además, también tiene un papel importante en el control de la abertura de los receptores de  $\text{NMDA}$  (N-metil-D-aspartato). Un déficit de magnesio afecta a la fosforilación oxidativa y favorece la abertura de los receptores  $\text{NMDA}$  y ésta, a su vez, favorece la pérdida de la homeostasis iónica y la alteración del potencial de membrana de las neuronas. Esto se traduce en un estado de hiperexcitabilidad y en una disminución del potencial umbral que favorece las despolarizaciones espontáneas.

La depresión propagada puede describirse entonces como una activación propagada seguida de una onda de depresión también propagada. Esto apoyaría la manifestación de centelleos visuales «positivos» seguidos de escotomas visuales «negativos» o de una marcha de síntomas sensoriales positivos (parestesia). Esta teoría también explica por qué la oligohemia propagada precede a la hiperemia focal. Todo ello sugiere que los cambios del calibre de los vasos sanguíneos y del flujo sanguíneo cerebral son consecuencia de un fenómeno neuronal secundario a la hiperexcitabilidad y a la mayor susceptibilidad de las

células a sufrir despolarizaciones espontáneas. Ello a su vez se explica por el hipometabolismo celular prolongado resultado de una alteración del metabolismo energético por disfunción mitocondrial. Apoyan esta hipótesis también los niveles elevados de lactato observados en pacientes con migraña tras una ERM (Watanabe et al, 1996).

La teoría que explica que el aura de la migraña es un fenómeno neuronal primario se reforzó tras un estudio reciente en el que se demostró que en la RM de difusión no se observaba ningún cambio aparente en el coeficiente de difusión a pesar de la disminución del flujo sanguíneo cerebral en una aura migrañosa espontánea. Dado que la RM de difusión es muy sensible a la isquemia tisular, los autores concluyeron que la reducción del flujo sanguíneo cerebral no era tan importante como para causar la isquemia hística (Cutrer et al, 1998).

*Plaquetas y serotonina.* Es sabido que las plaquetas de los pacientes con migraña se agregan más rápidamente que las plaquetas de personas sin migraña ante la presencia de aminas vasoactivas como la serotonina (5-hidroxitriptamina), la adenosina difosfato, las catecolaminas y la tiramina. También se sabe que en condiciones normales las plaquetas almacenan la mayor parte de la serotonina de la sangre, y que durante el inicio de los episodios de migraña hay un aumento significativo de la concentración plasmática de serotonina seguido de un aumento de la concentración de ácido 5-hidroxiindolacético (un producto del metabolismo de la serotonina) en orina. La agregación plaquetaria es imprescindible para la liberación de la serotonina a la sangre. Los niveles de monoaminoxidasa en el interior de las plaquetas de los pacientes con migraña, incluso en periodos entre episodios, son inferiores a los valores normales, y los niveles todavía disminuyen más durante los episodios.

Aunque las plaquetas no tienen efectos directos sobre los cambios bioquímicos que parecen explicar la patogénesis de la migraña, han sido muy estudiadas por sus similitudes con las terminales nerviosas serotoninérgicas.

Todavía no se ha podido determinar el papel de la serotonina en la migraña. La serotonina es una sustancia con acción vasoconstrictora arterial y vasodilatadora arteriolar y capilar. Además, y quizá más importante, también actúa como neurotransmisor. Las neuronas serotoninérgicas se encuentran localizadas especialmente en el núcleo del rafe, pero se proyectan hacia otros centros neuronales y microvasos cerebrales. La importancia del papel del tronco del encéfalo en la migraña todavía está por aclarar, aunque, según se desprende del hecho que contiene sitios de fijación de fármacos utilizados en el tratamiento para la migraña y de los estudios con PET que demuestran activación continuada de sus células, parece que ejerce un papel significativo (Weiller et al, 1995). Además, se ha descrito el caso de un paciente no migrañoso que presentó episodios de migraña recurrentes tras someterse a una intervención estereotáxica durante la que se produjo una lesión en la parte dorsal del núcleo del rafe y la materia gris periacueductal, que forma parte del sistema antinociceptivo endógeno. Recientemente, Welch et al (2001) han encontrado pruebas que demuestran la activación simultánea del núcleo rojo, la sustancia negra y el córtex occipital durante los episodios causados por estimulación visual. Para ello utilizaron RM funcional que permitió observar hiperoxia en estas regiones. También se cree que la serotonina está implicada en la modulación del ciclo del sueño, la percepción del dolor y el humor, todos ellos muy importantes en el síndrome de migraña.

El interés por el papel de la serotonina en la migraña y el descubrimiento de varios subtipos de receptores de la serotonina han favorecido la aparición de fármacos de gran afinidad para estos receptores que, a su vez han revolucionado el tratamiento de la migraña

(para más detalles v. «Tratamiento de la migraña menstrual aguda» más adelante en este capítulo).

**Mecanismo de la cefalea.** Aunque los datos anteriormente expuestos sugieren que el inicio del episodio de migraña es de origen central, esto no explica el mecanismo del dolor de cabeza. Las estructuras intracraniales sensibles al dolor (los grandes vasos cerebrales, los vasos piales, la duramadre y los grandes senos venosos) reciben inervaciones de un plexo de fibras desmielinizadas que salen de la rama oftálmica del trigémino. Tras la activación del sistema trigeminovascular los impulsos se transmiten hacia el sistema nervioso central hasta la primera sinapsis entre la lámina I y II del núcleo caudal del trigémino (NCT: también llamado núcleo descendente del trigémino), que se extiende hasta el asta posterior de C2-C3. La activación de las neuronas del NCT se refleja en el aumento de la actividad de *c-fos* (un gen de expresión inmediata). Desde este punto, los impulsos nerviosos viajan en dirección rostral hacia el córtex a través de centros talámicos.

Además de la transmisión hacia el sistema nervioso central, hay datos que demuestran que los neuropéptidos transmisores se liberan antidrómicamente desde las terminales nerviosas perivasculares del nervio trigémino. Este grupo de neuropéptidos, entre los que se encuentran la sustancia P, el polipéptido relacionado con el gen de la calcitonina y la neurocinina A, median el proceso inflamatorio neurogénico. La inflamación neurogénica consiste en una vasodilatación, una activación del endotelio vascular con formación de microvellosidades y vacuolas, un aumento de la extravasación de proteínas plasmáticas desde los vasos duros hacia los tejidos cercanos, incremento de la agregación plaquetaria, desgranulación de los mastocitos, y activación de la respuesta inmunitaria a nivel local. Una serie de estudios de Moskowitz et al de principios de la década de 1990 ha sugerido que el dolor de la migraña puede deberse a una inflamación neurogénica, hecho que también explicaría los cambios observados en la serotonina durante los episodios de migraña tanto en el sistema nervioso como en las plaquetas.

La importancia de la inflamación neurogénica en el mecanismo del dolor de la migraña queda demostrada por el hecho de que los fármacos vasoconstrictores que bloquean la inflamación neurogénica son eficaces para abortar los episodios de migraña. La extravasación plasmática neurogénica puede inhibirse administrando alcaloides ergóticos, indometacina, ácido acetilsalicílico, ácido valproico o agonistas serotoninérgicos selectivos de última generación (S-HT<sup>1</sup> descritos más adelante en la sección de «Tratamiento sintomático»). Sin embargo, la inflamación neurogénica no es el único mecanismo que puede producir dolor, como se desprende del hecho de que los inhibidores selectivos de la inflamación neurogénica no son eficaces en la práctica clínica (May y Goadsby, 2001).

Tanto la ergotamina como sus derivados y los «triptanes» también actúan a nivel central e inhiben la actividad neuronal en el NCT, hecho que puede ser importante una vez finalizado el episodio. Se desconoce si estos fármacos actúan sobre las neuronas postsinápticas del NCT.

La activación del sistema sensorial del trigémino queda reflejada en el desarrollo de alodinia cutánea en la mayoría de pacientes con migraña tras la sensibilización de las neuronas centrales del trigémino (Burstin et al, 2001). Los triptanes son útiles para prevenir, pero no para revertir, la alodinia cutánea en pacientes con migraña y la sensibilización central en animales. Esta observación puede utilizarse para prever si la administración de triptanes será útil para abortar un episodio de migraña en un paciente determinado (Burstin et al, 2004). Se han realizado pruebas sensoriales cuantitativas repetidas en pacientes con migraña: 1) al inicio del episodio (administración de triptanes antes de la

aparición de la alodinia cutánea), y 2) más adelante durante el episodio de migraña (administración de triptanes después de la aparición de la alodinia cutánea). En los episodios de migraña que cursaron sin alodinia, la administración de triptanes consiguió aliviar completamente la cefalea y bloquear la aparición de alodinia. Sin embargo, en el 90% de los episodios con alodinia los triptanes sólo consiguieron aliviar la cefalea un poco o nada y no pudieron eliminar la alodinia. Sin embargo, el tratamiento tardío con triptanes sí consiguió acabar con el carácter pulsátil del dolor y que éste no se agravara con el movimiento (sensibilización periférica) en el 90% de los pacientes en quienes la cefalea no se alivió y la alodinia no se eliminó.

Una nueva relación entre el aura de la migraña y la cefalea establece que la depresión cortical propagada (DCP) implicada en el aura visual de la migraña activa las vías aferentes del sistema trigeminovascular y origina un conjunto de fenómenos meníngeos corticales y en el tronco del cerebro responsables de la cefalea (Bolay et al, 2002). Gracias a las técnicas de diagnóstico por la neuroimagen con contraste, se ha podido observar que la DCP origina un aumento persistente y selectivo del flujo en la arteria cerebral media dependiente de la activación del trigémino y del sistema nervioso parasimpático. También se ha observado que la DCP es responsable de la extravasación de proteínas plasmáticas en la duramadre. Parece que esta respuesta inflamatoria del sistema nervioso a la DCP puede deberse, en parte, a un aumento de la síntesis de la óxido nítrico sintetasa y, en parte, a la inflamación (Reuter et al, 2002). Estos hallazgos explican el mecanismo neuronal a través del cual el flujo sanguíneo cefálico extracerebral y la inflamación neurogénica pueden relacionarse con los fenómenos neuroeléctricos corticales.

**Resumen.** En la actualidad, no se ha formulado ninguna hipótesis uniforme que explique la patogénesis de la migraña. Parece que la susceptibilidad a los episodios de migraña es hereditaria y que el cerebro de los individuos migrañosos es cualitativa y cuantitativamente diferente al de las personas no migrañosas. Estas diferencias explicarían la susceptibilidad a la hiperexcitabilidad neuronal y la despolarización espontánea. Los factores implicados serían diversos (alteración de la fosforilación oxidativa mitocondrial, alteración de la función de los canales de calcio voltaje-dependientes, un déficit intracelular de magnesio o una combinación de ellos). Esta excitabilidad neuronal podría ser la responsable del fenómeno observado de propagación de la activación y la depresión, y de los cambios en el flujo sanguíneo cerebral que derivan de ella. En modelos experimentales con animales, el bloqueo de los canales de calcio tipo P/Q de la sustancia gris periacueductal origina un aumento importante de la actividad en el NCT. Adicionalmente, la depresión cortical propagada también puede activar directamente las aferencias nociceptivas del sistema trigeminovascular. Estos hallazgos ofrecen una explicación anatómica y fisiológica a cómo una disfunción del tronco del encéfalo o un fenómeno neuroeléctrico cortical puede activar el trigémino. Después de su activación, las vías nociceptivas aferentes del trigémino pueden causar inflamación como consecuencia de la liberación de neuropéptidos desde las terminales neuronales de las fibras nociceptivas del trigémino que inervan los vasos sanguíneos meníngeos. El NCT también recibe impulsos de los aferentes del sistema trigeminovascular que se generan tras una inflamación perivascular neurogénica estéril. Este sistema de dos vías podría explicar las migrañas desencadenadas por componentes vasculares como algunas sustancias con acción vasodilatadora o una arteriografía, o por un mecanismo central de depresión cortical propagada o de activación de los centros moduladores del dolor en el tronco del encéfalo.

## Tratamiento y control

Cuando se diagnostica migraña en un paciente éste debe recibir información sobre la naturaleza de esta patología y saber que se trata de una enfermedad dolorosa, generalmente benigna, que puede controlarse o aliviarse en la mayoría de casos. Debe añadirse también que la migraña es una enfermedad que no se cura. Es importante que los pacientes sepan que el médico entiende que sus dolores de cabeza son reales y que no piense que son de origen psicológico. Una TC o una RM normales aportan una tranquilidad considerable a los pacientes. Muchos de ellos están mucho más preocupados por saber que no tienen un tumor cerebral u otras enfermedades potencialmente mortales que por aliviar el dolor.

Es importante evitar los factores desencadenantes para prevenir los episodios, pero decirle al paciente que evite el estrés y que se relaje no tiene demasiado sentido. Por el contrario, resulta más útil recomendarle que se abstenga de fumar y que reduzca la ingesta de bebidas que contengan cafeína y alcohol. El tratamiento farmacológico debe revisarse periódicamente y modificarse si es necesario. Se recomienda la suspensión de fármacos o sustancias que produzcan cefalea, como la reserpina, la indometacina, el nifedipino, los derivados de la teofilina, la cafeína, los vasodilatadores (incluyendo los nitratos de larga duración) y el alcohol o, si no es posible, sustituir por otras sustancias. Si se sospecha que los estrógenos y los anticonceptivos orales empeoran la cefalea debe suspenderse su administración, siempre que sea posible. La promoción de los buenos hábitos, como la actividad física, la corrección de los excesos de alimentación y evitar el ayuno prolongado y el sueño irregular también pueden ser medidas útiles.

El tema de los factores alimentarios es una cuestión más complicada. La modificación drástica de la dieta está justificada en muy pocas ocasiones y es poco eficaz. Sin embargo, sí es útil evitar los alimentos con contenido en nitratos como los perritos calientes, las carnes ahumadas y los alimentos que contengan glutamato monosódico. Esto último puede ser difícil en algunas ocasiones porque el glutamato monosódico se encuentra como aditivo en muchos alimentos en conserva y en comidas preparadas y es muy utilizado en los restaurantes, especialmente en los chinos. Se ha acusado a los quesos curados, los alimentos fermentados, el vino tinto, el chocolate, el hígado de pollo, la carne de cerdo y otros alimentos de desencadenar cefalea. La mayoría de ellos contienen tiramina, feniletilamina y octopamina. Algunos pacientes son capaces de identificar un alimento que desencadena episodios de migraña pero, de acuerdo con nuestra experiencia, parece que la aparición de migraña por factores alimentarios es poco frecuente. Sin embargo, algunos médicos no están de acuerdo con esta afirmación. Los olores fuertes, especialmente los de algunos perfumes o aromas, pueden desencadenar episodios de migraña en algunos pacientes. Evitar el uso de jabones, champús para el cabello, perfumes u otros productos que desprendan un olor demasiado fuerte puede ser una medida útil en algunas personas.

Todo el mundo sufre estrés en algún momento de su vida. Las personas con migraña pueden notar que el estrés desencadena sus episodios. Es difícil ayudar al paciente a sobrellevar o evitar las situaciones de estrés. El control del estrés a largo plazo requiere la intervención de un psicólogo u otro profesional especializado. Se utilizan varias técnicas: el *biofeedback* (técnica que consiste en enseñar al paciente a controlar la frecuencia cardíaca, la presión arterial, la temperatura de la piel y la tensión muscular), la relajación y la hipnosis. En la actualidad, existen datos que demuestran que tanto el *biofeedback* como la relajación y los tratamientos cognitivo-conductuales son útiles en este contexto (Campbell et al, 2000).

## Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico de la migraña puede ser profiláctico (para prevenir los episodios) o sintomático (para aliviar el dolor, las náuseas y los vómitos durante el episodio). El tratamiento profiláctico debe aplicarse cuando la frecuencia, la duración o el miedo a sufrir un nuevo episodio interfiere de manera significativa en la vida diaria del paciente. El tratamiento profiláctico también puede estar indicado en pacientes con síntomas neurológicos graves o prolongados o que no responden al tratamiento sintomático. En general, el tratamiento profiláctico se debería plantear cuando se presentan, al menos, 1-2 episodios a la semana.

## Tratamiento sintomático

El tratamiento sintomático debe iniciarse tan pronto sea posible una vez ha empezado el episodio. Si el paciente reconoce la fase de aura se recomienda que el tratamiento se administre en este momento sin necesidad de esperar a que aparezca el dolor excepto en el caso del sumatriptán por vía subcutánea, ya que éste ha demostrado ser menos eficaz cuando se administra antes del inicio del dolor. No debe olvidarse que los preparados orales son menos eficaces una vez empezado el episodio como consecuencia de la disminución de la motilidad y la absorción gastrointestinales. No deben administrarse preparados orales si el paciente presenta vómitos.

En un gran número de pacientes, la simple administración de un analgésico por vía oral, como el ácido acetilsalicílico, el paracetamol, el naproxeno o el ibuprofeno, o bien la administración conjunta de un analgésico y cafeína son eficaces. La cafeína estimula la absorción gastrointestinal, induce vasoconstricción y reduce la actividad de las neuronas serotoninérgicas del tronco del encéfalo. Sin embargo, si la frecuencia de administración de preparados con cafeína y analgésicos es superior a 2 días por semana puede aumentar la incidencia de cefalea. El paciente puede necesitar reposo en una habitación oscura y aplicarse hielo en la cabeza para favorecer las acciones del analgésico y aliviar así el dolor. Si el paciente se queda dormido, generalmente cuando despierta el dolor ya ha desaparecido.

*Triptanes.* Tras la aparición del sumatriptán surgió una nueva clase de fármacos para el tratamiento de la migraña con elevada selectividad por los receptores de la 5-HT. Estos fármacos, a veces llamados *triptanes*., junto con derivados ergóticos menos selectivos, son agonistas de los receptores 5-HT<sub>1B</sub> (mediadores de la vasoconstricción cerebral) y de los receptores 5-HT<sub>1D</sub> (que inhiben la liberación de neuropeptidos desde los aferentes perivasculares del trigémino). Se ha demostrado experimentalmente que la activación de los receptores 5-HT<sub>1B</sub>/5-HT<sub>1D</sub> también puede atenuar la excitabilidad de las células del NCT, que reciben información del trigémino. En consecuencia, los nuevos agonistas 5-HT<sub>1B</sub>/5-HT<sub>1D</sub> actúan tanto sobre componentes centrales como componentes periféricos del sistema trigeminovascular, y al menos una parte de sus acciones clínicas son mediadas a nivel central.

El sumatriptán puede administrarse por vía oral, intranasal y subcutánea (Tablas 73.5 a 73.7). La autoadministración de 6 mg de sumatriptán por vía subcutánea, bien utilizando el autoinyector fabricado por el mismo laboratorio que comercializa el sumatriptán o bien una inyección subcutánea convencional, alivia el dolor de manera significativa a la hora y a las dos horas de su administración (Tabla 73.8). En los pacientes que no experimenten un alivio sintomático del dolor transcurrida 1 hora de la administración de sumatriptán, puede administrarse una segunda dosis de 6 mg. El zolmitriptán está disponible en preparaciones oral e intranasal.

En la actualidad, en Estados Unidos pueden encontrarse siete tipos de triptanes distintos. Todos resuelven los síntomas asociados a la mi-



TABLA 73.5 Agonistas de la serotonina (5-HT) utilizados para el tratamiento de la migraña aguda

FÁRMACO	VÍA(S)	DOSIS	PUEDE REPETIRSE LA DOSIS EN CASO DE CEFALEA RECURRENTE		DOSIS TOTAL MÁXIMA EN 24 h
Dihidroergotamina (DHE-45)  (Migranal)	i.v.	0,5, 1,0 mg		1 h	3 mg
	i.m.	0,5, 1,0 mg		1 h	3 mg
	s.c.	0,5, 1,0 mg		1 h	3 mg
	Aerosol nasal	2 mg (0,5 mg/aerosol), una insuflación en cada fosa nasal, repetir a los 15 min			3 mg
Almotriptán	Oral	12,5 mg		2 h	25 mg
Eleptriptán	Oral	20, 40 mg		2 h	80 mg
Flovatriptán	Oral	2,5 mg		2 h	7,5 mg
Naratriptán	Oral	1 mg, 2,5 mg*		4 h	5 mg
Rizatriptán	Oral	5 mg, 10 mg*		2 h	30 mg
Sumatriptán	Oral	25 mg, 50 mg, 100 mg		2 h	300 mg
	s.c.	6 mg		2 h	12 mg
Zolmitriptán	Intranasal	5 mg, 20 mg*			40 mg
	Oral	2,5 mg*, 5 mg		2 h	10 mg
	Intranasal	5 mg		2 h	10 mg

\*Dosis iniciales recomendadas basadas en datos de eficacia y tolerancia.

TABLA 73.6 Agonistas serotoninérgicos (5-HT) de administración subcutánea e intranasal

FÁRMACO	DOSIS (mg)	RESPUESTA A LA CEFALEA (%)*		
		1 h	2h 4 h RECURRENCIA DE LA CEFALEA (%)**	
Dihidroergotamina	Subcutánea	57	73 85	18
	Intranasal	46	47-61 56-70	14
Sumatriptán	Subcutáneo	70	75 83	35-40
	Intranasal	55	60 ND	35-40
Zolmitriptán	Intranasal	55	70 78	25

\*Se define como respuesta de la cefalea la reducción de la intensidad del dolor desde intenso o moderado a leve, o la desaparición completa del dolor.

\*\*La cefalea reaparece tras una respuesta inicial en las 24 horas siguientes.

ND: no disponible.

graña (náuseas, fotofobia y fonofobia) y por ello facilitan que los pacientes recuperen rápidamente la normalidad y continúen con sus actividades habituales. En la Tabla 73.7 se muestra una comparación de los triptanes de administración oral. Los efectos adversos del sumatriptán por vía subcutánea son: reacción local leve-moderada en el punto de inyección, y cosquilleo o rubor o enrojecimiento transitorio local o generalizado. Se ha descrito también sensación de pesadez de cabeza o de presión en el cuello o el pecho en un reducido porcentaje de pacientes, que no suele durar más de unos minutos ni se asocia a cambios en el electrocardiograma u otros indicios de isquemia miocárdica. Sin embargo, y debido a que se ha observado que el sumatriptán reduce el diámetro de las arterias coronarias, debe utilizarse con precaución en pacientes con arteriopatía coronaria, y está contraindicado en pacientes con insuficiencia coronaria, hipertensión o insuficiencia vascular periférica no tratadas, y en pacientes tratados con derivados ergóticos. Está contraindicado también en mujeres embarazadas o en período de lactancia y en pacientes con migraña hemipléjica o basilar.

Los posibles efectos adversos de los triptanes orales son prácticamente los mismos para todos y consisten en hormigueo, enrojecimiento y sensación de plenitud en el cuello y el pecho.

En general, los agonistas S-HI<sup>^</sup> aparecidos recientemente están indicados y contraindicados en las mismas situaciones que el sumatriptán. No hay estudios que demuestren su seguridad si se administran dentro de las 24 horas en que se ha administrado un ergótico u otro triptán.

En la actualidad, no hay datos disponibles para determinar cuál de estos fármacos será más eficaz en un paciente determinado. Existen algunas directrices basadas en las distintas situaciones clínicas y el conocimiento de los distintos fármacos. Si el paciente presenta náuseas o vómitos al principio del episodio, los fármacos deberán administrarse por vía parenteral o intranasal. Algunos pacientes pueden preferir la vía nasal o inyectable (sumatriptán y zolmitriptán). En pacientes que presenten efectos adversos benignos pero intolerables tras la administración de los fármacos de este grupo, debe considerar-

TABLA 73.7 Agonistas de la serotonina (5-HT) administrados por vía oral					
RESPUESTA A LA CEFALEA (%)*					
FÁRMACO	DOSIS (mg)	1 h	2 h	4 h	RECURRENCIA DE LA CEFALEA (%)**
Almotriptán	12,5	35	57	ND	23
Eletriptán	20,0	20	49	ND	30
	40,0	30	60	ND	22
Frovatriptán	2,5	ND	42	61	10-25
Naratriptán	1,0	19	42	51	17-28
	2,5	21	48	67	
Rizatriptán	5,0	30	60	ND	30-35
	10,0	37	67-77	ND	
Sumatriptán	25	ND	52	68	35-40
	50	ND	50	70	
	100	ND	56	75	
Zolmitriptán	2,5	38	64	75	31
	5,0	44	66	77	

*Nota:* datos extraídos de las fichas técnicas de los fármacos y de la bibliografía médica.  
\*Se define como respuesta de la cefalea la reducción de la intensidad del dolor desde intenso o moderado a leve, o la desaparición completa del dolor.  
\*\*La cefalea reaparece, tras una respuesta inicial en las 24 horas siguientes.  
ND: no disponible.

TABLA 73.8	
Profilaxis de la migraña menstrual con preparados no hormonales	
CÍCLICA (PERIMENSTRUAL) DESDE EL DÍA -3 HASTA EL DÍA +3	
Antiinflamatorios no esteroideos	
Naproxeno sódico 550 mg/12 h	
Ácido mefenámico 250 mg/8 h	
Ketoprofeno 75 mg/8 h	
Triptanes y derivados de la ergotamina	
Sumatriptán 25 mg/8 h	
Naratriptán 1,0 mg/8 h o 2,5 mg/12 h	
Flovatriptán 2,5 mg/día	
Zolmitriptán 2,5 mg/12 h	
Tartrato de ergotamina + cafeína 1 mg antes de dormir o cada 12 h	
Dihidroergotamina 0,5-1,0 mg/12 h (s.c., i.m. o intranasal)	
NO CÍCLICA (DURANTE TODO EL CICLO)	
Antidepresivos tricíclicos	
Nortriptilina o amitriptilina 10-150 mg antes de dormir	
Bloqueadores $\beta$ -adrenérgicos	
Propranolol o nadolol 40-240 mg/día	
Antagonistas de los canales del calcio	
Verapamilo 240-480 mg/día	
Antiepilépticos	
Divalproex 250-500 mg/12 h	
Topamax 75 mg antes de dormir a 100 mg cada 12 h	
Agonistas dopaminérgicos	
Bromocriptina 2,5-5,0 mg/12 h	
Otra	
Magnesio 360-600 mg/día	

se la administración de naratriptán, almotriptán o frovatriptán, debido a sus perfiles de efectos adversos más favorables. Por último, si la cefalea reaparece después de haber mejorado con la primera dosis, puede repetirse otra dosis. Para futuros episodios, puede usarse una

dosis más alta (si existe) o el triptán puede combinarse con un AINE y/o metoclopramida. Si se administra un fármaco y éste no es eficaz, parece razonable que para evitar efectos adversos más importantes se proceda a la administración de otro fármaco del mismo grupo.

Hay datos que parecen indicar que la biodisponibilidad oral de algunos de estos fármacos es menor cuando se administran durante el episodio de migraña en comparación con la biodisponibilidad oral entre episodios (Aurora et al, 2006). Por este motivo, es lógico pensar en la administración conjunta de metoclopramida para mejorar el vaciado gástrico. Además, la experiencia sugiere que la administración concomitante de un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) es útil en estos casos, especialmente en individuos con respuestas parciales o tendencia a presentar un nuevo episodio después del alivio inicial (Peroutka, 1998).

**Ergóticos.** Aunque cada vez menos disponibles y sustituidos en algunos casos por fármacos más nuevos, los preparados ergóticos aún tienen un papel en el tratamiento sintomático de la migraña. Las acciones del tartrato de ergotamina y otros preparados ergóticos son complejas. Son vasoconstrictores y vasodilatadores, según la dosis y el tono en reposo de los vasos diana. Se cree que los vasos carotídeos externo e interno reaccionan de forma diferente a dosis terapéuticas de estos preparados. Los vasos de la carótida externa se contraen con los preparados ergóticos, pero no existen pruebas claras de que los vasos de la carótida interna estén afectados. Los preparados ergóticos probablemente ejercen sus efectos en la migraña a través de la actividad agonista en los receptores 5-HT. Los preparados orales son bastante menos eficaces que los administrados por vía rectal o parenteral. Las pruebas de eficacia de estos fármacos en el tratamiento de la migraña se basan en gran medida en observaciones clínicas no controladas.

Si se seleccionan, deben administrarse 2 mg de tartrato de ergotamina por vía oral tan pronto como el paciente identifica los síntomas de un episodio agudo de migraña. Esta dosis puede asociarse a una simple combinación oral de analgésico-cafeína y el preparado ergótico puede volver a tomarse en una hora. Quizás un régimen mejor, pero que no es

práctico y es desagradable para algunos pacientes, es administrar tartrato de ergotamina en supositorio rectal. Al inicio del aura o dolor, debe insertarse un supositorio rectal de 1-2 mg de tartrato de ergotamina y administrarse un simple analgésico oral. El preparado ergótico puede volver a administrarse en 60 minutos. Puede usarse la experiencia en el curso de varios episodios para determinar la cantidad de ergotamina necesaria para obtener un alivio. En episodios subsiguientes, puede administrarse toda la dosis al inicio. Si las náuseas son molestas, la metoclopramida en dosis de 10 mg orales ayuda a absorber el tartrato de ergotamina y puede prevenir los vómitos. En pacientes que están a punto de vomitar o vomitan, puede ser útil un supositorio antiemético, como clorpromazina (25-100 mg) o proclorperazina (25 mg). Los analgésicos en el supositorio rectal incluyen ácido acetilsalicílico y paracetamol, que pueden ofrecer cierto alivio.

En caso de episodios frecuentes de migraña, debe evitarse el círculo vicioso de cefalea por abuso de medicación. Si se produce, unas horas de abstinencia de la ergotamina producen cefalea. Estos pacientes con frecuencia se despiertan con una cefalea migrañosa, mejoran con otra dosis de ergotamina y, por tanto, perpetúan el círculo vicioso. Puede producirse un fenómeno similar con la cafeína en personas dependientes del café o de refrescos que la contienen. Si se necesitan más de 6 mg de ergotamina por semana, debe usarse otro preparado.

La ergotamina debe usarse con precaución en pacientes con hipertensión y en los que tienen una vasculopatía periférica. Está contraindicada en pacientes con arteriopatía coronaria y en embarazadas. También se desaconseja administrar ergotamina a pacientes en quienes el aura es especialmente prolongada o se caracteriza por un déficit neurológico. El miedo de potenciar el vasoespasma hasta el punto de causar un infarto cerebral puede no estar justificado, pero el riesgo potencial puede evitarse no administrando potentes vasoconstrictores. Como alternativa a la ergotamina para el tratamiento sintomático de la migraña, es útil el isometepto, un simpaticomimético. Se encuentra en especialidades farmacéuticas combinado con paracetamol y dicloralfenazona. Tiene la ventaja de no aumentar las náuseas y de ser bien tolerado, pero no consigue aliviar los episodios graves.

La dihidroergotamina (DHE) se ha usado para el tratamiento de la migraña desde la década de 1940. Su poca biodisponibilidad oral limita su administración a las vías parenteral e intranasal (v. Tablas 73.5 y 73.6). Se puede enseñar a los pacientes a autoadministrarse el fármaco por cada una de estas vías. Este fármaco debe considerarse cuando las náuseas y los vómitos limitan el uso de medicaciones orales o cuando otras son ineficaces. Aunque el efecto de la DHE es más lento que el del sumatriptán (v. Tabla 73.6), tiene una eficacia similar a las 2 horas y se asocia a una menor recurrencia de cefalea en 24 horas. Se asocia a un aumento de las náuseas en algunos pacientes, y puede tener que combinarse con un antiemético. Es obligatorio usar un antiemético cuando se administra por vía intravenosa en casos agudos.

El tratamiento sintomático de la migraña con aura característica es prácticamente igual al que se acaba de describir, aunque en estos casos el sumatriptán por vía subcutánea no es eficaz administrado durante la fase de aura. La modificación del aura pocas veces es posible o necesaria.

Para muchos pacientes, un episodio de migraña es una experiencia muy dolorosa, y tras un período de tiempo variable acuden a urgencias o a la consulta del médico para recibir un tratamiento que les alivie el dolor. Estos pacientes pueden ser un problema para el médico. No obstante, hay varias opciones terapéuticas. Pueden usarse neurolepticos en casos agudos, con o sin DHE. La DHE, en dosis de 0,5-1,0 mg, con metoclopramida, 10 mg por vía intravenosa, es un tratamiento eficaz para la cefalea aguda y es una alternativa al uso de

un opioide. De forma similar, la proclorperazina, 10 mg por vía intravenosa en 3-4 minutos, sola o combinada con DHE, puede ser eficaz. El sumatriptán (6 mg por vía subcutánea) puede aliviar la cefalea y los síntomas asociados. Los resultados con respecto a la eficacia del sulfato de magnesio como tratamiento agudo para la migraña no son concluyentes. La infusión intravenosa de 1 g de sulfato de magnesio alivia el dolor de la cefalea en algunos pacientes (Bigal et al, 2002). Alternativamente, la clorpromazina (5 mg por vía intravenosa cada 10 minutos hasta 30 mg como máximo) también es eficaz en casos agudos. Este fármaco con frecuencia produce hipotensión, y los pacientes primero deben recibir un bolo de 250-500 ml de dextrosa al 5% en la mitad de suero salino normal. (Los pacientes deshidratados siempre deben recibir una hidratación intravenosa adecuada.) Algunos pacientes desarrollan síntomas extrapiramidales agudos después del tratamiento con neurolepticos. Pueden tratarse con 25-50 mg de difenhidramina parenteral. Los neurolepticos causan sedación y debe advertirse a los pacientes que no conduzcan después del tratamiento. Otra alternativa a los narcóticos o sedantes es el ketorolaco inyectable (60 mg por vía intramuscular). Debe evitarse el uso de este AINE en pacientes de edad avanzada, deshidratados o con historia de insuficiencia renal. Para el tratamiento de episodios de migraña resistente al tratamiento en urgencias se ha usado una dosis única de dexametasona combinada con otros antimigrañosos parenterales. Aunque no es un tratamiento de primera línea, la combinación de un opioide y un fármaco para las náuseas, como la clorpromazina (25-50 mg), la prometazina (12,5-25,0 mg) o la proclorperazina (5-10 mg) es un tratamiento eficaz que puede administrarse si el médico está completamente seguro de que la cefalea es intensa y muy dolorosa. La decisión de administrar un tratamiento con opioides debe realizarse en cada caso según la conducta del paciente, el conocimiento del médico de la historia previa del paciente en urgencias y los conocimientos de las enfermeras y el personal sanitario que trabajan en urgencias. Por desgracia, el tratamiento recibido por muchos de los pacientes que acuden a urgencias no consigue aliviar completamente el dolor de cabeza por miedo del personal sanitario a que se trate de pacientes con conductas adictivas.

Cuando se produce un *status* migrañoso, la deshidratación, el cansancio por falta de sueño y el dolor continuo pueden hacer necesario el ingreso del paciente en un centro sanitario para recibir tratamiento. En estos casos, la reposición de fluidos, la corrección del desequilibrio electrolítico y la supresión de los vómitos con metoclopramida, clorpromazina o proclorperazina suelen favorecer la mejoría del paciente. La administración concomitante de DHE y un antiemético por vía intravenosa al inicio del *status* migrañoso puede ser útil para hacer desaparecer la situación. Parece que ésta es una combinación de fármacos eficaz, pero en ocasiones el aumento de las náuseas o los vómitos puede obligar a buscar nuevas alternativas de tratamiento. Pueden administrarse, por ejemplo, corticoesteroides como la dexametasona o la prednisolona. Dosis iniciales de 20 mg/6 h de prednisolona seguidas de una rápida disminución de la dosis durante 2-3 días al inicio del *status* también pueden ser eficaces para resolver la situación. Durante el tratamiento del *status* se recomienda evitar la administración de narcóticos y benzodiazepinas.

**Tratamiento profiláctico.** Cuando los episodios de migraña aparecen una vez por semana o varias veces al mes, o cuando a pesar de ser menos frecuentes son prolongados y debilitantes, el tratamiento preventivo puede ser útil. Los fármacos profilácticos más eficaces disponibles normalmente reducen la frecuencia de cefaleas al menos un 50% en aproximadamente el 50% de los pacientes.

**Bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos.** Los bloqueadores P-adrenérgicos son un grupo de fármacos muy utilizados en la profilaxis de las cefaleas vasculares (Silberstein, 2000).

El propranolol debe administrarse en dosis de 80-240 mg/día y, si se tolera, durante 2 o 3 meses. El cumplimiento terapéutico aumenta cuando se administra en formas farmacéuticas de liberación sostenida que permiten la administración de dosis únicas diarias. Los efectos adversos del propranolol no suelen ser importantes. Algunos pacientes pueden presentar letargia y depresión que obligue a suspender el tratamiento. También produce hipotensión, bradicardia, impotencia, insomnio y pesadillas. La suspensión del tratamiento debe realizarse gradualmente (igual que con el resto de bloqueadores P-adrenérgicos) para evitar la aparición de complicaciones cardíacas. Está contraindicado en pacientes asmáticos, y debe utilizarse con precaución en pacientes que reciben insulina u otros fármacos hipoglucemiantes para evitar que enmascaren los síntomas adrenérgicos de la hipoglucemia. Se desconoce el mecanismo exacto del propranolol en el tratamiento profiláctico de la migraña pero se cree que debe diferenciarse de los mecanismos de acción clásicos de los bloqueadores P-adrenérgicos.

Se ha estudiado el papel de casi todos los bloqueadores P-adrenérgicos en el tratamiento de la migraña. El tratamiento con timolol, nadolol, atenolol y metoprolol obtiene prácticamente los mismos resultados que el tratamiento con propranolol. La única característica farmacológica que separa los bloqueadores P-adrenérgicos eficaces en la migraña de los que no lo son es la falta de actividad simpaticomimética.

**Antidepresivos.** La amitriptilina y otros antidepresivos tricíclicos pueden emplearse en la profilaxis de la migraña (Silberstein, 2000) y las cefaleas por contracción (tensión) muscular. Se cree que sus acciones en la profilaxis de la migraña son independientes de su acción antidepresiva. Es posible que sus acciones estén mediadas por bloqueo de la recaptación de la noradrenalina en las terminales catecolaminérgicas y la inhibición de la recaptación de serotonina, pero no se ha podido confirmar. Actualmente, sólo se dispone de datos de eficacia para la amitriptilina obtenidos de los ensayos clínicos realizados, pero la administración de 10-150 mg de amitriptilina, imipramina, desipramina o nortriptilina por la noche puede reducir la frecuencia de los episodios, aunque sólo hay pruebas de la eficacia de la amitriptilina en los ensayos clínicos. Los efectos adversos pueden ser importantes. Los pacientes suelen presentar somnolencia por la mañana, sequedad de boca, aumento de peso, taquicardia y estreñimiento. Los efectos adversos de tipo anticolinérgico pueden disminuir con el tiempo. Si la tolerancia es buena pueden administrarse durante 3 meses una vez determinada la dosis terapéutica más adecuada en cada caso. La dosis óptima de los antidepresivos tricíclicos en el tratamiento profiláctico de la migraña se considerará la dosis máxima tolerada dentro del margen terapéutico (normalmente 40-150 mg), y debe determinarse para cada uno de los pacientes.

La eficacia de los nuevos antidepresivos del grupo de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, como la fluoxetina y la sertralina, no ha sido aún demostrada en los ensayos clínicos, y su papel en la profilaxis de la migraña parece ser limitado. La cefalea es un efecto adverso frecuente de este grupo de antidepresivos.

Existen estudios no controlados que apoyan el uso de fenelzina, un inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO), para la profilaxis de la migraña. Sin embargo, el uso generalizado de este grupo de fármacos se ha visto limitado por las estrictas restricciones alimentarias a que deben someterse los pacientes para evitar la aparición de crisis hipertensivas. Los IMAO deben contemplarse como una opción de tratamiento profiláctico en pacientes con episodios especialmente intensos

o resistentes al tratamiento. En estos casos, el paciente recibirá la lista de alimentos con contenido en aminas prohibidos (queso fuerte, vino tinto, cerveza, levadura, crema, habas, alimentos fermentados y yogur, entre otros). Las interacciones farmacológicas graves con los fármacos simpaticomiméticos, la L-dopa, los anticolinérgicos de acción central, los antidepresivos tricíclicos y los opioides, especialmente la meperidina, pueden tener consecuencias graves. Los efectos adversos de los IMAO son: hipotensión e hipertensión, agitación, alucinaciones, retención urinaria e inhibición de la eyaculación.

**Antagonistas del calcio.** Aunque se desconoce su mecanismo de acción en la migraña, se empezaron a utilizar por su capacidad para prevenir la vasoconstricción y la agregación plaquetaria, y alterar la liberación y la recaptación de la serotonina. Varios ensayos clínicos indican que tanto el verapamilo como la flunarizina son útiles para la prevención de la migraña. Hay pocos datos que apoyen el uso del nimodipino. La administración de 80-160 mg/8 h de verapamilo disminuye la incidencia de migraña con aura pero no tiene efectos en la profilaxis de la migraña sin aura. Las experiencias con diltiazem son demasiado limitadas para hacer una valoración de su papel en este contexto.

**Antiepilépticos.** En los últimos años, los fármacos antiepilépticos han sido los fármacos utilizados en el tratamiento profiláctico de la migraña. Se desconocen sus mecanismos de acción en la profilaxis de la migraña.

En varios estudios controlados con placebo realizados a principios de la década de 1990 se observó que el valproato de sodio era eficaz para el tratamiento profiláctico de la migraña (Silberstein, 2000). El 50% de los pacientes incluidos respondieron favorablemente a su administración y la frecuencia de los episodios se redujo un mínimo del 50%. Habitualmente, se administra en forma de divalproato sódico. La dosis efectiva oscila entre 500 y 1.750 mg/día repartidos en varias tomas. Los efectos adversos son sedación, vértigo, aumento del apetito, aumento del tiempo de hemorragia, aumento de la fragilidad del cabello, y aumento asintomático de los niveles de las enzimas hepáticas. Está contraindicado en mujeres con riesgo de embarazo porque su administración durante el embarazo se ha asociado a un aumento del riesgo de malformación del tubo neural del feto. La gabapentina disminuye la incidencia de migraña (Mathew et al, 2001) y el dolor somático. Además de ser útil en la profilaxis de la migraña también puede ser una buena opción en pacientes con cervicalgia, dolor de espalda o neuropatía periférica dolorosa. Es bien tolerada pero su uso puede verse limitado porque produce sedación y vértigos en algunos pacientes. La dosis terapéutica de gabapentina oscila entre los 900 y los 2.400 mg/día. El topiramato ha sido el último anticonvulsivo introducido en la profilaxis de la migraña. Su eficacia para la migraña se ha demostrado en extensos ensayos clínicos aleatorizados fundamentales (Brandes et al, 2004). El topiramato tiene efectos sobre el ácido  $\gamma$ -aminobutírico pero también afecta a la actividad de la anhidrasa carbónica y a los receptores no NMDA del glutamato. Puede producir sedación y efectos adversos cognitivos importantes. Por este motivo, para determinar la dosis terapéutica (entre 75-200 mg/día) se administrará una dosis inicial de 15-25 mg/semana, que se incrementará de manera gradual hasta determinar la dosis terapéutica dentro del margen terapéutico. Se han observado también parestesias y pérdida de peso en algunos pacientes. Esto último hace que la elección del topiramato en el tratamiento profiláctico contra la migraña sea atractivo para muchos pacientes. Por último también se ha asociado a un ligero aumento del riesgo de cálculos en el riñón.

**Fármacos serotoninérgicos.** La metisergida es eficaz en la profilaxis de todos los tipos de cefaleas vasculares. Sin embargo, el laboratorio fabricante en Estados Unidos ha dejado de producirla y en estos momentos se desconoce si volverá a hacerlo. Históricamente, y a pesar de que la metisergida se ha asociado con algunas complicaciones importantes como la fibrosis retroperitoneal, pulmonar o de las válvulas cardíacas que podrían limitar su uso, ha sido un fármaco muy útil en la profilaxis de la migraña a largo plazo. Se debe reservar para la migraña refractaria y administrarse sólo durante períodos de tiempo de 6 meses como máximo separados por 4 semanas. Deben realizarse un seguimiento clínico, pruebas de orina y determinaciones de los valores de creatinina sérica para detectar cualquier indicio de fibrosis. Algunos autores sugieren también que se obtengan radiografías de rayos X y se realicen determinaciones de los niveles de creatinina sérica y una TC o una RM abdominal. Si no se encuentran signos de efectos adversos al tratamiento, éste puede reiniciarse por un período de 6 meses más. La incidencia de fibrosis es baja, quizá 1 de cada 1.000 pacientes. Si aparece fibrosis, en la mayoría de casos ésta desaparece tras la suspensión inmediata y permanente de la metisergida.

La administración de metisergida debe iniciarse muy lentamente. En un principio se administra una fracción de un comprimido de 2 mg y posteriormente se procede a incrementar la dosis de manera gradual durante 7-10 días hasta encontrar la dosis eficaz mínima, habitualmente entre 6 y 8 mg/día repartidos en tres o cuatro tomas. Si las dosis se introducen rápidamente, el paciente puede presentar náuseas, dolor abdominal, dolor de piernas (posiblemente debido a un espasmo venoso), alucinaciones y agitación. La metisergida es un derivado de la dietilamida del ácido lisérgico. Es un antagonista de la serotonina periférico y un agonista de la serotonina central, pero su mecanismo de acción no acaba de comprenderse.

La ciproheptadina es otro antagonista serotoninérgico periférico. Tiene cierta actividad antibradicinina y previene la agregación plaquetaria. Tienen un papel poco importante en la prevención de la migraña en adultos pero es eficaz en la profilaxis en niños. Origina mareos y un aumento significativo del peso independientemente de la edad de los pacientes.

**Otros fármacos profilácticos.** En un estudio aleatorizado, controlado y prospectivo realizado en un grupo reducido de pacientes, se ha observado que la administración de 400 mg/día de riboflavina por vía oral es eficaz en la profilaxis de la migraña, aunque sus efectos sobre la reducción de la frecuencia de los episodios de migraña no fueron estadísticamente significativos hasta el tercer mes del inicio del estudio (Schoenen et al, 1998). Tiene pocos efectos adversos.

Los resultados son contradictorios respecto a la eficacia del magnesio en la profilaxis de la migraña. La dosis recomendada es 600 mg de magnesio oral en preparaciones de liberación sostenida o en forma de quelante. Los efectos adversos más frecuentes son diarrea e irritación gástrica (Mauskop y Altura, 1998).

La administración de 325 mg a días alternos de ácido acetilsalicílico para la profilaxis de enfermedades cardiovasculares reduce ligeramente la incidencia de migraña. Se ha estudiado el papel de otros AINE, con algunos resultados positivos. Además, son útiles para aliviar el dolor en los episodios agudos de migraña.

El papel de la inyección de toxina botulínica A en el tratamiento profiláctico de la migraña parece respaldado por resultados positivos cada vez más numerosos obtenidos en pequeñas series de estudios (Silberstein et al, 2000a). Otros estudios en cambio han mostrado resultados negativos. Disminuye la liberación de neuropeptidos proinflamatorios y de vasodilatadores desde las terminales nociceptivas, hecho que

podría explicar sus efectos. La toxina botulínica bloquea la liberación de glutamato desde las terminales nociceptivas y, en consecuencia, reduce o inhibe la sensibilización periférica o central del trigémino. Se administra en dosis de hasta 100 unidades por inyección intramuscular en la frente o en el trapecio, el espasmo de la cabeza o el músculo temporal. Los efectos, si se manifiestan, aparecen a los 7-10 días de la administración y persisten durante 3 meses. Los efectos adversos son mínimos si se evita su inyección en la parte lateral de la frente. La toxina botulínica es una buena alternativa en pacientes que no han tolerado otros fármacos, que no siguen el tratamiento diario o que prefieran un tratamiento por vía parenteral a un tratamiento oral crónico.

### **Hormonas y migraña**

La incidencia de migraña es la misma en niños y niñas, pero es tres veces superior en mujeres tras la primera menstruación (menarquia). Aproximadamente el 25% de las mujeres en edad reproductora sufre migraña. Los cambios hormonales asociados con la menarquia, la menstruación, los anticonceptivos orales, el embarazo, la menopausia y el tratamiento hormonal sustitutivo pueden tener un efecto importante en las mujeres.

**Migraña menstrual.** Los episodios de migraña pueden asociarse con la menstruación de tres maneras posibles. La migraña puede manifestarse exclusivamente durante la menstruación pero no en otros momentos del ciclo. En estos casos, la migraña se denomina *migraña menstrual verdadera* (MMV), y recientemente se ha propuesto que los episodios de migraña deben producirse durante los días -2 y +3 del ciclo menstrual (MacGregor, 1996). La prevalencia, según esta definición, es del 7%. Sin embargo, es más frecuente que los episodios se presenten a lo largo de todo el ciclo y que su frecuencia e intensidad se incrementen durante la menstruación (60% de las mujeres con migraña). Por último, se ha definido también la migraña premenstrual que se presenta entre los días -7 y -3 antes de la menstruación como parte del síndrome premenstrual (o síndrome disfórico del final de la fase lútea). Este síndrome incluye depresión, irritabilidad, fatiga, cambios de apetito, meteorismo, dolor de espalda, dolor a la palpación en los pechos y náuseas. Estas relaciones entre migraña y ciclo menstrual pueden establecerse examinando el registro de cefaleas. Es importante distinguir los distintos tipos, porque tanto la fisiopatología como el tratamiento en cada caso serán distintos.

Se han propuesto varios mecanismos para explicar la patogénesis de la migraña menstrual. En la actualidad, se dispone de suficientes datos clínicos y experimentales para aceptar que el descenso de los niveles de estrógenos son un factor desencadenante de migraña en algunas mujeres. Este descenso modula la actividad de los receptores de las (3-endorfinas hipotalámicas, la dopamina, [3-adrenérgicos y serotoninérgicos hipotalámicos y, en consecuencia, puede haber una disminución del tono de los receptores opiáceos centrales, hipersensibilidad de los receptores dopaminérgicos, aumento del campo de acción de los mecanorreceptores trigeminales y aumento de la reactividad vascular cerebral a la serotonina. Todos los cambios que se producen durante la fase lútea pueden estar relacionados con la patogénesis de la migraña menstrual.

Diversas líneas de investigación han estudiado el papel de las prostaglandinas y la melatonina en la patogénesis de la migraña menstrual. Las prostaglandinas y la melatonina son mediadores importantes de la nocicepción y la analgesia en el SNC, respectivamente. La concentración de prostaglandina F<sub>2</sub> y la secreción nocturna de melatonina aumentan y disminuyen, respectivamente, durante la menstruación en mujeres

con migraña. Estas observaciones son la base de la utilización clínica de los AINE y la melatonina en la profilaxis de la migraña menstrual.

**Control de la migraña menstrual.** Para establecer la relación directa entre la menstruación y los episodios de cefalea debe pedirse a la paciente que lleve un registro de todos los episodios de cefalea que experimente durante la menstruación por un período de 3 meses consecutivos, porque el tratamiento en cada caso dependerá de la naturaleza de esta relación. Por ejemplo, es preferible que las pacientes con migraña menstrual y migraña no menstrual (migraña por menstruación) sigan un tratamiento profiláctico estándar durante todo el ciclo antes que un tratamiento profiláctico cíclico (perimenstrual). Es necesario definir claramente los objetivos del tratamiento así como las dosis, los beneficios y los efectos adversos producidos por cada uno de los fármacos recomendados. Sería interesante que la paciente llevara un registro de todas las cefaleas que experimenta para identificar otros factores desencadenantes no hormonales. Las técnicas de *biofeedback* y relajación pueden dar buenos resultados en determinadas pacientes y deberían aplicarse siempre que fuera posible. Es importante remarcar la importancia de determinados factores relacionados con el estilo de vida, como la alimentación regular, una buena higiene del sueño y la actividad aeróbica regular. Pequeños esfuerzos en modificar estos patrones pueden tener un impacto significativo en la carga que supone la cefalea y en la incidencia de los episodios que precisan tratamiento farmacológico.

**Tratamiento de la migraña menstrual aguda.** El objetivo del tratamiento de la migraña menstrual aguda es reducir la intensidad y la duración del dolor así como los síntomas asociados (náuseas, vómitos, fotofobia y fonofobia). Algunas mujeres pueden controlar los episodios de migraña exclusivamente con tratamientos abortivos (Fig. 73.6).

El control de los episodios de migraña menstrual no es distinto al de los episodios de migraña no asociada a la menstruación. Los episodios con dolor leve (relativamente poco frecuentes) pueden controlarse con paracetamol o AINE. Los episodios de intensidad moderada o intensa pueden controlarse con la administración de un triptán por

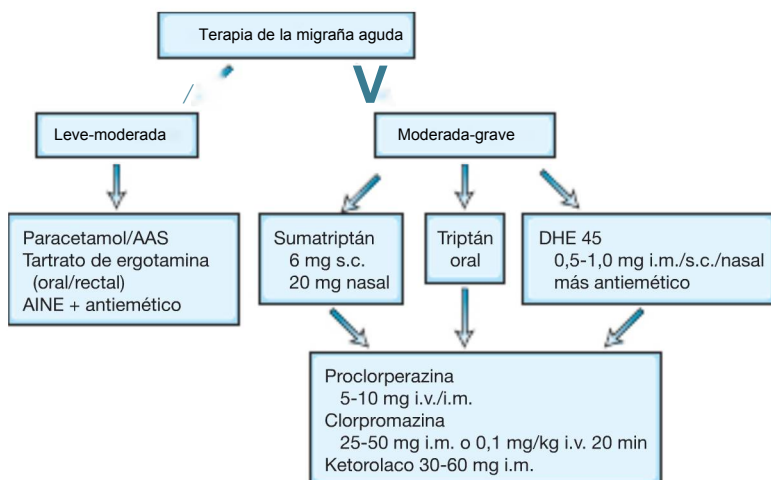
vía oral, pero si la paciente presenta náuseas y vómitos significativos será necesario utilizar otra vía de administración. En estos casos pueden administrarse sumatriptán, DHE, ketorolaco o un neuroleptico como la proclorperazina por vía parenteral. De manera alternativa, en pacientes con problemas gastrointestinales puede administrarse sumatriptán, zolmitriptán o DHE intranasal. La administración conjunta de un antiemético puede aumentar la eficacia del tratamiento.

**Tratamiento profiláctico de la migraña menstrual.** La profilaxis puede ser perimenstrual (cíclica) o continua (no cíclica) (v. Tabla 78.8). Muchos de los distintos tratamientos sugeridos para la profilaxis perimenstrual de la migraña dependen de la regularidad del ciclo menstrual. La profilaxis perimenstrual se inicia unos días antes del día previsto para el comienzo de la menstruación y se mantiene hasta que ésta finaliza. La profilaxis continua con antidepresivos tricíclicos y P-bloqueadores puede dar buenos resultados en mujeres con ciclos menstruales difíciles de predecir.

Los AINE son los fármacos de primera línea en el tratamiento agudo y en el tratamiento profiláctico de los episodios de migraña asociada a la menstruación y en la MMV en mujeres con un ciclo menstrual de duración predecible. Se recomienda probar varios AINE porque las respuestas pueden ser distintas en función de la paciente. Los derivados ergóticos en forma de tartrato de ergotamina, maleato de ergovina o DHE son eficaces en la profilaxis de los episodios si se administran los días previos a la menstruación. Los problemas de habituación o la cefalea de rebote en estos casos son mínimos ya que el tratamiento profiláctico perimenstrual es de corta duración.

Los episodios de migraña en pacientes con MMV pueden prevenirse si se estabilizan los niveles de estrógenos durante la fase lútea. Ello puede lograrse con la administración de suplementos de estrógenos o manteniendo los niveles a valores bajos como ocurre en la menopausia (Tabla 73.9).

Los implantes de estradiol, el estradiol en gel para administración percutánea y los parches de estrógenos permiten estabilizar los niveles de estrógenos y pueden ser una medida profiláctica eficaz. Si el ciclo es menos predecible, la supresión de la ovulación con niveles elevados y estables de estrógenos puede conseguirse bien con la



**FIGURA 73.6** Algoritmo para el tratamiento de la migraña menstrual. AAS: ácido acetilsalicílico; AINE: antiinflamatorio no esteroideo; DHE: dihidroergotamina.



TABLA 73.9

**Profilaxis de la migraña menstrual con preparados hormonales**

Niveles de mantenimiento altos constantes
Estradiol transdérmico (1 x 100 µg los días -3/-1/+2)
Tratamiento anticonceptivo combinado oral o parches transdérmicos (3-4 meses)
Estradiol por vía percutánea (1,5 mg/día desde el día -3 al día +6)
Niveles de mantenimiento bajos constantes
Danazol 200-600 mg/día
Tamoxifeno 5-15 mg/día (días 7-14 ciclo lúteo)
Goserellina (tiempo máximo de tratamiento 6 meses)

administración continua de anticonceptivos orales con estrógenos y progesterona en dosis bajas durante 3-4 meses, o aplicando dos parches de 100 µg cada 3 días junto con progestágenos de manera cíclica. En alguna ocasión se han utilizado con éxito algunos tratamientos supresores que reducen los niveles de estrógenos (danazol), inducen la menopausia (goserellina) o modifican los efectos de los estrógenos (tamoxifeno) para el tratamiento de la migraña menstrual resistente. Sin embargo, su uso no se ha extendido porque los efectos adversos tipo menopáusico pueden ser desagradables. Deben reservarse para pacientes con migraña recalcitrante. La progesterona sola es ineficaz en el tratamiento de la migraña menstrual.

La bromocriptina, un agonista de los receptores de la dopamina (D<sub>2</sub>), disminuye los síntomas perimenstruales de ingurgitación de pechos, irritabilidad y cefalea si se administra durante la fase lútea. Sin embargo, su eficacia aumenta si se administra de manera continua a lo largo de todo el ciclo (Herzog, 1997).

El papel del magnesio en el tratamiento agudo y profiláctico de la migraña y la migraña menstrual ha sido el centro de atención en los últimos años. Se ha observado que los niveles de magnesio en mujeres con migraña menstrual son bajos. La RM espectroscópica ha demostrado, además, que los niveles intracelulares de magnesio en las células del córtex de pacientes con migraña también son inferiores a los valores normales. En consecuencia, las células son hiperexcitables y pueden producirse despolarizaciones espontáneas que podrían ser las responsables del inicio de un episodio de migraña. A raíz de ello, algunos investigadores han realizado varios estudios para estudiar el efecto del magnesio en el tratamiento agudo y profiláctico de los episodios de migraña (Mauskop y Altura, 1998).

Algunos médicos todavía abogan por la histerectomía y la ooforectomía en mujeres con SMP resistentes al tratamiento y migraña menstrual cuyas cefaleas responden a la ovariectomía médica. No se ha realizado ningún estudio controlado o a largo plazo que confirme esta hipótesis. Debido a que no se ha realizado ningún estudio controlado con placebo, los resultados positivos observados en algunos estudios pueden reflejar el uso diario posquirúrgico de estrógenos. Aunque se ha observado que la cefalea se alivia en una tercera parte de las mujeres menopáusicas de manera fisiológica, es posible que la menopausia quirúrgica con ooforectomía bilateral produzca los efectos contrarios. En un estudio retrospectivo realizado en 1.300 mujeres, Granella et al también demostraron que la menopausia quirúrgica podía tener efectos no deseados sobre la migraña. Por todo ello, y hasta que no se dispongan de datos que demuestren lo contrario, *no* se recomienda realizar una histerectomía, con o sin ooforectomía, en mujeres con migraña menstrual.

**Anticonceptivos orales en mujeres con migraña.** La prevalencia de migraña es superior en mujeres en edad reproductiva (el mayor grupo de población en tratamiento con anticonceptivos orales). Los efectos de los anticonceptivos orales en la migraña son variables. Algunas mujeres pueden experimentar migraña de novo tras iniciar el tratamiento con anticonceptivos orales. En otras puede aumentar la intensidad de los episodios o modificarse algunas de sus características. Así, por ejemplo, pueden aparecer síntomas de aura en mujeres con migraña sin aura durante años. También podría ocurrir que la intensidad de los episodios disminuyera, especialmente en mujeres cuyas cefaleas están estrechamente relacionadas con la menstruación. Sin embargo, la mayoría de mujeres no experimenta cambios sustanciales en el patrón de migraña porque las dosis de estrógeno y progesterona de los anticonceptivos orales disponibles en la actualidad son bajas.

La preocupación por la administración de estrógenos de origen sintético en mujeres con migraña se fundamenta en el mayor riesgo de accidente vascular cerebral isquémico en esta población en comparación con la incidencia de accidente vascular cerebral isquémico en mujeres no migrañosas del mismo grupo de edad. Sin embargo, los datos disponibles en la actualidad no son suficientes para afirmar que el riesgo es mayor en mujeres con migraña. Tzourio et al (1995) observaron que la migraña estaba asociada con un mayor riesgo de accidente vascular cerebral isquémico en mujeres jóvenes (cociente de posibilidades [odds ratio] 3,5) independientemente de otros factores vasculares de riesgo, y que todavía era mayor en mujeres con migraña que tomaban anticonceptivos orales (cociente de posibilidades 13,9), que fumaban (cociente de posibilidades 10,2) o que presentaban migraña con aura (cociente de posibilidades 6,2). Se estima que la incidencia de accidente vascular cerebral isquémico en mujeres jóvenes con migraña con aura en tratamiento con anticonceptivos orales es de 28/100.000 mujeres de entre 25 y 34 años de edad y de 78/100.000 mujeres de entre 35 y 44 años de edad. Estos datos se oponen a los datos de incidencia de accidente vascular cerebral isquémico en la población general (4 y 11 por cada 100.000 mujeres de los grupos respectivos de edad). Sin embargo, es importante destacar que a pesar de que el riesgo relativo de accidente vascular cerebral isquémico sea mayor en este grupo de pacientes, el riesgo total continúa siendo bajo.

La International Headache Society Task Force ha elaborado directrices factuales sobre el uso de los anticonceptivos orales y el tratamiento hormonal sustitutivo en pacientes con migraña (Bousser et al. 2000). Cuando se prescriban anticonceptivos orales combinados (AOC) en mujeres con migraña se recomienda:

- Identificar y evaluar los factores de riesgo.
- Diagnosticar el tipo de migraña, especialmente, la presencia o ausencia de aura.
- Recomendar a las mujeres con migraña que dejen de fumar antes de empezar el tratamiento con AOC.
- Tratar otras patologías, como la hipertensión y la hiperlipidemia.
- Considerar otros anticonceptivos que no contengan etinilestradiol en mujeres con riesgo elevado de accidente vascular cerebral isquémico, especialmente en mujeres con más de un factor de riesgo. Algunos de estos anticonceptivos son tan o más eficaces que los AOC en la prevención del embarazo y contienen exclusivamente progesterona. Algunos estudios observacionales sugieren que el tratamiento anticonceptivo con progesterona sola no aumenta el riesgo de accidente vascular cerebral isquémico, aunque los datos cuantitativos disponibles todavía son limitados.