



# Manejo terapéutico de las migrañas

M. Huerta Villanueva

Servicio de Neurología. Hospital de Viladecans. Viladecans. Barcelona. España.

## Medidas generales

### Información

El tratamiento del paciente con migraña se inicia con la comunicación del diagnóstico. Debe informarse de forma comprensible sobre la naturaleza del cuadro, una enfermedad episódica y recurrente con buen pronóstico vital pero inductora en muchos casos de una grave discapacidad durante los ataques. Deben ajustarse las expectativas del paciente, hacerle saber que no existe tratamiento curativo pero que los tratamientos pueden mejorar notablemente el control de su enfermedad y su calidad de vida.

### Factores desencadenantes

La identificación de los factores desencadenantes de las crisis de migraña puede ser útil en su manejo (consultar la tabla 4 de la actualización dedicada a al cefalea). Aunque la mayoría de los factores desencadenantes pueden ser difíciles de modificar, como los atmosféricos, hormonales, el estrés o el estilo de vida, la identificación de aquellos susceptibles de cambio, como el ayuno prolongado, las modificaciones del ritmo de sueño o el exceso de alcohol, pueden facilitar evitar algunos ataques. En general, son válidas las recomendaciones generales, como mantener hábitos de vida regulares, evitar el ayuno y los desencadenantes alimentarios o farmacológicos identificados por el paciente. Sin embargo, el tratamiento basado únicamente en la evitación de desencadenantes consigue un efecto terapéutico insuficiente.

### Medidas generales sintomáticas

El ambiente en silencio y oscuridad y la presión y el frío local pueden suponer un alivio sintomático en las crisis, pero sólo suponen medidas complementarias adicionales al tratamiento farmacológico.

### PUNTOS CLAVE

**Medidas generales.** El tratamiento se inicia con la información. El paciente debe conocer el carácter de su enfermedad, episódica y discapacitante pero con buen pronóstico vital. Debe reconocer los desencadenantes razonablemente evitables e implicarse en el control de su enfermedad.

**Tratamiento sintomático.** Siempre debe recomendarse un tratamiento sintomático farmacológico. El tratamiento pretende reincorporar al paciente a su actividad normal. Debe ser individualizado, precoz, en dosis plenas y, en el caso de náuseas intensas o vómitos precoces, debe evitar la vía oral. En los ataques leves-moderados el tratamiento de elección son los antiinflamatorios no esteroideos y en los ataques moderados-graves los triptanes. Se pueden añadir antieméticos o procinéticos.

**Tratamiento preventivo.** El tratamiento preventivo está indicado si existe una alta frecuencia de crisis (más de tres al mes), si las crisis resultan muy intensas o prolongadas, si la respuesta al tratamiento sintomático es inadecuada, induce efectos adversos o si existe un riesgo de abuso de medicación. Los tratamientos preventivos recomendados, que se escogerán en función de las características del paciente, sus comorbilidades y sus preferencias incluyen los bloqueadores beta, los neuromoduladores, la flunaricina y la amitriptilina.

Globalmente podemos decir que el efecto de las medidas generales es muy limitado y deben entenderse sólo como un complemento del tratamiento farmacológico.

## Tratamiento sintomático

### Estrategia de tratamiento

Dado que la mayoría de los migrañosos sufren algún grado de discapacidad, el tratamiento sintomático o abortivo de las crisis, aquel utilizado para controlar los síntomas de la crisis de migraña, debemos considerarlo obligatorio. Su objetivo principal debe ser la reincorporación del paciente a la actividad normal, limitando la discapacidad inducida por los ataques.

**TABLA 1**  
**Objetivos del tratamiento sintomático**

Efecto rápido
Restablecer el estado funcional
Evitar la recurrencia
Efecto consistente (efectividad mantenida en varios ataques)
Minimizar la medicación de rescate
Ser coste-efectivo
Minimizar los efectos adversos

Los objetivos del tratamiento sintomático se resumen en la tabla 1.

El tratamiento debe ser individualizado, ajustado a las características de cada paciente y a sus crisis, y se ha recomendado que sea estratificado, es decir, ajustado a la magnitud de los ataques del paciente que puede ser variable (fig. 1). En la actualidad se recomienda genéricamente tratar los ataques leves-moderados con antiinflamatorios no esteroideos

(AINE) y los moderados-severos con triptanes.

El tratamiento sintomático debe ser precoz y debe iniciarse siempre que el paciente reconozca la cefalea como migraña, ya que el tratamiento precoz aumenta la eficacia, pero debe evitarse el abuso de medicación sintomática que pueda cronificar la migraña, por lo que si la frecuencia de los ataques es alta debe considerarse iniciar un tratamiento profiláctico.

El tratamiento debe hacerse en dosis plenas. El infratratamiento es una causa frecuente de fracaso terapéutico, ya que una vez establecido plenamente el ataque la repuesta al tratamiento es menor, incluso con triptanes, a causa de la aparición de fenómenos de sensibilización central.

El tratamiento debe tener en cuenta si aparecen náuseas intensas o vómitos de forma precoz, ya que en tal caso deberemos evitar la vía oral y buscar *otras vías de administración* (preferentemente la intranasal o la parenteral).

El tratamiento sintomático podemos dividirlo en *específico* (ergóticos y triptanes), *inespecífico* (analgésicos y AINE) y *coadyuvante* (fundamentalmente antieméticos y procinéticos).

En cualquier caso, para evaluar la eficacia de una estrategia terapéutica en el tratamiento sintomático de la migraña se recomienda hacerlo tras tres ataques, por lo menos, para poder evaluar la consistencia de la respuesta. El seguimiento permitirá evaluar periódicamente los resultados y revisar la estrategia de tratamiento en función de las necesidades del paciente.

## Analgésicos

El tratamiento analgésico se considera, en general, de una eficacia limitada en los ataques de migraña. La indicación de

analgésicos se reduce a los casos de migraña en la infancia o la adolescencia<sup>1,2</sup>. Se recomienda evitar los tratamientos con combinaciones fijas de analgésicos con cafeína, codeína o barbitúricos por el riesgo que suponen de desarrollo de cefalea crónica diaria con abuso de medicación<sup>1</sup>.

El paracetamol en dosis de 1.000 mg se ha demostrado efectivo en el tratamiento de las crisis leves-moderadas<sup>3</sup>. Aunque el metamizol es de uso frecuente en nuestro medio, sólo algunos estudios avalan su utilización en la migraña<sup>4,5</sup> en dosis de 1.000 mg por vía oral o endovenosa, por lo que su indicación debe ser limitada al existir alternativas carentes de los efectos indeseables potencialmente graves del fármaco (reacciones alérgicas, hipotensión y agranulocitosis).

Los opioides son sólo de eficacia menor y no existen ensayos clínicos modernos que evalúen su aplicación en la migraña. Su uso supone un riesgo de desarrollo de cefalea crónica diaria con abuso de medicación. Los opioides, como los tranquilizantes, no se deben utilizar en el tratamiento agudo de la migraña<sup>6</sup>.

Para prevenir la aparición de cefalea por abuso de medicación debe restringirse el consumo de analgésicos simples o AINE a menos de 15 días al mes y en el caso de las combinaciones fijas de analgésicos a menos de 10 días al mes<sup>6</sup>.

## Antiinflamatorios no esteroideos

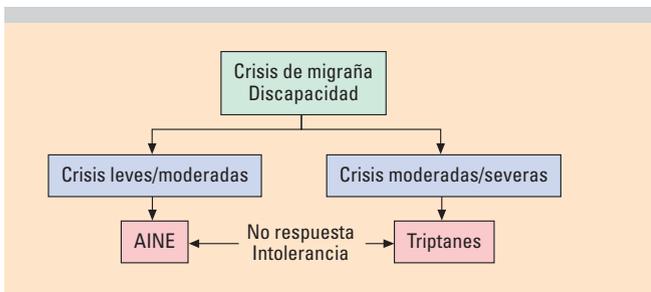
En el caso de las crisis leves o moderadas de migraña está indicado el tratamiento con AINE vía oral, siendo los fármacos de elección. Es útil su combinación con antieméticos como la metoclopramida o la domperidona. Los AINE cuya eficacia está bien contrastada y que están disponibles en nuestro medio son el ácido acetilsalicílico (AAS)<sup>7</sup>, el naproxeno sódico<sup>8</sup>, el ibuprofeno<sup>7</sup> y el dexketoprofeno trometamol<sup>1,2</sup>. Los fármacos disponibles y sus dosis recomendadas se muestran en la tabla 2. En el caso de ausencia de respuesta o intolerancia a los AINE el tratamiento indicado será un triptán.

En caso de crisis graves, en general si ha fracasado el tratamiento con triptanes, pueden utilizarse AINE parenterales, como el dexketoprofeno trometamol, el diclofenaco o el ketorolaco aislados o en combinación con sumatriptán subcutáneo<sup>2</sup>.

El tratamiento con AINE puede verse limitado por la aparición de epigastralgia o gastritis erosiva. Otros efectos adversos frecuentes son los gastrointestinales (náuseas, dispepsia, diarreas y dolor abdominal), pero también se dan neurológicos (confusión, mareo, somnolencia, tinnitus e hipoacusia) renales (insuficiencia renal), hematológicos (alargamiento del tiempo de sangría y riesgo de sangrado) y reacciones de hipersensibilidad (desde el *rasb* cutáneo y el asma bronquial hasta el shock anafiláctico). Son contraindicaciones para su uso los antecedentes de hipersensibilidad a uno de los compuestos (como los salicilatos) y la úlcera péptica activa.

## Ergóticos

En España todas las presentaciones disponibles de ergóticos son combinaciones de ergotamina o dihidroergotamina con



**Fig. 1. Esquema general de tratamiento sintomático estratificado en la crisis de migraña.**

**AINE: antiinflamatorios no esteroideos.**

TABLA 2

**Antiinflamatorios no esteroideos indicados en el tratamiento sintomático de la migraña**

Sustancia	Dosis	Vía de administración
Ácido acetilsalicílico	500-1.000 mg	Oral
Naproxeno sódico	550-1.100 mg	Oral
Ibuprofeno	600-1.200 mg	Oral
Diclofenaco sódico	50-100 mg	Oral
	100 mg	Rectal
	75 mg	Parenteral
Dexketoprofeno	25-50 mg	Oral
	50 mg	Parenteral
Ketorolaco	30-60 mg	Parenteral

codeína u otros analgésicos como paracetamol o propifenzona.

Los ergóticos son agonistas menos específicos que los triptanes de los receptores de 5-HT<sub>1B/D</sub>, de forma que también actúan sobre otros receptores como 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>5</sub>, 5-HT<sub>7</sub>,  $\alpha$  adrenérgicos y D<sub>2</sub>. Los efectos adversos de los ergóticos más frecuentes en el consumo agudo son las náuseas, los vómitos, el dolor abdominal o la diarrea y de forma transitoria los dolores musculares, los calambres y la sensación de entumecimiento en las extremidades inferiores. Sus efectos vasoconstrictores son más intensos y duraderos que los de los triptanes, y su consumo agudo puede inducir un aumento de la tensión arterial, angina, infarto de miocardio e isquemia de las extremidades inferiores. El consumo crónico puede dar lugar a náuseas crónicas, úlceras rectales en el caso de los supositorios, acrocianosis y claudicación intermitente por isquemia de los miembros inferiores y graves cuadros de fibrosis peritoneal, pleural y valvular cardíaca. Por último, su consumo crónico se ha relacionado, especialmente combinados con cafeína, con cefalea de rebote que conduce a la aparición de cefalea crónica diaria con abuso de medicación<sup>1</sup>.

Está contraindicada su asociación a triptanes en el tratamiento sintomático, ya que podría potenciarse el efecto vasoconstrictor. *Tras una dosis de ergótico deben esperarse 24 horas para administrar un triptán.* También la asociación con bloqueadores beta, como el propanolol, que se utilizan en la profilaxis de la migraña puede potenciar el efecto vasoconstrictor periférico. Los ergóticos tampoco deben asociarse, por riesgo de inducir ergotismo, con claritromicina y doxiciclina. Está contraindicado su uso en pacientes con enfermedad vascular periférica, fenómeno de Raynaud, riesgo de enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular, hipertensión grave o no controlada, embarazo, lactancia, hipertiroidismo, septicemia, porfiria e insuficiencia renal y hepática.

En relación con su eficacia, los ergóticos obtienen una respuesta mejor que los AINE, pero en los ensayos clínicos comparativos muestran una eficacia menor que los triptanes<sup>1,9,10</sup>.

Los ergóticos sólo están indicados en aquellos pacientes con crisis moderadas o graves de baja frecuencia, no más de una crisis por semana, que ya los utilizan desde hace tiempo, con respuesta satisfactoria y sin contraindicaciones de uso<sup>11</sup>. No se recomiendan como un tratamiento *de novo*<sup>11</sup>. La

menor tasa de recurrencia de los ergóticos puede ser en ocasiones útil de forma puntual para algunos pacientes con crisis prolongadas y una elevada tasa de recurrencia del dolor<sup>1,6</sup>.

## Triptanes

Son agonistas selectivos, a diferencia de los ergóticos, de los receptores 5-HT<sub>1B/D</sub>. Los triptanes disponibles en nuestro país en orden temporal de comercialización son: sumatriptán, naratriptán, zolmitriptán, rizatriptán, almotriptán, eletriptán y frovatriptán. Los diferentes tipos de triptanes, dosis y formulaciones y vías de administración se presentan en la tabla 3.

La eficacia de los triptanes se ha demostrado en grandes ensayos clínicos controlados con placebo y de los que se han publicado metaanálisis y revisiones<sup>12,13</sup>. En la actualidad, son el tratamiento de elección de las crisis de migraña moderada-grave<sup>1,2,6</sup>. Además, son el tratamiento de elección para aquellos pacientes que no responden, no toleran o presentan contraindicaciones para el uso de AINE.

Si bien los triptanes pueden ser eficaces en cualquier momento del ataque de migraña, existe evidencia que muestra que cuanto antes se tome el tratamiento, mayor es la eficacia de este<sup>14</sup>. Se ha postulado que la aparición de alodinia (percepción de estímulos táctiles como dolorosos) durante el ataque de migraña es un marcador de pérdida de eficacia de los triptanes por sensibilización central<sup>15</sup>, de neuronas del núcleo trigeminal y talámicas pero los resultados de los ensayos clínicos no apoyan que la presencia de alodinia sea trascendente. Debemos pues recomendar el tratamiento precoz de nuestros pacientes, pero advertirles del riesgo de cefalea con abuso de medicación si hay una alta frecuencia de consumo (> 10 dosis al mes) y establecer un tratamiento preventivo cuando sea preciso. De forma genérica no debemos permitir un consumo de triptanes superior a 10 días al mes.

Los triptanes presentan claras ventajas sobre los ergóticos: son los más rápidos y eficaces, son eficaces también sobre los síntomas asociados (como las náuseas o la audifotofobia), presentan una elevada consistencia (eficacia en ataques consecutivos), una mayor selectividad cardiovascular (mayor efecto en vasos craneales que coronarios o periféricos) y menor inducción de cefalea de rebote. Están disponibles en varias vías de administración y pueden combinarse con AINE. Entre sus inconvenientes está el precio y la mayor tasa de recurrencias (reaparición de la clínica tras la mejoría inducida por la medicación sintomática en menos de 24 horas). Entre un 15-40%, dependiendo del tipo de triptán, experimentan una recurrencia. Una segunda dosis del triptán es efectiva en la mayoría de las ocasiones<sup>16</sup>. La combinación de un AINE con un triptán reduce la frecuencia de recurrencias<sup>17</sup>.

Los triptanes comercializados en la actualidad no difieren en su mecanismo de acción o farmacodinámica, pero sí presentan diferencias farmacocinéticas relevantes (tabla 4)<sup>18</sup> que hacen que haya triptanes más adecuados para un tipo u otro de crisis (tabla 5)<sup>1</sup>. *En cualquier caso, un triptán puede ser efectivo aunque otro no lo sea y la respuesta es individual, por tanto si un triptán no ha sido eficaz puede intentarse el tratamiento con otro*<sup>19</sup>. El triptán más efec-

TABLA 3  
**Triptanes: formulaciones y dosis disponibles**

Compuestos	Formulación	Dosis inicial	Dosis máxima/día
Almotriptán	Oral 12,5 mg comp	12,5 mg	25 mg
Eletriptán	Oral 20 y 40 mg comp	20-40 mg	80 mg
Frovatriptán	Oral 2,5 mg comp	2,5 mg	5 mg
Naratriptán	Oral 2,5 mg comp	2,5 mg	5 mg
Rizatriptán	Oral 10 mg comp/dis	10 mg	20 mg
Sumatriptán	Oral 50 mg	50-100 mg	200 mg
	Intranasal 10 mg	10 mg en niños	20 mg en niños
	Intranasal 20 mg	20 mg en adultos	40 mg en adultos
Zolmitriptán	Subcutáneo 6 mg	6 mg	12 mg
	Oral 2,5 y 5 mg comp/dis	2,5-5 mg	10 mg
	Intranasal 5 mg	5 mg	10 mg

Comp: comprimidos; dis: bucodispensables.

TABLA 4  
**Farmacocinética de los triptanes por vía oral**

Compuesto	Biodisponibilidad (%)	T <sub>máx</sub> (h)	Vida media (h)
Almotriptán	80	2-2,5	3
Eletriptán	50	1,5	5
Frovatriptán	22-30	2,3-3	26
Naratriptán	63-70	3	6
Rizatriptán	45	1-1,5	2
Sumatriptán	14	2	2
Zolmitriptán	40-45	2	3

Modificada de Pascual J<sup>18</sup>.

TABLA 5  
**Indicaciones potenciales de los triptanes**

Compuesto	Formulación	Indicación
Almotriptán	12,5 mg vo comp	Migraña estándar Efectos adversos a otros triptanes
Eletriptán	20-40 mg vo comp	Migraña estándar Crisis intensas y/o de rápida instauración de larga duración
Frovatriptán	2,5 mg vo comp	Crisis leves-moderadas de larga duración Efectos adversos a otros triptanes
Naratriptán	2,5 mg vo comp	Crisis leves-moderadas de larga duración Efectos adversos de otros triptanes
Rizatriptán	10 mg vo comp/disp	Migraña estándar Crisis intensas y/o de rápida instauración de corta curación
Sumatriptán	6 mg sc	Crisis intensas resistentes a vía oral y nasal
	20 mg nasal	Crisis resistentes a vía oral y/o vómitos
	10 mg nasal	Adolescentes
	50 y 100 mg vo comp	Migraña estándar
Zolmitriptán	2,5 y 5mg comp/disp	Migraña estándar
	5 mg nasal	Crisis resistentes a vía oral y/o vómitos

comp: comprimidos; disp: bucodispensables; sc: subcutáneo; vo: vía oral.  
 Modificada de Pascual J, et al<sup>1</sup>.

tivo y más rápido en iniciar su efecto es el sumatriptán subcutáneo, aunque a expensas de una mayor frecuencia de efectos adversos. Entre los triptanes por vía oral los de inicio de efecto más rápido son rizatriptán y eletriptán. Los triptanes de inicio de efecto más lento son naratriptán y frovatriptán. El triptán

por vía oral más efectivo es el eletriptán en dosis de 80 mg, aunque tiene más efectos adversos. Los triptanes con menos efectos adversos son almotriptán, frovatriptán y naratriptán. La mayor tasa de recurrencia se da con el sumatriptán subcutáneo. Entre los triptanes orales, el de mayor frecuencia de recurrencia es rizatriptán.

Los triptanes son, en general, fármacos bien tolerados y muy seguros. Los efectos adversos son similares en los diferentes triptanes, siendo los más frecuentes somnolencia, mareo, hormigueos, náuseas o sensación de pesadez u opresiva

en cualquier parte del cuerpo incluyendo garganta, tórax y extremidades superiores. Se ha descrito la aparición de ictus, arritmias e infartos de miocardio en relación con el consumo de sumatriptán (1/1.000.000), pero todos los pacientes tenían contraindicaciones para el uso de triptanes o el diagnóstico de migraña era erróneo. No se ha detectado en los estudios de población un aumento del riesgo vascular para los pacientes consumidores de triptanes frente a la población sana<sup>20</sup>.

En general, los triptanes están contraindicados en pacientes con intolerancia a la lactosa y no deben emplearse con sulfamidas. Debe evitarse su asociación a ergotámicos, y esperar al menos 24 horas tras la administración de un ergótico antes de tomar un triptán. No deben tomarse en caso de consumo de inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO), y en concreto en el caso del rizatriptán sus concentraciones aumentan con la administración simultánea de propanolol, por lo que no se recomienda la combinación. Las contraindicaciones generales del tratamiento con triptanes se exponen en la tabla 6.

Los triptanes no deben tomarse durante el aura, aunque no se han descrito efectos adversos específicos. El mejor momento para tomar el triptán es el inicio de la cefalea. De hecho, los triptanes tampoco han demostrado ser eficaces cuando se han tomado durante el aura, antes del desarrollo de la cefalea<sup>21</sup>. Tampoco se recomienda su uso para el tratamiento de las migrañas con auras atípicas (migraña basilar o hemipléjica).

Si el tratamiento sintomático con un triptán no resulta efectivo se debe reconsiderar el diagnóstico, asegurarnos de que efectivamente el paciente toma el fármaco y que lo hace correctamente. Si el diagnóstico y el tratamiento son correctos y el tratamiento ya es precoz, debe considerarse duplicar la dosis del triptán, utilizar formulaciones no orales como la intranasal o subcutánea, cambiar de triptán, asociar un AINE o iniciar tratamiento preventivo si aún no lo toma.

## Antieméticos

Se utilizan para tratar las náuseas y los posibles vómitos y porque se asume que dichos fármacos mejoran la absorción

TABLA 6

**Contraindicaciones de los triptanes**

Cardiopatía isquémica (infarto de miocardio, angina de Prinzmetal)
Antecedentes de ictus o accidente isquémico transitorio
Enfermedad vascular periférica, síndrome de Raynaud
Hipertensión arterial severa o no controlada
Insuficiencia hepática y renal graves
Embarazo y lactancia
Combinación con ergóticos
Consumo de fármacos inhibidores de la monoaminoxidasa

TABLA 7

**Antieméticos recomendados en el tratamiento sintomático de la migraña**

Sustancia	Dosis y vía de administración
Metoclopramida	10-20 mg oral 10 mg IM, IV
Domperidona	20-30 mg oral

IM: intramuscular; IV: intravenoso  
Modificado de Evers S, et al<sup>6</sup>.

de los analgésicos<sup>22,23</sup>, aunque no existe ningún ensayo clínico aleatorizado, prospectivo, controlado con placebo que lo confirme<sup>6</sup>. La metoclopramida tiene también una leve eficacia analgésica cuando se utiliza por vía oral y mayor por vía endovenosa<sup>24</sup>. Se recomiendan las dosis de 20 mg de metoclopramida en adultos y adolescentes, mientras en niños se recomienda domperidona 10 mg por los posibles efectos extrapiramidales de la metoclopramida que puede producir en forma de discinesias (tabla 7).

## Otros fármacos

Existe alguna evidencia de que la administración de ácido valproico endovenoso en dosis de 300-800 mg es eficaz también en el tratamiento agudo sintomático de los ataques de migraña<sup>25</sup>.

## Situaciones especiales

### Estado migrañoso

En estos casos de pacientes con crisis migrañosas de alta intensidad que se prolongan más de 72 horas a pesar del tratamiento, se requiere:

1. Asegurar el diagnóstico.
2. Evitar la estimulación sensorial (habitación tranquila y silenciosa).
3. Reposición hidrosalina con sueroterapia.
4. Antieméticos como la metoclopramida.
5. Sedación con diazepam 5-10 mg o neurolépticos como la clorpromacina 12,5-25 mg o la tiaprida parenterales.
6. Analgesia con AINE parenterales como ketorolaco 30-60 mg o dexketoprofeno 50 mg o sumatriptán 6 mg subcutáneo.

7. En ocasiones puede añadirse, si fracasa el tratamiento, una perfusión de valproato sódico o corticoterapia con dexametasona o metilprednisolona.

8. Considerar ingreso.

## Infancia y adolescencia

Dada la elevada tasa de respuesta al placebo en los niños, y la frecuente menor duración y severidad de las crisis se recomienda, en primer lugar, un ambiente facilitador del sueño y un tratamiento con paracetamol o ibuprofeno. El único preparado con indicación aprobada para tratar la migraña en los adolescentes es la formulación nasal de sumatriptán 10 mg.

## Gestación

La mayoría de las pacientes mejoran de su migraña durante el embarazo. La mujer debe saber los riesgos potenciales del uso de ciertos fármacos y que no hay un conocimiento suficiente para muchos otros. El paracetamol es seguro en todas las etapas del embarazo. Los ergóticos están contraindicados en el embarazo. Puede considerarse la utilización de AINE en el segundo trimestre, pero deben evitarse en el primer y tercer trimestre. No se dispone de datos sobre la seguridad de los triptanes en el embarazo, por lo que su uso debe evitarse, aunque existe un registro con sumatriptán donde hasta ahora no se muestra una incidencia de malformaciones superior a la esperada en la población general. Como antieméticos se pueden utilizar la domperidona y la metoclopramida durante el segundo y tercer trimestres.

## Tratamiento preventivo

### Estrategia de tratamiento

Si el tratamiento sintomático está indicado siempre, alrededor de una cuarta parte de los pacientes con migraña precisan también un tratamiento profiláctico. El objetivo del tratamiento profiláctico es reducir el número de crisis de migraña y la intensidad de estas facilitando su manejo<sup>1</sup>. Se espera mejorar el control de la migraña y reducir su riesgo de cronificación, así como el riesgo de aparición de cefalea por el abuso de la medicación.

No existe una indicación aceptada universalmente, pero por consenso se acepta que la indicación principal del tratamiento preventivo se refiere a aquellos pacientes con una alta frecuencia de crisis de migraña, superior a 2-3 crisis al mes<sup>1,2,6</sup>. Pero también está indicado en aquellos pacientes con crisis prolongadas que duran varios días, aunque no sean semanales, o aquellos con crisis intensas con respuesta inadecuada al tratamiento, con consumo frecuente de tratamiento sintomático aunque no sean intensas, con auras prolongadas o no típicas o con crisis comiciales. Las indicaciones principales de tratamiento sintomático se detallan en la tabla 8.

TABLA 8

**Indicaciones de tratamiento preventivo en la migraña**

Alta frecuencia de crisis: tres o más crisis de migraña al mes
Crisis muy intensas que interfieren en la vida habitual
Crisis prolongadas: que duran varios días
Respuesta inadecuada al tratamiento sintomático
Falta de eficacia
Efectos adversos o contraindicaciones
Riesgo de abuso de analgésicos: consumo frecuente de tratamiento agudo
Auras prolongadas o atípicas (con síntomas de tronco o hemiparesia)
Crisis epilépticas

TABLA 9

**Principales tratamientos preventivos**

	Nivel de evidencia	Dosis (mg)		
		Mínima eficaz	Recomendada	Máxima
<b>Bloqueadores beta</b>				
Propranolol	I	40/24 h (r) 20/12 h	80/24 h (r) 40/12 h	240/24 h (r) 120/12 h
Nadolol	I-II	40/24 h	40-80/24 h	80/12 h
Metoprolol	I	25/12 h	25-50/12 h 100/24 h (r)	100/12 h 200/24 h (r)
Atenolol	I-II	50/24 h	100/24 h	200/24 h
<b>Antagonistas del calcio</b>				
Flunaricina	I	2,5/24 h	5/24 h	10/24 h
Amitriptilina	II	10/24 h	25/24 h	75/24 h
<b>Neuromoduladores</b>				
Topiramato	I	25/12 h	50/12 h	100/12 h
Valproato	I	300/24 h (r)	600/24 h (r)	1.800/24 h (r)
<b>AINE</b>				
Naproxeno*	II	250/12 h	500/12 h	500/8 h

\*La profilaxis con naproxeno se refiere a tandas cortas menstruales. AINE: antiinflamatorios no esteroideos; r: formas de liberación retardada. Modificada de Pascual J<sup>1,2</sup>.

TABLA 10

**Tratamiento preventivo de la migraña**

Primera línea	Segunda línea	Tercera línea	Coadyuvantes
Bloqueadores beta	Amitriptilina	Gabapentina	Magnesio
Topiramato	Ácido valproico	Verapamilo	Riboflavina
Flunaricina		Ciproheptadina	Toxina botulínica

La decisión de iniciar un tratamiento profiláctico debe tomarse conjuntamente con el paciente, considerando las ventajas e inconvenientes, la eficacia de los fármacos y sus potenciales efectos adversos y contraindicaciones<sup>6</sup>. Se debe advertir al paciente que el inicio del efecto se demora unas semanas, por lo que se recomienda mantener el tratamiento por lo menos 3 meses para evaluar la eficacia. El aumento de la dosis debe ser progresivo para mejorar la tolerancia. Tras 6-12 meses se recomienda intentar la retirada del tratamiento preventivo, preferiblemente de forma lenta, y si se produce de nuevo un empeoramiento se recomienda reiniciarlo con carácter preventivo durante un mínimo de 6 meses<sup>1,2</sup>.

La profilaxis antimigrañosa se considera efectiva si se reduce la frecuencia de crisis al menos un 50% en 3 meses. Para evaluar la respuesta, el uso de un diario de cefaleas es extremadamente útil<sup>6</sup>.

Los principales tratamientos preventivos disponibles en nuestro país y sus dosis más recomendables se muestran en la tabla 9. Cabe considerar los bloqueadores beta, el topiramato y la flunaricina como fármacos de primera línea y el valproato y la amitriptilina como fármacos de segunda línea.

En general, se postula la profilaxis en monoterapia. Sólo en caso de fracasar los fármacos de primera y segunda línea por ineficacia o intolerancia cabe plantearse el uso de tratamientos alternativos como el magnesio y la rivoflavina (tabla 10) o la combinación de fármacos profilácticos en dosis bajas como bloqueadores beta + topiramato.

**Bloqueadores beta**

Aunque desconocemos el mecanismo de acción de los bloqueadores beta en la migraña, varios de ellos han demostrado eficacia como tratamiento preventivo de la misma (propranolol, nadolol, metoprolol y atenolol). Los fármacos con los que existe mayor evidencia científica de su eficacia en ensayos clínicos son el propranolol y metoprolol<sup>26-28</sup>. En nuestro país los bloqueadores beta más utilizados en la práctica clínica son el propranolol y el nadolol<sup>1,2</sup>. El nadolol, como el atenolol tiene la ventaja de poder utilizarse en una dosis única diaria. Existen presentaciones de liberación retardada para propranolol y metoprolol que permiten también una administración diaria. Los bloqueadores beta reducen un 50% o más el número de crisis en el 50-60% de los pacientes.

**Indicaciones**

Son un tratamiento de primera elección en la migraña sin aura y en la migraña con aura típica. Están especialmente indicados en pacientes que relacionan la ansiedad o el estrés como desencadenantes de sus ataques. También están especialmente indicados en pacientes con hipertensión o temblor esencial. En caso de embarazo, los bloqueadores beta, especialmente el propranolol, son fármacos útiles, pero debe suspenderse su administración las últimas semanas antes del parto.

**Contraindicaciones**

Están contraindicados totalmente en caso de bloqueo cardíaco y broncopatía obstructiva. Existe contraindicación relativa, por lo que se deben usar con precaución en la insuficiencia cardíaca, la diabetes mellitus con riesgo de hipoglucemia, la depresión activa y la migraña con aura prolongada o compleja.

**Efectos adversos**

Aparecen en uno de cada cinco pacientes aproximadamente. Son frecuentes la fatiga, la frialdad de las extremidades, los síntomas gastrointestinales –dolor abdominal, epigastralgia, flatulencia, diarrea y estreñimiento–, el mareo, la hipotensión ortostática, el insomnio y las pesadillas, la disfunción

eréctil y frialdad distal y raros la bradicardia sintomática, la depresión, la broncoconstricción y la insuficiencia cardiaca.

## Antagonistas del calcio. Flunaricina

Entre los antagonistas del calcio sólo la flunaricina es eficaz en la profilaxis de la migraña, aunque tampoco se conoce el mecanismo de acción por el que este antagonista inespecífico de los canales del calcio ejerce su acción. Sólo el verapamilo muestra cierto efecto que cabe considerar marginal. El resto de los fármacos de la familia no son efectivos, incluidos el nicardipino y nimodipino.

La flunaricina en varios ensayos clínicos ha reducido la frecuencia media de las crisis frente a placebo, y en dosis de 10 mg ha mostrado una eficacia similar a propanolol 120-160 mg<sup>29,30</sup>. Se recomienda su uso en dosis bajas (2,5-5 mg) para reducir la incidencia de efectos adversos<sup>1,31</sup> y no prolongar su administración. El fármaco se consume en una única dosis nocturna.

### Indicaciones

La flunaricina está indicada tanto en la migraña sin aura como en la migraña con aura, especialmente si existe intolerancia o contraindicaciones para los bloqueadores beta o topiramato.

### Contraindicaciones

No es recomendable su utilización en pacientes con historia de depresión o que no deseen aumentar de peso.

### Efectos adversos

Como en el caso de los bloqueadores beta afectan a alrededor del 20% de los pacientes, pero pueden minimizarse utilizando dosis bajas.

Entre los efectos adversos son frecuentes el aumento de peso, la somnolencia y la depresión y raros el parkinsonismo y la galactorrea.

## Antidepresivos. Amitriptilina

Entre los fármacos antidepresivos sólo la amitriptilina ha demostrado eficacia como profiláctico antimigrañoso, aún así su eficacia es inferior a la del propanolol, la flunaricina y los neuromoduladores. Su efectividad se estudió en pequeños antiguos ensayos controlados<sup>32,33</sup>. Las dosis útiles para conseguir un efecto antimigrañoso son inferiores a las precisas para obtener un efecto antidepresivo y van de 10 a 75 mg en una dosis única nocturna.

### Indicaciones

Es útil en pacientes que combinan migraña con cefalea de tensión y pacientes con migraña y ansiedad o síntomas depresivos. También es útil en pacientes con migraña y dificultades para dormir.

### Contraindicaciones

Glaucoma, síndrome prostático, tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa, embarazo y lactancia.

### Efectos adversos

Son frecuentes, especialmente la sedación y los efectos anticolinérgicos. Los efectos adversos más frecuentes son la sedación, el mareo, el estreñimiento, la boca seca, la sequedad de la piel y las mucosas, el aumento de peso y las palpitaciones y los más infrecuentes son los síntomas cognitivos, alucinaciones, retención de orina y glaucoma.

## Neuromoduladores

Los fármacos que han mostrado eficacia en más de un ensayo controlado con placebo en la profilaxis antimigrañosa son el valproato y el topiramato. La gabapentina sólo se ha mostrado eficaz en un ensayo controlado en un análisis que no se realizó por intención de tratar. La lamotrigina no ha demostrado reducir la frecuencia de ataques de migraña, pero puede reducir la frecuencia de las auras.

### Ácido valproico

Incrementa la síntesis e inhibe la degradación del gamma aminobutírico (GABA), aminoácido con efecto inhibitor sobre el sistema trigeminovascular. El ácido valproico también activa la glutamato descarboxilasa, con lo que los niveles del aminoácido excitador glutamato se reducen, disminuyendo la excitabilidad cortical. Ambas acciones podrían justificar su efecto antimigrañoso comprobado en varios estudios<sup>34,35</sup>. Consigue una reducción igual o superior al 50% de la frecuencia de las crisis de migraña en menos del 50% de los pacientes. Tiene una eficacia similar a propanolol y flunaricina. Con la formulación de liberación lenta se puede utilizar en una sola toma al día.

**Indicaciones.** Dados los efectos adversos potencialmente graves y que, a pesar de la evidencia científica, en nuestro país no está formalmente aprobado para esta indicación, debe reservarse para los pacientes que presenten intolerancia o contraindicaciones para los bloqueadores beta, el topiramato y la flunaricina, o en las que estas opciones han fracasado. Es útil en los pacientes con migraña y epilepsia.

**Contraindicaciones.** Hepatopatía, trombocitopenia y embarazo (por el riesgo de defectos del cierre del tubo neural).

**Efectos adversos.** Los más frecuentes son las náuseas, el mareo, la somnolencia, el aumento de peso, el temblor y la alopecia y los menos frecuentes la hepatitis fulminante, el síndrome de ovario poliquístico y la trombocitopenia.

### Topiramato

Es otro fármaco neuromodulador útil en el tratamiento de la migraña. Bloquea los canales de sodio y calcio voltaje-dependientes, potencia la acción inhibitoria del GABA y tiene un efecto antagonista glutamatérgico e inhibidor de la anhidrasa carbónica. El topiramato sí está aprobado en nuestro país como tratamiento indicado en migraña. Su eficacia se ha demostrado en varios ensayos clínicos más recientes frente al placebo y mostrando su equivalencia frente al propanolol<sup>36-38</sup>.

Es importante saber que la mitad de los pacientes respondedores reducen la frecuencia de las crisis en un porcentaje igual o superior al 75%, más de lo que consigue ningún otro tratamiento preventivo. La dosis recomendada es de 100 mg al día (50 mg cada 12 horas) repartidos en dos tomas. Se inicia el tratamiento con 25 mg y se va aumentando otros 25 mg semanalmente. En caso necesario la dosis total se puede aumentar hasta 200 mg.

**Indicaciones.** Está indicado tanto en la migraña con aura como sin aura y en la migraña crónica<sup>39</sup>. Puede ser útil en pacientes con migraña y epilepsia o migraña y sobrepeso.

**Contraindicaciones.** Su uso está contraindicado en el embarazo. La nefrolitiasis es una contraindicación relativa.

**Efectos adversos.** Los efectos adversos suelen minimizarse con el aumento lento de la dosis hasta llegar a la dosis eficaz. Las parestesias son muy frecuentes pero bien toleradas, pero los síntomas cognitivos con frecuencia ocasionan el abandono del tratamiento.

Entre los efectos adversos son frecuentes las parestesias distales, los síntomas cognitivos (hasta un 15% presenta dificultades de concentración, dificultades amnésicas o dificultades para encontrar las palabras adecuadas –disnómicas–), la pérdida de peso y los trastornos gastrointestinales y son raros el glaucoma, la miopía aguda, la litiasis renal, la depresión y la psicosis.

**Lamotrigina**

Como se ha comentado puede reducir la frecuencia e intensidad de las auras, aunque no tiene efecto sobre la frecuencia de ataques de migraña. En dosis de 100-200 mg al día repartidos en dos dosis se puede utilizar para el tratamiento de aquellos pacientes con auras frecuentes y severas<sup>40</sup>. Debe realizarse una escalada de dosis lenta para evitar la aparición de rash cutáneo, ya que es potencialmente grave.

**Otros fármacos**

Los AINE pueden utilizarse como tratamiento preventivo en tandas cortas, como por ejemplo en la migraña menstrual pura, iniciando el tratamiento unos dos días antes de la fecha prevista de menstruación, con naproxeno o ibuprofeno cada 8-12 h, hasta completar una semana aproximadamente. Son también una alternativa transitoria durante dos o tres semanas en caso de crisis severas y frecuentes hasta que inicie su efecto de un tratamiento profiláctico estándar.

La ciproheptadina se ha utilizado en la profilaxis antimigrañosa en niños. Induce somnolencia y aumento de peso. Sólo se justifica su uso si han fallado o están contraindicados los tratamientos estándar.

La riboflavina (vitamina B<sub>2</sub>) 400 mg al día o el magnesio en dosis de 400-600 mg al día pueden considerarse en pacientes con intolerancia al tratamiento convencional o como adyuvante al mismo.

La toxina botulínica en dosis de 155-195 unidades repartidas en al menos 31 puntos pericraneales es una alternativa en los pacientes con migraña crónica, aunque su indicación no está aún aprobada<sup>41</sup>. Su probable mecanismo de acción es

el bloqueo a nivel periférico en las terminaciones nerviosas de la liberación de neurotransmisores.

**Bibliografía**

● Importante    ●● Muy importante

- ✓ Metaanálisis
- ✓ Artículo de revisión
- ✓ Ensayo clínico controlado
- ✓ Guía de práctica clínica
- ✓ Epidemiología

1. ●● Pascual J, Aguirre J, García Moncó JC, Seijo M. Migraña y cefalea de tensión. En: Mateos V, editor. *Guía para el diagnóstico y tratamiento de las cefaleas*. Barcelona: Prous Science; 2006. p. 37-65.
2. ●● Láinez JM, Castillo J, González VM, Otero M, Mateos V, Leira R, et al. *Guía de recomendaciones para el tratamiento de la migraña en la práctica clínica*. Rev Clin Esp. 2007;207(4):190-3.
3. ✓ Lipton RB, Baggish JS, Stewart WF, Codispoti JR, Fu M. Efficacy and safety of acetaminophen in the treatment of migraine: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, population-based study. Arch Intern Med. 2000;160:3486-92.
4. ✓ Bigal ME, Bordini CA, Tepper SJ, Speciali JG. Intravenous dipyrone in the acute treatment of migraine without aura and migraine with aura: a randomized, double blind, placebo controlled study. Headache. 2002;42:862-71.
5. ● Ramacciotti AS, Soares BG, Atallah AN. Dipyrone for acute primary headaches. Cochrane Database Syst Rev 2007 Apr 18;(2):CD004842.
6. ●● Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby P, Linde M, May A, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine – revised report of an EFNS task force. Eur J Neurol. 2009;16:968-81.
7. ✓ Diener HC, Bussone G, de Liaño H, Eikermann A, Englert R, Floeter T, et al. Placebo-controlled comparison of effervescent acetylsalicylic acid, sumatriptan and ibuprofen in the treatment of migraine attacks. Cephalalgia. 2004;24:947-54.
8. ✓ Suthisisang CC, Poolsup N, Suksomboon N, Lertpipopmetha V, Tepwitukgid B. Meta-analysis of the efficacy and safety of naproxene sodium in the acute treatment of migraine. Headache. 2010; 50:808-18.
9. ✓ Christie S, Göbel H, Mateos V, Allen C, Vrijens F, Shivaprakash M; Rizatriptan-Ergotamine/Caffeine Preference Study Group. Crossover comparison of efficacy and preference for rizatriptan 10 mg versus ergotamine/caffeine in migraine. Eur Neurol. 2003;49:20-9.
10. ✓ Láinez JM, Galvan J, Heras J, Vila C. Crossover, double-blind clinical trial comparing almotriptan and ergotamine plus caffeine for acute migraine therapy. Eur J Neurol. 2007;14:269-75.
11. ●● Tfelt-Hansen P, Saxena PR, Dahlöf C, Pascual J, Láinez M, Henry P, et al. Ergotamine in the acute treatment of migraine. A review and European consensus. Brain. 2000;123:9-18.
12. ●● Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans (serotonin 5-HT<sub>1B/1D</sub> agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. Lancet. 2001;358:1668-75.
13. ● Pascual J, Mateos V, Roig C, Sánchez del Río M, Jiménez D. Marketed oral triptans in the acute treatment of migraine: a systematic review on efficacy and tolerability. Headache. 2007;47:1152-68.
14. ✓ Goadsby PJ, Zanchin G, Geraud G, de Klippel N, Diaz-Insa S, Gobel H, et al. Early vs non-early intervention in acute migraine “– act when mild – AwM”. A double-blind placebo-controlled trial of almotriptan. Cephalalgia. 2008;28:383-91.
15. ● Burstein R, Collins B, Jakubowsky M. Defeating migraine pain with triptans: a race against the development of cutaneous allodynia. Ann Neurol. 2004;55:19-26.
16. ✓ Ferrari MD, James MH, Bates D, Pilgrim A, Ashford E, Anderson BA, et al. Oral sumatriptan: effect of a second dose, and incidence and treatment of headache recurrences. Cephalalgia. 1994;14:330-8.
17. ✓ Brandes JL, Kudrow D, Stark SR, O’Carroll CP, Adelman JU, O’Donnell FJ, et al. Sumatriptan-naproxen for acute treatment of migraine: a randomized trial. JAMA. 2007;297:1443-54.
18. ✓ Pascual J. Triptanes. En: Roig C, editor. *Cephalomecum* 2008. Barcelona: Publicacions Permanyer; 2008. p. 39-51.
19. ✓ Diener HC, Gendolla A, Gebert I, Beneke M. Almotriptan in migraine patients who respond poorly to oral sumatriptan: a double-blind, randomized trial. Headache. 2005;45:874-82.
20. ● Hall G, Brown M, Mo J, MacRae KD. Triptans in migraine: The risks of stroke, cardiovascular disease, and death in practice. Neurology. 2004;62:563-8.
21. ✓ Olesen J, Diener HC, Schoenen J, Hettiarachchi J. No effect of eletriptan administration during the aura phase of migraine. Eur J Neurol. 2004;11:671-7.
22. ✓ Ross-Lee LM, Eadie MJ, Heazlewood V, Bochner F, Tyrer JH. Aspirine pharmacokinetics in migraine. The effect of metoclopramide. Eur J Clin Pharmacol. 1983;24:777-85.

23. Schulman E, Dermott K. Sumatriptan plus metoclopramide in triptan-nonresponsive migraineurs. *Headache*. 2003;43:729-33.
24. Friedman BW, Corbo J, Lipton RB, Bijur PE, Esses D, Solorzano C, et al. A trial of metoclopramide vs sumatriptan for the emergency department treatment of migraines. *Neurology*. 2005;64:463-8.
25. Leniger T, Pageler L, Stude P, Diener HC, Limmroth V. Comparison of intravenous valproate with intravenous lysine-acetylsalicylic acid in acute migraine attacks. *Headache*. 2005;45:42-6.
26. Holroyd KA, Penzien DB, Cordingley GE. Propranolol in the management of recurrent migraine: a meta-analytic review. *Headache*. 1991;31:333-40.
27. Olsson JE, Behring HC, Forssman B, Hedman C, Hedman G, et al. Metoprolol and propranolol in migraine prophylaxis: a double-blind multicenter study. *Acta Neurol Scand*. 1984;70:160-8.
28. Steiner TJ, Joseph R, Hedman C, Rose FC. Metoprolol in the prophylaxis of migraine: parallel group comparison with placebo and dose ranging follow-up. *Headache*. 1988;28:15-23.
29. Gaweł MJ, Kreeft J, Nelson RF, Simard D, Arnott WS. Comparison of the efficacy and safety of flunarizine to propranolol in the prophylaxis of migraine. *Can J Neurol Sci*. 1992;19:340-5.
30. Louis P. A double-blind placebo-controlled prophylactic study of flunarizine in migraine. *Headache*. 1981;21:235-9.
31. Diener H, Matias-Guiu J, Hartung E, Pfaffenrath V, Ludin HP, Nappi G, et al. Efficacy and tolerability in migraine prophylaxis of flunarizine in reduced doses: a comparison with propranolol 160 mg daily. *Cephalalgia*. 2002;22:209-21.
32. Gomersall JD, Stuart A. Amitriptyline in migraine prophylaxis: changes in pattern of attacks during a controlled clinical trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1973;36:684-90.
33. Ziegler DK, Hurwitz A, Hassanein RS, Kodanaz HA, Preskorn SH, Mason J. Migraine prophylaxis: a comparison of propranolol and amitriptyline. *Arch Neurol*. 1987;44:486-9.
34. Kaniecki RG. A comparison of divalproex with propranolol and placebo for the prophylaxis of migraine without aura. *Arch Neurol*. 1997;54:1141-5.
35. Freitag F, Collins S, Carlson H, Goldstein J, Saper J, Silberstein S, et al. A randomized trial of divalproex sodium extended-release tablets in migraine prophylaxis. *Neurology*. 2002;58:1652-9.
36. Brandes J, Saper J, Diamond M, Couch JR, Lewis DW, Schmitt J, et al. Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:965-73.
37. Diener H, Tfelt-Hansen P, Dahlöf C, Láinez JM, Sandrini G, et al. Topiramate in migraine prophylaxis: results from a placebo-controlled trial with propranolol as an active control. *J Neurol*. 2004;251:943-50.
38. Silberstein SD, Neto W, Schmitt J, Jacobs D. Topiramate in migraine prevention: results of a large controlled trial. *Arch Neurol*. 2004;61:490-5.
39. ● Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW, Freitag FG, Ramadan N, Mathew N, et al. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache*. 2007;47:170-80.
40. ● Pascual J, Caminero AB, Mateos V, Roig C, Leira R, García-Moncó C, et al. Preventing disturbing migraine aura with lamotrigine: an open study. *Headache*. 2004;44:1024-8.
41. ● Dodick DN, Turkel CC, DeGryse RE, Aurora SK, Silberstein SD, Lipton RB, et al. PREEMPT Chronic Migraine Study Group. Onabotulinum toxin for the treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache*. 2010;50(6):921-36.

#### Páginas web

- [www.cefaleas.sen.es/](http://www.cefaleas.sen.es/)
- [www.elsevier.es/revistas/ctlservlet?f=7216&articuloid=13101849&revistad=65](http://www.elsevier.es/revistas/ctlservlet?f=7216&articuloid=13101849&revistad=65)
- [www.9euskadi.net/sanidad/osteba/datos/d02-01migrana.pdf](http://www.9euskadi.net/sanidad/osteba/datos/d02-01migrana.pdf)
- [www.familyhealthguide.co.uk/migraine-headache/treatment.html](http://www.familyhealthguide.co.uk/migraine-headache/treatment.html)
- [www.ihs-classification.org/en/](http://www.ihs-classification.org/en/)
- [www.i-h-s.org/](http://www.i-h-s.org/)
- [www.mayoclinic.com/health/migraine-headache/DS00120/DSECTION=treatments-and-drugs](http://www.mayoclinic.com/health/migraine-headache/DS00120/DSECTION=treatments-and-drugs)