

TRABAJO DE FIN DE GRADO

GRADO EN ENFERMERÍA



**UNIVERSIDAD
DE ALMERÍA**

TRATAMIENTO AGUDO Y PREVENTIVO DE LA MIGRAÑA MENSTRUAL

ACUTE AND PREVENTIVE TREATMENT FOR MENSTRUAL MIGRAINE

AUTOR

D.ª Gema Sánchez López

DIRECTOR

Prof.ª Carmen María Rodríguez López



Facultad de
Ciencias de la Salud
Universidad de Almería

Curso Académico

2020/2021

Convocatoria

Mayo

Primeramente agradezco a la Universidad de Almería por haberme dado esta oportunidad de estudiar algo que me gusta y tomar contacto con el mundo de la sanidad.

Agradezco también a mi tutora del TFG, por su paciencia y su dedicación.

Agradezco a todos los profesionales sanitarios que he conocido durante mi periodo de prácticas, por su dedicación, su paciencia, sus enseñanzas y transmitirnos su amor por esta profesión.

Agradezco a mi familia, a mi novio y a mis amigos por ser un pilar de apoyo durante estos 4 años.

Y para finalizar, también agradezco a todos los que fueron mis compañeros de clase durante estos cuatro años.

RESUMEN

Introducción: La migraña es un tipo de cefalea que constituye el segundo trastorno más frecuente tras la cefalea tensional. La migraña menstrual es un tipo de migraña que se asocia con la menstruación y se divide en migraña menstrual pura y migraña relacionada con la menstruación. Al igual que en el resto de migrañas, en la migraña menstrual hay una alteración del sistema trigeminovascular y los estrógenos intervienen modulando dicho sistema.

Objetivo: Analizar la evidencia disponible en relación al tratamiento de la migraña menstrual.

Metodología: Revisión bibliográfica narrativa. La búsqueda bibliográfica se realizó en Pubmed, Cochrane Library, Cinahl y Scielo.

Resultados: El tratamiento de la migraña se divide en tratamiento agudo y tratamiento profiláctico. El tratamiento agudo tiene por objetivo controlar los síntomas en las primeras horas del ataque y se utiliza principalmente AINE, triptanes, antieméticos, así como nuevos fármacos tales como gepantes y ditanes. El tratamiento preventivo puede realizarse a corto plazo (miniprofilaxis) con uso cíclico de medicación en cada menstruación y se suelen utilizar AINE, triptanes y otras estrategias en investigación. El tratamiento preventivo a largo plazo tiene por objetivo reducir la frecuencia, la duración o la gravedad de los ataques de migraña y puede utilizarse anticonceptivos hormonales combinados o gestágenos solos, análogos de la hormona liberadora de gonadotropina, así como otros fármacos que se utilizan en otros tipos de migrañas tales como betabloqueantes, antidepresivos, antiepilépticos, bloqueantes de canales del calcio y nuevos fármacos recientemente comercializados.

Conclusión: En la actualidad disponemos de un gran número de fármacos para el tratamiento de la migraña, si bien no existen protocolos específicos para su uso en la migraña menstrual.

Palabras clave: Migraña menstrual, migraña relacionada con la menstruación, tratamiento preventivo, tratamiento agudo.

ABSTRACT

Introduction: Migraine is a type of headache that is the second most common disorder after tension headache. Menstrual migraine is a type of migraine associated with menstruation and it is divided into pure menstrual migraine and menstrual-related migraine. As in other migraines, in menstrual migraine there is an alteration of the trigeminovascular system and estrogens intervene by modulating this system.

Objective: To analyse the available evidence in relation to the treatment of menstrual migraine.

Methodology: Narrative literature review. The literature search was conducted in PubMed, Cochrane Library, Cinahl and Scielo.

Results: Migraine treatment is divided into acute treatment and prophylactic treatment. Acute treatment aims to control symptoms in the first hours of the attack and mainly uses NSAIDs, triptans, antiemetics, as well as new drugs such as gepants and ditanes. Preventive treatment can be used in short term (mini-prophylaxis) with cyclical use of medication at each menstrual period and it typically uses NSAIDs, triptans and other investigational strategies. Long-term preventive treatment aims to reduce the frequency, duration or severity of migraine attacks and may use combined hormonal contraceptives or gestagens alone, gonadotropin-releasing hormone analogues, as well as other drugs used in other types of migraine such as beta-blockers, antidepressants, antiepileptic drugs, calcium channel blockers and recently marketed new drugs.

Conclusion: A large number of drugs are currently available for the treatment of migraine, although there are no specific protocols for their use in menstrual migraine.

Keywords: Menstrual migraine, menstrual-related migraine, preventive treatment, acute treatment.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 Conceptos básicos y prevalencia de la migraña menstrual	1
1.2. Fisiopatología de la migraña.....	3
1.3. Manifestaciones clínicas y criterios diagnósticos de la migraña	7
2. OBJETIVOS.....	10
2.1 Objetivo general.....	10
2.2 Objetivos específicos	10
3. METODOLOGÍA.....	10
3.1 Diseño	10
3.2 Pregunta de investigación	10
3.3 Base de datos utilizados	11
3.4 Estrategia de búsqueda.....	11
3.5 Criterios de selección de estudios	11
3.6 Procedimiento de selección y análisis de datos	11
4. RESULTADOS/DISCUSIÓN.....	13
4.1 Tratamiento agudo de la migraña menstrual.....	13
4.1.1 AINE.....	13
4.1.2 Triptanes	14
4.1.3 Otros fármacos.....	16
4.1.4. Nuevos tratamientos.....	16
4.1.4.1 Gepantes.....	16
4.1.4.2. Ditanes	17
4.2 Miniprofilaxis de la migraña menstrual	17
4.2.1 AINE.....	17
4.2.2 Triptanes	18

4.2.3 Magnesio.....	19
4.2.4 Estimulación nerviosa no invasiva del nervio vago.....	20
4.3. Tratamiento preventivo a largo plazo de la migraña menstrual.....	20
4.3.1 Terapia hormonal.....	21
4.3.2 Análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas.....	23
4.4 Otros tratamientos.....	24
4.4.1 Acupuntura.....	24
4.4.2 Fitoterapia	24
4.4.3 Melatonina	24
4.4.4 Nuevos tratamientos.....	24
4.4.4.1 Fármacos que actúan en la vía del péptido relacionado con el gen de la calcitonina.....	24
4.4.5 Tratamiento multidisciplinar.....	25
4.5 Principales limitaciones	25
4.6 Futuras líneas de investigación	25
5. CONCLUSIONES.....	26
6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Conceptos básicos y prevalencia de la migraña menstrual

La migraña es un tipo de cefalea. Las cefaleas pueden ser:

- Cefaleas primarias: suelen ser recurrentes, no presentan etiología estructural subyacente y representan el 90% de las cefaleas. Dentro de este tipo de cefaleas se diferencian 3 subgrupos (ver tabla 1):
 - Migraña: a su vez se divide en migrañas con aura y sin aura.
 - Cefalea tensional.
 - Cefalea en racimos.
- Cefaleas secundarias: se deben a una enfermedad subyacente (infección, hipertensión, tumores, etc.). Es necesario descartar este tipo de cefaleas antes de etiquetar una cefalea como primaria (1).

Tabla 1: criterios diagnósticos de la migraña, cefalea tensional y cefalea en racimo. Sacado de la ICHD-III (1).

Migraña	Cefalea tensionales	Cefalea en racimo
-Criterios requeridos <ul style="list-style-type: none"> • 5 ataques recurrentes. • Episodios de 4-72 h de duración. -Más 2 de 4 criterios <ul style="list-style-type: none"> • Localización unilateral. • Calidad pulsátil. • La intensidad del dolor es de moderada a severa. • Agravado por la actividad física. -Más 1 de 2 criterios <ul style="list-style-type: none"> • Náuseas y/o emesis. 	-Criterios requeridos <ul style="list-style-type: none"> • Episodios que duran de 30 minutos a 7 días. -Más 2 de 4 criterios <ul style="list-style-type: none"> • Localización bilateral (a menudo descrita como una banda alrededor de la cabeza que se extiende por el cuello). • Calidad del dolor no pulsátil. 	-Criterios requeridos <ul style="list-style-type: none"> • Historial de 5 ataques. • Localización unilateral (generalmente periorbital). • Sensación de agitación e inquietud severa asociada. • Agrupación de los ataques (ocurriendo con un periodo de tiempo finito). -Más 1 de 6 criterios

<ul style="list-style-type: none"> • Fotofobia y/o fonofobia en algún momento de las cefaleas. 	<ul style="list-style-type: none"> • La intensidad del dolor es de leve a moderada. • El dolor no se agrava con el movimiento. No hay náuseas ni emesis asociadas, puede haber fotofobia o fonofobia, pero no ambas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Inyección conjuntival o lagrimeo. • Congestión nasal o rinorrea. • Edema de los párpados. • Sudoración frontal/facial. • Sensación de plenitud en los oídos. • Miosis/ptosis.
---	--	--

La migraña se considera el segundo trastorno neurológico más frecuente, después de la cefalea tensional (2). Se considera una de las dolencias más comunes de los pacientes atendidos en neurología, representando un 20% de todas las consultas de neurología. Además, la migraña es una de las afecciones más prevalentes en todo el mundo y la causa más frecuente de consulta por cefalea en Europa, América, el Pacífico occidental y el sudeste Asiático (3).

En un estudio de la AMPP (American Migraine Prevalence and Prevention) se observó que la prevalencia de migraña es mayor en adultos de 30 a 39 años, donde la prevalencia en los hombres (7,4%) era tres veces inferior a las mujeres (24,4%). La prevalencia más baja se encuentra en adultos mayores de 60 años (mujeres 5% y hombres 1.6%) (3).

Alrededor del 60% de las mujeres con migrañas informaron de una asociación entre la menstruación y la migraña. La migraña relacionada con la menstruación se observó en un 53.8% de las mujeres encuestadas y la migraña menstrual pura en un 5.5% (3).

La migraña ha sido clasificada por la OMS (organización mundial de la salud) como la tercera más prevalente y si no se gestiona bien puede llegar a ser extremadamente incapacitante. La OMS en 2016, consideró a la migraña como la segunda causa principal de discapacidad (4). Es la séptima causa específica de discapacidad en el mundo (5). A pesar de su elevada prevalencia, sólo alrededor de la mitad de los pacientes con migraña debilitante busca ayuda de un profesional (3).

La definición de migraña menstrual apareció por primera vez en 1998 en la Clasificación internacional de Cefaleas I, pero no se disponía de criterios aceptados. En 2004 con la segunda edición, se añadieron los criterios diagnósticos de migraña sin aura, quedando dividida en migraña menstrual pura sin aura y migraña relacionada con la menstruación sin aura. Por último, en 2018 se publicó la tercera edición en la cual se añadieron la migraña menstrual pura con aura y la migraña relacionada con la menstruación con aura (6).

Antes de la pubertad la incidencia de la migraña es ligeramente superior en hombres (empieza sobre los 7-10 años), pero con la pubertad las mujeres tienen 3 veces más posibilidades de sufrir migrañas que los hombres. Probablemente el origen de estas diferencias es multifactorial, pero la influencia de las hormonas tiene un gran peso. La migraña menstrual se desarrolla con mayor frecuencia alrededor del inicio de la menarquia (12-13 años), con una prevalencia máxima hasta los 40 años y disminuye cuando se acerca la menopausia (3,7). Dentro de las migrañas, alrededor del 50% son migraña relacionada con la menstruación (8,9).

Debido a la elevada prevalencia, la migraña no es solo tratada por neurólogos y/o especialistas en cefaleas, participando en su tratamiento otros especialistas como los médicos generales y los obstetras-ginecólogos (5).

1.2. Fisiopatología de la migraña

La comprensión de la fisiopatología ha ido avanzando en las últimas décadas (3). No se conoce bien la etiología de la migraña menstrual, es probable que sea multifactorial (10).

Actualmente sabemos que la migraña es un trastorno hereditario que implica una disfunción central de la modulación del dolor a través de una compleja interacción entre neurotransmisores, péptidos inflamatorios y la vasculatura del sistema trigémino-vascular que implica tanto al sistema nervioso central como al periférico (3).

El sistema trigémino-vascular es el sustrato anatómico y fisiológico desde el cual se origina la transmisión nociceptiva y se produce la percepción del dolor migrañoso. Se propuso que la migraña dependía de la activación y sensibilización de las neuronas trigémino-vasculares de primer orden. Las fibras aferentes inervan a las meninges y sus vasos y también se proyectan a estructuras del sistema nervioso central. Además, con su activación provocan la liberación de péptidos vasoactivos e induce reacciones

inflamatorias locales. A su vez, se sensibiliza y descarga a las neuronas de segundo orden en el tronco encefálico y las de tercer orden en el tálamo, hasta que finalmente los impulsos nociceptivos llegan a las áreas somatosensoriales y otras áreas corticales que intervienen en la percepción del dolor (2).

Las moléculas implicadas en la génesis de un ataque de migraña han sido identificadas en modelos clínicos de migraña. Estas moléculas son potentes vasodilatadores y están distribuidos por el sistema trigémino-vascular, incluyen péptidos relacionados con el gen calcitonina (CGRP), óxido nítrico y péptido activador de la adenilato ciclasa 38 (PACAP-38) (2).

Es posible que durante un ataque de migraña los canales de K-ATP se abran en las paredes vasculares de las arterias intracraneales, contribuyendo a la vasodilatación. A su vez, se activan aferentes primarios del trigémino perivascular y genera impulsos nociceptivos que se transmiten a regiones cerebrales corticales y subcorticales a través de las vías ascendentes del dolor del trigémino y da lugar a la percepción del dolor (2).

Además los estrógenos tienen un profundo efecto sobre la migraña menstrual. El principal desencadenante de la migraña menstrual parece ser la retirada de los estrógenos más que el mantenimiento de niveles altos o bajos. Los primeros estudios revelaron que la caída de los niveles de estrógenos en la fase lútea del ciclo menstrual es un factor desencadenante de la migraña menstrual. Además las fluctuaciones de los niveles de estrógenos que provocan irregularidades en la menstruación, desencadenan más migrañas en algunos pacientes. No hay una razón clara que justifique dicha situación(11).

Otros hallazgos relacionados con los estrógenos han contribuido a nuestro conocimiento de su papel en la migraña (3). El estradiol parece tener un efecto directo sobre la expresión genética. En mujeres con migraña menstrual, el 17 beta-estradiol en dosis fisiológicas parece reducir la inflamación al disminuir la expresión del ARNm y como consecuencia, disminuir los niveles de CGRP, interleucina 1-beta y la sintasa del óxido nítrico inducible (iNOS). También se piensa que hay una disminución de serotonina a consecuencia de la disminución de los estrógenos, lo que puede provocar una vasodilatación craneal y sensibilidad en el nervio trigémino. Además, la disminución de estrógenos está relacionada con el aumento de la nocicepción central y la disminución de la actividad opioide endógena. Esto sugiere una vulnerabilidad neuroendocrina a la retirada de estrógenos en las mujeres con migraña (10).

Se cree que la disminución de estrógenos durante la fase lútea desencadena la migraña al afectar a los vasos sanguíneos haciéndolos más permeables a los mediadores proinflamatorios como las prostaglandinas (4).

El descubrimiento de la relación entre la disminución de los niveles de estrógenos y la migraña menstrual ha llevado a investigar el papel de los estrógenos en el sistema nervioso central, habiéndose demostrado que produce numerosos efectos. Se cree que son responsables de la síntesis y secreción de neuropéptidos y neurotransmisores (serotonina, dopamina,...) (3).

Un estudio holandés respaldó la asociación de la migraña con los estrógenos al investigar en pacientes transgéneros de hombre a mujer que recibían terapia de estrógenos y presentaban un 26% en comparación con el 7.5% del grupo control incidencia de migraña (3).

En el estudio de Women's Health Initiative, las mujeres que utilizaban THS (terapia hormonal sustitutiva) tenían un 42% de riesgo de padecer migrañas en comparación con quien no lo utilizaba (10).

Los estrógenos se han asociado con una serie de cambios en la serotonina, incluyendo una menor reducción en la captación, disminución de la degradación y aumento de la producción, los niveles fluctuantes de estrógenos a lo largo del ciclo, lo que tiene un impacto en las migrañas (4).

La sensibilidad del receptor 5HT-1 (5-hidroxitriptamina o serotonina) disminuye con los niveles de estrógenos. Los receptores de la 5HT1 se han relacionado con la fisiopatología de la migraña pero no está claro que su relación con las fluctuaciones de estrógenos sea el único mecanismo. Es probable que haya otros factores implicados (7).

Un estudio utilizando tomografía por emisión de positrones halló mayor actividad en las neuronas serotoninérgicas en las personas con migraña (10).

En resumen, la variación de estrógenos puede desempeñar un papel en la modulación de la excitabilidad neuronal, en el ajuste del eje neuroendocrino, la percepción del dolor y el tono serotoninérgico (12).

Las prostaglandinas (PG) se han identificado como posibles factores de la migraña menstrual. Se cree que promueven la inflamación neurogénica e inhiben la liberación de norepinefrina y causan la liberación de neuropéptidos como la sustancia P, las

neuroquininas y CGRP. Tanto en la fase lútea como en la menstruación aumentan los niveles de PG (3,6). Se propuso que la liberación de PG del endometrio en el suero posiblemente conduce a la sensibilización de los nociceptores del trigémino, lo que produce una predisposición a la migraña menstrual (7).

Durante la menstruación, los estrógenos y la progesterona actúan sobre varios receptores del factor de crecimiento vascular, como la neuropilina-1, lo que favorece la angiogénesis durante la remodelación de la menstruación (7).

La actividad de los opioides endógenos también disminuye con niveles bajos de estrógenos, con una disminución de la concentración de beta-endorfinas (13).

Las neuronas de las láminas superficiales de la médula espinal y del cuerno dorsal del trigémino sintetizan encefalina, es un componente crítico del sistema endógeno de modulación del dolor. En una investigación con ratas la inyección de estradiol aumentó la actividad a nivel de la médula espinal en áreas implicadas en la transmisión de estímulos nociceptivos. Estas neuronas tienen receptores intracelulares de estradiol (13).

En definitiva, la migraña se considera un trastorno neurovascular heredado en el que la activación del sistema trigémino-vascular provoca la liberación de neuropéptidos como el péptido relacionado con el gen de la calcitonina y la sustancia P. Los cambios en los niveles de melatonina, estrógeno, serotonina, progesterona y óxido nítrico también influyen en la aparición de la migraña (14).

En relación a la genética, se han encontrado genes relacionados con la migraña menstrual como son ESR1 (estrogen receptor 1), PR PROGINS insert (gen receptor de la progesterona), posiblemente ESR2 (estrogen receptor 2) y FSHR (receptor de la hormona foliculoestimulante), así como variantes genéticas en los genes SYNE1 (spectrin repeat containing nuclear envelope protein 1) y TNF (factor de necrosis tumoral) (3).

Otra teoría relaciona el déficit de magnesio en el momento de la menstruación con la probabilidad de un ataque de migraña. Un estudio demostró que en el 45% de los ataques de migraña menstrual los niveles de magnesio eran bajos frente al 15% de las migrañas no relacionadas con la menstruación. Además, la infusión de magnesio en los pacientes con niveles bajos de magnesio hizo que terminara el ataque de migraña menstrual (7).

También se han relacionado con la migraña otros mediadores y neurotransmisores como el VIP (péptido intestinal vasoactivo), glutamato así como el GABA (ácido gamma-aminobutírico), etc. (3)

El estrés psicológico (factores emocionales, preocupaciones económicas, laborales, etc.) es otro aspecto importante que puede desencadenar ataques de migraña en algunas personas (15).

1.3. Manifestaciones clínicas y criterios diagnósticos de la migraña

La migraña menstrual se caracteriza por una serie de manifestaciones clínicas como dolor de cabeza unilateral, punzante en algunas ocasiones, quejas somáticas, náuseas, dolor de espalda, fotofobia, parestesia, alodinia cutánea, en algunas ocasiones vómitos, sensibilidad de las mamas, calambres que surgen antes de la menstruación, a menudo se mantienen durante la misma, etc. Los ataques recurrentes que varían en intensidad pero normalmente son debilitantes e interfieren la vida diaria, etc.(4,5,11)

Un ataque de migraña dura 4-72 horas y la incidencia de los ataques de migraña varía entre individuos; algunas mujeres presentan varios ataques en un mes y otras menos uno al mes. Esto también puede pasar en la misma persona, que haya periodos del año con más ataques de migrañas que otros (4).

Las migrañas relacionadas con la menstruación suelen durar más, son más graves y prolongadas, presentan menos posibilidades de ser migrañas con aura (aproximadamente un 25% son con aura), tienen más posibilidades de ser recurrentes y resistentes al tratamiento que las no menstruales (7,10).

Tanto en las mujeres que tienen migraña como en las que no las tienen, parece existir una mayor percepción del dolor periférico durante la fase de retirada estrógenos, eso podría explicar parte del motivo por el que la migraña menstrual es más dolorosa y debilitante que la migraña fuera del ciclo menstrual (3).

La migraña puede afectar a la capacidad funcional desde un deterioro leve hasta la incapacidad de trabajar (4), además, la migraña menstrual tiende a ser más incapacitante que cuando ocurre en otros momentos del mes (11).

Las mujeres con migraña tienen más riesgo en que se transformen en migrañas crónicas que los hombres, lo cual se relaciona con una mayor tasa de depresión y ansiedad, así como experiencias adversas en la infancia. Por otra parte, las mujeres obesas presentan el

doble de riesgo de padecer migrañas tanto episódicas como crónicas, se atribuye a la producción patológica de estrógenos en el tejido adiposo (16).

La Clasificación internacional de trastornos de Cefaleas 3ª edición define los criterios diagnósticos de migraña con aura y sin aura, que quedan reflejados en la tabla 2. Además, en dicha clasificación se desarrollan los criterios diagnósticos para la migraña menstrual:

- Migraña menstrual pura sin aura. Los pacientes deben cumplir los criterios de migraña sin aura del ICHD-3 (Tabla 2) y tener ataques de migraña que ocurran durante un periodo menstrual de 5 días (desde el día -2 hasta el día 3) en al menos 2 de cada 3 ciclos menstruales y no en otro momento del ciclo. Para entender a qué día corresponde hay que tener en cuenta que el primer día de la menstruación se define como día 1 y el anterior como día -1, no existe un día 0 (1,6).
- Migraña relacionada con la menstruación sin aura. Los pacientes deben cumplir los criterios de migraña sin aura del ICHD-3 (Tabla 2) y tener ataques de migraña que ocurran durante un periodo menstrual de 5 días (desde el día -2 hasta el día 3) en al menos 2 de cada 3 ciclos menstruales y fuera del ciclo menstrual (1).
- Migraña menstrual pura con aura. Los pacientes deben cumplir los criterios de migraña con aura del ICHD-3 (Tabla 2) y tener ataques de migraña que ocurran durante un periodo menstrual de 5 días (desde el día -2 hasta el día 3) en al menos 2 de cada 3 ciclos menstruales y no en otro momento del ciclo (1).
- Migraña relacionada con la menstruación con aura. Los pacientes deben cumplir los criterios de migraña con aura del ICHD-3 (Tabla 2) y tener ataques de migraña que ocurran durante un periodo menstrual de 5 días (desde el día -2 hasta el día 3) en al menos 2 de cada 3 ciclos menstruales y fuera del ciclo menstrual (1).

Tabla 2. Clasificación de las migrañas según la ICHD-3 (1).

	Migraña sin aura	Migraña con aura
Descripción	Es una cefalea recurrente que se manifiesta con crisis que dura 4-72 horas. Las características típicas son localización unilateral, el carácter pulsátil, intensidad moderada-grave, empeora con la actividad física	Crisis recurrente que dura varios minutos y presenta síntomas visuales, sensitivos o del sistema nervioso central de localización unilateral y completamente reversibles que se desarrolla de

	rutinaria, asociado con náuseas y/o fotofobia y fonofobia.	manera gradual y antecede a una cefalea y los síntomas de la migraña.
Criterios de diagnóstico	<p>A. Que presente al menos 5 crisis y que cumplan los criterios B-D.</p> <p>B. Que el episodio dure entre 4 y 72 horas (no tratados o tratados sin éxito).</p> <p>C. Que presente al menos dos de las siguientes características: localización unilateral, carácter pulsátil, dolor de intensidad moderada-grave y empeoramiento con la actividad física habitual.</p> <p>D. Que presente al menos una de las siguientes características: náuseas y/o vómitos y fotofobia y fonofobia.</p> <p>E. No aplicable a otro diagnóstico de la ICHD-3.</p>	<p>A. Que presente al menos 5 crisis que cumplan los criterios B y C.</p> <p>B. Uno o más de los siguientes síntomas de aura completamente reversibles: sensitivos, visuales, motores, de habla o lenguaje, troncoencefálicos y/o retinianos.</p> <p>C. Al menos 3 de las siguientes características: propagación gradual de uno o más síntomas de aura durante 5 minutos o más; se presentan 2 o más síntomas de aura; cada síntoma de aura dura 5-60 minutos; al menos uno de los síntomas de aura es unilateral; al menos uno de los síntomas de aura es positivo; el aura precede a una cefalea de unos 60 minutos.</p> <p>D. No aplicable a otro diagnóstico de la ICHD-3.</p>

Es de gran interés de cara al diagnóstico que la persona lleve un calendario o un diario donde se recoja las cefaleas que ha tenido y los ciclos menstruales (4).

Es importante un diagnóstico preciso antes de iniciar un tratamiento para migraña. Se debe establecer la frecuencia de las cefaleas para saber si están relacionados con la migraña, así como la duración de la misma (17).

Más del 90% de los pacientes que acuden a las consultas refiriendo migrañas cumplen los criterios diagnósticos de migraña, pero la mayoría no recibe correctamente su diagnóstico (8).

El conocimiento de la base biológica de la migraña asociada a la menstruación facilitará que el diagnóstico sea preciso y ayudará a que las pacientes tengan más facilidad de reconocer los momentos en los que son susceptibles de sufrir exacerbaciones de la migraña (11).

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo general

Analizar la evidencia disponible en relación al tratamiento de la migraña menstrual.

2.2 Objetivos específicos

- Determinar el tratamiento agudo de la migraña menstrual.
- Determinar el tratamiento preventivo y qué fármacos se utilizan según el tipo de prevención.

3. METODOLOGÍA

3.1 Diseño

Se realizó una revisión bibliográfica narrativa entre diciembre de 2020 y mayo de 2021 sobre las opciones de tratamiento preventivo y agudo de los pacientes con migraña menstrual.

3.2 Pregunta de investigación

La tipología de la pregunta de investigación utilizada fue PIO (paciente, intervención y resultado) siendo la siguiente “¿Qué tratamiento sería el más adecuado para disminuir y prevenir las migrañas menstruales?”. En la tabla 3 se puede ver como se formuló la pregunta.

Tabla 3. Planteamiento de la pregunta de investigación en formato PIO. Fuente: elaboración propia.

P	Paciente	Mujeres con migrañas menstruales
I	Intervención	Tratamiento para las migrañas menstruales
O	Resultados (outcomes)	Disminución y prevención de las migrañas menstruales

3.3 Base de datos utilizados

Para poder resolver la pregunta de investigación, se hizo una búsqueda bibliográfica en Pubmed, Cochrane Library Plus, Cinahl y Scielo.

3.4 Estrategia de búsqueda

Con la pregunta de investigación planteada, se eligieron los descriptores de búsqueda donde se combinó lenguaje natural y estructurado que fueron:

- En español: prevención, tratamiento, migraña relacionada con la menstruación, migraña menstrual, menstruación y migraña, medicación, terapéutica (Decs), tratamiento farmacológico (Decs), trastornos migrañosos (Decs).
- En inglés: prevention, treatment, menstrually related migraine, menstrual migraine, menstruation and migraine, medication, therapeutics (Mesh), pharmaceutical preparations (Mesh), migraine disorders (Mesh).

3.5 Criterios de selección de estudios

Se incluyeron los estudios que estaban en inglés o español y publicados en los últimos 5 años.

3.6 Procedimiento de selección y análisis de datos

Se realizó un proceso de selección en tres fases, la primera consistía en la selección de artículos en base al título, la segunda fase consistía en leer el resumen para seleccionar los que más se ajustaban al tema del estudio y la tercera fase consistía en la lectura del texto completo con el fin de discernir sobre el objetivo como se puede ver en el flujograma (Figura 1). Por último, las variables que se tuvieron en cuenta fueron: metodología de evaluación, participantes y resultados obtenidos.

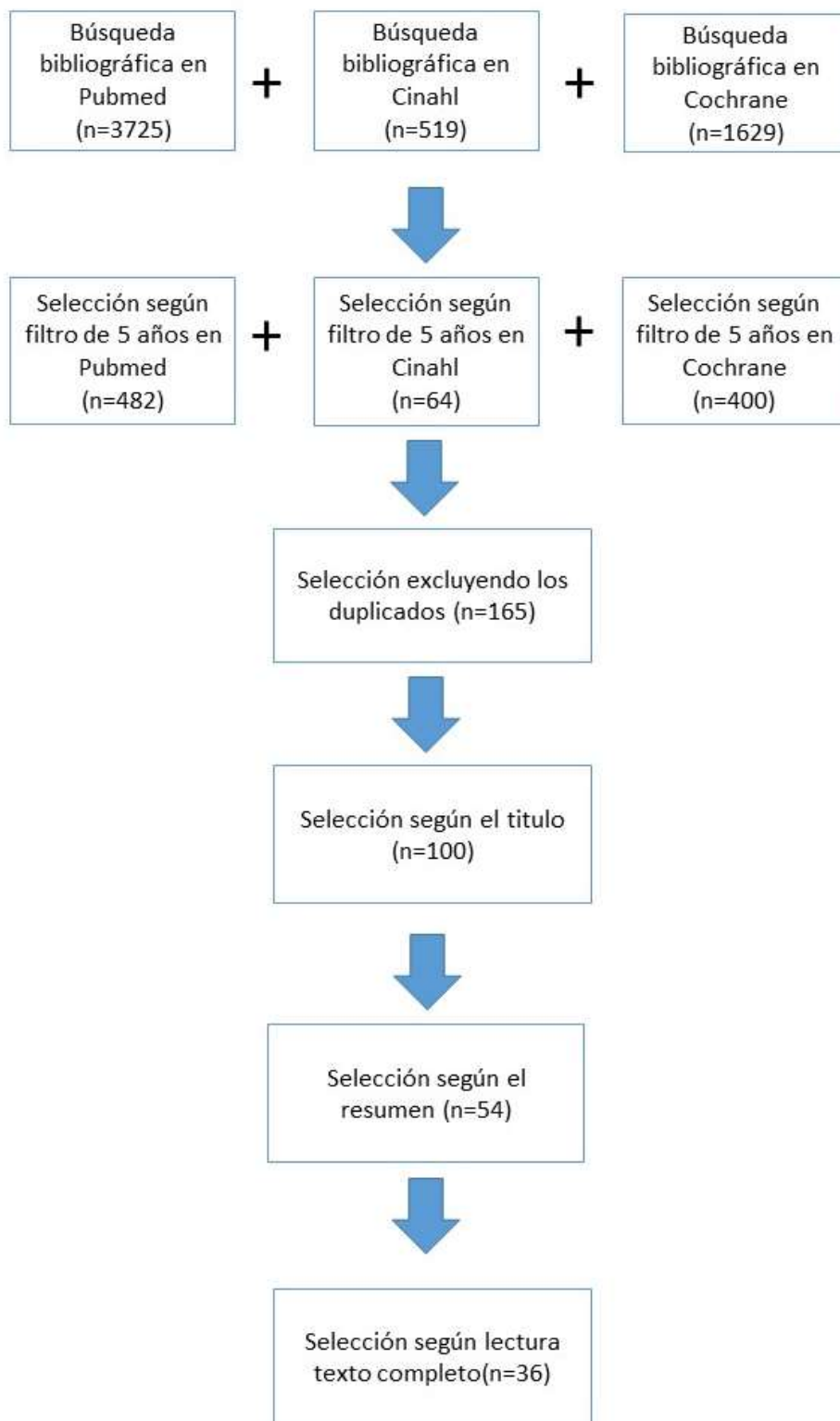


Figura 1. Flujograma. Elaboración propia.

4. RESULTADOS/DISCUSIÓN

El tratamiento más importante de la migraña menstrual es el farmacológico, que incluye un tratamiento inicial o agudo y un tratamiento preventivo en los casos en los que esté indicado, teniendo las terapias no farmacológicas un papel secundario como adyuvantes a la medicación (2).

4.1 Tratamiento agudo de la migraña menstrual

Es el tratamiento que se administra al inicio de la cefalea y debe ser administrado lo antes posible, cuando todavía la cefalea no es muy intensa, para que sea más efectivo. El objetivo es eliminar el dolor en 2 horas y controlar los síntomas asociados (náuseas, vómitos, fotofobia) (14,17).

Los medicamentos usados con más frecuencia en el tratamiento inicial de la migraña menstrual son los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), son los más costos-efectivos y la mayoría están disponibles sin necesidad de prescripción médica. Los casos refractarios a los AINE pueden ser tratados con triptanes, como tratamiento de segunda línea (14,17).

También se han usado preparados de ergotamina, ya sea sola o en combinación con cafeína y otros analgésicos; no obstante, la efectividad de la ergotamina no está clara. Un panel de expertos europeo revisó el uso de ergotamina para el tratamiento agudo de la migraña y concluyó que el medicamento es de elección en pocos pacientes debido a problemas de eficacia y de efectos adversos (18).

4.1.1 AINE

Los AINE son muy utilizados en el tratamiento de la crisis de migraña menstrual aguda; su utilidad ha sido demostrado frente a placebo y frente a otros triptanes. Han demostrado su utilidad diferentes AINE como el ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, diclofenaco y naproxeno, y a diferencia de los triptanes no es necesario tomarlos ante los primeros síntomas de alerta para que sean efectivos. Hay alivio del dolor significativo a los 30 min, 1, 2, 3, 4 y 6 h en pacientes en comparación con controles con placebo ($p < 0,005$). Hay pruebas de la eficacia del tratamiento combinado de los AINE con otros fármacos como metoclopramida o triptanes (15). Están contraindicados en mujeres con antecedentes de úlcera péptica o hemorragia gastrointestinal (10).

4.1.2 Triptanes

El mecanismo de acción de los distintos triptanes actúan como agonistas sobre los receptores 5-HT_{1B/1D}, disminuyendo la transmisión de los impulsos dolorosos en el trigémino y el tallo cerebral, normalizando la dilatación vascular meníngea, y reduciendo la inflamación perivascular extracraneal.(18).

En la actualidad disponemos de un gran número de fármacos dentro de este grupo. La elección del triptán debe ser individualizada teniendo en cuenta sus propiedades farmacológicas, su vía administración y así como la preferencia de las pacientes. Hay pacientes que pueden no responder a un triptán pero pueden responder a otro (3,12) Están contraindicados en mujeres con antecedentes de enfermedad cardíaca o hipertensión no controlada (10).

- Almotriptán

La dosis que se ha estudiado que tiene efecto es la de 12.5 mg por vía oral. En un estudio comparándolo con placebo no se observaron diferencias respecto al placebo dentro de la primera hora tras la administración. Sin embargo, tras la hora y media el 32.8% no sentían dolor frente al 15.6% del grupo placebo, y a las 2 horas el 48.4% en comparación con el 26.2%, Y a partir de las 24 horas, el 73% no sentía dolor en comparación con el 59% del grupo control (15,19).

- Eletriptán

La dosis utilizada es 40 mg y 80 mg vía oral. La eficacia del eletriptán se evaluó en un análisis retrospectivo. Se observó un alivio del dolor a las 2 h en el 64% de las mujeres con migraña menstrual tratadas con eletriptán 40 mg y en el 68% de las tratadas con eletriptán 80 mg, en comparación con el 26% en comparación del grupo de placebo (p<0,001) (15).

- Frovatriptán

El frovatriptán tiene menor tasa de recurrencias debido a su larga vida media y la duración de acción.(3,12). Fovatriptán tiene un comienzo de acción más lento respecto a los otros triptanes, no obstante no se observaron diferencias en el alivio del dolor o en la ausencia de dolor a las 2, 4 o 24 horas. El frovatriptán resultó ser superior a los otros triptanes en cuanto a la ausencia de dolor a las 24 y 48 horas y una menor incidencia de recurrencia

del ataque de migraña menstrual después de la primera dosis (18,20,21).

Un estudio comparó pacientes a los que se les administró frovatriptán 2,5 mg solo y en combinado con dexketoprofeno (25 mg o 37.5 mg). El grupo que tomó frovatriptán solo refirió estar sin dolor a las 2 h el 29% y con alivio del dolor a las 2 h fue en el 52% de los pacientes, cuando se administró frovatriptán junto 25 mg dexketoprofeno el 48% de los pacientes estaban sin dolor a las 2 h y el 81% de los pacientes presentaba alivio del dolor a las 2 h; y administrar frovatriptán junto a 37.5 mg dexketoprofeno el porcentaje de pacientes sin dolor a las 2 horas llegó al 64% y el 88% los pacientes presentaba alivio del dolor a las 2 h (15,22).

- Naratriptán

Se considera una opción para los pacientes con recidivas frecuentes a las 24 horas, debido a su vida media de eliminación más prolongada que otros triptanes. La dosis habitual utilizada es de 2.5 mg vía oral. En un estudio se comparó naratriptán frente a placebo, no se apreciaron diferencias entre ambos grupos a los 30 minutos y a la hora tras la administración, pero sí se apreciaron diferencias significativas a partir de las 2 horas tras la administración, observándose sin dolor el 43% frente al 25% de los pacientes que tomaron placebo. A las 4 horas, el grupo de naratriptán estaba el 58% sin dolor frente al 30% del grupo placebo. Y en el intervalo de 4-24 horas, el 42% de los pacientes con naratriptán estaban sin dolor frente al 20% del grupo control (15,23).

- Rizatriptán

La dosis utilizada es de 5 y 10 mg vía oral. En un estudio en el que se comparó el fármaco con placebo, los resultados que tomaron rizatriptán están sin dolor a 2 horas el 33-42% frente al 9% del grupo control y la recurrencia a las 24 horas era del 36-44% en comparación el 7% del grupo control (15).

Se ha estudiado la combinación de este fármaco con dexametasona y resultó ser más eficaz, aunque tiene más efectos adversos. La combinación de 10 mg rizatriptán con 4 mg dexametasona mostró beneficio en un 82% de las pacientes frente al 63% de las que tomaron rizatriptán solo (6,24).

- Sumatriptán

Se encuentra disponible por vía oral (50 o 100 mg), subcutánea (6 mg) e intranasal (10 mg). En un estudio en el que se administró este fármaco en forma de comprimidos, los resultados fueron que el 51-61 % de los pacientes que lo tomaron, no tenían dolor a las dos horas en comparación con el 29% que recibieron el placebo. Se analizó la ausencia del dolor de manera mantenida de 2 a 24 horas, observándose que el 30% de las pacientes no sufrieron dolor de manera mantenida frente al 14% del grupo control. Hubo un alivio del dolor a las 1, 2 o 4 horas y ausencia del dolor a las 2, 4, 24 horas (15,22).

Se estudió la combinación 85 mg de sumatriptán con 500 mg naproxeno frente a placebo, observándose ausencia de dolor durante 2 horas en el 42% de las pacientes frente al 23% del grupo control. Este tratamiento se ha asociado con menos pérdida de horas de ocio y de trabajo (15).

- Zolmitriptán

La dosis utilizada es de 2.5 mg y 5 mg tanto por vía oral como intranasal. Se recomienda tratar con zolmitriptán de 2.5 mg en caso de cefaleas leves-moderadas y 5 mg en las graves (15,22).

En un estudio frente a placebo, el grupo al que se le administró zolmitriptán informó de una respuesta sin dolor a las 2 horas del 65,7% en comparación con el 32,8% de los pacientes que tomaban el placebo. Se obtuvieron resultados parecidos a las 1, 4 y 24 h (15).

4.1.3 Otros fármacos

Debido a la alta prevalencia de náuseas, se recomienda prescribir antieméticos y/o procinéticos. La metoclopramida ha sido la más estudiada se puede administrar por vía oral e intravenosa (3).

4.1.4. Nuevos tratamientos

4.1.4.1 Gepantes

Son fármacos que actúan bloqueando al receptor del CGRP y amilina 1, a diferencia de los triptanes y derivados de la ergotamina, no son vasoconstrictores (18).

Constituyen una nueva clase terapéutica para el tratamiento sintomático de la migraña menstrual y una alternativa a los triptanes. En estudios aleatorizados, dobles ciegos y controlados con placebo han demostrado ser más eficaces que placebo en la disminución de la intensidad del dolor. Dos de estos fármacos han sido aprobados por la FDA de EEUU: ubrogepant, y rimegepant. La eficacia de los gepantes parece ser igual a la de los triptanes más potentes. Sus ventajas residen en la mayor duración de su efecto, su mejor tolerabilidad, y, en concreto, la falta de efectos secundarios cardiovasculares. Su principal desventaja sería la producción de efectos adversos centrales como somnolencia (25).

4.1.4.2. Ditanes

Son fármacos agonistas selectivos de los receptores 5HT_{1F} de la serotonina con muy baja afinidad por los receptores 5HT_{1B}, motivo por el que no producen vasoconstricción y, en consecuencia, no parecen producir efectos adversos cardiovasculares, a diferencia de los triptanes. El lasmiditan es un fármaco de este grupo que ha sido aprobado para su uso clínico por la FDA en EEUU (18).

4.2 Miniprofilaxis de la migraña menstrual

En pacientes que el tratamiento agudo no es efectivo, una opción es el tratamiento profiláctico a corto plazo en el cual consiste en la utilización de medicación durante un corto periodo de tiempo para ayudar a reducir/prevenir las crisis de migraña menstrual. Este tratamiento resulta más efectivo y por tanto es recomendado en mujeres que tengan ciclos menstruales regulares y predecibles. El objetivo es disminuir la duración, la frecuencia, la intensidad y la discapacidad originada por la migraña. Esta prevención permite reducir los efectos secundarios asociados a los medicamentos administrados a largo plazo (6,14).

4.2.1 AINE

Se han usado con éxito en la miniprofilaxis de la migraña menstrual.

- Naproxeno sódico

La dosis utilizada es de 550 mg dos veces al día, se debe empezar el día de antes de la menstruación y se mantiene durante 6 días. Se ha visto una reducción frente a placebo en la intensidad de los ataques, la duración y el número de días de cefalea así como en el uso de analgésicos adicionales. En un estudio se vio que los sujetos presentaban una pequeña

disminución del número de episodios de migraña después del tratamiento (número medio de migrañas: $1,7 \pm 0,11$ antes del tratamiento a $1,2 \pm 0,10$ al tercer mes [$p < 0,001$] y a $1,1 \pm 0,06$ en el sexto mes [$p < 0,0001$]). Más significativo fue el resultado de la menor duración ($25,6 \text{ h} \pm 4,42 \text{ h}$ antes del tratamiento a $15,5 \text{ h} \pm 4,43 \text{ h}$ en el tercer mes [$p < 0,02$] y a $13,35 \text{ h} \pm 4,26 \text{ h}$ en el sexto mes [$p < 0,001$]) (15,22).

- Nabumetona

La dosis utilizada es de 500 mg. Puede utilizarse eficazmente de 2 a 4 días antes del ataque de migraña menstrual y continuar hasta el tercer-quinto día del ciclo menstrual y para una acción más prolongada se puede dos veces al día durante 7-10 días (15,22).

- Celecoxib

Un estudio piloto con celecoxib 200 mg al día si se administra el día de antes de la menstruación durante 7-10 días demostró tener beneficio para reducir el número de días de migraña menstrual de 4 a 1,8 ($p < 0,0001$), el número de ataques de 2,1 a 1,1 ($p < 0,0001$) y el número de medicamentos de rescate de 5,3 a 2,9 ($p < 0,00001$) (15,22).

4.2.2 Triptanes

Es recomendable controlar el uso de triptanes y limitarlo a menos de 10 días al mes para evitar el uso excesivo de la medicación. Probablemente la poca duración de estos fármacos puede llevar a una mayor utilización y con ello a un riesgo bajo de toxicidad y dependencia (3,16).

- Eletriptán

Se administra 20 mg vía oral 2 veces al día durante 6 días, comenzando 2 días antes del inicio de la menstruación. Con este fármaco se redujo la actividad de las cefaleas, aunque el 9% de los pacientes que lo tomaron este fármaco pueden presentar migrañas en los 3 días posteriores a la interrupción del fármaco (3,15).

- Frovatriptán

La posología es 2.5 mg vía oral dos veces al día durante 6 días, se empieza a tomar dos días antes de la aparición de la migraña menstrual. Se puede tomar 2.5mg una o dos veces al día, si bien parece ser más beneficioso dos veces al día (21,24).

En un estudio en el que se administró 2.5 mg de frovatriptán una o dos veces al día frente a placebo, se observó una diferencia en la presentación de dolor en los diferentes grupos, así el dolor intenso se presentó en el 51% del grupo control frente al 37% o 28% de los tomabas fovatriptán una vez al día o dos veces al día respectivamente, asimismo se apreciaron diferencias en la duración media, siendo 31.1 horas en el grupo control frente a 30.3 horas en los que tomaron el tratamiento una vez al día y 16.6 horas quienes tomaban el tratamiento dos veces al días (20,21).

- Naratriptán

Se debe administrar 1 mg por vía oral 2 veces al día durante 5 días, comenzando 2 días antes del inicio de la menstruación. El 50% de los pacientes informaron de la ausencia de cefaleas frente al 25% del grupo control (22).

- Sumatriptán

Se debe administrar 25 mg vía oral 3 veces al día, se inicia el tratamiento 2 o 3 días antes de la migraña menstrual, con una duración máxima de 5 días. Administrándose de esta manera el 52,4% de los pacientes no registraron cefaleas, y produciéndose una reducción de un 50% o más en el 42% de los pacientes (15).

Aunque se utilice la miniprofilaxis con este fármaco, si se necesita un tratamiento agudo adicional se puede llegar hasta un límite de 300 mg al día de sumatriptán; sin embargo según la FDA la dosis máxima oral es de 200 mg al día (22).

- Zolmitriptán

Ha demostrado eficacia administrándose 2.5 mg 2 o 3 veces al día durante 7 días, empezándose 2 días antes de la aparición de la menstruación(3). Fue eficaz para reducir la frecuencia de la aparición de las crisis si 54.7% si se administra dos veces al día, 58.6% si se administra tres veces al día frente 37,8% con placebo (24).

4.2.3 *Magnesio*

Se ha investigado si la administración de magnesio por vía oral 360 mg al día puede resultar útil en el tratamiento de la migraña menstrual. Se plantea como una opción en aquellas pacientes que no pueden tomar triptanes o AINE. Así, en un estudio doble ciego controlado con placebo, redujo en un 41,6% la frecuencia de los ataques de migraña en comparación con una reducción 15.8% de los que tomaron placebo; también se observó

una reducción de días de dolor de cabeza a lo largo de un mes (de $4,7\pm 3,1$ días a $2,4\pm 2,2$ días; $P<.01$) (3,9,10).

4.2.4 Estimulación nerviosa no invasiva del nervio vago

Los dispositivos para la estimulación no invasiva del nervio vago producen una señal eléctrica de bajo voltaje, comprende una ráfaga de onda sinusoidal de 5 kHz que dura un milisegundo. El tratamiento consiste en la estimulación durante 2 minutos en la rama cervical del nervio vago 3 veces al día, se realiza 3 días antes del inicio de la menstruación hasta el día 13 del ciclo. Administrado de esta forma, resultó ser eficaz y no presentar problemas de seguridad o tolerabilidad (26).

Se produjo una disminución significativa de la puntuación HIT-6 (Headache Impact Test-6) y del MIDAS (escala que se usa para definir los días perdidos en diferentes áreas como son la personal, la profesional y la familiar en los últimos 3 meses, por haber sufrido ataques de migraña). Sin embargo, la intensidad media del dolor solo demostró una reducción clínicamente modesta (26).

4.3. Tratamiento preventivo a largo plazo de la migraña menstrual

Es una buena opción en pacientes con ciclos menstruales irregulares, pacientes que les ha fallado el tratamiento agudo, pacientes con ataques de migraña frecuentes o de larga duración, pacientes que están en riesgo de dolores de cabeza por el uso excesivo de la medicación y en pacientes que presentan peor calidad de vida a consecuencia de los ataques de migraña. Consiste en la administración de medicación diaria durante un largo periodo de tiempo con duración aproximadamente de 6 meses con el objetivo de reducir la frecuencia, duración o gravedad de los ataques de migraña más que curar la migraña (6,12,17).

No hay medicación específica que haya demostrado ser más eficaz que otra en la prevención de la migraña menstrual. Todas las medicaciones preventivas para la migraña pueden ser consideradas en las mujeres con migraña menstrual sin aura. Dentro de este apartado se utiliza betabloqueantes, antidepresivos, antiepilépticos y bloqueadores del canal del calcio como se puede ver en la tabla 4 (12,17,27).

Tabla 4: Grados de recomendación y eficacia de tratamientos preventivos en la migraña (28).

Fármaco	Grado de recomendación	Eficacia científica	Efectividad clínica	Efectos adversos
<i>Antiepilépticos</i>				
<i>Carbamazepina</i>	<i>B</i>	<i>++</i>	<i>-</i>	<i>Ocasionales frecuentes</i>
<i>Valproato</i>	<i>A</i>	<i>+++</i>	<i>+++</i>	<i>Ocasionales/frecuentes</i>
<i>Gabapentina</i>	<i>B</i>	<i>++</i>	<i>++</i>	<i>Ocasionales/frecuentes</i>
<i>Topiramato</i>	<i>A</i>	<i>+++</i>	<i>+++</i>	<i>Ocasionales/frecuentes</i>
<i>Antidepresivos</i>				
<i>Amitriptilina</i>	<i>A</i>	<i>+++</i>	<i>+++</i>	<i>Frecuentes</i>
<i>Fluoxetina</i>	<i>B</i>	<i>+</i>	<i>+</i>	<i>Ocasionales</i>
<i>Paroxetina, sertralina</i>	<i>C</i>	<i>?</i>	<i>+</i>	<i>Ocasionales</i>
<i>Betabloqueantes</i>				
<i>Atenolol</i>	<i>B</i>	<i>++</i>	<i>++</i>	<i>Ocasionales/infrecuentes</i>
<i>Metoprolol</i>	<i>B</i>	<i>++</i>	<i>+++</i>	<i>Ocasionales/infrecuentes</i>
<i>Nadolol</i>	<i>B</i>	<i>+</i>	<i>+++</i>	<i>Ocasionales/infrecuentes</i>
<i>Propranolol</i>	<i>A</i>	<i>++</i>	<i>+++</i>	<i>Ocasionales/infrecuentes</i>
<i>Timolol</i>	<i>A</i>	<i>+++</i>	<i>+</i>	<i>Ocasionales/infrecuentes</i>
<i>Bloqueadores del canal del calcio</i>				
<i>Diltiazem</i>	<i>C</i>	<i>?</i>	<i>-</i>	<i>Ocasionaes/infrecuentes</i>
<i>Nimodipino</i>	<i>B</i>	<i>+</i>	<i>++</i>	<i>Ocasionaes/infrecuentes</i>
<i>Flunarizina</i>	<i>B</i>	<i>+++</i>	<i>?</i>	<i>Ocasionaes/frecuentes</i>

4.3.1 Terapia hormonal

El objetivo de este tratamiento es prevenir la caída de estrógenos en la fase lútea, (4,12) utilizándose anticonceptivos hormonales combinados (AC) o de gestágenos solos (3,12).

En ocasiones los AC no son efectivos, e incluso puede haber un empeoramiento de las migrañas; así en un estudio se halló que entre el 18% y el 50% de las mujeres manifestó un empeoramiento de las migrañas, un 3-35% encontró mejoría a partir del 6º ciclo. Los autores concluyen que el uso prolongado de AC conseguía una reducción de la intensidad de las migrañas menstruales (5,12).

Los AC más beneficiosos son los que tiene la dosis más baja de estrógenos así como los AC monofásicos, siendo menos beneficiosos los de dosis altas y los AC trifásicos. Para una prevención a largo plazo, lo que se hace es eliminar la semana de placebo con lo que se consigue que no haya una reducción de estrógenos y como consecuencia la paciente presenta amenorrea (3,4,7,12).

Los AC no cíclicos pueden llegar a producir una gran disminución de las cefaleas y mejorar la productividad laboral y la realización de actividades de ocio (3).

Los preparados de gestágenos a la dosis de desogestrel 75 µg/día, pueden ser beneficiosos, ya que disminuye la frecuencia, la intensidad, duración y uso de tratamiento agudo para la migraña menstrual (29,30).

Los AC y gestágenos solos no presentaron diferencias. Sin embargo a los 180 días, el grupo de tratamiento con gestágenos solo mostró mejores resultados en calidad de vida en relación con el dolor de cabeza y uso de analgésicos. En un estudio comparando AC con gestágenos solos, no se observaron diferencias en días de migraña, intensidad y uso de otros fármacos hasta los 90 días de tratamiento, sin embargo, el grupo con gestágenos solo presentó menos ataques de migraña y los ataques estos fueron menos intensos y más cortos después 90 días de tratamiento en comparación con los AC, siendo las diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento (29).

Existen estudios con diferentes preparados de AC en régimen extendido que han demostrado su utilidad etinilestradiol 20 µg/ drospirenona 3 mg vía orales y el anillo vaginal (15).

Los preparados orales de anticonceptivas combinadas se consideran seguras en migrañas sin aura, migrañas con aura simple, mujeres no fumadoras y que no presentan un factor de riesgo cardiovascular (3,4,8,16,29,31).

Aunque el riesgo es bajo, aumenta las posibilidades de sufrirlo si la paciente sufre migrañas con aura (tienen un riesgo de 1.5 más que las personas que presentan migraña sin aura), es mayor de 35 años, tiene riesgo cardiovascular, usa anticonceptivos orales y/o es fumadora. Si la paciente presenta todos esos factores de riesgo, tiene 7 veces más riesgo de sufrir un ictus (14).

Los pacientes con migrañas sin aura que pueden tener un tratamiento AC, se les debe aconsejar que informen en caso de la aparición de signos con aura o cualquier cambio en el estado del riesgo vascular, se debe parar el tratamiento si hay un empeoramiento de las migrañas o aparecen las migrañas con aura (3,4,8,16,29,31).

El riesgo de accidente cerebrovascular está en relación con la dosis de estrógenos, así los AC con más de 35µg de etinilestradiol tiene un riesgo más alto de ictus isquémico, teniendo los AC con una dosis de 35µg o menos un riesgo medio. Sin embargo, los anticonceptivos con solo gestágenos no presentan dicho riesgo (pastillas, implante subdérmico, inyecciones intramusculares de depósito y el sistema intrauterino liberador de levonorgestrel) (3,4,8,16,29,31).

Múltiples organizaciones (OMS, la Federación Europea de Cefaleas,...) recomiendan que las mujeres que presentan migrañas con aura eviten tomar AC por el riesgo de presentar un ictus isquémico (16); así, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos recomienda el uso de pastillas de gestágenos solo ya sea en preparados orales como en sistemas intrauterinos ya que tienen menos riesgo de que se produzca un ictus (14).

4.3.2 Análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas

Los análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) han resultado efectivos en los ataques de migrañas menstruales resistentes al tratamiento, probablemente a su acción a nivel hipotálamo-hipofisario reduce la actividad ovárica (7).

La administración del GnRH, solos análogos o añadidos en pacientes cuidadosamente seleccionados puede ser beneficiosa (7). Pueden eliminar las migrañas menstruales puras pero pueden causar efectos adversos debido a la deficiencia de estrógenos (alteración del sueño, reducción de la densidad ósea y graves síntomas vasomotores), por lo que se recomienda limitar la duración a no más de 6 meses sin seguimiento adecuado (8).

En un estudio la administración de acetato de leuprolida durante meses por vía intramuscular, originó un estado hipogonadal en los sujetos, con niveles de estradiol en

el rango menopáusico; en dicho estudio las migrañas disminuyeron marcadamente durante la administración del tratamiento (13).

4.4 Otros tratamientos

4.4.1 Acupuntura

Los resultados de un pequeño estudio piloto aleatorizado y controlado consideran a la acupuntura como una alternativa segura para profilaxis de la migraña menstrual. Los resultados de una revisión sistemática sobre el uso de la acupuntura en la migraña menstrual concluyen que no hay evidencia suficiente para el uso de la acupuntura para tratar la migraña menstrual (32,33).

4.4.2 Fitoterapia

Los fitoestrógenos, como fuente de estrógenos, se han investigado en la profilaxis de la migraña menstrual para reducir o prevenir los ataques de migraña (15). Se ha estudiado la proteína de soja aislada (isoflavonas de soja 60-70mg) en migraña menstrual. Se ha observado que origina una reducción en el dolor de cabeza y en la sensibilidad mamaria, que llega a ser significativa frente a placebo cuando se administra durante 20-24 semanas (34).

4.4.3 Melatonina

En un ensayo clínico aleatorizado se comparó la melatonina (3 mg al día por vía oral) con naproxeno y se observó una mejoría en el número de días de ataques de migraña y en la gravedad del dolor de la migraña en ambos grupos con una tendencia a la disminución a lo largo del tiempo en ambos grupos. La melatonina también originó un efecto beneficioso en la reducción de los problemas de sueño (35).

4.4.4 Nuevos tratamientos

4.4.4.1 Fármacos que actúan en la vía del péptido relacionado con el gen de la calcitonina

Una nueva línea de tratamiento dentro de la profilaxis de la migraña menstrual se ha abierto con el desarrollo de anticuerpos monoclonales humanizados dirigidos frente al péptido CGRP (eptinezumab, galcanezumab, fremanezumab) y anticuerpos monoclonal totalmente humano contra el receptor del CGRP (erenumab) (15,36). En nuestro país los únicos que se encuentran comercializados en la actualidad son erenumab, galcanezumab

y el fremanezumab, para administración subcutánea. Al igual que los gepantes, no presentan efectos vasoconstrictores (36).

Este grupo se ha estudiado en el tratamiento preventivo para la migraña episódica y crónica, a diferencia de los gepantes que se usan en el tratamiento agudo. Es una alternativa a los triptanes, utilizados como miniprofilaxis consiguen resultados similares pero con un mejor perfil de seguridad (25). En un estudio en el que administro una vez al mes a una dosis de 70 o 140 mg por vía subcutánea en mujeres con migraña menstrual, se observó que había una reducción significativa en el número de días de migraña menstrual, uso de medicación, aumentando las probabilidades de lograr un 50% o más de reducción de los días de migraña mensuales con respecto al valor inicial. Ambas dosis de erenumab produjeron mejoras significativas en comparación con el placebo. En la actualidad existen numerosos estudios en marcha (36).

4.4.5 Tratamiento multidisciplinar

La migraña refractaria de tratamiento inicial en atención primaria es tratada generalmente en consultas de neurología y si es una migraña menstrual también puede ser remitida al ginecólogo para tratamiento hormonal. En un estudio en mujeres con migraña menstrual y migraña relacionada con la menstruación se investigó un abordaje multidisciplinar combinando las consultas de neurología y ginecología se comparó con el tratamiento realizado solo en consultas de neurología. El tratamiento multidisciplinar produjo una mayoría en la puntuación del impacto de la cefalea, redujo el número de días de cefalea a lo largo de un mes, así como el consumo de analgésicos por parte de las pacientes, dicha mejoría fue superior a las conseguidas utilizando solo la consulta de neurología (37).

4.5 Principales limitaciones

Este estudio presenta una serie de limitaciones por los criterios de inclusión al limitar la búsqueda a 5 años, además de haber seleccionado solo los artículos en inglés y español.

4.6 Futuras líneas de investigación

Son necesarios estudios que evalúen los fármacos actualmente disponibles para el tratamiento de la migraña en el manejo de la migraña menstrual, así como la elaboración de guías clínicas que faciliten su utilización.

5. CONCLUSIONES

1. La migraña menstrual pura y la migraña relacionada con la menstruación son tipos de migraña asociadas a los niveles de estrógenos, que pueden ser tratadas de forma aguda y mediante tratamiento preventivo (miniprofilaxis y profilaxis a largo plazo); no obstante la mayor parte de dichos tratamientos no han sido evaluados en este tipo de migraña.
2. Los grupos de fármacos que se utilizan en el tratamiento agudo son los AINE, los triptanes (agonista de los receptores 5-HT 1B/1D) y los antieméticos; si bien disponemos en la actualidad de otros grupos que actúan a diferentes niveles en vías implicadas en la patogenia de la migraña, como son los gepantes, que actúan bloqueando el receptor péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) y amilina 1 y ditanes, que actúan como agonistas selectivos de los receptores 5HT1F).
3. Las opciones de tratamiento que pueden utilizarse en la miniprofilaxis son los AINE, los triptanes, el magnesio y/o la estimulación del nervio vago.
4. En el tratamiento preventivo a largo plazo pueden utilizarse los fármacos empleados en otros tipos migrañas tales como los betabloqueantes, antiepilépticos, antidepresivos, betabloqueantes y los bloqueantes de canales del calcio.
5. En mujeres con migraña menstrual que no tienen aura puede utilizarse tratamiento hormonal con anticonceptivos hormonales ya sean combinados o de gestágenos solos, como tratamiento preventivo.
6. Los análogos de la hormona liberadora de gonadotropina pueden ser útiles en el manejo preventivo de la migraña menstrual, si bien poseen un perfil de efectos adversos desfavorable cuando se utilizan a largo plazo.
7. En la actualidad disponemos de nuevos tratamiento preventivos para la migraña como son los anticuerpos monoclonales humanizados dirigidos frente al péptido CGRP y los anticuerpos monoclonales totalmente humanos contra el receptor del CGRP.
8. Existen estudios sobre la utilización de acupuntura, fitoterapia y melatonina en el tratamiento preventivo de la migraña menstrual, si bien son necesarios más estudios para delimitar el papel de los mismos en este tipo de migrañas.

9. En el manejo de la migraña menstrual ha resultado beneficioso un abordaje multidisciplinar incluyendo neurólogos, ginecólogos y otros profesionales de la salud.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Olesen J. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1–211.
2. Ashina M. Migraine. *new engl J Med Rev*. 2020;383(19):1866–1876.
3. Broner S, Bobker S, Klebanoff L. Migraine in Women. *Semin Neurol*. 2017;37(6):601–610. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29270933/>
4. Todd C, Lagman-Bartolome A, Lay C. Women and Migraine: the Role of Hormones. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018;18(7):1–6.
5. Tanos V, Raad E, Berry K, Toney Z. Review of migraine incidence and management in obstetrics and gynaecology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019;240:248–55. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.07.021>
6. Cupini L, Corbelli I, Sarchelli P. Menstrual migraine: what it is and does it matter? *J Neurol*. 2020; Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09726-2>
7. Ansari T, Lagman-Bartolome A, Monsour D, Lay C. Management of Menstrual Migraine. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2020;20(10):1–6.
8. Faubion S, Batur P, Calhoun A. Migraine Throughout the Female Reproductive Life Cycle. *Mayo Clin Proc* 2018;93(5):639–645. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.11.027>
9. Parazzini F, Di Martino M, Pellegrino P. Magnesium in the gynaecological practice: A literature review. *Magnes Res*. 2017;30(1):1–7.
10. Hayon R, Carlson J, McMillen J, Schragger S. Menstrual migraines: Which options and when? *J Fam Pract*. 2016;65(10):686–697.
11. Silberstein S, Patel S. Menstrual migraine: An updated review on hormonal causes, prophylaxis and treatment. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15(14):2063–70.
12. Allais G, Chiarle G, Sinigaglia S, Airola G, Schiapparelli P, Bergandi F, et al. Treating migraine with contraceptives. *Neurol Sci*. 2017;38:85–89.
13. Calhoun AH. Understanding Menstrual Migraine. *Headache: J Head Face Pain*. 2018;58(4):626–630.

14. Kalidas K. "Migraines in women: fluctuating hormones play a role in migraines, making it important to consider hormonal milestones and factors when formulating a treatment plan." *Contemp Ob Gyn*. 2017;62(8):12–17.
15. Allais G, Chiarle G, Sinigaglia S, Benedetto C. Menstrual migraine: a review of current and developing pharmacotherapies for women. *Expert Opin Pharmacother* 2018;19(2):123–36. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/14656566.2017.1414182>
16. Lagman-Bartolome A, Lay C. Migraine in Women. *Neurol Clin*. 2019;37(4):835–845. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2019.07.002>
17. Bushman E, Varner M, Digre K. Headaches Through a Woman's Life Elisa. *Obstet Gynecol Surv*. 2017;73(3):161–173.
18. Goadsby PJ. Primary headache disorders. *Neurol Clin Pract*;2020; 9(3):233 – 240. Disponible en: <http://cp.neurology.org/content/9/3/233.abstract>
19. Pascual J, Vila C. Almotriptan: a review of 20 years' clinical experience. *Expert Rev Neurother*. 2019;19(8):759–768. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/14737175.2019.1591951>
20. Allais G, Benedetto C. Spotlight on frovatriptan: A review of its efficacy in the treatment of migraine. *Drug Des Devel Ther*. 2016;10:3225–3236.
21. Cady R, Farmer K. Managing migraine by patient profile: Role of frovatriptan. *Patient Prefer Adherence*. 2016;10:501–510.
22. Maasumi K, Tepper SJ, Kriegler JS. Menstrual Migraine and Treatment Options: Review. *Headache*. 2017;57(2):194–208.
23. Martelletti P, Guglielmetti M. Approaching the appropriate pharmacotherapy of menstrual migraine. *Expert Rev Neurother*. 2020;20(1):1–2. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/14737175.2020.1693265>
24. Lichten EM. Menstrual Migraine and Treatment Options: Review. *Headache*. 2018;58(1):145–146.
25. Santos-Lasaosa S, Belvís R, Cuadrado M, Díaz-Insa S, Gago-Veiga A, Guerrero-Peral A et al. CGRP en migraña: de la fisiopatología a la terapéutica. *Neurología*. 2019. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2019.03.013>

26. Grazzi L, Egeo G, Calhoun AH, McClure CK, Liebler E, Barbanti P. Non-invasive Vagus Nerve Stimulation (nVNS) as mini-prophylaxis for menstrual/menstrually related migraine: An open-label study. *J Headache Pain*. 2016;17(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s10194-016-0684-z>
27. Hesami O, Sistanizad M, Asadollahzade E, Johari MS, Beladi-Moghadam N, Mazhabdar-Ghashghai H. Comparing the Effects of Atorvastatin with Sodium Valproate (Divalproex) on Frequency and Intensity of Frequent Migraine Headaches: A Double-blind Randomized Controlled Study. *Clin Neuropharmacol*. 2018;41(3):949–7.
28. González Oria C, Jurado Cobo C, Viguera Romero J. GUÍA OFICIAL DE CEFALEAS 2019GRUPO DE ESTUDIO DE CEFALEAS DE LA SOCIEDAD ANDALUZA DE NEUROLOGÍA (SANCE). 2019. Disponible en: http://www.saneurologia.org/wp-content/uploads/2019/03/Guia_Cefaleas_san-2019.pdf
29. Warhurst S, Rofe CJ, Brew BJ, Bateson D, McGeechan K, Merki-Feld GS, et al. Effectiveness of the progestin-only pill for migraine treatment in women: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*. 2018;38(4):754–764.
30. Merki-Feld GS, Imthurn B, Dubey R, Sándor PS, Gantenbein AR. Improvement of migraine with change from combined hormonal contraceptives to progestin-only contraception with desogestrel: How strong is the effect of taking women off combined contraceptives? *J Obstet Gynaecol*. 2017;37(3):338–341. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/01443615.2016.1234438>
31. Calhoun AH. Hormonal Contraceptives and Migraine With Aura—Is There Still a Risk? *Headache*. 2017;57(2):184–193.
32. Yu X, Salmoni A. Comparison of the Prophylactic Effect Between Acupuncture and Acupressure on Menstrual Migraine: Results of a Pilot Study. *Journal of Acupuncture and Meridian Studies*. 2018; 11 (5): 303–314 Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jams.2018.04.003>
33. Yang M, Du T, Long H, Sun M, Liang F, Lao L. Acupuncture for menstrual migraine: A systematic review. *BMJ Support Palliat Care*. 2020;1–11.
34. Vilella S. The clinical management of menstrual migraine and headache by the

- herbal medicine practitioner. *Aust J Herb Med.* 2016;28(3):75–79.
35. Mohammadyahya E, Sarraf P, Javadian N, Shariat M, Bitarafan S, Tafakhori A. Melatonin as a Potential Prophylactic Therapy for Menstrual-Related Migraine Headache: A Randomized Clinical Trial. *Arch Neurosc.* 2020;7(4).
 36. Pavlovic JM, Paemeleire K, Göbel H, Bonner J, Rapoport A, Kagan R, et al. Efficacy and safety of erenumab in women with a history of menstrual migraine. *J Headache Pain.* 2020;21(1):1–9.
 37. Witteveen H, van den Berg P, Vermeulen G. Treatment of menstrual migraine; multidisciplinary or mono-disciplinary approach. *J Headache Pain.* 2017;18(1):0–4.