

Tratamiento de la migraña con eletriptán: una visión global tras años de desarrollo y experiencia clínica

A.L. Guerrero¹ y D. Ezpeleta²

Resumen

La migraña es una enfermedad prevalente que se caracteriza por interferir en la calidad de vida de quien la sufre. La introducción de los triptanes como tratamiento sintomático permitió entender mejor la fisiopatología de la migraña y proporcionó a los pacientes una herramienta segura y eficaz contra sus ataques de dolor. Eletriptán se incluye dentro de los triptanes de segunda generación y ha mostrado su seguridad incluso en situaciones especiales. Su eficacia se ha comprobado en un gran número de pacientes y ataques de migraña; consideramos aquí los resultados de los ensayos frente a placebo, los comparativos entre fármacos y los metaanálisis, así como los estudios de coste-efectividad. Yendo un poco más allá, se pretende evaluar nuevos parámetros de respuesta o preferencia probablemente más cercanos a la rutina de los pacientes migrañosos, como la respuesta a eletriptán en no respondedores a otros fármacos sintomáticos o durante la primera fase de intensidad leve del ataque de migraña. Por último, se revisa la eficacia de este fármaco en poblaciones especiales de migrañosos como los niños y adolescentes, la migraña menstrual y otros tipos de cefalea primaria.

Palabras clave: Migraña. Triptanes. Eletriptán. Tolerabilidad. Seguridad.

Abstract

Migraine is a prevalent disorder that interferes in quality of life of people who suffer it. Introduction of triptans as symptomatic acute migraine treatment led us to a better understanding of migraine physiopathology, and provided patients a highly favourable benefit-risk therapy. Eletriptan is a second-generation triptan with a high safety profile even in special situations. It has shown to be effective versus placebo in a great number of patients and migraine attacks. In order to reproduce common clinical situations, we also consider head to head comparative trials, meta-analysis, and cost-effectiveness studies, and analyze eletriptan efficacy in non-responders and switching studies, and its use when migraine is still mild. Finally, we evaluate its efficacy in adolescents, menstrual migraine and other types of primary headaches. (Kranion. 2011;8:68-74)

Corresponding autor: Ángel Luis Guerrero, gueneurol@gmail.com

Key words: Migraine. Triptans. Eletriptan. Tolerability. Safety.

INTRODUCCIÓN: LA MIGRAÑA Y SU IMPACTO

Es conocido y admitido que la aparición de los triptanes ha revolucionado nuestra manera, no sólo de manejar, sino también de entender la migraña. Migraña es algo más que un dolor de una duración entre 4-72 h, tal

como se recoge en la segunda edición de la Clasificación Internacional de las Cefaleas (CIC-II)¹. Sus síntomas acompañantes, pródromos y pósadromos, la convierten en un fenómeno complejo que ha de evaluarse cuidadosamente tanto en su naturaleza como en su respuesta al tratamiento. Se pretende no sólo eliminar el dolor, sino mejorar la calidad de vida de los pacientes².

¹Servicio de Neurología
Hospital Clínico Universitario de Valladolid
Valladolid

²Servicio de Neurología
Hospital General Universitario Gregorio Marañón
Madrid

Dirección para correspondencia:
Ángel Luis Guerrero
E-mail: gueneurol@gmail.com

Las cifras muestran claramente el problema de salud que la migraña supone. Su prevalencia supera el 10% (alrededor del 7% en varones y el 16% en mujeres). La frecuencia de ataques está entre 1,5-3/mes (> 2 ataques/semana en el 10% de los migrañosos). El 50% de los pacientes presentan una grave afectación funcional durante los ataques de migraña³⁻⁶ e incluso intercritica, como consecuencia, probablemente, de una lenta recuperación de los ataques, comorbilidad asociada, efectos adversos de los tratamientos sintomáticos e incluso la desmoralización resultante de vivir con el temor de un nuevo ataque^{7,8}. Todo ello da lugar a absentismo laboral y disminución de la productividad de los pacientes migrañosos, que ven afectadas su participación en actividades sociales o de ocio^{9,10}. Tales costes directos e indirectos son los que, en mayor medida, convierten a la migraña en un problema económico de primera magnitud en países desarrollados.

Por todo ello, la Organización Mundial de la Salud considera a la migraña como la decimonovena enfermedad mundial en discapacidad (la 12.^a en mujeres), y supone el 1,4% de todos los años vividos con discapacidad^{11,12}. La afectación funcional que los migrañosos experimentan es, como mínimo, comparable a la que presentan pacientes con otras enfermedades crónicas como artritis, diabetes, depresión, hipertensión, o cardiopatía isquémica^{7,13}.

La fisiopatología de la migraña es compleja, con puntos aún sujetos a discusión. Se considera que existe una alteración en la regulación de estructuras de tronco encéfalo que modulan los *inputs* sensitivos. El ataque de migraña es inducido por la liberación de neuropéptidos vasoactivos que dan lugar a una respuesta neurogénica inflamatoria, sensibilización periférica y dilatación vascular. Toda esa respuesta inflamatoria se extiende al núcleo caudal del trigémino y a centros nociceptivos superiores¹¹.

TRIPTANES: PAPEL Y FARMACOEPIDEMIOLOGÍA

A la hora de plantearse buscar un fármaco capaz de suprimir el ataque de migraña, sería interesante que fuera capaz de frenar toda la cascada fisiopatológica descrita. Cuando en la década de 1990 se fue clarificando el papel de la serotonina en el ataque de migraña, se desarrollaron los fármacos agonistas de los receptores 5-HT_{1B/1D} o triptanes. Desde el principio se estableció que eran eficaces en el tratamiento del ataque agudo y seguros en ausencia de enfermedad cardiovascular. Se sentó su indicación en el tratamiento del ataque de migraña con dolor de intensidad moderada-grave, así como en ausencia de respuesta a antiinflamatorios^{11,14,15}. Hoy en día se consideran la opción más potente para dar fin a un ataque de migraña. El objetivo es que el paciente, en al menos el 75% de sus episodios dolorosos e independientemente de su intensidad, haya vuelto a sus actividades habituales en no más de 4 h tras el inicio del ataque¹⁶⁻¹⁸. Se sabe, además, que los pacientes con discapacidad grave relacionada con la

migraña que tratan sus ataques con triptanes desde el inicio evolucionan mejor que aquellos en los que se utilizan otros tratamientos sintomáticos¹⁹.

Pese a todos estos avances, aún hay barreras que separan al paciente del mejor tratamiento posible. Muchos no consultan a sus médicos y, cuando lo hacen, pueden no recibir un diagnóstico específico o éste no es correcto. Finalmente, no siempre se prescriben triptanes o el tratamiento preventivo que puede ser necesario, y, de hacerse, la educación de los pacientes para manejarlos bien puede ser insuficiente²⁰⁻²². En consecuencia, muchos pacientes no reciben triptanes y con frecuencia empiezan a usarlos cuando hay una afectación funcional importante relacionada con la migraña^{23,24}.

Es interesante conocer cuáles son las características del migrañoso que utiliza triptanes y cuáles las causas por las que continúa o suspende esta medicación, ámbitos ambos de estudio de la farmacoepidemiología²⁵. No es posible predecir con seguridad qué paciente va a responder a triptanes, y la ausencia de respuesta a uno de ellos no implica falta de respuesta a otros. Además, y por razones variables, hay muchos pacientes que sólo utilizan triptán una vez^{26,27}. Pese a ello, más del 70% de los pacientes tratados con triptanes los utilizan de forma continuada como reflejo de su eficacia. Entre el 30% que los suspenden, sobre todo pacientes jóvenes y aquellos que sufren episodios de migraña de menor intensidad y frecuencia, la mayoría lo hacen por los efectos adversos²⁵. Finalmente, la edad hace aumentar la eficacia y la tolerabilidad de los triptanes²⁸.

ELETRIPTÁN: CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Eletriptán (Fig. 1) es un triptán de segunda generación con gran afinidad por los receptores 5-HT_{1B/1D} que, a dosis de 20, 40 y 80 mg, fue utilizado en su desarrollo previo a la aprobación en más de 11.000 pacientes y más de 74.000 ataques de migraña²⁹⁻³¹. Su afinidad por los receptores 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D} es, respectivamente, cuatro y seis veces la de sumatriptán, el primer triptán desarrollado y la referencia comparativa para los que le siguieron. De hecho, eletriptán es el más potente de los agonistas 5-HT_{1D}. También interacciona con mucha menor afinidad y un efecto clínico no conocido con los receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{1E} y 5-HT₇^{11,32-34}. Estudios básicos han demostrado que suprime la activación de las neuronas del sistema trigémino vascular inducida en el animal de experimentación con trinitrato de glicerilo³⁵.

Uno de sus efectos más notorios es la vasoconstricción, no selectiva pero sí mucho mayor en arteria meníngea que en coronarias. Además, modula la actividad de neuronas trigeminales centrales y periféricas, así como la transmisión central de señales de dolor. Es una molécula más lipofílica que otros triptanes, con una rápida absorción gastrointestinal y una biodisponibilidad en torno al 50%. Se une a proteínas en un 85%. Como sucede

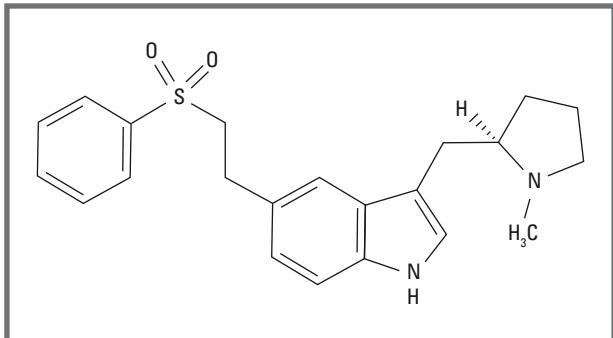


FIGURA 1. Estructura molecular de eletriptán.
(Fuente: Wikipedia, dominio público.)

con otras moléculas lipofílicas, la bomba de la glucoproteína P lo mantiene fuera de la barrera hematoencefálica¹¹.

Su farmacocinética es lineal. La concentración máxima en plasma se alcanza al cabo de 1-1,5 h de su ingesta oral en voluntarios sanos y en unas 2 h tras su administración en el paciente con un ataque de migraña. La vida media se mueve entre 4,5-7 h. En cuanto a su metabolismo, el 90% es hepático, en el citocromo P450. Tras desmetilarse genera un metabolito activo, el N-desmetileletriptán, de funcionalidad menor al ser su concentración plasmática un 10-20% la de eletriptán¹¹.

TOLERABILIDAD Y SEGURIDAD

Los triptanes, como familia, son fármacos seguros³⁶. Respecto a eletriptán, hay 42 estudios que han evaluado su seguridad. Los ensayos clínicos frente a placebo han mostrado como principales efectos adversos astenia, náuseas, mareo, sensación de opresión torácica y somnolencia. Los efectos no deseables de la formulación de 20 mg de eletriptán (ELE 20) son equiparables al placebo, y los de la formulación de 40 mg (ELE 40) un 2% superiores. Algo por encima se encuentran los correspondientes a la dosis de 80 mg (ELE 80), dosis máxima diaria^{11,29}. Como en el resto de triptanes, se aprecia un efecto techo en cuanto a la eficacia a partir de una determinada dosis, mientras que los efectos adversos aumentan linealmente con el aumento de la dosis. Así, la dosis óptima de los triptanes viene determinada principalmente por su tolerabilidad³⁷ y la mejor relación posible de ésta con su grado de eficacia.

Las interacciones de eletriptán son escasas. Por ejemplo, los efectos adversos no aumentan con el uso concomitante de anticonceptivos orales o inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, ni al utilizarse en pacientes con insuficiencia renal, hepatopatía o menores de 18 años²⁹. Debido a su metabolismo hepático, se recomienda evitar su uso junto a fármacos de potente acción inhibitoria sobre el CYP3A4. La lista se reduce a siete fármacos: ketoconazol, itraconazol, nefazodona, troleandomicina, claritromicina, ritonavir y nelfinavir²⁹.

La mayor limitación de eletriptán y el resto de los triptanes es la vasoconstricción arterial coronaria. Toda la familia está contraindicada en la cardiopatía isquémica y la hipertensión arterial no controlada¹¹. Aparte de esta limitación claramente definida, varios estudios han sido especialmente meticulosos a la hora de evaluar el efecto de estos fármacos en las arterias coronarias libres de enfermedad. Así, conocemos que la regulación del tono vasomotor de las arterias coronarias está controlada en menos del 25% por los receptores 5-HT_{1B}²⁹. Eletriptán fue administrado a sujetos que, sometidos a una coronariografía, tenían las coronarias normales, apreciándose cambios en el diámetro de estas arterias entre el 15-22%, lo que se considera dentro del rango fisiológico³⁸. En población sometida a coronariografía para angioplastia, tampoco se observó un cambio significativo en el diámetro coronario, si bien en estos pacientes no puede descartarse que cambios mínimos sean significativos clínicamente³⁹. Tras su administración puede aumentar la tensión arterial en torno a 10 mmHg y no da lugar a alteraciones en el intervalo QT²⁹.

Una situación especial en cuanto a la seguridad se plantea en el embarazo y la lactancia. La relación entre migraña y embarazo es compleja. Algunas migrañosas, sobre todo aquellas con migraña menstrual, pueden mejorar durante el embarazo⁴⁰. Los triptanes atraviesan la barrera placentaria⁴¹, por lo que deben ser desaconsejados durante el embarazo. En cualquier caso, datos recogidos en registros de embarazos, sobre todo con sumatriptán, indican que los triptanes son razonablemente seguros en términos de teratogenicidad cuando se administran durante el primer trimestre, si bien pueden dar lugar a un cierto aumento en los pesos pretérmino^{16,41-45}. Lo más llamativo del registro de sumatriptán es la presentación, en el 0,8% de los recién nacidos, de defectos en el septo ventricular, dato que en función de la prevalencia de este defecto no es muy significativo⁴¹.

Durante la lactancia los triptanes pasan a la leche materna, pero podrían utilizarse en ciertas circunstancias⁴⁴. Por ejemplo, un abordaje posible en ataques graves de migraña sería la utilización de sumatriptán subcutáneo, desechar la toma posterior y reiniciando la lactancia ya sin presencia del fármaco 12 h después de su administración^{16,46}.

Además de la seguridad, es interesante considerar la tolerabilidad a los fármacos y la aceptabilidad por parte del paciente. Esta última parece superior con ELE 40 que con ergóticos, sumatriptán, naratriptán y zolmitriptán²⁹.

EFICACIA: ENSAYOS CLÍNICOS Y METAANÁLISIS

Los ensayos clínicos frente a placebo establecen la eficacia de los fármacos, poniéndolos a disposición de médicos y pacientes. Sin embargo, y más cuando hay varias opciones terapéuticas, es deseable «personalizar» la atención médica buscando lo más adecuado para el paciente individual. Para ello, la experiencia poscomercialización

acumulada, así como los estudios comparativos en sus diferentes variantes, proporcionan una información de gran valor. Comparar fármacos tan similares como los triptanes, con sutiles diferencias en su farmacodinamia y, sobre todo, su farmacocinética, no resulta fácil⁴⁷. Es necesario elegir los mejores parámetros para medir la respuesta, y aún ahora hay debates a propósito de cuáles son. Así, al parámetro «clásico» de respuesta, la ausencia de dolor a las 2 h de la toma, podemos añadir otros como la rapidez de respuesta, el mantenimiento de la misma o la consistencia en ataques sucesivos⁴⁸. En cuanto al diseño de la comparación hay varias opciones. La ideal parece el estudio aleatorizado *head-to-head*. También es posible metaanalizar los ensayos frente a placebo disponibles, e incluso incluir en estos metaanálisis los estudios comparativos. Sin embargo, se ha argüido que el metaanálisis no es la mejor opción, salvo que no se disponga de estudios *head-to-head* o sean demasiado pequeños⁴⁹. Finalmente, cabe investigar la preferencia del paciente, aunque para ello es necesario elegir cuidadosamente la metodología a utilizar.

Los ensayos clínicos controlados con placebo demostraron la eficacia de eletriptán evaluando su respuesta a los 30 min, 1 y 2 h, así como la ausencia de dolor a las 2 y 24 h¹¹. Tras estos primeros datos, eletriptán se comparó frente al primer fármaco de la familia, sumatriptán. Varias comparaciones *head-to-head*⁴⁹⁻⁵¹ y un análisis posterior de las mismas⁵² demostraron la superioridad de eletriptán. Recientemente, se han analizado 19 ensayos, observándose que el beneficio de ELE 40 es superior al de la formulación de 100 mg de sumatriptán (SUMA 100) y que el beneficio conseguido con ELE 20 es superior al obtenido con 50 mg de sumatriptán (SUMA 50) y comparable al de SUMA 100. Estos resultados se repiten en múltiples rangos de tiempo por debajo de las 4 h tras la toma. En este estudio también se abordó el debate planteado entre la eficacia de sumatriptán comercializado no encapsulado frente a la de la forma encapsulada (se había propuesto que la absorción de ambas formas y, por lo tanto, su eficacia, podría ser diferente), pero no se apreciaron diferencias entre ambas⁵³.

Eletriptán también se ha comparado frente a naratriptán con superioridad de ELE 40 frente a la formulación de 2,5 mg de naratriptán (NARA 2,5), incluyendo, pese a lo que podría esperarse de la prolongada vida media de naratriptán, la respuesta mantenida a las 24 h. La frecuencia de efectos adversos, en general transitorios y de intensidad leve-moderada, fue mayor con ELE 40 que con NARA 2,5⁵⁴. En relación con zolmitriptán, ELE 80 fue superior a la formulación de 2,5 mg de zolmitriptán (ZOLMI 2,5) en la respuesta a las 2 h. No se encontraron diferencias significativas entre ELE 40 y ZOLMI 2,5, si bien ELE 40 fue más aceptado por los pacientes⁵⁵. En un estudio comparativo multiataque entre ELE 40, SUMA 100, ZOLMI 2,5, la formulación de 10 mg de rizatriptán (RIZA 10) y la de 12,5 mg de almotriptán (ALMO 12,5), rizatriptán y eletriptán mostraron mayor eficacia¹¹.

En cuanto a los metaanálisis, los dos considerados clásicos son el de Oldman, et al.⁵⁶ y, sobre todo, el de Ferrari, et al.^{57,58}. En ambos se sugiere de nuevo que rizatriptán y eletriptán pueden ser superiores a otros triptanes, si bien sólo a ciertas dosis, como RIZA 10 o ELE 80.

Pascual, et al. completaron años más tarde el panorama de los grandes metaanálisis evaluando la eficacia y tolerabilidad de los triptanes a los 30 min y 1 h. Tras revisar 38 estudios concluyeron que, en la respuesta a los 30 min, los únicos fármacos que tenían una respuesta significativa eran SUMA 50, RIZA 10 y SUMA 50 y SUMA 100 en comprimidos de rápida disolución. Sólo SUMA 100 en comprimidos de rápida disolución aportaba ventajas en el parámetro ausencia de dolor a los 30 min. Todos los fármacos resultaron superiores a placebo en cuanto al alivio del dolor a 1 h y el alivio o ausencia de dolor a las 2 h. En cuanto a las recurrencias, los triptanes que obtuvieron mejores resultados que placebo fueron ELE 40, SUMA 50 y SUMA 100. Los efectos adversos fueron mayores que con placebo en sumatriptán y zolmitriptán⁴⁷.

OTRAS FORMAS DE MEDIR LA EFICACIA DE ELETRIPTÁN

Los datos hasta aquí comentados, aunque en ocasiones de difícil interpretación, proporcionan evidencias que pueden ser recogidas en las correspondientes guías de práctica clínica. Pero, si se reflexiona, puede haber vacíos entre estas recomendaciones y las necesidades de neurólogos y pacientes en la práctica clínica habitual. Hay que preguntar al paciente y, si es posible, plantear esa pregunta no sólo con rigor, sino también con ingenio, y hacerlo en varios entornos asistenciales; lo que es válido en ensayos clínicos o centros monográficos de referencia puede no serlo, por ejemplo, en atención primaria⁵⁹.

Una aproximación especialmente interesante a la hora de analizar la eficacia de estos fármacos es medirla en no respondedores a otros fármacos. En estos estudios, conocidos como de *switching* (cambio), se ha comparado eletriptán con otros triptanes y otros fármacos sintomáticos¹¹. Un análisis multiataque realizado en EE.UU. con 160 pacientes cuyas crisis habían respondido mal a butalbital –el fármaco más prescrito en ese país contra la migraña– mostró un 71% de respuesta parcial a las 2 h con ELE 40, un 37% de ausencia de dolor a las 2 h, un 20% de recurrencia y un 3,7% de abandono por efectos adversos. Además, la respuesta fue bastante consistente: 88% de respuesta a una de tres crisis y 44% de respuesta a tres de tres crisis. La tasa de respuesta completa a las 2 h fue menor que en otros estudios, hecho que puede deberse a que el paciente que toma barbitúricos para su migraña es de especialmente difícil manejo⁶⁰. En pacientes sin respuesta satisfactoria a antiinflamatorios no esteroideos tratados luego con ELE 40 se obtuvieron resultados similares. La tasa de respuesta completa a las 2 h fue del 25%, de nuevo menor que en otros

estudios. Los pacientes manifestaron mayoritariamente su preferencia por eletriptán, principalmente por su rapidez de acción, mejoría funcional y alivio total de los síntomas asociados⁶¹.

Los estudios de *switching* también se han llevado a cabo entre triptanes, si bien aquí hay que considerar una serie de peculiaridades. Los estudios de consistencia señalan que tras tres fallos con un triptán es difícil que éste sea eficaz, aunque se recomienda agotar los tres intentos. Por otro lado, el fracaso de un triptán no predice el fracaso de los siguientes, aunque éstos puedan no ser tan teóricamente óptimos como el intentado en primer lugar. Cuando en un paciente fracasan tres triptanes orales, lo razonable es pasar a una formulación inyectable o nasal¹⁶. Por otro lado, es interesante analizar las causas de la ausencia de respuesta a triptanes. En el caso de eletriptán, un dolor de intensidad grave y la presencia de fotofobia/fonofobia o náuseas pueden predecir la falta de respuesta⁶². En cuanto a la recurrencia de la migraña tras una respuesta a triptanes, hecho que se produce en alrededor del 20% de los ataques⁶³, es mayor en mujeres, pacientes de más de 35 años y cefalea de intensidad grave al inicio⁶⁴. La eficacia de ELE 40 se ha comprobado en pacientes no satisfechos con rizatriptán⁶⁵, si bien la definición de no satisfacción, mezclando tanto eficacia como tolerancia, es criticable⁶⁶. Similar fue el abordaje de otro trabajo en el que ELE 40 y ELE 80 se mostraron eficaces y consistentes en pacientes no satisfechos con sumatriptán⁶⁷.

En los últimos años se ha insistido en la conveniencia de utilizar los triptanes de forma precoz en los ataques de migraña. Al igual que almotriptán⁶⁸ y otros triptanes, eletriptán ha demostrado una mayor eficacia si se administra precozmente, cuando el dolor aún es leve^{11,69}. Así, ELE 40 consiguió ausencia de dolor a las 2 h en el 68% de los ataques tratados precozmente, frente al 47% de los tratados tardíamente⁶⁹.

Al menos un 20% de los pacientes con migraña presentan en algún momento de su evolución auras. Como con otros triptanes, eletriptán ha mostrado ser seguro durante el aura, pero sin eficacia significativa frente a placebo⁷⁰.

Al evaluar la utilidad de los triptanes es interesante el enfoque de la relación coste-eficacia. En un estudio llevado a cabo en EE.UU., ELE 40 y ZOLMI 2,5 resultaron, de acuerdo con este parámetro, más favorables que el resto de los fármacos considerados^{11,71}. Al analizar posteriormente, según datos de un metaanálisis⁷², el coste de 100 episodios migrañosos con varias combinaciones triptán-dosis aplicando los datos de reembolso de programas de Medicaid, se comprobó que la relación coste-beneficio más favorable correspondía a ELE 40⁷³. En otro trabajo, utilizando datos de un ensayo clínico *head-to-head*, el coste por ataque tratado con éxito fue menor con eletriptán que con sumatriptán^{74,75}; ELE 40 supuso el 27% del coste de SUMA 50 y ELE 80 el 39% del de SUMA 100⁷⁴.

El estudio de la repercusión funcional de los ataques de migraña y su respuesta a los fármacos sintomáticos es de gran interés. Se ha demostrado que eletriptán mejora la afectación funcional debida a los ataques de migraña según cuatro escalas relacionadas con la productividad o la funcionalidad⁷.

También es preciso tener en cuenta la satisfacción de los pacientes. Se han hecho propuestas acerca de los mejores parámetros a considerar⁷⁶, pero pocas veces se han puesto a prueba en los ensayos clínicos. En atención primaria se ha observado que la satisfacción de los pacientes tratados con eletriptán es superior a la obtenida con otros tratamientos usados con anterioridad, siendo el grado, tiempo de obtención y duración del alivio del dolor los parámetros más importantes. Muchos de estos pacientes, posiblemente como reflejo de los hábitos terapéuticos en la población general y los entornos de atención primaria, utilizaban antiinflamatorios (31%) o analgésicos simples (61%)⁵⁹.

Finalmente, un estudio de preferencia realizado en pacientes migrañosos que con anterioridad habían utilizado sumatriptán subcutáneo con buena tolerabilidad mostró que la mayoría de los pacientes preferían ELE 80. Como objetivos secundarios del estudio se observó, como era de esperar, una respuesta más rápida con sumatriptán subcutáneo y una menor recurrencia con eletriptán⁷⁷.

POBLACIONES E INDICACIONES ESPECIALES

Durante la infancia y la adolescencia, los ataques de migraña son en general más breves que en la edad adulta. Pese a ello, la migraña en la adolescencia, con una prevalencia por encima del 10%, reduce la funcionalidad de los afectados: el 50% de los ataques se producen durante el horario escolar⁷⁸⁻⁸².

Una dificultad común en los ensayos clínicos en esta población es el elevado efecto placebo (muchas veces por encima del 50%). ELE 40 no fue superior a placebo en la ausencia de dolor a las 2 h y sí en la ausencia de dolor a las 24 h¹¹. La respuesta a las 2 h fue del 57%, tanto con placebo como con ELE 40, mientras que la recurrencia con ELE 40 fue del 25% y con placebo del 11%. De todos los posibles predictores de respuesta a eletriptán, el mayor fue el estado *tripitan-naïve* (nunca tratado con triptanes) de los pacientes, grupo en que, curiosamente, el efecto placebo sólo fue del 12%⁷⁸.

Otros triptanes, como naratriptán, tampoco han demostrado un beneficio significativo frente a placebo en este rango de edad. Mejores resultados obtuvieron zolmitriptán o sumatriptán intranasal, ambos aprobados por la EMEA^{83,84}. Un estudio con almotriptán evidenció beneficio pese a una respuesta del brazo placebo del 55%⁸⁵, lo que dio lugar a su aprobación por la *Food and Drug Administration* (FDA). También se ha observado eficacia con la formulación intranasal de zolmitriptán, así como con rizatriptán⁸⁶. En esta población hay que tener

presente que la modificación de factores predisponentes relacionados con el estilo de vida, como sobrepeso, tabaquismo y sedentarismo, puede ser de franca utilidad terapéutica^{83,87}.

Otra población singular es el paciente *tripitan-naïve*. Un análisis conjunto de 10 ensayos clínicos con ELE 20, 40 y 80, controlados con placebo y de similar diseño, comunicó que la eficacia de eletriptán frente a placebo en todas las variables analizadas (respuesta las 2 h, ausencia de dolor a las 2 h y respuesta mantenida a las 24 h) es comparable en los pacientes *naïve* y aquellos previamente tratados con triptanes. En la población *naïve* adulta, al contrario que en los adolescentes, la eficacia del placebo fue ligeramente superior en todas las variables analizadas. Esta diferencia puede deberse a las mayores expectativas del paciente *naïve* o a la detección del placebo por el experimentado⁸⁸.

Un tipo de migraña de especialmente difícil manejo es la menstrual, cuyos ataques suelen ser más prolongados, responden peor a la medicación sintomática y recurren con mayor frecuencia, causando mayor discapacidad y repercusión funcional^{89,90}. La respuesta al tratamiento preventivo es similar en los ataques perimenstruales que en los extramenstruales⁹¹. Sumatriptán, rizatriptán y el ácido mefenámico han mostrado eficacia en el tratamiento de los ataques de migraña menstrual. En cuanto a su tratamiento preventivo, los estrógenos transcutáneos, frovatriptán, rizatriptán y naratriptán han mostrado eficacia, no así los antiinflamatorios y sumatriptán⁹².

La administración de ELE 20 por vía oral cada 8 h, 2 días antes de la fecha prevista de la menstruación, durante 6 días, ha mostrado una disminución de la actividad de la cefalea del 46% comparando 3 meses sin tratamiento y 3 meses con esta pauta⁹². En los 3 meses de prevención con ELE 20, el 53% de las pacientes no presentó ninguna migraña menstrual, si bien un 9% tuvo cefalea en los 3 días siguientes a su retirada. El 60% estaban muy satisfechas con este régimen terapéutico y más del 80% consideraron altamente probable o seguro que iban a volver a utilizarlo⁹².

Para finalizar, una mención sobre el uso de los triptanes en otras cefaleas, como la cefalea en acumulaciones. En primera línea del tratamiento agudo se sitúan la inhalación de oxígeno y sumatriptán subcutáneo. Las formulaciones intranasales de zolmitriptán y sumatriptán disponen de estudios positivos, pero tienen menor eficacia⁹³. En relación con los tratamientos preventivos transicionales, NARA 2,5/12 h ha demostrado ser eficaz, no así SUMA 100/8 h. Un pequeño estudio abierto con ELE 40, administrado 2/día, ha comunicado una reducción del número de ataques que, en ocasiones, supera el 50%⁹⁴.

BIBLIOGRAFÍA

- Headache classification subcommittee of the international headache society. The International classification of headache disorders. 2nd ed. Cephalgia. 2004;24 Suppl 1:9-160.
- Quintela E, Castillo J, Muñoz P, Pascual J. Premonitory and resolution symptoms in migraine: a prospective study in 100 unselected patients. Cephalgia. 2006;26: 1051-60.
- Lipton RB, Scher AI, Kolodner K, Liberman J, Steiner TJ, Stewart WF. Migraine in the United States: epidemiology and patterns of health care use. Neurology. 2002; 58:885-94.
- Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, Diamond ML, Reed M. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. Headache. 2001;41:646-57.
- Fernández de las Peñas C, Hernández-Barrera V, Carrasco-Garrido P, et al. Population-based study of migraine in Spanish adults: relation to socio-demographic factors, lifestyle and co-morbidity with other conditions. J Headache Pain. 2010; 11(2):97-104.
- Matías-Guiu J, Porta-Etessam J, Mateos V, Díaz-Insa S, López-Gil A, Fernández C. One-year prevalence of migraine in Spain: a nationwide population-based survey. Cephalgia. 2011;31:463-70.
- Silberstein SD, Cady RK, Sheftell FD, Almas M, Parsons B, Albert KS. Efficacy of eletriptan in migraine-related functional impairment: functional and work productivity outcomes. Headache. 2007;47:673-82.
- Dahlof CG, Dimenex E. Migraine patients experience poorer subjective well-being of quality of life even between attacks. Cephalgia. 1995;15:31-6.
- Burton WN, Conti DJ, Chen CY, Schultz AB, Edington DW. The economic burden of lost productivity due to migraine headache: a specific worksite analysis. J Occup Environ Med. 2002;44:523-9.
- Lipton RB, Bigal ME, Kolodner K, Stewart WF, Liberman JN, Steiner TJ. The family impact of migraine: population-based studies in the USA and UK. Cephalgia. 2003;23:429-40.
- Sandrini G, Perrotta A, Tassorelli C, Nappi G. Eletriptan. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2009;5:1587-98.
- Leonardi M. Migraine and disability: WHO's work to measure functioning, disability and health and the Global Burden of Diseases Study. J Headache Pain. 2003;4 Suppl 1:12-7.
- Stewart AL, Greenfield S, Hays RD, et al. Functional status and well-being of patients with chronic conditions. Results from the Medical Outcomes Study. JAMA. 1989; 262:907-13.
- Tfelt-Hansen P. A review of evidence-based medicine and meta-analytic reviews in migraine. Cephalgia. 2006;26:1265-74.
- Silberstein SD. Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2000;55:754-62.
- Goadsby PJ, Sprenger T. Current practice and future directions in the prevention and acute management of migraine. Lancet Neurol. 2010;9:285-98.
- Taylor FR. Acute treatment of migraine headaches. Semin Neurol. 2010;30(2): 145-53.
- Loder E. Triptan therapy in migraine. N Engl J Med. 2010;363:63-70.
- Lipton RB, Stewart WF, Stone AM, Lainéz MJ, Sawyer JP; disability in strategies of Care Study Group. Stratified care vs. step care strategies for migraine: the disability in strategies of Care (DISC) Study: a randomized trial. JAMA. 2000;284: 2599-605.
- Lipton RB, Amatniek JC, Ferrari MD, Gross M. Migraine. Identifying and removing barriers to care. Neurology. 1994;44 (6 Suppl 4):63-8.
- Silberstein SD, Dodick D, Kesslick J. Removing barriers to appropriate migraine treatment: formulary limitations and triptan package size. Headache. 2005;45: 1250-4.
- Lipton RB, Kolodner K, Bigal ME, et al. Validity and reliability of the Migraine-Treatment Optimization Questionnaire. Cephalgia. 2009;29:751-9.
- Bigal M, Krymchantowski AV, Lipton RB. Barriers to satisfactory migraine outcomes. What have we learned, where do we stand? Headache. 2009;49:1028-41.
- Bigal ME, Buse DC, Chen YT, et al. Rates and predictors of starting a triptan: results from the American migraine prevalence and prevention study. Headache. 2010; 50(9):1440-8.
- Ferrari A, Spaccapelo L, Sternieri E. Pharmacoepidemiology of triptans in a headache centre. Cephalgia. 2010;30:847-54.
- Dahlof CG. Infrequent or non-response to oral sumatriptan does not predict response to other triptans: review of four trials. Cephalgia. 2006;26:98-106.
- Ifergane G, Wirguin I, Shvartzman P. Triptans: why once? Headache. 2006;46: 1261-3.
- Maas HJ, Danhof M, Della Pasqua OE. Analysis of the relationship between age and treatment response in migraine. Cephalgia. 2009;29:772-80.
- Mathew NT, Hettiarachchi J, Alderman J. Tolerability and safety of eletriptan in the treatment of migraine: a comprehensive review. Headache. 2003;43:962-74.
- Sheftell F, Ryan R, Pitman V. Efficacy, safety, and tolerability of oral eletriptan for treatment of acute migraine: a multicenter, double-blind, placebo-controlled study conducted in the United States. Headache. 2003;43:202-13.
- Stark R, Dahlof C, Haugie S, Hettiarachchi J; Eletriptan Steering Committee. Efficacy, safety and tolerability of oral eletriptan in the acute treatment of migraine: results of a phase III, multicentre, placebo-controlled study across three attacks. Cephalgia. 2002;22:23-32.
- Johnson DE, Rollema H, Schmidt AW, McHarg AD. Serotonergic effects and extracellular brain levels of eletriptan, zolmitriptan and sumatriptan in rat brain. Eur J Pharmacol. 2001;417:203-10.
- Gupta P, Butler P, Shepperson NB, McHarg A. The *in vivo* pharmacological profile of eletriptan (UK-116,044): a potent and novel 5-HT1B/1D receptor agonist. Eur J Pharmacol. 2000;398:73-81.
- Napier C, Stewart M, Melrose H, Hopkins B, McHarg A, Wallis R. Characterisation of the 5-HT receptor binding profile of eletriptan and kinetics of [³H]eletriptan binding at human 5-HT1B and 5-HT1D receptors. Eur J Pharmacol. 1999;368:259-68.

35. Lambert GA, Boers PM, Hoskin KL, Donaldson C, Zagami AS. Suppression by eletriptan of the activation of trigeminovascular sensory neurons by gliceril trinitrate. *Brain Research*. 2002;953:181-8.
36. Jamieson D. The safety of triptans in the treatment of patients with migraine. *Am J Med*. 2002;112:135-40.
37. Tfelt-Hansen P. Optimal balance of efficacy and tolerability of oral triptans and telcagepant: a review and clinical comment. *J Headache Pain*. 2011;12(3):275-80.
38. Goldstein J, Massey K, Kirby S, et al. Effect of high-dose intravenous eletriptan on coronary artery diameter. *Cephalgia*. 2004;24(7):515-21.
39. Newman CM, Starkey I, Buller N, et al. Effects of sumatriptan and eletriptan on disease epicardial coronary arteries. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005;61:733-42.
40. Pascual-Gómez J. Migránea y gestación: una relación compleja. *Rev Neurol (Barc)*. 2010;50:321-4.
41. Soldin OP, Dahlin J, O'Mara DM. Triptans in pregnancy. *Ther Drug Monit*. 2008;30:5-9.
42. Evans EW, Lorber KC. Use of 5-HT agonists in pregnancy. *Ann Pharmacother*. 2008;42:543-9.
43. Cunningham M, Ephross S, Churchill P. The safety of sumatriptan and naratriptan in pregnancy: what have we learned? *Headache*. 2009;49:1414-22.
44. Cassina M, Di Gianantonio E, Toldo I, Battistella PA, Clementi M. Migraine therapy during pregnancy and lactation. *Expert Opin Drug Saf*. 2010;9(6):937-48.
45. Goadsby PJ, Goldberg J, Silberstein SD. Migraine in pregnancy. *BMJ*. 2008;336:1502-4.
46. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics*. 2001;108:776-89.
47. Pascual J, Mateos V, Roig C, Sánchez-del-Río M, Jiménez D. Marketed oral triptans in the acute treatment of migraine: a systematic review of efficacy and tolerability. *Headache*. 2007;47:1152-68.
48. Lipton R, Stewart WF. Acute migraine therapy: do doctors understand what patients with migraine want from therapy? *Headache*. 1999;39 Suppl 2:20-6.
49. Mathew NT, Schoenen J, Winner P, Muirhead N, Sikes CR. Comparative efficacy of eletriptan 40 mg versus sumatriptan 100 mg. *Headache*. 2003;43:214-22.
50. Goadsby PJ, Ferrari MD, Olesen J, et al. Eletriptan in acute migraine: a double-blind, placebo-controlled comparison to sumatriptan. Eletriptan Steering Committee. *Neurology*. 2000;54:156-63.
51. Sandrini G, Farkkila M, Burgess G, Forster E, Haugie S. Eletriptan vs. sumatriptan: a double-blind, placebo-controlled, multiple migraine attack study. *Neurology*. 2002;59:1210-7.
52. Diener HC, Ryan R, Sun W, Hettiarachchi J. The 40 mg dose of eletriptan: comparative efficacy and tolerability versus sumatriptan 100 mg. *Eur J Neurol*. 2004;11:125-34.
53. Mandema JW, Cox E, Alderman J. Therapeutic benefit of eletriptan compared to sumatriptan for the acute relief of migraine pain. Results of a model-based meta-analysis that accounts for encapsulation. *Cephalgia*. 2005;25:715-25.
54. García-Ramos G, MacGregor EA, Hilliard B, Bordini CA, Leston J, Hettiarachchi J. Comparative efficacy of eletriptan vs. naratriptan in the acute treatment of migraine. *Cephalgia*. 2003;23:869-76.
55. Steiner TJ, Diener HC, MacGregor EA, Schoenen J, Muirhead N, Sikes CR. Comparative efficacy of eletriptan and zolmitriptan in the acute treatment of migraine. *Cephalgia*. 2003;23:942-52.
56. Oldman AD, Smith LA, McQuay HJ, Moore RA. Pharmacological treatments for acute migraine: quantitative systematic review. *Pain*. 2002;97:247-57.
57. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans (serotonin 5-HT (1B/1D) agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet*. 2001;358:1668-75.
58. Ferrari MD, Goadsby PJ, Roon KI, Lipton RB. Triptans (serotonin, 5-HT1B/1D agonists) in migraine: detailed results and methods of a meta-analysis of 53 trials. *Cephalgia*. 2002;22:633-58.
59. Nett RB, Tiseo PJ, Almas M, Sikes CR. Patient satisfaction with eletriptan in the acute treatment of migraine in primary care. *Int J Clin Pract*. 2007;61:1677-85.
60. Martin VT, Loder E, Taylor K, Almas M, Hillard B. Eletriptan treatment of migraine in patients switching from barbiturate-containing analgesics: results from a multiple-attack study. *Cephalgia*. 2005;25:726-34.
61. Chia YC, Lim SH, Wang SJ, Cheong YM, Denaro J, Hettiarachchi J. Efficacy of eletriptan in migraineurs with persistent poor response to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Headache*. 2003;43:984-90.
62. Diener HC, Dodick DW, Goadsby PJ, Lipton RB, Almas M, Parsons B. Identification of negative predictors of pain-free response to triptans: analysis of the eletriptan database. *Cephalgia*. 2008;28:35-40.
63. Sheftell F, Almas M, Weeks R, Mathew NT, Pitman V, Lipton RB. Quantifying the return of headache in triptan-treated migraineurs: an observational study. *Cephalgia*. 2010;30:838-46.
64. Dodick DW, Lipton RB, Goadsby PJ, et al. Predictors of migraine headache recurrence: a pooled analysis from the eletriptan database. *Headache*. 2008;48:184-93.
65. Goldstein J, Tiseo PT, Albert KS, Li Ch, Sikes CR. Eletriptan in migraine patients reporting unsatisfactory response to rizatriptan. *Headache*. 2006;46:1142-50.
66. Rodgers A, Hustad CM, Ramsey KE, Skobieranda F. Comment on eletriptan in migraine patients reporting unsatisfactory response to rizatriptan. *Headache*. 2007;47:452.
67. Farkkila M, Olesen J, Dahlof C, et al. Eletriptan for the treatment of migraine in patients with previous poor response or tolerance to oral sumatriptan. *Cephalgia*. 2003;23:463-71.
68. Goadsby PJ, Zanchin G, Geraud G, et al. Early vs. non-early intervention in acute migraine. "Act when Mild (AwM)". A double-blind placebo-controlled trial of almotriptan. *Cephalgia*. 2008;28:383-91.
69. Brandes JL, Kudrow D, Cady R, Tiseo PJ, Sun W, Sikes CR. Eletriptan in the early treatment of acute migraine: influence of pain intensity and time of dosing. *Cephalgia*. 2005;25:735-42.
70. 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.
71. Perfetto E, Subedi P, Healey P, Weis KA. Economic and patient-reported outcomes of oral triptans in the treatment of migraine. *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2005;5:553-66.
72. Perfetto EM, Weis KA, Mullins CD, Subedi P, Healey PJ. An economic evaluation of triptan products for migraine. *Value Health*. 2005;8:647-55.
73. Mullins CD, Subedi PR, Healey PJ, Sánchez RJ. Economic analysis of triptan therapy for acute migraine: a Medicaid perspective. *Pharmacotherapy*. 2007;27:1092-101.
74. Wells N, Hettiarachchi J, Drummond M, Carter D, Parpia T, Pang F. A cost-effectiveness analysis of eletriptan 40 and 80 mg versus sumatriptan 50 and 100 mg in the acute treatment of migraine. *Value Health*. 2003;6:438-47.
75. Pryse-Philips W. Comparison of oral eletriptan (40-80 mg) and oral sumatriptan (50-100 mg) for the treatment of acute migraine: a randomised, placebo-controlled trial in sumatriptan-naïve patients. *Cephalgia*. 1999;19:355.
76. Cutrer FM, Goadsby PJ, Ferrari MD, et al. Priorities for triptan treatment attributes and the implications for selecting an oral triptan for acute migraine: a study of US primary physicians (the TRIPSTAR Project). *Clin Ther*. 2004;26:1533-45.
77. Schoenen J, Pascual J, Rasmussen S, Sun W, Sikes C, Hettiarachchi J. Patient preference for eletriptan 80 mg versus sumatriptan 6 mg: results of a crossover study in patients who have recently used subcutaneous sumatriptan. *Eur J Neurol*. 2005;12:108-17.
78. Winner P, Linder SL, Lipton RB, Almas M, Parsons B, Pitman V. Eletriptan for the acute treatment of migraine in adolescents: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Headache*. 2007;47:511-8.
79. Bigal ME, Arruda MA. Migraine in the pediatric population. Evolving concepts. *Headache*. 2010;50(7):1130-43.
80. Alp R, Alp SI, Palancı Y, et al. Use of the International Classification of Headache Disorders. 2nd ed. Criteria in the diagnosis of primary headache in schoolchildren: epidemiology study from eastern Turkey. *Cephalgia*. 2010;30(7):868-77.
81. Özge A, Termine C, Antonaci F, Natriashvili S, Guidetti V, Wöber-Bingöl C. Overview of diagnosis and management of paediatric headache. Part I: Diagnosis. *J Headache Pain*. 2011;12(1):13-23.
82. Völlono C, Vigevano F, Tarantino S, Valeriani M. Triptans other than sumatriptan in child and adolescent migraine: literature review. *Expert Rev Neurother*. 2011;11:395-401.
83. Termine C, Özge A, Antonaci F, Natriashvili S, Guidetti V, Wöber-Bingöl C. Overview of diagnosis and management of paediatric headache. Part II: Therapeutic management. *J Headache Pain*. 2011;12(1):25-34.
84. Papetti L, Spalice A, Nicita F, et al. Migraine treatment in developmental age: guidelines update. *J Headache Pain*. 2010;11(3):267-6.
85. Linder SL, Mathew NT, Cady RK, Finlayson G, Ishkhanian G, Lewis DW. Efficacy and tolerability of almotriptan in adolescents: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache*. 2008;48:1326-36.
86. Hershey AD. Current approaches to the diagnosis and management of paediatric migraine. *Lancet Neurol*. 2010;9:190-204.
87. Roaberstad L, Dyb G, Hagen K, Stovner LJ, Holmen TL, Zwart JA. An unfavourable lifestyle and recurrent headaches among adolescents. The HUNT study. *Neurology*. 2010;75:712-7.
88. Martin VT, Valade D, Almas M, et al. Efficacy of eletriptan in triptan-naïve patients: results of a combined analysis. *Headache*. 2007;47:181-8.
89. MacGregor EA, Victor TW, Hu X, et al. Characteristics of menstrual vs. nonmenstrual migraine: a post hoc, within-woman analysis of the usual-care phase of a nonrandomized menstrual migraine clinical trial. *Headache*. 2010;50:528-38.
90. Granella F, Sances G, Allais G, et al. MIGR-003 Study Group. Characteristics of menstrual and nonmenstrual attacks in women with menstrually related migraine referred to headache centres. *Cephalgia*. 2004;24:707-16.
91. Allais G, Sánchez del Río M, Diener HC, et al. Perimenstrual migraines and their response to preventive therapy with topiramate. *Cephalgia*. 2011;31(2):152-60.
92. Marcus DA, Bernstein CD, Sullivan EA, Rudy TE. Perimenstrual eletriptan prevents menstrual migraine: an open-label study. *Headache*. 2010;50:551-62.
93. Ashkenazi A, Schwedt T. Cluster headache: acute and prophylactic therapy. *Headache*. 2011;51:272-86.
94. Zebenholzer K, Wöber C, Vigl M, Wessely P. Eletriptan for the short-term prophylaxis of cluster headache. *Headache*. 2004;44:361-4.