

Tratamiento de la migraña (I): manejo sintomático y prevención clásica

Noemí Morollón Sánchez-Mateos

Resumen

La migraña es una enfermedad común y una de las más discapacitantes en todo el mundo. Su tratamiento se basa en dos pilares fundamentales: tratamiento sintomático y tratamiento preventivo, incluyendo tanto medidas no farmacológicas (inciden en los factores desencadenantes y cronificadores de la enfermedad) como medidas farmacológicas. En función del tipo de migraña (episódica o crónica), las indicaciones de tratamiento preventivo varían.

Palabras clave: Migraña episódica. Migraña crónica. Tratamiento sintomático. Tratamiento preventivo.

Abstract

Migraine is a common disease and one of the most disabling in the world. Its treatment is based on two fundamental support: symptomatic treatment and preventive treatment, which includes both non-pharmacological measures (they affect triggers and chronifiers of the disease) and pharmacological ones. Depending on the type of migraine (episodic or chronic), the indications for preventive treatment vary.

Key words: Episodic migraine. Chronic migraine. Symptomatic treatment. Preventive treatment

INTRODUCCIÓN

La migraña se caracteriza por episodios recurrentes de cefalea de intensidad moderada o grave acompañada variablemente de síntomas neurológicos, gastrointestinales o autonómicos¹. Podemos clasificarla, en función de la frecuencia, en migraña episódica (menos de 8 días de migraña al mes) con aura o sin aura, y crónica (más de 15 días de cefalea al mes, de los que en al menos ocho de ellos el dolor tiene características migrañasas).

El aura consiste en síntomas neurológicos, usualmente visuales, sensitivos o de lenguaje, que suelen preceder a la cefalea y aparecen en un 15-25% de los pacientes².

Existe el riesgo de que los pacientes con migraña episódica (ME) progresen a migraña crónica (MC), lo que condiciona la refractariedad a las tera-

pias y una grave discapacidad. Cada año, aproximadamente un 2,5% de los pacientes experimenta dicha transformación³.

En Europa, el 15% de la población general padece migraña. El 18% de las mujeres y el 6% de los hombres están afectados. El 20-40% de los pacientes sufre más de un ataque al mes y la máxima prevalencia se sitúa en torno a los 25-55 años, la etapa más productiva de la vida. Además, la migraña es grave en más del 80% de los pacientes y moderada en el 20%. Los ataques duran de 4 horas a 3 días, y el 50% de los pacientes experimentan ataques de más de 24 horas de duración⁴. Estos datos han llevado a la Organización Mundial de la Salud a incluirla dentro de las siete enfermedades que causan más discapacidad en todo el mundo⁵.

TABLA 1. Indicación de los triptanes en función del tipo de crisis de migraña

Intensidad	Duración			Vómitos	Niños, adolescentes	Mala tolerabilidad a otros triptanes
		Corta	Larga			
Moderada	Zolmitriptán 2,5 mg/5 mg	Frovatriptán 2,5 mg Naratriptán 2,5 mg	Rizatriptán liofilizado 10 mg Zolmitriptán 5 mg liofilizado/nasal	Almotriptán 12,5 mg Sumatriptán 50 mg Sumatriptán 10 mg nasal	Almotriptán 12,5 mg Frovatriptán 2,5 mg Naratriptán 2,5 mg	
Grave	Rizatriptán 10 mg Sumatriptán 6 mg SC Sumatriptán 10 mg nasal	Eletriptán 20 mg/40 mg	Sumatriptán 6 mg SC Sumatriptán 20 mg nasal			

SC: subcutáneo.

La migraña es el motivo de consulta neurológica más frecuente⁶. En España, más de cuatro millones de pacientes sufren migraña⁷, y de ellos, más de tres millones son mujeres en edad fértil. Respecto al impacto económico, supone un mínimo de 1000 millones de euros al año^{8,9}.

A pesar de su alta prevalencia y de su gran impacto, la migraña es una patología insuficientemente reconocida y tratada, en parte porque no se dispone de biomarcadores para su diagnóstico. Por tanto, es fundamental diagnosticar y tratar de forma correcta a los pacientes.

El tratamiento de la migraña se basa en dos pilares fundamentales: tratamiento sintomático y tratamiento preventivo, incluyendo tanto medidas no farmacológicas (hacen hincapié en factores desencadenantes y cronificadores de la enfermedad) como medidas farmacológicas.

MANEJO SINTOMÁTICO

Ataques de migraña moderados

Los ataques de migraña moderados pueden tratarse inicialmente con un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) por vía oral, en combinación con metoclopramida o domperidona si hay náuseas o vómitos asociados (nivel de evidencia I, grado de recomendación A). Los AINE con eficacia demostrada y disponibles en nuestro medio son el ácido acetilsalicílico, el naproxeno sódico, el ibuprofeno, el diclofenaco (nivel de evidencia I, grado de recomendación A) y el dexketoprofeno (nivel de evidencia II, grado de recomendación B)¹⁰. Los frecuentes efectos adversos digestivos constituyen el factor limitante más importante para su uso. El consumo abusivo de AINE puede dar lugar a hemorragias y úlceras gástricas, y en pacientes de edad avanzada puede empeorar la hipertensión arterial, aumentar el riesgo vascular e inducir nefropatía.

Los pacientes con ataques moderados y falta de respuesta o intolerancia a los AINE deben ser

tratados con triptanes (nivel de evidencia II-III, grado de recomendación B-C)¹¹.

Ataques de migraña graves

Triptanes

Los triptanes (almotriptán, eletriptán, frovatriptán, naratriptán, rizatriptán, sumatriptán y zolmitriptán) son fármacos específicos para la migraña, bien tolerados y con eficacia demostrada en el tratamiento sintomático de los ataques de migraña (nivel de evidencia I, grado de recomendación A)¹². A diferencia de los ergóticos, son agonistas selectivos de los receptores 5-HT1B/1D/1F.

Los triptanes comercializados en nuestro país y sus indicaciones aparecen recogidos en la tabla 1. Disponemos de siete triptanes, con diferencias farmacocinéticas relevantes que determinan su elección en función del tipo de ataque:

- Si el paciente sufre náuseas o vómitos se recomiendan las presentaciones en forma de comprimidos que se disuelven en la boca o la vía nasal. Si el paciente no responde a estas opciones, es posible utilizar la formulación subcutánea de sumatriptán.
- Si hay recurrencia de la cefalea a pesar de tomar una segunda dosis de triptán, se puede considerar el uso de naratriptán o frovatriptán, que tienen una vida media más prolongada, o la combinación de un triptán y un AINE de acción prolongada, como el naproxeno¹³.

Los triptanes orales alivian el dolor en al menos el 60% de los pacientes¹⁴. Las principales recomendaciones sobre el tratamiento de los ataques agudos de migraña con triptanes son las siguientes:

- La administración de un triptán en una etapa de dolor leve es más eficaz que cuando el dolor es de intensidad moderada a grave.
- Los triptanes no solo son eficaces en la cefalea, sino también en los síntomas digestivos asociados, así como en la fonofobia y la fotofobia.

- Si la primera terapia de elección con un triptán resulta ineficaz a pesar de haberlo tomado al inicio del ataque (es decir, tan pronto como se inicia el dolor), se deben considerar el aumento de la dosis u otra vía de administración, o probar con otro triptán.
- Un paciente no respondedor a un triptán en el primer ataque puede ser respondedor en otro, por lo que se recomienda utilizarlo al menos en tres ataques, salvo en caso de mala tolerabilidad.
- Diferencias de eficiencia y tolerabilidad entre los triptanes aparte, la variabilidad interindividual en la práctica clínica es grande.
- Las evidencias procedentes de los ensayos clínicos indican que los pacientes con una pobre respuesta a un triptán pueden beneficiarse en sucesivos tratamientos con un triptán diferente¹⁵.

Los triptanes están contraíndicados en los pacientes con hipertensión arterial no controlada, enfermedad coronaria y cerebrovascular, o enfermedad vascular periférica, pero han demostrado ser seguros en pacientes sin enfermedad vascular. Los efectos adversos más frecuentes son náuseas y sensación de quemazón o presión a nivel craneal, cervical o torácico. Los efectos adversos cardiovasculares graves son raros, ya que ocurren en menos de un caso por millón de tratamientos¹⁶.

Aunque no está contraíndicado, hay que tener precaución cuando se asocian triptanes con betabloqueantes (incremento de las concentraciones de los triptanes) y con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (aumenta el riesgo de síndrome serotoninérgico). Se recomienda su vigilancia, sobre todo al inicio de la prescripción y tras aumentos de dosis. Es importante indicar al paciente que no se pueden tomar diferentes tipos de triptanes en las mismas 24 horas.

Ergóticos

La eficacia de los ergóticos es intermedia entre los AINE y los triptanes (nivel de evidencia II, grado de recomendación B). Comparten con los triptanes su acción agonista sobre los receptores 5-HT1B/D, pero son menos específicos al interactuar con otros muchos receptores (5-HT1A, 5-HT2, 5-HT5, 5-HT7, alfa-adrenérgicos, D2), lo que explica su variado perfil de efectos adversos: náuseas, vómitos, elevación de la presión arterial, cardiopatía isquémica e isquemia de miembros inferiores, incluso tras una sola dosis de estos fármacos.

Teniendo en cuenta la mayor eficacia y el mejor perfil de seguridad de los triptanes, es preferible su uso en pacientes con migraña de debut (nivel de evidencia III-IV, grado de recomendación C)¹⁷. Se

puede mantener el uso de ergóticos en los pacientes con buena respuesta a ellos y que no precisen tomarlos más de 4 días al mes¹⁸.

Nuevos fármacos

Se prevé que en poco tiempo dispongamos de nuevas alternativas para el tratamiento sintomático:

- Ubrogepante 50 o 100 mg¹⁹: gepante de nueva generación, antagonista del receptor del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) sin signos de deterioro de la función hepática.
- Lasmiditán 50 o 100 mg²⁰: ditán agonista selectivo de los receptores 5HT1F y con muy baja afinidad por los receptores 5HT1B, por lo que no produce vasoconstricción y, por tanto, no tiene efectos cardiovasculares.

TRATAMIENTO PREVENTIVO

Medidas no farmacológicas

Es fundamental inculcar a nuestros pacientes la importancia de cumplir las recomendaciones respecto a las medidas no farmacológicas orientadas a controlar los factores desencadenantes y cronificadores de la migraña: evitar la transgresión de horas de sueño, evitar el ayuno y el consumo excesivo de cafeína, realizar actividades encaminadas a gestionar el estrés, realizar ejercicio físico moderado de forma habitual y evitar el sobrepeso. Además, en los pacientes con trastornos del sueño o comorbilidad psiquiátrica es fundamental actuar sobre ello³, bien con ayuda de atención primaria o de psiquiatría.

Medidas farmacológicas

El objetivo de iniciar un tratamiento preventivo es mejorar la calidad de vida y reducir el impacto de la migraña en la funcionalidad de los pacientes. Por ello está indicado en los siguientes escenarios:

- Si la frecuencia es de al menos 3 días de migraña al mes.
- En caso de auras prolongadas o auras con hemiparesia, afasia o clínica de tronco (coma, diplopía, etc.).
- En caso de crisis epilépticas en el seno de un ataque de migraña.

Antes de iniciar cualquier tratamiento preventivo es importante establecer con el paciente objetivos realistas para no crear falsas expectativas³.

La indicación y la elección de un tratamiento preventivo deben individualizarse teniendo en cuenta las preferencias del paciente, la eficacia y los posibles efectos adversos del fármaco, así como la existencia de comorbilidad en el paciente.

Para poder valorar si el fármaco preventivo oral empleado tiene utilidad terapéutica hay que mantenerlo un mínimo de 4 a 6 semanas¹⁰. Se considera que un paciente es respondedor cuando se consigue reducir al menos el 50% de los días de migraña al mes respecto al mes basal.

En cuanto al tiempo de mantenimiento del tratamiento preventivo, en el caso de la ME se recomienda mantener durante 6 meses, con un mínimo de 3 meses (nivel de evidencia IV, grado de recomendación Grupo de Estudio de Cefaleas de la Sociedad Española de Neurología [GECSEN])¹¹. El periodo máximo de tratamiento es individual y depende de la gravedad de la migraña en cada paciente, del grado de eficacia alcanzado y de su tolerabilidad. En general, tras 6-12 meses de tratamiento se debe intentar la retirada del fármaco de forma lenta en el transcurso de 1 mes.

A continuación, se analizan las diferentes opciones terapéuticas en función de si se trata de ME (menos de 8 días de migraña al mes) o de MC (más de 15 días de cefalea al mes, de los que al menos en ocho es de características migrañosas), ya que el nivel de evidencia de los fármacos preventivos varía si estamos ante uno u otro escenario.

Migraña episódica

Los fármacos orales con eficacia demostrada en el tratamiento preventivo de la ME son los siguientes:

- Beta-bloqueantes: propranolol, metoprolol (nivel de evidencia I, grado de recomendación A)¹⁰, atenolol (II, B), nebivolol (III, C)²¹.
- Neuromoduladores: topiramato²², ácido valproico²³ (I, A), zonisamida²⁴ (III-IV), lamotrigina²⁵ (III-IV); este último podría tener un papel en la prevención del aura migrañosa.
- Antagonistas del calcio: flunarizina²⁶ (I, A).
- Antidepresivos: amitriptilina²⁷ (I, A), venlafaxina²⁸ (II, B).
- Antihipertensivos: candesartán, lisinopril²⁹ (II, B).

Las dosis, los posibles efectos adversos y las indicaciones se pueden consultar en la tabla 2.

Si no hay respuesta al tratamiento oral tenemos la opción de tratar con los nuevos anticuerpos monoclonales contra el CGRP (I, A) (véase el artículo *Tratamiento de la migraña (II): CGRP y prevención específica*, en este mismo número de la revista).

Otras opciones, aunque con un menor grado de evidencia en la ME, son:

- Bloqueo del nervio occipital mayor (III, C).
- Onabotulinumtoxina tipo A (onabotA) aplicando el protocolo PREEMPT (IV, grado de recomendación GECSEN)¹¹.

- Dispositivos de neuromodulación. La neuromodulación del nervio supraorbitario tiene un nivel de evidencia II y un grado de recomendación B. La estimulación magnética transcraneal de pulso simple alcanza un nivel de evidencia III y un grado de recomendación B. La eficacia de la estimulación del nervio vago presenta un nivel de evidencia II y un grado de recomendación B³⁰. Los ensayos clínicos con estos dispositivos no han seguido fielmente las recomendaciones de la International Headache Society, por lo que estas recomendaciones deben ser tomadas con cautela.
- Así mismo, un miembro de la nueva generación de gepantes, el Atogepante, ha demostrado ser eficaz como tratamiento preventivo en la ME³¹ y está en fase de ensayos clínicos.

Migraña crónica

En el caso de la MC, las únicas terapias que gozan de un nivel de evidencia IA son el topiramato, la toxina botulínica, el bloqueo del nervio occipital mayor y los anticuerpos monoclonales contra el CGRP (véase el artículo *Tratamiento de la migraña (II): CGRP y prevención específica*, en este mismo número de la revista).

TOPIRAMATO

Dos ensayos clínicos^{32,33} respaldan su eficacia frente al placebo con dosis entre 50 y 200 mg/día. La dosis estándar que se recomienda a raíz de estos ensayos es de 100 mg/día, aunque pautas más bajas como 50 mg/día pueden ser también eficaces.

TOXINA BOTULÍNICA

En ensayos clínicos controlados, el uso de onabotA ha demostrado su eficacia en la MC en comparación con placebo³⁴.

La forma de administración consiste en una inyección de 155 U de onabotA en 31 puntos repartidos en áreas frontales, temporales, occipitales y cervicales, y en los trapecios, siguiendo los terminales nerviosos encargados de la conducción dolorosa, según lo establecido en el protocolo del ensayo PREEMPT³⁵. Si la respuesta es insuficiente, se aumenta la dosis a 195 U, añadiendo la inyección en puntos aplicando una estrategia *follow the pain*.

La reconstitución del producto se realiza con 1 ml de solución salina si el vial es de 50 U, con 2 ml si el vial es de 100 U y con 4 ml si el vial es de 200 U. El objetivo es que en cada 0,1 ml de solución salina haya 5 U de onabotA, cantidad que se inyecta en cada punto.

TABLA 2. Tratamientos preventivos disponibles para la migraña, con dosis, grado de recomendación, indicación y posibles efectos adversos

Fármaco	Grado de recomendación		Efectos adversos	Indicación según paciente
	ME	MC		
Propranolol 40-160 mg al día Metoprolol 50-200 mg al día	I	IV	– Reagudización del asma – Hipotensión – Impotencia (salvo nebivolol) – Insuficiencia cardiaca/venosa – Depresión – Síndrome de Raynaud	ME + HTA/temblor
Atenolol 50-200 mg al día	II	–		
Nebivolol 2,5-10 mg al día	III	–		
Topiramato 50-200 mg al día	I	I	– Parestesias – Litiasis renal – Alteración del rendimiento cognitivo – Pérdida de peso – Glaucoma – Interacción con anticonceptivos orales	ME o MC + Sobrepeso o epilepsia
Amitriptilina 10-75 mg al día	I	–	– Glaucoma – Aumento de peso – Somnolencia	ME + insomnio o depresión
Flunarizina 2,5-10 mg al día	I	IV	– Aumento de peso – Somnolencia – Depresión	
Ácido valproico 300-1500 mg al día	I	III	– Teratogenicidad – Aumento de peso – Temblor – Caída de pelo	ME/MC + epilepsia o trastorno bipolar
Candesartán 8-32 mg al día	II	–	– Hipotensión – Teratogenicidad	ME + HTA
Lisinopril 5-20 mg al día	II	–	– Hipotensión – Teratogenicidad	ME + HTA
Zonisamida 50-200 mg al día	III	IV	– Litiasis renal – Mareo	ME/MC + epilepsia
Venlafaxina 37,5-75 mg al día	II	–	– Somnolencia – Náuseas	ME + insomnio o depresión
Toxina botulínica 155-195 U/3 meses	IV	I	– Rigididad/debilidad cervical – Ptosis palpebral	
Bloqueo del nervio occipital mayor Bupivacaína/lidocaína 2,5 ml	III	I	– Dolor/infección en el punto de inyección	
Fremanezumab 225 mg al mes o 625 mg cada 3 meses (SC)	I	I	– Dolor en el punto de inyección	
Galcanezumab Dosis de carga 240 mg, 120 mg al mes (SC)	I	I	– Dolor en el punto de inyección – Estreñimiento	
Eptinezumab* 100-300 (IV)	I	I	– Fatiga – Mareo	
Erenumab 70 o 140 mg/28 días (SC)	I	I	– Dolor en el punto de inyección – Estreñimiento	

HTA: hipertensión arterial; IV: intravenoso; MC: migraña crónica; ME: migraña episódica; SC: subcutáneo.

* En el momento de la redacción de este artículo, el eptinezumab aún no está comercializado en España.

Los efectos secundarios descritos en los ensayos PREEMPT fueron dolor cervical en el 6,7% de los casos, debilidad muscular en el 5,3% y ptosis palpebral en el 3,2%, frente al 2,2%, el 0,3% y el 0,3%, respectivamente, en los pacientes que recibieron placebo.

BLOQUEO DEL NERVIO OCCIPITAL MAYOR

Hasta ahora, la utilidad de esta técnica en la MC se ha evaluado en tres estudios controlados con placebo, usando en todos ellos bupivacaína. En dos de estos estudios se realizaron bloqueos semanales durante 4 semanas consecutivas y se observó mejoría durante al menos 1 mes^{36,37}, mientras que en el tercero se obtuvo, con un solo bloqueo, mejoría durante 1 semana (nivel de evidencia I, grado de recomendación A)¹¹.

RECOMENDACIONES

Actualmente, en el manejo de la MC se recomienda comenzar con topiramato, llegando a dosis de 100 mg/24 h. Si no hay respuesta o la tolerabilidad es mala, puede probarse con otro fármaco oral (propranolol, candesartán, flunarizina) a dosis óptimas y durante 4-6 semanas como mínimo. Si tampoco hay respuesta, se iniciaría tratamiento con onabotA. Para evaluar si un paciente es respondedor a dicho tratamiento es necesario realizar como mínimo dos infiltraciones (una al menos con 195 U) y valorar de manera individualizada la necesidad de llevar a cabo una tercera infiltración. Si el paciente no respondiera, entonces sería candidato a iniciar terapia con un anticuerpo monoclonal contra el CGRP¹¹. Debe tenerse en cuenta que, a día de hoy, la financiación de onabotA para la MC por parte del Sistema Nacional de Salud exige el fallo a dos fármacos preventivos orales previo al inicio del tratamiento con toxina botulínica.

BIBLIOGRAFÍA

- Goadsby PT, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine-current understanding and treatment. *New Engl J Med.* 2002;346:257-70.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders. 3rd ed. Cephalgia. 2018;38:1-211.
- Bigal ME, Lipton RB. Concepts and mechanisms of migraine chronification. *Headache.* 2008;48:7-15.
- Stewart WF, Lipton RB, Celentano DD, Reed ML. Prevalence of migraine headache in the United States. Relation to age, income, race, and other sociodemographic factors. *JAMA.* 1992;267:64-9.
- GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 2020;396:1204-22.
- Guerrero AL, Rojo E, Herrero S, Neri MJ, Bautista L, Peñas ML, et al. Characteristics of the first 1000 headaches in an outpatient headache clinic registry. *Headache.* 2011;51:226-31.
- Laínez JM, Vioque J, Hernández-Aguado I, Titus F. Prevalence of migraine in Spain. En: Olesen J, editor. Headache classification and epidemiology. New York: Raven Press Ltd.; 1994. p. 221-5.
- ACEMIG. Impacto y situación de la migraña en España: Atlas 2018. Disponible en: www.dolordencabeza.net
- Laínez JM, Monzón MJ; the Spanish Occupational Migraine Study Group. The socio-economic impact of migraine in Spain. En: Olesen J, Steiner TJ, Lipton RB, editores. Reducing the burden of headache. Oxford: Oxford; 2003. p. 255-9.
- Tfelt-Hansen P, Rolan P. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the acute treatment of migraines. En: Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan NM, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, editores. The headaches. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 449-58.
- Pozo P, Santos-Lasaosa S. Manual de práctica clínica de cefaleas. Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2020. Madrid: Luzán; 2020.
- Marmura MJ, Silberstein SD, Schwedt TJ. The acute treatment of migraine in adults: the American Headache Society evidence assessment of migraine pharmacotherapies. *Headache.* 2015;55:3-20.
- Smith TR, Sunshine A, Stark SR, Littlefield de, Spruill SE, Alexander WJ. Sumatriptan and naproxen sodium for the acute treatment of migraine. *Headache.* 2005;45:983-91.
- Ferrari MD, Goadsby PG, Roon Kl, 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.
- Dodick DW. Triptan nonresponder studies: implications for clinical practice. *Headache.* 2005;45:156-62.
- Dodick D, Lipton RB, Martin V, Papademetriou V, Rosamond W, MaassenVanDenBrink A, et al.; Triptan Cardiovascular Safety Expert Panel. Consensus statement: cardiovascular safety profile of triptans (5-HT agonists) in the acute treatment of migraine. *Headache.* 2004;44:414-25.
- Tfelt-Hansen P, Saxena PR, Dahlöf C, Henry P, Diener H, Schoenen J, et al. Ergotamine in the acute treatment of migraine: a review and European consensus. *Brain.* 2000;123:9-18.
- González-Oría C, Belvís R, Cuadrado ML, Díaz-Insa S, Guerrero-Peral AL, Huerta M, et al. Document of revision and updating of medication overuse headache (MOH). *Neurología.* 2020 Sep 8;S0213-4853(20)30221-8. doi: 10.1016/j.nrl.2020.04.029. Online ahead of print.
- Dodick DW, Lipton RB, Ailani J, Lu K, Finnegan M, Trugman JM, et al. Ubrogepant for the treatment of migraine. *N Engl J Med.* 2019;381:2230-41.
- Goadsby PJ, Wietscha LA, Dennehy EB, Kuca B, Case MG, Aurora SK, et al. Phase 3 randomized, placebo-controlled, double-blind study of lasmiditan for acute treatment of migraine. *Brain.* 2019;142:1894-904.
- Schellenberg R, Lichtenthal A, Wöhling H, Graf C, Brixius K. Nebivolol and metoprolol for treatment migraine: an advance on betablocker treatment? *Headache.* 2008;48:118-25.
- Brandes J, Saper JR, Diamond M, Couch JR, Lewis DW, Schmitt J, et al.; MIGR-002 Study Group. Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;291:965-73.
- Freitag FG, Collins SD, Carlson HA, Saper J, Silberstein S, Mathew N, et al; Depakote ER Migraine Study Group. A randomized trial of divalproex sodium extended-release tablets in migraine prophylaxis. *Neurology.* 2002;58:1652-9.
- Pascual-Gómez J, Gracia-Naya M, Leira R, Mateos V, Alvaro-González LC, Hernando I, et al. Zonisamida en el tratamiento preventivo de la migraña refractaria. *Rev Neurol.* 2010;50:129-32.
- Pascual J, Caminero AB, Mateos V, Roig C, Leira R, García-Moncó C, et al. Preventing disturbing migraine aura with lamotrigine: an open study. *Headache.* 2004;44:1024-8.
- Leone M, Grazzi L, La Mantia L, Bussone G. Flunarizine in migraine: a mini-review. *Headache.* 1991;31:388-91.
- Couch JR, Amitriptiline Versus Placebo Study Group. Amitriptiline in the prophylactic treatment of migraine and chronic daily headache. *Headache.* 2011;51:33-5.
- Ozylakin SN, Talu GK, Kizitan E, Yucel B, Ertas M, Disci R. The efficacy and safety of venlafaxine in the prophylaxis of migraine. *Headache.* 2005;45:144-52.
- Gales BJ, Bailey EK, Reed AN, Gales MA. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers for the prevention of migraines. *Ann Pharmacother.* 2010;44:360-6.
- Belvís R, Irimia P, Seijo-Fernández F, Paz J, García-March G, Santos-Lasaosa S, et al. Neuromodulation in headache and craniofacial neuralgia: guidelines from the Spanish Society of Neurology and the Spanish Society of Neurosurgery. *Neurología.* 2021;36:61-79.
- Goadsby PJ, Dodick DW, Ailani J, Trugman JM, Finnegan M, Lu K, et al. Safety, tolerability, and efficacy of orally administered atogepant for the prevention of episodic migraine in adults: a double-blind, randomised phase 2b/3 trial. *Lancet Neurol.* 2020;19:727-37.
- Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW, Freitag FG, Ramadan N, Mathew N, et al.; Topiramate Chronic Migraine Study Group. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache.* 2007;47:170-80.
- Diener H, Bussone G, Van Oene JC, Lahaye M, Schwalen S, Goadsby PJ. TOPMAT-MIG-201 (TOP-CHROME) Study Group. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalgia.* 2007;27:814-23.
- Dodick DW, Turkel CC, De Grysse RE, Aurora SK, Silberstein SD, Lipton RB, et al.; PREEMPT Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache.* 2010;50:921-6.
- Blumenfeld A, Silberstein SD, Dodick DW, Aurora SK, Turkel CC, Binder WJ. Method of injection of onabotulinumtoxinA for chronic migraine: a safe, well-tolerated, and effective treatment paradigm based on the PREEMPT clinical program. *Headache.* 2010;50:1406-18.
- Inan LE, Inan N, Karadas O, Güll HL, Erdemoglu AK, Türköl Y, et al. Greater occipital nerve blockade for the treatment of chronic migraine: a randomized, multicenter, double-blind, and placebo-controlled study. *Acta Neurol Scand.* 2015;132:270-7.
- Güll HL, Ozan AO, Karadas O, Koc G, Inan LE. The efficacy of greater occipital nerve blockade in chronic migraine: a placebo-controlled study. *Acta Neurol Scand.* 2017;136:138-44.