

CEFALEAS MIGRAÑOSAS: ¿QUÉ HAY DE NUEVO EN RELACIÓN CON LOS TRATAMIENTOS?

MARÍA CELESTE BUOMPADRE

Servicio de Neurología Infantil, Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P Garrahan, Buenos Aires, Argentina

Dirección postal: María Celeste Buompadre, Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Combate de los Pozos 1881, 1245 Buenos Aires, Argentina

E-mail: mariabuompadre@gmail.com

Resumen

La migraña representa la cefalea aguda y recurrente más frecuente en pediatría. Su abordaje terapéutico está basado en intervenciones agudas y preventivas. El objetivo de este artículo es revisar la evidencia actual sobre ambos enfoques en el tratamiento de la migraña, con énfasis en las nuevas opciones terapéuticas aprobadas para adultos, que se encuentran en evaluación para su uso en niños y adolescentes. Se describen tanto estrategias farmacológicas como no farmacológicas, incluyendo toxina onabotulinumtoxinaA, dispositivos de neuromodulación, gepants, anticuerpos monoclonales y agonistas del receptor 5-hidroxitriptamina. Hasta el momento, el topiramato y el propranolol han demostrado beneficios modestos frente al placebo. La evidencia respecto al uso potencial de nuevas terapias en la población pediátrica es creciente, aunque aún limitada y en desarrollo.

Palabras clave: migraña en pediatría, tratamientos farmacológicos, tratamientos no farmacológicos, neuromodulación

Abstract

Migraine headaches: What is new in treatment?

Migraine is the most common acute and recurrent headache disorder in the pediatric population. Its management is typically divided into acute and preventive interventions. This article aims to review the current evidence for both therapeutic approaches in migraine, with a focus on emerging treatment options approved

for adult use, and currently under investigation in children and adolescents. Both pharmacological and non-pharmacological strategies under study are discussed, including onabotulinumtoxinA, neuromodulation devices, gepants, monoclonal antibodies, and 5-hydroxytryptamine receptor agonists. To date, topiramate and propranolol have shown modest benefits compared to placebo. Although the evidence supporting the use of novel therapies in pediatric migraine is expanding, it remains limited and under development.

Key words: pediatric migraine, pharmacologic treatment, non-pharmacologic treatment, neuromodulatory devices

La migraña es la más común de las cefaleas agudas y recurrentes en pediatría. La prevalencia de la migraña episódica es del 2 al 5% en preescolares, 10% en escolares y 20 al 30% en mujeres adolescentes. Puede ser causa de discapacidad significativa afectando todas las esferas de la vida del niño y adolescente (social, extracurricular y académica)¹.

Los tratamientos para la migraña se dividen en intervenciones agudas y preventivas. Las agudas (al momento del ataque migrañoso), tienen como objetivo aliviar el dolor y los síntomas asociados. Las preventivas se utilizan para reducir la frecuencia, gravedad y discapacidad de los ataques de migraña a lo largo del tiempo.

El objetivo fue revisar la evidencia para el tratamiento agudo y preventivo de la migraña en

pediatría, haciendo hincapié en las nuevas opciones terapéuticas aprobadas para el adulto, pero en estudio en esta población.

Tratamiento agudo ambulatorio

La Sociedad Americana de Cefaleas (AHS por su acrónimo en inglés) en conjunto con la Academia Americana de Neurología, desarrollaron guías para el tratamiento agudo de la migraña en pediatría. El objetivo es proporcionar alivio rápido y efectivo del dolor con los mínimos efectos adversos. Además, si los síntomas asociados son graves, también deberían tratarse². Debe recalarse a los familiares que el tratamiento del ataque debe iniciarse tempranamente. La mayoría de los niños responden a medicaciones como el paracetamol, ibuprofeno y naproxeno.

Se ha demostrado que los triptanos tienen gran acción sobre el dolor y menos efecto sobre las náuseas y vómitos. En este caso, deberían emplearse antieméticos como coadyuvantes. Rizatriptan está aprobado por el FDA a partir de los 6 años. Almotriptan, sumatriptan/naproxeno y zolmitriptan aerosol nasal se aprobaron por el FDA a partir de los 12 años. Debe considerarse que la falta de respuesta a un triptano o la aparición de efectos adversos no inhabilita el uso de otro triptano. Asimismo, en algunos pacientes pueden requerirse dos dosis de un triptano^{2,3}. Cuando se selecciona un triptano, se tienen en cuenta: síntomas asociados, tiempo al pico de dolor, intensidad y discapacidad. Por ejemplo, para pacientes que alcanzan rápidamente el pico de dolor, no se recomienda la vía oral, al igual que aquellos con síntomas de náuseas y vómitos frecuentes³. Algunos estudios han demostrado que la terapia combinada de naproxeno/sumatriptan es más efectiva en algunos pacientes³. Si bien, la seguridad de los triptanos está demostrada, no deberían indicarse en pacientes con historia de accidente cerebrovascular isquémico o alteraciones de la conducción cardiaca^{2,3}.

Un agonista del receptor de 5-hidroxitriptamina 1F (5-HT_{1F}), lasmiditan, está en estudio para su uso en pediatría. Desde el 2019, la FDA aprobó esta molécula en adultos. Como el objetivo de los ditanes es los receptores 5HT 1F, de localización principalmente central, los efectos adversos son somnolencia y mareos. Un estudio clase IV, fase 1, en pacientes pediátricos, reportó

que la dosificación por peso no se relacionó con problemas de seguridad y tolerabilidad⁴.

Tratamiento preventivo clásico

Es importante considerar qué sucede en niños y adolescentes con migraña, en cuanto a los tratamientos farmacológicos preventivos cuando se los comparó con placebo.

Fármacos anticrisis

Topiramato

Por el momento, es la única medicación aprobada como preventivo de la migraña por la FDA en pacientes de 12 a 17 años. Cuando se comparó topiramato versus placebo, se demostró una disminución en la frecuencia de los episodios (días) pero no existió diferencia cuando se evaluó la discapacidad relacionada con la migraña^{3,5}.

Divalproato de sodio de liberación prolongada

No existe evidencia suficiente para determinar si los niños con migraña que reciben divalproato de sodio (250, 500 o 1000 mg/d) tienen más o menos efecto en la reducción de la frecuencia de eventos (o al menos un 50%) cuando se los comparó con placebo^{3,5}.

Fármacos antidepresivos

Amitriptilina

No existe evidencia suficiente cuando se comparó amitriptilina versus placebo en pacientes pediátricos en la reducción de los ataques migrañosos o en la discapacidad asociada^{3,5}.

Betabloqueantes

Propranolol

Los pacientes que reciben propranolol tienen mayores probabilidades de reducir al menos 50% de los ataques cuando se los comparó con placebo³.

Bloqueantes de los canales de calcio

Flunarizina

La evidencia es insuficiente para determinar si los pacientes que reciben flunarizina tienen reducción en la frecuencia de los ataques comparados con placebo³.

Cinarizina

Los pacientes en tratamiento con cinarizina tienen mayores probabilidades de reducción de

la frecuencia y la intensidad de los episodios comparados con placebo⁶.

Nimodipina

No existe evidencia suficiente para determinar si los niños con migraña en tratamiento con nimodipina tienen reducción del número de episodios en comparación con placebo³.

Neurotoxinas

OnabotulinumtoxinaA

Es un tratamiento preventivo para la migraña crónica en adultos. Aprobado por la FDA desde el 2010, luego de demostrar que 155-195 unidades de la toxina redujeron significativamente la frecuencia (días) de cefalea comparado con placebo. El mecanismo de acción en la migraña es por inhibición de nociceptores en las neuronas trigeminales periféricas, por lo tanto, previniendo la neurotransmisión del dolor. Además, inhibe la liberación de neuropéptidos implicados en la migraña, incluyendo el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) y la sustancia P².

En pediatría, es pobre la evidencia para determinar si los adolescentes con migraña crónica, que recibieron onabotulinumtoxinaA 74 UI intramuscular tuvieron mayor beneficio en la reducción de la frecuencia de ataques cuando se los comparó con placebo, o en reducción superior al 50% de los eventos^{2,7}.

Dispositivos neuromoduladores no invasivos

En estos últimos años han aparecido diferentes dispositivos no invasivos de neuromodulación: estimulación externa del nervio trigémino (eTNS), estimulación no invasiva del nervio vago (nVNS), neuromodulación eléctrica remota (REN), estimulación magnética transcraneal de pulso único (sTMS) y la neuroestimulación occipital y trigeminal externa simultánea (eCOTNS)⁴.

Es habitual que tanto el paciente pediátrico como su familia desee evitar la terapia farmacológica. Cuando este es el caso, deberían considerarse otras opciones de tratamiento, incluyendo la neuromodulación, especialmente dada la seguridad y tolerabilidad. La neuromodulación estaría indicada, particularmente en niños y adolescentes que presentan condiciones médicas, donde los fármacos están contraindicados.

La neuromodulación también puede considerarse un tratamiento coadyuvante cuando el resto de los tratamientos realizados son inefectivos. La mayor desventaja es su costo. Tanto el REN, sTMS como el nVNS han sido aprobados por el FDA para su uso en niños de 12 a 17 años, tanto para el tratamiento agudo como en el preventivo. En menores de 12 años no está aún aprobado^{4,8,9}.

Neuromodulación eléctrica remota

Es un dispositivo aprobado inicialmente por la FDA (2019) para el tratamiento agudo de la migraña en adultos. En el año 2021 fue aprobado para su uso en pacientes de 12 o más años, con episodios agudos. En el año 2023, se sumó la indicación como tratamiento preventivo en adolescentes mayores de 12 años⁸. Los efectos adversos más frecuentes son el malestar y las parestesias en el sitio de colocación del dispositivo (miembro superior). Tanto para el tratamiento agudo como preventivo, la estimulación dura 45 minutos. El mecanismo final es activar las vías que inhiben dolor en el tronco cerebral evitando la señalización desde el complejo trigémino cervical⁸.

Estimulación magnética transcraneal de pulso único

Se aprobó inicialmente por el FDA para su uso en el tratamiento agudo de la migraña en adultos (2014) y como tratamiento preventivo en el año 2017. En el 2019, se sumó esta indicación a mayores de 12 años. Fue bien tolerado y seguro, sin efectos adversos significativos⁹. El dispositivo, cuando se aplica en el occipital, libera un campo electromagnético de baja frecuencia que altera la respuesta cerebral al dolor, deteniendo o previniendo el ataque migrañoso.

Estimulación del nervio vago no invasiva

El nVNS se aprobó en el 2018 para el tratamiento de la migraña en adultos. En el 2021 se agregó como opción terapéutica para el tratamiento agudo y preventivo en paciente mayores de 12 años. Es seguro, sin efectos adversos significativos. El dispositivo libera una señal eléctrica transcutánea al nervio vago, el cual puede regular la señalización del dolor y tiene un efecto sobre la difusión cortical¹⁰.

Estimulación del nervio trigémino

No está aprobado aún para su uso en menores de 18 años. El dispositivo emite una señal

eléctrica transcutánea al nervio trigémino, atrás del nervio supraorbitario, modulando entonces las vías de dolor involucradas en la migraña.

La evidencia actual sugiere que la neuromodulación puede ser considerada como una opción terapéutica segura y tolerable para el tratamiento agudo y/o preventivo de la migraña en pacientes pediátricos, especialmente adolescentes^{2,4}.

Tratamientos específicos

El péptido relacionado con el gen de la calcitonina CGRP es un péptido con una amplia variedad de funciones, incluyendo metabolismo del hueso, eje neuroinmunológico, metabolismo energético, función intestinal, sistema nervioso central (SNC) y periférico, función uteroplacentaria y sistema cardiovascular. El CGRP es un potente vasodilatador que también induce neuroinflamación. Se expresa en las neuronas del ganglio trigeminal y es liberado por las fibras nociceptivas en las meninges y espacios perivasculares durante el ataque migrañoso^{2,11}. Los sitios de acción propuestos para las vías antagonistas CGRP en la migraña son periféricos, dado que ni los antagonistas de los receptores CRGP (gepan-tes) o los anticuerpos monoclonales anti-CGRP, cruzan la barrera hematoencefálica en concentraciones significativas^{2,4}.

Anticuerpos monoclonales anti-CGRP

Cuatro moléculas han sido aprobadas por la FDA hasta el momento para el uso preventivo de la migraña en adultos. Son el eptinezumab, erenumab, fremanezumab y galcanezumab. Los estudios han mostrado que son seguros y efectivos para el tratamiento tanto de la migraña episódica como crónica. Su uso aún no está demostrado en pediatría. En ausencia de estudios con evidencia clase 1, se redactaron recomendaciones de expertos donde se remarca un monitoreo estricto y las contraindicaciones potenciales. Además, se recomienda seguimiento de la curva de crecimiento, óseo, peso, situación puberal, embarazo (que contraíndica su uso) y monitoreo de infecciones. Los autores recomendaron considerar su uso en adolescentes pospuberales con gran carga de enfermedad (8 \geq días de cefalea por mes, \geq de dos tratamientos preventivos probados inefectivos, y discapacidad moderada a

grave relacionada con la migraña)^{2,12}. Recientemente concluyó un estudio fase III sobre el uso de framenezumab en pacientes de 6-17 años contra placebo con resultados estadísticamente significativos en eficacia y seguridad del tratamiento¹³.

Antagonistas de los receptores CRGP

Existen cuatro gepantes actualmente aprobados por el FDA para el tratamiento de la migraña en adultos: ubrogepant, rimegepant y zavegepant para el tratamiento agudo y rimegepant y atogepant para el preventivo. Estos fármacos están evaluándose en pediatría^{2,4}.

Educación y asesoramiento para niños y adolescentes con migraña y sus familias

El antecedente familiar de migraña y el sexo femenino son factores de riesgo. El sobrepeso, uso de alcohol y cafeína, sedentarismo, malos hábitos de sueño y exposición al tabaco en adolescentes, se asocia con cefalea recurrente. La depresión se relaciona con cefaleas más discapacitantes. Es fundamental educar al paciente y la familia para identificar y potencialmente modificar estos factores.

En adultos con migraña, más de seis episodios al mes son un factor de riesgo para desarrollar migraña crónica, así como el abuso de medicación. El consumo de triptanos, ergotamina, opioides y combinación de analgésicos por más de 9 días en el mes, o el uso de analgésicos comunes por más de 14 días al mes, puede provocar cefalea por abuso de tratamiento. En adolescentes con migraña y puntuación de PedMIDAS mayor a 30, (discapacidad moderada a grave) existe alto riesgo de trastornos de ansiedad y del humor, al igual que incremento en la gravedad y frecuencia de las cefaleas¹⁴. Se debe informar sobre el rol de los tratamientos preventivos en niños y adolescentes con cefalea frecuente o migraña.

Inicio de un tratamiento preventivo

La mayoría de los estudios controlados aleatorizados que estudiaron la eficacia de medicaciones preventivas para la migraña en pediatría, fallaron en demostrar superioridad al placebo. Se reportó una alta respuesta al placebo, un 31 a 60% de los niños en la rama del placebo tuvieron una reducción del 50% o más en la frecuencia

de las cefaleas. En pediatría, el topiramato mostró ligeras ventajas en disminuir la frecuencia de los días de migraña, sin embargo, no existió evidencia suficiente para determinar si la reducción en frecuencia de la cefalea fue mayor al 50%. De forma similar, se documentó el efecto del propranolol en este grupo etario³. Los pacientes que recibieron amitriptilina asociada con terapia cognitivo conductual, comparado con los que recibieron solo amitriptilina, tuvieron mayor reducción en la frecuencia. Para la cinnarizina, la evidencia actual mostró más efectividad como tratamiento preventivo comparado con placebo, aunque su disponibilidad depende del país³⁻⁵. La duración del tratamiento preventivo no está establecida, se recomienda al menos 3 meses continuados de un fármaco en dosis terapéuticas para considerarlo no efectivo. La extensión total del tratamiento no está protocolizada y dependerá de cada caso, se podría sugerir entre 6 a 9 meses. La migraña es una enfermedad crónica con remisiones espontáneas y recaídas. El riesgo de recaída es variable.

Asesoramiento en pacientes en edad reproductiva

Es importante un equilibrio entre los riesgos y beneficios cuando se decide iniciar un trata-

miento preventivo. Se reconocen los efectos teratogénicos del topiramato y del valproato, especialmente cuando se usan en politerapia. El valproato provoca trastornos del desarrollo durante el embarazo. El topiramato en dosis diarias mayores a 200mg interactúa con los anticonceptivos orales combinados³.

Conclusiones

La migraña es la causa más frecuente de cefalea aguda y recurrente en pediatría y se asocia con importante discapacidad. Uno de los mayores desafíos en la elección del tratamiento es el gran efecto placebo. En estudios aleatorizados, el propranolol y el topiramato mostraron ligeras ventajas en uso comparados con el placebo. Si bien otros tratamientos como flunarizina, amitriptilina y cinnarizina podrían reducir la frecuencia de los ataques, no mostraron mejorías en la calidad de vida o en la reducción de la duración de los ataques. La AHS recomienda que el abordaje debe ser individualizado al igual que el uso de nuevos tratamientos como los gepantes. La evidencia para el uso potencial de nuevos tratamientos para la migraña en pediatría es creciente, pero aún en desarrollo.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Youssef PE, Mack KJ. Episodic and chronic migraine in children. *Dev Med Child Neurol* 2020; 62:34-41.
2. Rastogi RG, Hastriter EV, Evans RL, et al. Advances in the acute and preventive treatment of pediatric migraine. *Curr Pain Headache Rep* 2023; 27:521-9.
3. Oskoui M, Pringsheim T, Holler-Managan Y, et al. Practice guideline update summary: Acute treatment of migraine in children and adolescents: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache. *Neurology* 2019; 93:487-99.
4. VanderPluym JH, Victorio MCC, Oakley CB, Rastogi RG, Orr SL. Beyond the guidelines: a narrative review of treatments on the horizon for migraine in children and adolescents. *Neurology* 2023; 101:788-97.
5. Kohandel Gargari O, Aghajanian S, Togha M, et al. Preventive medications in pediatric migraine: a network meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2024; 7:e2438666.
6. Ashrafi MR, Salehi S, Malamiri RA, et al. Efficacy and safety of cinnarizine in the prophylaxis of migraine in children: a double-blind placebo-controlled randomized trial. *Pediatr Neurol* 2014; 51:503-8.
7. Winner PK, Kabbouche M, Yonker M, Wangsadipura V, Lum A, Brin MF. A randomized trial to evaluate onabotulinumtoxinA for prevention of headaches in adolescents with chronic migraine. *Headache* 2020; 60:564-75.
8. Hershey AD, Lin T, Gruper Y, et al. Remote electrical neuromodulation for acute treatment of migraine in adolescents. *Headache* 2021; 61:310-7.
9. Starling AJ, Tepper SJ, Marmura MJ, et al. A multicenter, prospective, single arm, open label, observational study of sTMS for migraine prevention (ESPOUSE Study). *Cephalalgia* 2018; 38:1038-48.

10. Morais A, Liu TT, Qin T, et al. Vagus nerve stimulation inhibits cortical spreading depression exclusively through central mechanisms. *Pain* 2020; 161:1661-9.
11. Iyengar S, Johnson KW, Ossipov MH, Aurora SK. CGRP and the trigeminal system in migraine. *Headache* 2019; 59:659-81.
12. Szperka CL, VanderPluym J, Orr SL, et al. Recommendations on the use of anti-CGRP monoclonal antibodies in children and adolescents. *Headache* 2018; 58:1658-69.
13. Hershey AD, Szperka CL, Barbanti P, et al. Efficacy and safety of fremanezumab for the preventive treatment of episodic migraine in children and adolescents: a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. European Headache Congress, 4-7 December 2024, Rotterdam. En: <https://programme.conventus.de/ehc-2024/program/program-points/2c3f315f-517a-4b91-8cd8-451a1105f2ac>; consultado junio 2025.
14. Hershey AD, Powers SW, Vockell AL, et al. PedMIDAS: development of a questionnaire to assess disability of migraines in children. *Neurology* 2001; 57:2034-9.