

Triptanes

Triptans

Michel Volcy Gómez

RESUMEN

La migraña es un trastorno frecuente que genera altos costos directos e indirectos a los sistemas de salud. En su fisiopatología intervienen factores genéticos, ambientales, neurofisiológicos y bioquímicos.

Los triptanes son agonistas de la 5HT-1 y constituyen la terapia abortiva más importante de la migraña, sus principales mecanismos de acción son: vasoconstricción, inhibición neuronal periférica, e inhibición de la transmisión de impulsos a través de las neuronas de segundo orden del complejo trigeminocervical.

En esta revisión se analizan las características farmacológicas y se hace una comparación de la eficacia clínica de los diferentes triptanes, su seguridad, sus efectos adversos, los costos del tratamiento y el impacto que tienen en la productividad laboral.

PALABRAS CLAVES: migraña, triptanes, vasoconstricción, receptores 5HT-1.

(**Michel Volcy Gómez.** Triptanes. *Acta Neurol Colomb* 2008;24:S140-S152).

SUMMARY

Migraine is a common disorder that generates direct and indirect costs to health systems. In the pathophysiology of migraine there are involved genetic, environmental, neurophysiological, and biochemical factors.

Triptans are 5HT-1 receptor agonists and they constitute the most important abortive therapy for migraine, their main mechanisms of action are: vasoconstriction, peripheral neuronal inhibition, and inhibition of the transmission of impulses through the second order neurons in the trigeminocervical complex.

This review provides a comparison between the clinical effectiveness of the different triptans and discusses their pharmacological characteristics, adverse effects, security, the costs of the treatment and their impact on the labor productivity.

KEY WORDS: migraine, triptans, vasoconstriction, 5HT-1 receptors.

(**Michel Volcy Gómez.** Triptans. *Acta Neurol Colomb* 2008;24:S140-S152).

EPIDEMIOLOGÍA DE LA MIGRAÑA

La migraña (M) es una enfermedad frecuente en la población general que se asocia con un alto índice de subdiagnósticos. Se considera que en las mujeres el pico de presentación de la migraña con aura (MA) se encuentra alrededor de los 12-13 años y alcanza una incidencia de 14,1 por 1000 personas año, en tanto que el pico de la migraña sin aura (MSA) se observa entre los 14 y los 17 años y alcanza incidencias de 18,9 por 1000 personas

año. De otro lado, en los hombres el pico de presentación de la MA se observa alrededor de los 5 años con una incidencia de 6,6 por 1000 personas año, mientras que el de la MSA se encuentra entre los 10 y 11 años con una incidencia de 10,0 por 1000 personas año. Adicionalmente, según los resultados de un estudio danés con individuos entre 25-64 años, la incidencia global es de 8,0 por 1000 personas año, 15,0 por 1000 en hombres y 3,0 por 1000 en mujeres. Se calcula que la prevalencia de

Recibido: 09/07/08. Revisado: 11/07/08. Aceptado: 23/07/08.

Michel Volcy Gómez, MD. Neurólogo Universidad de Antioquia.Especialista en cefaleas NECH-IHS, USA.

Correspondencia: _____

Revisión

la M en Estados Unidos y Europa a lo largo de la vida es de 11,3-54,9 por ciento, en tanto que la prevalencia anual es aproximadamente del 12,6 por ciento, afectando al 6 por ciento de los hombres y al 18 por ciento de las mujeres (relación 1,5-3,5 mujeres por 1 hombre), siendo la MSA la forma más frecuente de presentación (1,5-7 veces más frecuente que la MA).

En un estudio epidemiológico en Latinoamérica la prevalencia anual de migraña en Argentina fue de 6,1/3,8 por ciento (mujeres / hombres), en Brasil de 17,4/7,8 por ciento, en Colombia de 13,8/4,8 por ciento, en Ecuador de 13,5/2,9, en México de 12,1/3,9 por ciento y en Venezuela de 12,2/4,7 por ciento. De estos pacientes, el 94,5 por ciento describió un dolor de intensidad moderada, con una frecuencia de presentación de por lo menos una crisis de migraña al mes en el 18 por ciento, entre una y ocho crisis en el 59,1 por ciento, y el 15 por ciento reportó más de 15 crisis por mes.

La M genera altos costos directos e indirectos para el sistema de salud. En Italia se calcula que los costos directos corresponden al 52,4 por ciento del total del costo de tratamiento, en tanto que en España se sugiere que estos costos directos corresponden al 32 por ciento del total. En concordancia con estos resultados, en Estados Unidos se encontró que los pacientes migrañosos asisten a un mayor número de consultas externas ($p < 0,001$), a un mayor número de consultas de diferentes especialidades médicas ($p < 0,001$), a un mayor número de consultas a los servicios de urgencias ($p < 0,001$), y generan un mayor costo por pérdida de productividad ($p = 0,014$), mayores costos totales de tratamiento ($p < 0,001$), con un número similar de días de estancia hospitalaria ($p = 0,46$), lo cual ocasiona mayores costos globales ($p < 0,006$).

TRIPTANES

La fisiopatología actual de la migraña se basa en la presencia simultánea de múltiples vías entre las que se encuentran factores genéticos (mutaciones en el gen CACNA1A en el cromosoma 19 en los canales P/Q de calcio, mutaciones en el NaK-ATPasa en el cromosoma 1), predisposición ambiental (genero femenino, estrés sicosocial, cambios biomecánicos y alcohol), alteraciones

neurofisiológicas y bioquímicas centrales y periféricas como la activación de terminales nerviosas periféricas del nervio trigémino, el desencadenamiento de depresión cortical diseminada, la liberación de neurotransmisores tales como el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (PRGC) y el óxido nítrico que llevan a la aparición de inflamación neurogénica, vasodilatación y finalmente fenómenos de sensibilización periférica y central.

Los triptanes, agonistas 5HT1B/1D, constituyen actualmente la terapia abortiva más importante y se encuentran en el mercado siete productos diferentes (sumatriptán, naratriptán, zolmitriptán, eletriptán, almotriptán, frovatriptán, y rizatriptán).

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS TRIPTANES

Los triptanes son medicamentos con una selectividad por los receptores 5HT1 en especial los del subtipo 5HT1D/1B y en menor grado por los receptores 5HT1F. Se considera que los triptanes poseen tres mecanismos de acción que explican su efectividad: la vasoconstricción, la inhibición neuronal periférica y la inhibición de la transmisión de impulsos a través de neuronas de segundo orden del complejo trigeminocervical.

VASOCONSTRICCIÓN

Los triptanes ejercen un fenómeno de vasoconstricción en los vasos cefálicos y sistémicos mediante la estimulación de los receptores 5HT1B. Se considera que una de las vías que participan en la vasoconstricción inducida por los triptanes es la inhibición de la proteína Gi sobre la adenilato-ciclasa y la apertura de canales de calcio ligados a voltaje del tipo-L, con el consiguiente incremento en la concentración intracelular de calcio, el cual se une con la calmodulina y la quinasa de cadena liviana de la miosina. Esta última fosforila la cadena liviana de la miosina que estimula la ATPasa de miosina/actina. Es importante anotar que la vasoconstricción inducida por los triptanes al parecer requiere la presencia de un estado de preconstricción en algunos vasos sanguíneos. De otro lado, a través de la estimulación de los receptores 5 HT1B los triptanes ejercen una

reducción en la vasodilatación inducida por el PRGC mediante la inhibición postsináptica de la adenilato-ciclasa; esta inhibición se presenta de manera simultánea a la inhibición de la liberación presináptica del PRGC desde las terminales nerviosas aferentes.

Adicionalmente se considera que una vía que participa en la vasoconstricción por triptanes esta relacionada con el fosfatidilinositol (PI3K), el inhibidor de la cinasa dependiente de calmodulina (MLCK) y el inhibidor de la proteína-cinasa activada por mitógenos (MAPK). Esta última vía esta asociada con el crecimiento celular y la mitogénesis. Despues de la activación de los protooncogenes ras y raf a partir de la acción de las subunidades $\beta\gamma$ de la proteína Gi, la MAPK sufre una translocación hacia el núcleo en donde fosforila los factores de transcripción que finalmente llevan a la mitogénesis. Es importante resaltar el hecho de que la constricción inducida por los triptanes es de mayor intensidad en los vasos craneanos por la presencia de mayor numero de receptores 5HT1B, el cual ejerce su función a través de proteínas Gq las cuales modulan la fosfolipasa C β y la producción de inositol fosfato que participan en la liberación de calcio.

INHIBICIÓN NEURONAL

La mayoría de los triptanes inhiben las neuronas sensitivas trigeminales por vía central y periférica. La estimulación presináptica de los receptores 5HT1B, 5HT1D o 5HT1F causa inhibición de la liberación de PRGC y sustancia P, bloqueando de esta manera la inflamación neurogénica. Adicionalmente a través de la activación de los receptores 5HT1B y 5HT1D los triptanes inhiben la vasodilatación sostenida de la dura que potencialmente lleva a la sensibilización de las neuronas trigeminales caudales. De otra parte, también se considera que los triptanes pueden inhibir la transmisión de las neuronas de segundo orden del tallo cerebral y posiblemente suprinen la expresión de c-fos a través de la acción de receptores 5HT1B y/o 5HT1D.

La activación de los receptores 5HT1B y/o 5HT1D lleva al aumento en la concentración intracelular de calcio mediada por su liberación del retículo endoplásmico. En esta acción participan las

proteínas Gi las cuales a través de las subunidades $\beta\gamma$ fosforilan las isoenzimas C que generan inositol trifosfato y diacilglicerol. Los potenciales de acción son seguidos por hiperpolarización neuronal mediada por la inhibición de los canales de potasio dependientes de calcio o por la supresión de la activación de adenilato ciclase con la consiguiente reducción del AMPc neuronal.

Recientemente se observó que la acción de los triptanes se lleva a cabo en los receptores 5HT1B y/o 5HT1D ubicados en la raíz dorsal del cordón medular en donde bloquean la transmisión de los axones terminales de la neuronas trigeminales periféricas y el cuerpo celular; de esta manera, el efecto de los triptanes se realiza en ausencia de sensibilización central. El reconocimiento de este fenómeno es de fundamental importancia debido a que sólo se logró la ausencia del dolor en el 15 por ciento de individuos con alodinia cutánea dos horas después de la administración de sumatriptán comparada con el 93 por ciento sin alodinia, hallazgo observado tanto con tratamiento temprano como tardío.

Los triptanes no sólo mejoran la cefalea sino que también mejoran las náuseas aunque ocasionalmente pueden causar náuseas como efecto adverso. En sujetos normales, el sumatriptán puede retardar el vaciamiento gástrico y producir una relajación transitoria del esfínter esofágico inferior, posiblemente debido a una relajación prolongada del fundus gástrico y retención de alimentos en la porción proximal del estómago.

FARMACOCINÉTICA

Los triptanes varían en sus características farmacocinéticas. El sumatriptán se absorbe rápidamente por vía subcutánea aproximadamente en diez minutos, con una disponibilidad del 95 por ciento. Despues de la administración oral de sumatriptán 100 mg, el pico de inicio de acción es de 1,5 horas con una biodisponibilidad del 14 por ciento. Las administración por vía intranasal o rectal al parecer no mejora de manera significativa estos parámetros. La biodisponibilidad oral de los nuevos triptanes, en especial el naratriptán y el almotriptán, es mucho mejor en parte por una mayor lipofilia. El frovatriptán tiene un pico de acción mayor que

el sumatriptán, el zolmitriptán, el naratriptán, el eletriptán y el almotriptán tienen uno similar, en tanto que el rizatriptán alcanza niveles plasmáticos más rápidamente. A excepción del rizatriptán, los nuevos triptanes presentan una tasa de degradación más lenta que el sumatriptán, en especial el frovatriptán que tiene una vida media de 24 horas. De manera relevante, la vida media de eliminación ($p=0,0016$) y la potencia por el receptor 5HT1B ($p=0,034$) se correlacionan con la recurrencia de la cefalea. Los factores como la respuesta de la cefalea, la ganancia terapéutica y la potencia en el receptor 5HT1D no son importantes para la recurrencia. Finalmente el zolmitriptán, el rizatriptán y el eletriptán poseen metabolitos de los cuales se desconoce el papel en la eficacia terapéutica.

EVIDENCIA CLÍNICA DE LOS TRIPNTANES EN LA MIGRAÑA

Los aspectos mas importantes en la decisión del tratamiento abortivo de la migraña para los pacientes son: ausencia de dolor (87 por ciento), rapidez de acción (83 por ciento), ausencia de recurrencia de la cefalea (86 por ciento), desaparición completa de los síntomas asociados (76 por ciento), buena tolerabilidad y escasos efectos adversos (79 por ciento), fácil disponibilidad del medicamento, y costo racional. Adicionalmente un aspecto fundamental del tratamiento agudo de la migraña es la administración temprana del tratamiento abortivo, es decir, el uso de los medicamentos antes de que el dolor alcance su máxima intensidad. Se ha observado en los pacientes que de esta manera se reduce la presencia de cefalea a la hora (9,2 vs. 28,2 por ciento), a las dos horas (9,2 vs. 40 por ciento) o después de dos horas (90 vs. 49 por ciento); esto es, se alcanzan tasas de ausencia de dolor en el 47 por ciento de sujetos en una hora (vs. 14 por ciento) y del 84 por ciento en dos horas (vs. 53 por ciento). Igualmente, esta respuesta se asocia con menor índice de recurrencia y menor necesidad de terapias de rescate, con la consecuente disminución de los costos totales del tratamiento (médicos y laborales). Esta respuesta terapéutica está en relación inversa con el desarrollo de fenómenos de sensibilización central o periférica, los cuales se manifiestan clínicamente con alodinia hasta en el 53 por ciento de los individuos.

Se han desarrollado diversos meta-análisis de los triptanes. Ferrari y colaboradores evaluaron 53 publicaciones con asignación aleatoria controlada con placebo, y con sumatriptán 100 mg encontraron resultados promedios de mejoría del dolor a las dos horas del 59 por ciento, ausencia de dolor a las dos horas del 29 por ciento, recurrencias en el 30 por ciento, mejoría sostenida (sin dolor durante 2 horas y ausencia de dolor por 24 horas) del 20 por ciento y consistencia de respuesta (respuesta por lo menos en uno de tres ataques) del 67 por ciento. Se encontraron efectos adversos en el 13 por ciento de los sujetos, 6 por ciento en el sistema nervioso central y 1,9 por ciento en la región de tórax.

Al compararse estos resultados, el rizatriptán 10 mg mostró mejor consistencia y efectividad con ausencia de dolor a las dos horas, el eletriptán 80 mg mostró mayor efectividad en el control del dolor a las dos horas pero menor tolerabilidad, con el almotriptán 12,5 mg se alcanzaron efectividades similares a las dos horas, y el naratriptán 2,5 mg, el frovatriptán 2,5 mg y el eletriptán 20 mg demostraron menores efectividades aunque una mejor tolerabilidad. El zolmitriptán 2,5 y 5 mg, el eletriptán 40 mg y el rizatriptán 5 mg demostraron resultados similares que el sumatriptán 100 mg. La recurrencia de la cefalea en 24 horas fue más frecuente con el rizatriptán 5 y 10 mg, y menor con el eletriptán 40 y 80 mg. Respecto a los efectos adversos, estos fueron menos frecuentes con el naratriptán 2,5 mg y el almotriptán 12,5 mg; el eletriptán 80 mg ocasionó más síntomas que comprometían el sistema nervioso central.

Todos los triptanes son efectivos y bien tolerados, aunque se sugiere que el rizatriptán 10 mg, el eletriptán 80 mg y el almotriptán 12,5 mg tienen la mayor tasa de consistencia. También es importante resaltar que los triptanes con mayor vida media y mayor afinidad con el receptor 5HT1B (frovatriptán, naratriptán y eletriptán) poseen los menores índices de recurrencia de cefalea. Sin embargo se debe resaltar el hecho de que las diferencias entre los triptanes son de pequeña magnitud por lo que la relevancia de estos hallazgos aún se encuentra en discusión.

De otra parte, también hay estudios que comparan los triptanes con otros medicamentos. En un estudio

el sumatriptán 100 mg fue superior al cafergot 2 mg con mayor rapidez de acción, aunque se presentaron más recurrencias en 48 horas (41 vs. 30 por ciento). El sumatriptán 100 mg también se comparó con la aspirina 900 mg más metoclopramida 10 mg, el ácido tolafenámico 200 mg, y el ibuprofén 400 mg, con hallazgos contradictorios en los que no se demostraron diferencias de efectividad o con algunos resultados que sugieren mayor efectividad con el sumatriptán. También se han demostrado resultados de eficacia similar al comparar el zolmitriptán con el ketoprofeno. Adicionalmente, el sumatriptán 6 mg SC fue superior a la dihidroergotamina nasal aunque con más recurrencias (31 vs. 17 por ciento), y el sumatriptán 6 mg SC fue similar a la dihidroergotamina SC aunque se presentó un mayor índice de recurrencia con el sumatriptán (45 vs. 18 por ciento). Se observaron hallazgos similares con el sumatriptán en spray nasal vs la dihidroergotamina nasal, y con el sumatriptán rectal vs la ergotamina rectal. Los estudios con eletriptán y rizatriptán también han permitido observar tasas de respuesta aparentemente mayores con estos medicamentos comparados con el cafergot, pero una menor tasa de recurrencias con la ergotamina. El hecho de que las recurrencias sean menores con los ergotamínicos posiblemente se deba a un efecto vascular más prolongado.

No se ha demostrado que el uso de una segunda dosis de triptanes horas después de la primera dosis sea superior, por lo que se recomienda aumentar la dosis en futuras crisis o considerar una vía de administración diferente.

Debido al alto costo individual de los triptanes, se considera que para que su utilización sea costo-efectiva, estos medicamentos se les deben prescribir a los individuos con pobre respuesta a otras alternativas terapéuticas, mala tolerancia o alto índice de efectos adversos, alto consumo de analgésicos, múltiples consultas médicas y a los servicios de urgencias y alto índice de ausencia laboral/incapacidad. Se sugiere que los factores predictivos de una respuesta positiva de la cefalea (ausencia de dolor a las dos horas) con el uso del sumatriptán son la intensidad del dolor (a menor intensidad mayor respuesta), la discapacidad secundaria y la presencia de síntomas asociados

los cuales se correlacionan con el desarrollo de fenómenos de sensibilización, y la aparición de dolor durante el día, debido a que los dolores que aparecen durante la noche generalmente no se pueden tratar de manera temprana.

La selección del uso de los triptanes se debe basar en características como la intensidad del dolor, el pico máximo de dolor, los síntomas asociados y su severidad, el tiempo de inicio de los síntomas acompañantes, las enfermedades comórbidas y los tratamientos concomitantes. Adicionalmente se deben tomar en consideración factores como la tasa de recurrencia, la consistencia, y el perfil de los efectos adversos. Se considera que los triptanes son efectivos cuando su efecto se observa antes de 45 minutos después del consumo y alcanza su máxima acción en el curso de dos horas, y al lograr un control del dolor del 100 por ciento. Adicionalmente se espera ausencia de efectos adversos, ausencia de recurrencia en 24 horas, con índice de respuesta completa (ausencia de dolor) con cada consumo en más del 50 por ciento de las crisis y adecuada consistencia (control de por lo menos dos de tres crisis).

SEGURIDAD DE LOS TRIPITANES

Los efectos adversos secundarios al uso de los triptanes pueden ser leves, moderados o severos, y de tipo anticipado o no anticipado. Entre los efectos anticipados se encuentra el efecto vasopresor o de aumento de resistencia que se puede manifestar como incremento de la presión diastólica (más de 10 mmHg), actividad simpatolítica con bradicardia, síncope y paro cardíaco o desencadenamiento de arritmias. De otro lado, dosis mayores pueden ocasionar síntomas secundarios a compromiso de sistema nervioso central como mareo, somnolencia, fatiga, astenia. Se considera que estos síntomas por afectación del sistema nervioso son más frecuentes con el uso de zolmitriptán, rizatriptán y eletriptán.

Los efectos cardiovasculares secundarios al uso de triptanes como pesadez, dolor, opresión se han reportado en 1 al 7 por ciento de pacientes, equivalentes a 1-2,5 por ciento más que en sujetos que reciben placebo. Los pacientes que refieren síntomas torácicos también reportan sensaciones

similares en la cara y las extremidades. Sin embargo, todos estos síntomas son leves y transitorios (nivel de evidencia IIA).

La seguridad cardiovascular de los triptanes no se debe sobredimensionar; en una población de 63.575 individuos el riesgo de enfermedad cerebrovascular en 13.664 sujetos con migraña que consumieron triptanes fue de 1,13 (CI 0,78-1,65), el de infarto del miocardio fue de 0,93 (CI 0,60-1,43). Por el contrario, en los individuos que no recibieron triptanes el riesgo de enfermedad cerebrovascular fue de 1,51 (CI 1,26-1,82) y el de enfermedad isquémica cardíaca fue de 1,35 (CI 1,18-1,54). Se cuenta con pocos estudios después del mercadeo que reporten efectos cardiovasculares severos con el uso de triptanes; se han informado dos no fatales con el uso de almotriptán, 26 no fatales con naratriptán, 80 con rizatriptán, dos de ellos fatales, 138 con zolmitriptán, ocho de ellos fatales, 134 con sumatriptán subcutáneo, 11 fatales, 121 con sumatriptán oral de los cuales ocho fueron fatales, y 20 no fatales con sumatriptán en spray nasal. En algunos casos se observaron efectos cardiovasculares en ausencia de enfermedad coronaria o en pacientes con ausencia documentada de enfermedad coronaria.

Estudios realizados en arterias coronarias aisladas han demostrado que a las concentraciones plasmáticas utilizadas en la práctica clínica, los agonistas 5HT1B/1D se asocian mínimamente o no causan constricción de las arterias coronarias. De otro lado, estudios *in vivo* con angiografía coronaria en individuos con estenosis coronaria menor del 50% (sumatriptán: dos estudios, naratriptán: un estudio y eletriptán: un estudio) con administración subcutánea o intravenosa equivalente a las concentraciones plasmáticas no han demostrado mayor reducción en el diámetro coronario, ni cambios electrocardiográficos. Estos hallazgos se correlacionan con la ausencia de cambios en estudios de emisión de positrones (PET) en donde se encontró cambio del +6,6 por ciento en la perfusión miocárdica con el sumatriptán (DE 18,8) y de +9,5 por ciento con el placebo (DE 18,0). Todos estos resultados permiten concluir que los triptanes en concentraciones plasmáticas terapéuticas tienen efectos mínimos en las arterias coronarias (nivel de evidencia A). De otro lado, el

consumo diario triptanes o casi todos los días en 118 pacientes durante largos períodos de tiempo (6-78 meses) no produjo cambios significativos en los estudios paraclínicos (hematológico completo, electrocardiograma, ecocardiografía).

Se han propuesto diversos mecanismos como hipótesis para explicar los efectos torácicos de los triptanes. Entre estos se encuentran vasoespasio generalizado por la asociación mayor de angina y migraña (26 vs. 10 por ciento), anomalías en la motilidad esofágica (80 vs. 42 por ciento) caracterizadas por aumento en la amplitud y duración de las contracciones esofágicas, cambios en la presión de la vasculatura pulmonar, disminución del metabolismo energético en músculos por disminución del almacenamiento de oxígeno y finalmente por la presencia de fenómenos de sensibilización central con la consiguiente reducción del umbral neuronal.

Se puede concluir que los síntomas cardiovasculares con el uso de triptanes no revisten gravedad y no son atribuidos a isquemia, y aunque se han reportado casos fatales, su incidencia es muy baja. El perfil de riesgo/beneficio favorece la utilización de los triptanes en individuos sin enfermedad coronaria. Sin embargo, se recomienda tomar precauciones en individuos con riesgo de enfermedad cardiovascular y se contraindica el uso de triptanes en sujetos con enfermedad isquémica cardíaca. Es importante resaltar el hecho de que en pacientes con bajo riesgo de enfermedad coronaria no se requieren estudios cardiovasculares exhaustivos. Por el contrario, en pacientes con enfermedad coronaria intermedia o con riesgo de ésta se recomienda realizar estudios exhaustivos antes de considerar el uso de estos medicamentos.

De otro lado, se recomienda ser cauteloso con los pacientes migrañosos con comorbilidades síquiatricas que requieren consumir triptanes e inhibidores de la receptación de serotonina por el riesgo potencial del síndrome serotoninérgico. Este síndrome se describe como la presencia de alteración del estado mental, manifestaciones neuromusculares y síntomas autonómicos como encefalopatía, mioclonus, ataxia, temblor, convulsiones, hipertensión, fiebre, diaforesis y diarrea. En dos estudios publicados previamente en los cuales

se evaluaron 1784 pacientes y 240.268 sujetos que recibieron simultáneamente triptanes e inhibidores de la recaptación de serotonina no fue posible demostrar la presencia de esta complicación.

Se ha observado que el sumatriptán puede ser excretado en la leche materna en pequeñas cantidades por lo que se permite su uso si se elimina la leche ocho horas después de consumir el medicamento. Se desconoce la seguridad del consumo de otros triptanes durante la lactancia por lo que se recomienda evitar su utilización. Algunos reportes de casos han demostrado que al parecer los riesgos del consumo de triptanes durante el embarazo son mínimos; sin embargo, su utilización en el embarazo hasta ahora esta contraindicada. Igualmente esta contraindicado el consumo simultáneo de triptanes y ergotamínicos.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS DE LOS TRIPITANES

Las características se resumen en la tabla 1.

SUMATRIPTÁN: farmacocinéticamente se caracteriza por una absorción rápida por vía oral, con una biodisponibilidad baja, alrededor del 15 por ciento. Su absorción no se ve afectada por la ingestión concomitante de alimentos. Presenta baja unión a las proteínas (1,4-21 por ciento), su vida media es de 2,5 horas; y no cruza la barrera hematoencefálica. El pico máximo de dosis lo alcanza 1 a 2,3 horas después de la administración oral; el 80 por ciento de la concentración se logra 45 minutos después del consumo oral. Después de la administración subcutánea, el sumatriptán alcanza

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS DE LOS TRIPITANES.

PERFIL / Triptan	Tmax (h)	Vida (h) media (h)	Vía de excreción	Efectos SNC (%)	Efectos tórax (%)	Ganancia terapéutica a las 2 horas % ^{a,b}	Recurencia %
Sumatriptán	2,0-3,0	2	MAO	1,7-6,3	4-5	6 mg SC 51 20 mg SN 28-55 50 mg Or 29-36	6 mg SC 34-38 20 mg SN 32-34 50 mg Or 32
Zolmitriptán	1,5-2,0	3	CYP450/MAO	9,9-11,5	1-6	2,5 mg Or 34 5 mg or 37 5,0 SN 40	2,5 mg Or 22-37 5,0 mg Or 32 5,0 mg SN 26
Rizatriptán	1,0-1,5	2	MAO	6,1-9,4	1,5-3	10 mg Or 27-40 10 mg OrD 19-46	10 mg Or 30-47 10 mg OrD ND
Eletriptán	1,0-1,5	4	CYP3A4	2,6-14,6	4-7	40 mg Or 22-41 80 mg Or 30-53	40 mg Or 19-23 80 mg Or
Almotriptán	1,5-2,0	3	CYP450/MAO	1,5		12,5 mg Or 26-32	12,5 mg Or 18-29
Naratriptán	2,0-3,0	6	Renal/CYP450	1,9		2,5 mg Or 22	17-28
Frovatriptán	2,0-3,0	26	Renal	6,0		2,5 mg Or 16-19	7-25
Tomado y modificado de Rapoport y colaboradores							
^a Representa valor de media							
^b Definido como la diferencia en la respuesta de la cefalea a las dos horas post-administración entre el placebo y la medicación activa.							
SNC: sistema nervioso central; Tmax: pico de máxima acción; Or: oral; OrD: oral dispersable; SN: spray nasal.							

una biodisponibilidad del 96 por ciento y un pico máximo de acción en 0,17-0,23 horas. La vía nasal permite lograr una absorción más rápida con un pico máximo de acción en 1-1,5 horas y una biodisponibilidad similar a la de la vía oral.

El sumatriptán es metabolizado por la enzima monoamino-oxidasa A (MAO-A) en un 80 por ciento. La eliminación se hace por vía renal en el 60 por ciento, en tanto que el 40 por ciento se excreta por las heces. Sólo 3 por ciento del medicamento no se metaboliza y no cruza la barrera hematoencefálica intacta. Los efectos adversos más frecuentes son malestar/fatiga (2-5 por ciento), rigidez de cuello (2 por ciento), mareo/vértigo (2 por ciento), náuseas/vómito (2 por ciento), debilidad (2 por ciento) y sensación de pesadez y opresión (2 por ciento). Con la vía nasal se han reportado trastornos del gusto en el 12 por ciento.

Se recomienda administrarlo por vía subcutánea, oral o en spray nasal. Por vía subcutánea se puede utilizar inicialmente a una dosis de 6 mg, que de ser necesario se puede repetir dos a cuatro horas más tarde, sin exceder los 12 mg en 24 horas. Para el tratamiento oral, se recomienda una dosis inicial de 50-100 mg que se puede repetir a las 2-4 horas; sin exceder los 200 mg en 24 horas y en pacientes con enfermedad hepática la dosis no debe ser mayor de 50 mg.

NARATRIPTÁN: farmacocinéticamente presenta una biodisponibilidad de 63-74 por ciento; el índice de unión a las proteínas es de 28-31 por ciento, y se metaboliza en el hígado a través de las isoenzimas citocromo P4540 CYP1A2. El pico máximo de acción se logra en dos horas, y su vida media es de 3-6 horas. El naratriptán cruza la barrera hematoencefálica, y se elimina en un 60 por ciento a través del riñón, 50 por ciento sin metabolizar y 30 por ciento en forma de metabolitos. Por este motivo, los individuos con enfermedad renal o hepática deben recibir dosis más bajas de naratriptán. Al parecer los efectos adversos observados en los estudios clínicos no son diferentes a los encontrados en el grupo placebo.

El naratriptán está disponible en tabletas de 2,5 mg. En el momento de la crisis se pueden administrar 2,5 mg por vía oral, y en caso de ser necesario repetir esta dosis a las 2-4 horas; sin exceder los 5 mg en 24 horas.

ZOLMITRIPTÁN: farmacocinéticamente muestra una adecuada absorción oral aproximadamente del 40 por ciento, que no se ve afectada por la ingestión concomitante de alimentos. Alcanza concentraciones del 75 por ciento en la hora posterior a su ingestión. Su vida media es de 2,5-3 horas. Es metabolizado por el sistema enzimático de las MAO a través del sistema P450, con lo que se obtiene un metabolito seis veces más activo, llamado N-desmetil-zolmitriptán, y dos metabolitos inactivos todos los cuales son metabolizados por las MAO-A. Una sexta parte de la depuración del zolmitriptán se realiza por vía renal. Cruza la barrera hematoencefálica intacta, tiene una baja unión a proteínas cercana al 25 por ciento y se elimina a través de la orina en el 64 por ciento, y por las heces en un 27 por ciento. Los efectos adversos más frecuentes son: parestesias (6-8 por ciento), astenia (3-10 por ciento), mareo (8 por ciento), somnolencia (6-8 por ciento), náuseas (6-9 por ciento) y síntomas precordiales (3-4 por ciento).

El zolmitriptán se encuentra disponible en tabletas de 2,5 y 5 mg, y en spray nasal de 5 mg. Se sugiere administrar una dosis inicial de 2,5 mg en el momento del ataque, y en caso de requerirse una segunda dosis se sugiere administrarla después de dos horas; la dosis máxima en 24 horas no debe sobrepasar los 15 mg y en pacientes con enfermedad hepática no debe ser mayor de 5 mg. También se pueden suministrar 5 mg en spray nasal en el momento de la crisis, que se pueden repetir dos a cuatro horas mas tarde.

ELEPTRIPTAN: farmacocinéticamente muestra una adecuada absorción con una biodisponibilidad del 50 por ciento, alcanza concentraciones máximas a la hora y media, y su vida media es de aproximadamente 4-5 horas. El eletriptán es metabolizado se metaboliza a través de las isoenzimas CYP1A2 y es eliminado del sistema nervioso central a través de la bomba de glicoproteína P. Debido a todos estos factores puede presentar altas interacciones farmacológicas. Sólo el 13 por ciento del medicamento se elimina en las heces sin metabolizar. El eletriptán no se debe administrar durante las primeras 72 horas posteriores al uso de macrólidos, antimicóticos o antirretrovirales. Los efectos adversos reportados con mayor frecuencia son: astenia (5,9-16 por ciento), mareo (4,1-6,7 por

ciento), somnolencia (4,1-7,1 por ciento), náuseas (4,6-5,5 por ciento), parestesias (3,2-6,3 por ciento) y síntomas precordiales (1,4-6,3 por ciento).

El eletriptán está disponible en tabletas de 40 a 80 mg. En caso de crisis se recomienda administrar inicialmente 40 mg, que se pueden repetir dos a cuatro horas después de la primera dosis. La dosis máxima al día es de 80 a 120 mg.

RIZATRIPTÁN: farmacocinéticamente muestra una absorción oral del 90 por ciento, presenta metabolismo de primer paso en el hígado, biodisponibilidad del 47 por ciento, unión a proteínas plasmáticas del 14 por ciento y una vida media de 1,5-2,2 horas. El rizatriptán es metabolizado en el hígado vía MAO-A y es excretado por secreción tubular renal en el 14-34 por ciento, en donde es posible obtener entre 14-26 por ciento del medicamento sin metabolizar y el 25 por ciento por las heces. Es importante resaltar que los individuos tratados con propanolol deben recibir menores dosis del medicamento. Los efectos adversos más frecuentes son: mareo, somnolencia, fatiga/astenia y náuseas en menos del 10 por ciento de los individuos, todos ellos son transitorios y de intensidad leve a moderada.

El rizatriptán se encuentra disponible en tabletas de 5 y 10 mg. Se recomienda administrar dosis bajas de 5 mg a los pacientes que reciben simultáneamente tratamiento con propanolol. Se sugiere iniciar el tratamiento con 5 mg en el momento de la crisis, que se pueden repetir dos a cuatro horas mas tarde, con una dosis máxima en 24 horas de 10-15 mg.

ALMOTRIPTÁN: tiene una biodisponibilidad del 80 por ciento. El pico máximo de acción se presenta a las 2,5 horas y su vida media es de 3,1 horas. El almotriptán es metabolizado a través de MAO-A y CYP2D6 y CYP3A4. Se elimina principalmente por vía hepática. Sin embargo, hasta el 35-45 por ciento del medicamento se elimina sin metabolizar por vía renal. Los efectos adversos reportados con mayor frecuencia son: mareo (2,5-6,4 por ciento), parestesias (2,2-6,4 por ciento), náuseas (3,2-6,4 por ciento), enrojecimiento facial (3,2-6,4 por ciento), somnolencia (1,3 por ciento), y fatiga (1 por ciento).

FROVATRIPTÁN: tiene una biodisponibilidad del

29,6 por ciento. El pico máximo de acción se presenta a las 3 horas y su vida media es de 25,7 horas. El frovatriptán sufre metabolismo hepático a través de las isoenzimas CYP1A2 y al parecer es almacenado en los eritrocitos, lo que explicaría su larga vida media. Se elimina por vía renal en un 33 por ciento. Los efectos adversos más frecuentes son mareo (8 por ciento), parestesias (4 por ciento), cefalea (4 por ciento), náuseas (6 por ciento), dispepsia (2 por ciento), boca seca (3 por ciento), fatiga (5 por ciento), síntomas precordiales (2 por ciento), dolor muscular (3 por ciento) y enrojecimiento facial (4 por ciento).

Se puede concluir que de los tratamientos orales, el rizatriptán y el eletriptán presentan las mayores tasas de efectividad y el naratriptán la menor. El rizatriptán produce una respuesta muy consistente, y los menores índices de recurrencia se presentan con el eletriptán y el naratriptán. El rizatriptán y el eletriptán presentan las mayores tasas de control del dolor durante 24 horas, mientras que el naratriptán produce la menor respuesta. Sin embargo se debe destacar que el naratriptán tiene el mejor perfil de efectos adversos. Al comparar la respuesta con la del placebo, el sumatriptán subcutáneo es el más rápido, seguido por el eletriptán 40 mg, el sumatriptán 50-100 mg, el sumatriptán en spray nasal 20 mg, el zolmitriptán oral 2,5-5 mg, y el rizatriptán 10 mg. De otro lado, al comparar entre sí la administración de los triptanes, el rizatriptán actúa más rápidamente que el sumatriptán, el sumatriptán nasal más que el sumatriptán oral, y el zolmitriptán nasal más que el zolmitriptán oral.

IMPACTO DEL USO DE TRIPТАNES EN LA PRODUCTIVIDAD LABORAL Y LOS COSTOS TOTALES DEL TRATAMIENTO

A pesar de que el costo de los triptanes es alto, su utilización ha demostrado una reducción del costo total de tratamiento. El uso del sumatriptán se ha asociado con la disminución en el costo total de tratamiento hasta de \$1.516 dólares por paciente en un período de seis meses en Estados Unidos. Adicionalmente, al comparar la utilización del sumatriptán con los tratamientos abortivos tradicionales, se ha observado una reducción del

tiempo total de discapacidad (31 por ciento), la pérdida de productividad laboral (30 por ciento) y tiempo de actividad (33 por ciento) ($p < 0,001$), mayores puntajes de calidad de vida ($p < 0,001$), disminución del número de visitas médicas asociadas a consulta por M, aunque mayor número de citas médicas para seguimiento terapéutico ($p < 0,001$), y mayor nivel de satisfacción terapéutica ($p < 0,05$). Además se observa un mayor número de pacientes que refieren mejoría de cefalea a las dos horas (75 vs. 44 por ciento, $p < 0,001$) y a las cuatro horas (78 vs. 56 por ciento, $p < 0,001$), mayor número de pacientes que reportan ausencia de dolor a las dos horas (47 vs. 9 por ciento, $p < 0,001$) y cuatro horas luego del consumo de sumatriptán (70 vs. 25 por ciento, $p < 0,001$), menor número de sujetos que requieren tratamientos adicionales a las dos horas (5 vs. 23 por ciento, $p < 0,001$) y a las cuatro horas post-tratamiento (13 vs. 46 por ciento, $p < 0,001$). Un análisis interno (post-hoc) de esta población demostró que con la utilización de sumatriptán el costo por pérdida de productividad y el costo anual total para el empleador se redujeron en un 47 por ciento (\$1.133 vs. 540 y \$244.634 vs. \$116.625 respectivamente).

En un estudio comparativo doble ciego con asignación aleatoria la administración de sumatriptán subcutáneo 6 mg en las primeras cuatro horas de las crisis de M moderadas a severas se asoció con un menor promedio de duración de la pérdida de productividad a lo largo de la jornada laboral (36,8 minutos vs. 72,6, $p = 0,001$), menor tiempo de reducción de efectividad durante la jornada de trabajo (25,1 minutos vs. 61,3, $p < 0,05$), mayor número de individuos que retornaron a sus actividades laborales a las dos horas (70 por ciento vs. 30 por ciento, $p < 0,001$) más rápidamente (54 vs. 209,4 minutos, $p < 0,001$) y durante toda la jornada laboral (84 vs. 58 por ciento, $p < 0,001$). Adicionalmente más pacientes tratados con sumatriptán reportaron alivio del dolor una hora después del tratamiento (63 vs. 33 por ciento, $p = 0,004$) y a las dos horas, la tasa de recurrencia de dolor fue menor (12 vs. 36 por ciento) así

como la necesidad de terapias de rescate (5 vs. 10 por ciento). Igualmente en un estudio interno (post-hoc) se encontró que el costo total fue mayor en el grupo que recibió placebo (\$1355.9) que en el tratado con sumatriptán (\$717.14) con un patrón similar de costo por ataque. Se encontraron resultados similares con otros triptanes como rizatriptán, eletriptán y almotriptán.

Se puede lograr una adecuada relación costo-eficacia al utilizar triptanes si además del costo del medicamento se consideran factores como el número de pacientes a tratar para obtener una respuesta terapéutica, el porcentaje de ganancia terapéutica (diferencia entre la efectividad del triptano y del placebo), y el porcentaje de alivio del dolor y la ausencia de dolor a las dos horas sin presentar recurrencia en un período de 24 horas. De tal manera, al determinar la presencia de alivio de dolor a las dos horas, el beneficio costo-eficacia está a favor del zolmitriptán, el sumatriptán, y el rizatriptán y es menor con el naratriptán; al considerar la ausencia de cefalea a las dos horas post-tratamiento el rizatriptán y el almotriptán tienen una mayor costo-eficacia, y el naratriptán presenta el menor beneficio. De otra parte, si se toman en consideración los parámetros de ausencia de dolor a las dos horas sin recurrencias en 24 horas, el rizatriptán, el sumatriptán y el zolmitriptán presentan la mayor costo-eficacia, y el naratriptán la menor.

De otro lado, un meta-análisis realizado recientemente en Estados Unidos sugirió que el mayor costo-beneficio se obtiene con el rizatriptán y el almotriptán, en tanto que un meta-análisis transnacional que incluyó datos de Estados Unidos, el Reino Unido, Canadá, Alemania, Italia y Holanda sugirió que el mayor costo-beneficio se obtiene con el rizatriptán y el eletriptán. Es importante resaltar sin embargo, que el costo-beneficio puede variar de acuerdo al costo de cada uno de los triptanes en cada país, motivo por el cual se deben realizar estudios específicos para cada país antes de establecer las estrategias definitivas.

TABLA 2. COMPARACIÓN ENTRE LA EFICACIA Y LA TOLERABILIDADAD DEL SUMATRIPTÁN Y OTROS TRIPTANES.

Triptan	Mejoría a las 2 horas	Ausencia sostenida de dolor	Consistencia	Tolerabilidad
Sumatriptán 50 mg	IGUAL	IGUAL	IGUAL	IGUAL
Sumatriptán 25 mg	MENOR	IGUAL/MENOR		MEJOR
Zolmitriptán 2,5 mg	IGUAL	IGUAL		IGUAL
Zolmitriptán 5 mg	IGUAL	IGUAL	IGUAL	IGUAL
Rizatriptán 5 mg	IGUAL	IGUAL		IGUAL
Rizatriptán 10 mg	MEJOR/IGUAL	MEJOR/IGUAL	MEJOR	IGUAL
Eletriptán 20 mg	MENOR		MENOR	MEJOR
Eletriptán 40 mg	MEJOR	MEJOR/IGUAL	IGUAL	IGUAL
Eletriptán 80 mg	MEJOR	MEJOR	IGUAL	IGUAL
Almotriptán 12,5 mg	IGUAL	IGUAL	IGUAL	MEJOR
Naratriptán 2,5 mg	MENOR	MENOR	MENOR	MAYOR
Tomado y modificado de Saxena y colaboradores				

TABLA 3. EFECTOS ADVERSOS DE LOS TRIPTANES.

Sumatriptán (%)	Zolmitriptán (%)	Rizatriptán(%)	Eletriptán (%)	
Malestar/fatiga 2-5 Rigidez de cuello 2 Mareo/vértigo 2 Náuseas/vómito 2 Debilidad 2 Sensación de pesadez/opresión 2 Trastornos del gusto 12	Parestesias 6-8 Astenia 3-10 Mareo 8 Somnolencia 6-8 Náuseas 6-9 Síntomas precordiales 3-4	Mareo Somnolencia Fatiga Astenia Náuseas	Astenia 5,9-16 Mareo 4,1-6,7 Somnolencia 4,1-7,1 Náuseas 4,6-5,5 Parestesias 3,2-6,3 Síntomas precordiales 1,4-6,3	
Almotriptán (%)	Naratriptán (%)	Frovatriptán (%)		
Mareo 2,5-6,4 Parestesias 2,2-6,4 Náuseas 3,2-6,4 Enrojecimiento Facial 3,2-6,4 Somnolencia 1,3 Fatiga 1		Mareo 8 Parestesias 4 Cefalea 4 Náuseas 6 Dispepsia 2 Boca seca 3 Fatiga 5 Síntomas precordiales 2 Dolor muscular 3 Enrojecimiento facial 4		
Tomado y modificado de Tepper SJ, Millson D.				

LECTURAS RECOMENDADAS

- Adelman JU, Belsey J. Meta-analysis of oral triptan therapy for migraine: number needed to treat and relative cost to achieve relief within 2 hours. *J Manag Care Pharm* 2003; 9: 45-52.
- Adelman JU, Sharfman M, Johnson R, et al. Impact of oral sumatriptán on work productivity, health-related quality of life, healthcare use, and patient satisfaction with medication in nurses with migraine. *Am J Man Care* 1996; 1407-1416.
- Badia X, Magaz S, Gutierrez L, Galvan J. The burden of migraine in Spain: Beyond direct costs. *Pharmacoeconomics* 2004; 22: 591-603.
- Becker WJ. Are the triptans for migraine therapy worth the cost? *Can J Neurol* 2000; 27: 111-115.
- Belsey JD. Cost effectiveness of oral triptan therapy: A transnational comparison based on a meta-analysis of randomised controlled trials. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 659-669.
- Bigal ME, Lipton RB, Stewart WF. The epidemiology and impact of Migraine. *Curr Neurology and Neuroscience Reports* 2004; 4: 98-104.
- Burstein R, Jakubowski M. Analgesic triptan action in an animal model of intracranial pain: a race against the development of central sensitization. *Ann Neurol* 2004; 55: 27-36.
- Burstein R, Jakubowski M. Implications of multimechanism therapy: when to treat? *Neurology* 2005; 64 (Suppl 2): S16-S20.
- Caro JJ, Caro G, Getsios D, Raggio G, Burrows M, Black L. The migraine ACE model: Evaluating the impact on time lost and medical resource use. *Headache* 2000; 40: 282-291.
- Christoph-Diener H, Ferrari M, Mansbach H, SNAP database study group. Predicting the response to sumatriptán. The sumatriptán naratriptán aggregate patient database. *Neurology* 2004; 63: 520-524.
- Connor HE, Beattie DT. Naratriptán-therapy. In Diener HC: Drug Treatment of migraine and other headaches. *Monogr Clin Neurosci*. Basel, Karger. 2000; 17: 124-133.
- Connor HE. Sumatriptán-pharmacology. In Diener HC: Drug Treatment of migraine and other headaches. *Monogr Clin Neurosci*. Basel, Karger. 2000; 17: 83-92.
- Cumberbatch MJ, Hill RG, Hargreaves RJ. Dural vasodilation causes a sensitization of rat caudal trigeminal neurones in vivo that is blocked by 5HT1B-5HT1D agonist. *Br J Pharmacol* 1999; 126: 1478-1486.
- Dahlöf C, Lines C. Rizatriptán-therapy. In Diener HC: Drug Treatment of migraine and other headaches. *Monogr Clin Neurosci*. Basel, Karger. 2000; 17: 162-172.
- Diener H. Sumatriptán-therapy. In Diener HC: Drug Treatment of migraine and other headaches. *Monogr Clin Neurosci*. Basel, Karger. 2000; 17: 93-109.
- Diener HC. Eletriptán-therapy. In Diener HC: Drug Treatment of migraine and other headaches. *Monogr Clin Neurosci*. Basel, Karger. 2000; 17: 184-189.
- Dodick D, Lipton RB, Martin V, et al. Consensus statement: Cardiovascular safety profile of triptans (5HT1B/1D agonists) in the acute treatment of migraine. *Headache* 2004; 44: 414-425.
- Edmeads J. Zolmitriptán-therapy. In Diener HC: Drug Treatment of migraine and other headaches. *Monogr Clin Neurosci*. Basel, Karger. 2000; 17: 116-123.
- Ferrari M D, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptan (serotonin 5HT1B/1D agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet* 2001; 358: 1668-1675.
- Ferrari M. Which oral triptan to choose? In Diener HC: Drug Treatment of migraine and other headaches. *Monogr Clin Neurosci*. Basel, Karger. 2000; 17: 216-221.
- Foley KA, Cady R, Martin V, et al. Treating early versus treating mild: Timing of migraine prescription medications among patients with diagnosed migraine. *Headache* 2005; 45: 538-545.
- Géraud G, Keywood C, Senard JM. Migraine headache recurrence: Relationship to clinical, pharmacological and pharmacokinetic properties of triptans. *Headache* 2003; 43: 376-388.
- Géraud G. The acute treatment of migraine with frovatriptán. In Diener HC: Drug Treatment of migraine and other headaches. *Monogr Clin Neurosci*. Basel, Karger. 2000; 17: 206-215.
- Goadsby P. Treatment of acute migraine attacks with naratriptán. In Diener HC: Drug Treatment of migraine and other headaches. *Monogr Clin Neurosci*. Basel, Karger. 2000; 17: 134-140.
- Goadsby PJ. The pharmacology of migraine. *Prog Neurobiol* 2000; 62: 509-525.
- Gracia-Naya M. Coste-eficacia del tratamiento con triptanes en España. *Rev Neurol* 2001; 921-924.
- Gupta P, McHarg A, Morgan P. A profile of the preclinical pharmacology and pharmacokinetics of eletriptán. In Diener HC: Drug Treatment of migraine and other headaches. *Monogr Clin Neurosci*. Basel, Karger. 2000; 17: 173-183.
- Hall GC, Brown MM, Mo J, MacRae KD. Triptans in migraine. The risk of stroke, cardiovascular disease and death in practice. *Neurology* 2004; 62: 563-568.
- Halpern MT, Lipton RB, Cady RK, Kwong WJ, Marlo KO, Batenhorst AS. Costs and outcomes of early versus delayed migraine treatment with sumatriptán. *Headache* 2002; 42: 984-999.
- Hargreaves RJ, Longmore J, Beer M, et al. The pharmacology and mechanisms of action of rizatriptán. In Diener HC: Drug Treatment of migraine and other headaches. *Monogr Clin Neurosci*. Basel, Karger. 2000; 17: 141-161.
- Hoyer D, Hannon JP, Martin GR. Molecular, pharmacological and functional diversity of 5HT receptors. *Pharmacol Biochem Behav* 2002; 71: 533-554.
- John GW, Goadsby PJ. Triptan signal transduction. In Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan NM, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds: The Headaches. 3rd Ed. Philadelphia, PA USA. Lippincott Williams and Wilkins; 2006: 203-211.
- Jones MB, Siderovski DP, Hooks SB. The G $\beta\gamma$ dimer as a novel source of selectivity in G-protein signaling: GCL-ing at convention. *Mol Interv* 2004; 4: 200-214.
- Levy D, Jakubowski M, Burstein R. Disruption of communication between peripheral and central trigeminovascular neurons mediates the antimigraine action of 5-HT1B/1D receptor agonist. *USA Proc Natl Acad Sci* 2004; 101: 4272-4279.
- Limroth V, Katsarava Z, Liedert B, et al. An in vivo rat model to study calcitonin gen related peptide release following activation of the trigeminal vascular system. *Pain* 2001; 92: 101-106.
- Lipton RB, Diamond S, Reed M, Diamond ML, Stewart WF. Migraine diagnosis and treatment: Results from the American Migraine study II. *Headache* 2001; 41: 638-645.

- Lipton RB, Hamelsky SW, Dayno JM. What do patients with migraine want from acute migraine treatment? *Headache* 2002; 42 (Suppl 1): S3-S9.
- Lipton RB, Stewart WF, Simon D. Medical consultation for migraine: results from the American Migraine Study. *Headache* 1998; 38: 87-96.
- Lofland JH, Kim SS, batenhorst AS et al. Cost-effectiveness and cost-benefit of sumatriptán in patients with migraine. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 1093-1101.
- Lyngberg A, Jensen R, Rasmussen BK, Jorgensen T. Incidence of migraine in a Danish population-based follow-up study. *Cephalgia* 2003; 23: 596. (Abstract)
- Marentette MA, Desjardins B, Gerth WC. The productivity cost benefit of maxalt 10 mg vs usual migraine therapy in Canada. *Headache* 2000; 40: 419.
- Mathew NT, Kailasam J, Seifert T. Clinical recognition of allodynia in migraine. *Neurology* 2004; 63: 848-852.
- Mathew NT, Tietjen GE, Lucker C. Serotonin syndrome complicating migraine pharmacotherapy. *Headache* 1996; 35: 488-489.
- Mii S, Khalil RA, Morgan KG et al. Mitogen-activated protein kinase and proliferation of human vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol* 1996; 270: H142-50.
- Morillo LE, Sanin LC, Alarcón F, et al. Epidemiology of migraine in Latin American urban communities: Prevalence, clinical characteristics and medication use. *Headache* 2004; 44:
- Olesen J, Goadsby PJ. Synthesis of migraine mechanisms. In Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan NM, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds: The Headaches. 3rd Ed. Philadelphia, PA USA. Lippincott Williams and Wilkins, 2006: 393-398.
- Papademetriou V. Cardiovascular risk assessment and triptans. *Headache* 2004; 44 (Suppl 1): S31-S39.
- Pascual J. Clinical Benefits of Early Triptan Therapy for Migraine. *Headache* 2002; 42 (Suppl 1): 10-17.
- Pascual J. Therapy with other triptans: Almotriptán. In Diener, ed HC: Drug Treatment of migraine and other headaches. Monogr Clin Neurosci. Basel, Karger. 2000; 17: 197-205.
- Putnam GP, O'quinn S, Bolden-Watson CP, Davis RL, Guterman DL, Fox AW. Migraine polypharmacy and tolerability of sumatriptán: a large-scale, prospective study. *Cephalgia* 1999; 19: 668-675.
- Rapoport AM, Tepper SJ, Bigal ME, Sheftell FD. The triptan formulations. How to match patients and products. *CNS* 2003; 17: 431-447.
- Robbins L. Frequent triptan use: Observations on safety issues. *Headache* 2004; 44: 178-182.
- Roncolato M, Arpinelli F, Fabbri L, et al. The cost of the migraine patient in Italy. *J Headache Pain* 2000; 1: 173-177.
- Saxena PR, Tfelt-Hansen P. Triptans, 5-HT1B/1D receptor agonist in the acute treatment of migraines. In Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan NM, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds: The Headaches. 3rd Ed. Philadelphia, PA USA. Lippincott Williams and Wilkins. 2006: 469-503.
- Schoenen J. When should triptans be taken during a migraine attack? *CNS Drugs* 2001; 15: 583-587.
- Schulman EA, Cady RK, Henry D, et al. Effectiveness of sumatriptán in reducing productivity loss due to migraine: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 782-789.
- Sheffield RE. Migraine prevalence: A literature review. *Headache* 1998; 38: 595-601.
- Shepheard SL, Williamson DJ, Beer MS et al. Differential effects of 5HT 1B/1D receptor agonist on neurogenic dural plasma extravasation and vasodilation in anaesthetized rats. *Neuropharmacology* 1997; 36: 525-533.
- Tepper S, Allen C, sanders D, Greene A, Bocuzzi S. Co-prescription of triptans with potentially interacting medications: a cohort study involving 240.268 patients. *Headache* 2003; 43: 44-48.
- Tepper SJ, Millson D. Safety profile of the triptans. *Expert Opin Drug Saf* 2003; 2: 123-132.
- Tfelt-Hansen P, DeVries P, Saxena PR. Triptans in migraine: A comparative review of pharmacology, pharmacokinetics and efficacy. *Drugs* 2000; 60: 1259-1287.
- Voley M. El Impacto Social, Económico y en Sistema de Salud secundario a Migránea y otras Cefaleas Primarias. *Rev Neurol* 2006 (En impresión).
- Wells NE, Steiner TJ. Effectiveness of eletriptan in reducing time loss caused by migraine attacks. *Pharmacoeconomics* 2000; 18: 557-566. Williams P, Reeder CE. A comparison of the cost-effectiveness of almotriptán and sumatriptán in the treatmet of acute migraine using a composite efficacy/tolerability end point. *J Manag care Pharm* 2004; 10: 259-269.
- Zgombick JM, Borden LA, Cochran TL, et al. Dual coupling of cloned human 5-hydroxytryptamine1Dalpha and 5-hydroxytryptamine1Dbeta receptors stably expressed in murine fibroblast: Inhibition of adenylate cyclase and elevation of intracellular calcium concentration via pertussis toxin-sensitive G protein(s). *Mol Pharmacol* 1993; 44: 575-582.