

UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAJAMARCA

FACULTAD DE MEDICINA

ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



TESIS

**“EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS OPIOIDES EN EL TRATAMIENTO
DE LA CRISIS DE MIGRAÑA: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y
METAANÁLISIS”**

**PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE
MÉDICO CIRUJANO**

AUTORA:

Kateriny Margot Regalado Rodríguez

ASESOR:

M.C. Kevin Arturo Pacheco Barrios
Código ORCID: 0000-0002-7166-2816

CO-ASESOR:

M.C. Hugo César Bustamante Chávez
Código ORCID: 0000-0002-0284-9302

Cajamarca – Perú

2022

DEDICATORIA

A Dios, por la vida y sus inmensas bendiciones.

A mis padres, Rolando y Vilma, por inculcarme principios morales, por su confianza y por su apoyo incondicional durante mi vida y mi Carrera.

AGRADECIMIENTOS

A los doctores Kevin Arturo Pacheco Barrios y Hugo César Bustamante Chávez. Sin su apoyo no hubiera sido posible la realización de este estudio.

A la Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina de Cajamarca (SOCIEMCA), que me abrió las puertas a la investigación, y por la cual conocí grandes investigadores y amigos.

A mis amigos, quienes me acompañaron y me alentaron a seguir adelante.

ÍNDICE DE CONTENIDO

GLOSARIO	7
RESUMEN	9
1 INTRODUCCIÓN	11
2 CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	11
3 CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	14
3.1 Antecedentes:	14
3.2 Bases teóricas:	16
4 CAPÍTULO III: METODOLOGÍA	21
4.1 Pregunta PICO:	21
4.2 Criterios de inclusión:	22
4.3 Criterios de exclusión:	22
4.4 Búsqueda:	22
4.5 Extracción de datos:	23
4.6 Evaluación del riesgo de sesgo:	23
4.7 Estrategia para la síntesis de datos:	24
4.8 Plan de análisis de datos (Metodología de revision sistemática)	24
4.9 Aspectos éticos	24
5 CAPÍTULO IV: RESULTADOS	25
5.1 Características de los estudios	25
5.2 Riesgo de sesgo	28
5.3 Resumen de evidencia: beneficios y daños	30
6 CAPÍTULO V: DISCUSIÓN	38
7 CAPÍTULO VI: CONCLUSIÓN	40

8 FINANCIAMIENTO	40
9 CONFLICTO DE INTERESES	40
10 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	41
11 ANEXOS.....	45

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

1	Figura 1. Diagrama de flujo (selección de estudio).....	25
2	Tabla 1. Característica de los estudios incluidos	26
3	Figura 2. Riesgo de sesgo de los estudios incluidos.....	29
4	Figura 3. Alivio a las 2 horas (opioides solos o combinados).....	30
5	Figura 4. Alivio de dolor hasta las 2 horas (monoterapia y combinados).....	32
6	Figura 5. Alivio de dolor a las 2 horas, con tramadol, meperidina, y otros opioides	34
7	Figura 6. Libre de dolor hasta 2 horas con opioides (monoterapia o combinados).....	35
8	Figura 7. Alivio de dolor desde las 24 horas con opioides (monoterapia o combinados).....	35
9	Figura 8. Libre de dolor desde las 24 horas, opioides o combinados vs placebo.....	36
10	Figura 9. Uso de medicación de rescate	37

GLOSARIO

Butorfanol: Es un analgésico opioide, derivado sintéticamente de la serie fenantreno.

CENTRAL: Es una base de datos de The Cochrane Library, que contiene artículos de ensayos controlados y otros estudios relacionados a la Medicina.

Clorpromazina: Es un neuroléptico antipsicótico del prototipo de las fenoriazinas.

Codeína: Es un medicamento opioide usado como analgésico, sedante y antitusígeno.

Difenhidramina: Es un medicamento antihistamínico, sedante e hipnótico. Usado como anticolinérgico por sus efectos antimuscarínicos.

Eficacia de medicamento: La tasa de éxito o fracaso de un medicamento, en relación al alivio y liberación de síntomas.

Ensayo clínico aleatorizado (ECA): Es un estudio experimental en el que los participantes se asignan al azar a grupos separados para comparar diferentes tratamientos u otras intervenciones. Los grupos deben ser similares y comparables para efectos del tratamiento o intervención

Heterogeneidad: Variabilidad entre los estudios agrupados para el metaanálisis. Se evalúa mediante estadística I². Cochrane sugiere que un I² <40% se considera de baja heterogeneidad.

Hidromorfona: Es un potente analgésico opioide derivado de la morfina de forma semi-sintética.

Medicación de rescate: Es la medicación administrada después de que los síntomas no han respondido a un tratamiento previo.

MEDLINE o Medline: Es una base de datos de bibliografía médica, producida por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos. El acceso a la base de datos se hace a través de PubMed, que es el buscador de esta base de datos.

Meperidina: Es un analgésico opioide con acciones similares a la morfina. También se usa como sedante.

Metaanálisis (MA): Es una técnica estadística usada para resumir en un único valor los resultados de dos o más estudios comparables.

Namoxirato: Es un medicamento antiinflamatorio no esteroideo (AINE).

Placebo: Es cualquier medicamento o tratamiento ficticio. Incluye tratamientos o procedimientos administrados a grupos de control en ensayos clínicos. Sirce para proporcionar mediciones de referencia para el protocolo experimental.

Revisión sistemática (RS): Es un estudio secundario que busca resumir la evidencia disponible sobre una pregunta de investigación, para lo cual usa estrategias estadísticas conocidas como metaanálisis (MA). Se considera un pilar para la toma de decisiones basadas en evidencia.

Seguridad de medicamento: Es la tasa de beneficio máximo de un medicamento con el menor riesgo de daño.

The Cochrane Library: Es una colección de base de datos sobre medicina y otras especialidades de atención médica proporcionada por Cochrane y otras organizaciones. Cochrane es una organización británica, cuya esencia es la medicina basada en evidencia mediante de estudios de revisiones sistemáticas.

Web of Science: Es un servicio en línea de información científica, que permite el acceso a un conjunto de bases de datos de artículos científicos de todos los campos del conocimiento académico. Es propiedad de la empresa Clarivate Analytics.

RESUMEN

Introducción: El uso de opioides en la crisis aguda de migraña sigue siendo muy común en los departamentos de emergencia, a pesar de que muchas recomendaciones van en contra de esta práctica. **Objetivo:** Determinar la eficacia y seguridad de los opioides en el tratamiento de la crisis de migraña. **Métodos:** Se realizó una revisión sistemática en la que se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados (ECA) publicados hasta febrero de 2022, que evaluaran la eficacia y seguridad de los opioides versus placebo u otros medicamentos, en el tratamiento de la crisis de migraña. Se realizó la búsqueda bibliográfica en PubMed, CENTRAL y Web of Science (WOS), usándose términos de búsqueda para cada base de datos. No se limitaron las publicaciones en inglés y español y no hubo restricción a la fecha de publicación. Para cada ECA, se utilizó RR con su intervalo de confianza correspondiente del 95%. Los estudios incluidos se agruparon en subgrupos similares de población, intervención y resultado. Se procedió a hacer metaanálisis de los estudios comparables. Se evaluó la heterogeneidad mediante una estadística I². En los casos de heterogeneidad se usó un modelo de efectos aleatorios. Los datos se procesaron con el software Stata v16.0. **Resultados:** Con los términos de búsqueda, se obtuvieron 1562 estudios luego de eliminarse los duplicados. De estos, solo 12 ensayos clínicos aleatorizados fueron potencialmente elegibles para el metaanálisis. Los estudios tuvieron un tamaño de muestra entre 27 y 200, y en total sumaron 1214 participantes. En los ECA agrupados, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas de los beneficios de los opioides versus otros medicamentos. **Conclusión:** No hay diferencia en los beneficios de los opioides en el tratamiento de crisis de migraña.

ABSTRACT

Introduction: The use of opioids in acute migraine attacks is still very common in emergency departments, despite the fact that many recommendations go against this practice. **Objective:** To determine the efficacy and safety of opioids in the treatment of migraine attacks. **Methods:** A systematic review was carried out that included randomized clinical trials (RCTs) published until February 2022, which evaluated the efficacy and safety of opioids versus placebo or other medications, in the treatment of migraine attacks. The literature search was performed in PubMed, CENTRAL and Web of Science (WOS), using search terms for each database. Publications in English and Spanish were not limited and there was no restriction on the date of publication. For each RCT, RR with its corresponding 95% confidence interval was used. Included studies were grouped into similar population, intervention, and outcome subgroups. A meta-analysis of comparable studies was carried out. Heterogeneity was assessed using an I² statistic. In cases of heterogeneity, a random effects model was used. The data was processed with Stata v16.0 software. **Results:** Using the search terms, 1562 studies were obtained after removal of duplicates. Of these, only 12 randomized clinical trials were potentially eligible for meta-analysis. The studies had a sample size between 27 and 200, totaling 1214 participants. In the pooled RCTs, no statistically significant differences were found in the benefits of opioids versus other medications. **Conclusion:** There is no difference in the benefits of opioids in the treatment of migraine attacks.

1 INTRODUCCIÓN

La migraña es un trastorno episódico recurrente incapacitante caracterizado por un dolor de cabeza pulsátil unilateral, moderado o severo, generalmente asociado a náuseas y/o sensibilidad a la luz y al sonido (1). Afecta hasta el 14.4 % de la población general; 18.9 % ocurre en mujeres, y 9.8% en hombres; sobre todo se ve en adultos jóvenes y de mediana edad (2). Muchos pacientes con crisis de migraña reciben medicamentos poco efectivos. Si no se usa un tratamiento efectivo inmediato, puede aumentar el dolor, la discapacidad y el impacto de la cefalea (3). En los servicios de urgencias, se ha visto que más de un tercio de pacientes con crisis de migraña recibieron opioides (4). Su uso como tratamiento de la crisis de migraña se ha incrementado en los últimos 30 años (5,6). Y se ha generado que hoy, aproximadamente el 19% del total de opioides prescritos sean para el tratamiento de crisis de migrañas (7) . El uso de opioides en centro médicos se asocia con una mayor duración de la estadía de cefalea primaria y migraña, y mayores tasas de visitas de retorno (8). Se ha evidenciado que los opioides podría generar tolerancia, dependencia, adicción y sobredosis; lo que complicaría la situación de los pacientes tratados (9). Incluso algunas guías no recomiendan los opioides como tratamiento para las crisis de migraña (10). A pesar de ello, los opioides siguen usándose de manera común y la migraña continúa siendo una enfermedad crónica sin tratamiento adecuado.

2 CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

DEFINICIÓN Y DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA

La migraña tiene una prevalencia mayor al 14% en la población en general (2). El impacto de la migraña es alto en los pacientes y la sociedad, puesto que es una de las enfermedades que mayor incapacidad causa, disminuyendo la calidad de vida de los pacientes en relación a su salud y productividad (2).

La migraña puede pasar de ser una enfermedad episódica con baja frecuencia de ataques de cefalea, hasta una migraña crónica con mayor número de episodios de cefalea, a causa de múltiples factores, y uno muy importante es el uso excesivo de medicamentos para el

control de la cefalea, en especial el uso de opioides, que se ha calificado como el factor de riesgo más importante para la progresión de migraña (11).

Según estudios, más de un tercio de pacientes con migraña recibieron opioides en los servicios de urgencias, y aquellos que recibieron opioides, tuvieron un aumento de 38% en las visitas posteriores a los servicios de urgencias (4). Una encuesta en Estados Unidos mostró que el 49% de pacientes con migraña en los servicios de urgencia, recibieron opioides (6). Los opioides se han relacionado a un aumento de tasas de retorno a urgencias por crisis de migraña, y una menor sensibilidad de la migraña a tratamientos más efectivos (5,12).

Dado que a pesar de las recomendaciones de no usar opioides en los trastornos de migraña, se siguen usando, se realiza este estudio con el objetivo de establecer claridad acerca de la eficacia y seguridad de los opioides en el tratamiento de crisis de migraña, además es posible que con ello, exista mayor seguridad en los médicos al momento de tratar una crisis de migraña.

FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

¿Cuál es la eficacia y seguridad de los opioides en el tratamiento de la crisis de migraña?

JUSTIFICACIÓN

Esta investigación tiene como objetivo principal determinar la eficacia y seguridad de los opioides en el tratamiento de la crisis de migraña mediante una revisión sistemática de estudios de grado de evidencia superior como son los ensayos clínicos controlados aleatorizados, dado que a pesar de que estudios orientan al desuso de opioides para el tratamiento de la crisis de migraña, y habiendo una variedad de opciones terapéuticas superiores, el uso de opioides sigue siendo una práctica común (4). Se ha visto que más de un tercio de pacientes en los servicios de urgencias lo recibieron, y hay más prevalencia

en el entorno a servicios de la comunidad, donde más de dos tercios de todas las visitas lo recibieron (4).

La migraña sigue siendo una enfermedad incapacitante común con una carga socioeconómica significativa, con consecuentes cargas económicas graves, con pérdida de días de trabajo y productividad (13).

La importancia de esta investigación radica en la producción de información concluyente, con alto impacto en la salud pública, y con capacidad de contribuir con guías de manejo de migraña que cada vez requieren de mayor evidencia.

OBJETIVOS

Objetivo general:

Determinar la eficacia y seguridad de los opioides en el tratamiento de la crisis de migraña.

Objetivos específicos:

- Medir la eficacia de los opioides en el tratamiento de la crisis de migraña.
- Evaluar la mejoría (alivio o liberación del dolor) en el tratamiento de la crisis de migraña con opioides (monoterapia y/o combinados) versus otras intervenciones en un determinado tiempo.
- Evaluar la eficacia de diferentes medicamentos opioides en el tratamiento de la crisis de migraña en un determinado tiempo.

3 CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

3.1 Antecedentes:

Buse D., et al. (14), en el año 2018, realizaron una revisión sistemática con el objetivo de identificar factores de riesgo para la nueva aparición de migraña crónica o enfermedades crónicas relacionadas. Luego de una búsqueda exhaustiva de artículos científicos relacionados a factores de riesgo asociados con el nuevo inicio de migraña crónica, migraña transformada, y cefalea crónica diaria, publicadas antes de marzo de 2018, se seleccionaron 17 estudios que cumplían los criterios de inclusión. Los datos más sólidos que se encontraron para factores de riesgo de progresión de migraña fueron la depresión y uso excesivo de medicamentos, con una fuerza de evidencia de moderada a fuerte. Asimismo, se encontró que los barbitúricos y los opioides tenían mayor riesgo de incrementar la progresión de migraña.

Lipton RB., et al. (15), en el año 2018, en un estudio transversal y longitudinal, con fases de selección, reclutamiento y evaluación, con el objetivo de determinar la prevalencia y los factores de riesgo asociados con el uso de opioides en el tratamiento de la migraña, examinó las características demográficas y clínicas de personas que informaron usar opioides para el tratamiento de la migraña. Se encontró que, de los 2388 encuestados con migraña que usaban medicamentos recetados para el tratamiento agudo, el 36,3 % informó que actualmente usaba o tenía a la mano medicamentos opioides para tratar los dolores de cabeza. Los usuarios actuales de opioides tenían significativamente más comorbilidades, una mayor carga relacionada con el dolor de cabeza y una peor calidad de vida que los no usuarios. Los modelos de regresión revelaron factores significativamente asociados con el uso de opioides, incluido el sexo masculino, el índice de masa corporal, la alodinia, el aumento de la frecuencia mensual de los dolores de cabeza, la puntuación del Índice de dolor total (excluyendo cabeza, cara, cuello/hombro), ansiedad, depresión, más de una comorbilidad cardiovascular y uso de los servicios de urgencias para el dolor de cabeza en los últimos 6 meses.

Shao Q., et al. (16), en el año 2017, realizaron un estudio de cohorte retrospectivo en el que utilizó datos de registros de salud electrónicos entre diciembre de 2013 y abril de

2017, con el propósito de evaluar la salud posterior de pacientes con migraña que recibieron opioides en los servicios de urgencias. Se observó que, de un total de 788 pacientes, los que recibieron opioides, tuvieron mayor tasa de riesgo de visitas futuras a urgencia relacionadas con la migraña, controlando las covariables (HR = 1,49, IC del 95 % = 1,09–2,03, p = 0,013). Los factores que fueron significativamente (p<0.05) relacionados a visitas futuras a urgencias relacionadas a la migraña, además del uso previo de opioides (HR = 2,12, IC del 95 % = 1,24–3,65, p = 0,007), fueron: visita anterior a urgencias (HR = 2,38, IC del 95 % = 1,23–4,58, p = 0,010), hipertensión (HR = 1,46, IC del 95 % = 1,07–2,00, p = 0,017), edad entre 45 y 64 años (HR = 0,68, 95% IC = 0,48–0,97, p = 0,033), sexo femenino (HR = 1,82, IC 95% = 1,12-2,86, p = 0,015), y trastorno por consumo de tabaco (HR = 1,45, IC 95% = 1,07–1,97, p = 0.017).

Friedman, B. W., et al. (17), en el año 2017, realizaron un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, de proclorperazina intravenosa más difenhidramina versus hidromorfona intravenosa para el tratamiento de la crisis de migraña. Este estudio se realizó en 2 departamentos de emergencia en la ciudad de Nueva York. Los pacientes fueron asignados al azar en bloques de 4; recibieron 1 mg de hidromorfona o 10 mg de proclorperazina más 25 mg de difenhidramina. La difenhidramina se administró para prevenir la acatisia, un efecto secundario común de la proclorperazina intravenosa. El resultado primario fue el alivio sostenido del dolor de cabeza, definido por lograr un nivel de dolor de cabeza leve o nulo dentro de las 2 horas después de la administración de la medicación y mantener ese nivel durante 48 horas sin necesidad de medicación de rescate. Se estudiaron 127 pacientes con diagnóstico de migraña de acuerdo con los criterios de la International Headache Society. El resultado primario se logró en la sección de proclorperazina, en 37 de 62 (60%) participantes, y en la sección de hidromorfona, en 20 de 64 (31%) participantes, (diferencia 28%). Se concluyó, por tanto, que la hidromorfona intravenosa es significativamente menos efectiva que la proclorperazina intravenosa para el tratamiento de la crisis de migraña en el servicio de urgencias y no debe usarse como terapia de primera línea.

Young N., et al. (4), en el año 2017, describieron las prácticas de tratamiento de migraña en el servicio de urgencias. Caracterizó la prevalencia de uso de opioides en los servicios de emergencia, en tres lugares distintos, un centro médico académico, un servicio de urgencias urbano no académico y un servicio de urgencias comunitario. Se identificaron un total de 1222 visitas. Se recetaron opioides en el 35,8% de estas visitas. Se indicaron opioides en el 12,3 % de las visitas a centros médicos académicos, 40,9 % en las visitas a urgencias urbanas y 68,6% en las visitas a urgencias comunitarias. Esto osciló entre el 6,9 % de las terapias de primera línea en el centro médico académico al 69,9% de las terapias de rescate en el servicio de urgencia comunitario. De los que recibieron opioides, el 36,0% vs 25,1% requirió medicación de rescate. Los pacientes que recibieron opioides tuvieron más visitas repetidas, 1,79 frente a 1,30. Tanto en el centro académico como en el servicio de urgencias urbano encontraron una disminución de más del 30 % en duración de la estancia en las visitas en las que no se administraron opiáceos.

3.2 Bases teóricas:

Migraña

La migraña es un trastorno episódico recurrente incapacitante caracterizado por un dolor de cabeza pulsátil unilateral, moderado o severo, generalmente asociado a náuseas y/o sensibilidad a la luz y al sonido (1). Afecta hasta el 14.4 % de la población general; 18.9 % ocurre en mujeres, y 9.8% en hombres; sobre todo se ve en adultos jóvenes y de mediana edad (2).

Fisiopatología

Desde el siglo XX, la teoría vasogénica considera a la migraña como causa de una vasodilatación de rebote que resulta en una despolarización mecánica de neuronas

nociceptivas primarias dentro de las paredes de vasos intra y extracerebrales (3). Esta teoría se basó en el hecho de que fármacos vasodilatadores como la nitroglicerina inducía cefalea, y potentes vasoconstrictores, como las ergotaminas tenían efectos terapéuticos. Sin embargo, estudios revelaron que la cefalea inducida por nitroglicerina comenzaba mucho después de la resolución de la vasodilatación (18). Y otras sustancias vasodilatadoras no inducían migraña (19).

Por otro lado la teoría neurogénica vio a la migraña como resultado de una disfunción neuronal, dado que muchos síntomas neurológicos son difíciles de localizar dentro de un solo territorio neurovascular, además, múltiples medicamentos no vasoconstrictores son efectivos en la migraña (20).

Hoy el fenómeno vascular se considera una consecuencia y parte del fenómeno neurógeno que provoca la excitación del cerebro (21). En los últimos años, la importancia de la sensibilización de las vías del dolor y la posibilidad de que los ataques puedan originarse en el sistema nervioso central, han tomado lugar (22). Pueden ocurrir cambios en el flujo sanguíneo en el tronco encefálico, y cambios corticales secundarios a la activación del dolor (22).

Por otro lado, hay evidencia de que la migraña es un complejo genético. Se han identificado distintos defectos genéticos que pueden explicar la migraña hemipléjica familiar (23). Además se considera que la patogenia de migraña implica cambios hormonales, dado que es más común en mujeres que en hombre (23).

Clasificación:

La International Headache Society (22), clasifica a la migraña en tres tipos principales:

- 1. La migraña sin aura**, un síndrome clínico caracterizado por cefalea con características específicas y síntomas vegetativos asociados;

2. **La migraña con aura**, que se caracteriza por síntomas neurológicos focales transitorios, generalmente antes de la cefalea, o a veces después.
3. **La migraña crónica**, que se caracteriza por cefalea en 15 o más días al mes durante más de tres meses, en los cuales en al menos 8 días al mes se tuvieron características de migraña. La causa más común de síntomas sugestivos de migraña crónica es el sobreuso de medicamentos (22).

Clínica:

La migraña sin aura, anteriormente conocida como migraña común o hemicrania simplex, se caracteriza por cefalea recurrente que se manifiesta en crisis que duran de 4 a 72 horas. La característica típica de la cefalea es que se presenta unilateral pulsátil, de intensidad moderada o severa, que se agrava con la actividad física y se asocia a náuseas y/o fotofobia y fonofobia (22).

La migraña con aura, consiste en síntomas visuales, sensoriales o del habla, reversibles, caracterizados por desarrollarse gradualmente con una duración menor a una hora (22).

Diagnóstico:

Los criterios diagnósticos de la International Headache Society, para la migraña común, son: que los pacientes deben haber tenido al menos 5 ataques de dolor de cabeza que duraron de 4 a 72 horas (sin tratamiento o tratados sin éxito) y que el dolor de cabeza debe haber tenido al menos 2 de las siguientes características: ubicación unilateral; pulsátil; intensidad de dolor moderada o severa; agravamiento o evitación de la actividad física de rutina (p. ej., caminar o subir escaleras). Además, durante la crisis, el paciente debe haber presentado náuseas y/o vómitos. Finalmente, estas características no deben haber sido atribuibles a otro trastorno (22).

Los criterios diagnósticos para migraña con aura, son: que los pacientes deben haber presentado por lo menos uno de los siguientes síntomas de aura: visual, síntomas presentes en el 90% de pacientes con migraña con aura; sensorial; habla y/o lenguaje; motor; tronco encefálico; de retina. Además, al menos tres de las siguientes seis características: al menos un síntoma de aura se extiende gradualmente durante ≥ 5 minutos; dos o más síntomas de aura ocurren en sucesión; cada síntoma individual del aura dura de 5 a 60 minutos; al menos un síntoma de aura es unilateral; al menos un síntoma de aura es positivo; el aura se acompaña o se sigue de 60 minutos de cefalea (22). Y que estos síntomas no se expliquen mejor con otro diagnóstico (22).

Tratamiento

El objetivo principal del tratamiento es controlar los síntomas, para minimizar la discapacidad funcional en la vida del paciente. El tratamiento de la migraña es multifacético, e implica también modalidades no medicamentosas (24). El enfoque es dicotómico, en tratamiento agudo (para aliviar una crisis de migraña) y preventivo (para reducir la frecuencia, duración e intensidad de las crisis) y los pacientes con crisis recurrentes, a menudo requieren de ambos (24).

Tratamiento en urgencias:

En los departamentos de emergencia, los narcóticos siguen siendo los de mayor frecuencia para el manejo de cefaleas y migraña, aun cuando la evidencia sugiere, que son potencialmente ineficaces, y su uso puede conducir a estancias más prolongadas en dichos establecimientos (25,26). También se encontró que casi las tres cuartas partes de los pacientes con cefalea primaria y migraña, en los departamentos de emergencia, informaron recurrencia, dentro de las 48 horas posteriores al alta (27). La Sociedad Americana de Cefalea (AHS sus siglas en inglés) en su actualización sobre el tratamiento preventivo y agudo de la migraña sugiere, el uso de AINEs (incluida la

aspirina), analgésicos no opioides, acetaminofén o combinaciones analgésicas con cafeína para ataques leves a moderados y agentes específicos para la migraña como triptanos o dihidroergotaminas (DHE) para ataques moderados o severos y ataques leves a moderados que responden mal a los AINEs o combinaciones con cafeína (28). Las opciones para el rescate ambulatorio incluyen sumatriptán subcutáneo, inyección de DHE en aerosol intranasal o corticosteroides (28). Las opciones de hospitalización pueden incluir formulaciones parenterales de triptanos, DHE, antieméticos, AINEs, anticonvulsivos (p. Ej., Valproato de sodio y topiramato, excepto en mujeres en edad fértil que no usan un método anticonceptivo confiable), corticosteroides y sulfato de magnesio (28).

Tratamiento preventivo:

Para pacientes con ataques frecuentes (≥ 4 días de dolor de cabeza por migraña por mes) y/o con ataques que interfieran con rutinas diarias, incluso siendo tratados; pacientes con fracaso al tratamiento agudo o con consumo excesivo de medicamentos; pacientes con efectos adversos frente a tratamiento agudo, se recomienda el tratamiento oral para la prevención, que incluye medicamentos antiepilépticos, betabloqueantes y frovatriptán (28).

Opioides:

Los opioides son medicamentos usados en el tratamiento del dolor, que actúan a nivel presináptico y postsináptico. A nivel presináptico, bloquean los canales de calcio en los nervios aferentes nociceptivos. A nivel postsináptico, abren los canales de potasio, con la consecuente hiperpolarización de las membranas celulares (24) . La analgesia está mediada por los receptores de opioides endógenos mu, delta y kappa (μ , δ , κ) en el SNC (24) . Se pueden administrar por vía oral como la codeína, por vía intravenosa como la morfina, la hidromorfona y fentanilo, también por vía intramuscular, sublingual, en

parche, rectal y epidural como la morfina (24). Algunos de los efectos adversos de los opioides son: disforia, euforia sedación, depresión respiratoria, estreñimiento, supresión de los sistemas endocrinos, trastornos cardiovasculares, convulsiones, náuseas vómitos, prurito y miosis. Además, su uso prolongado puede producir tolerancia y, en algunos casos, hiperalgesia inducida por opioides y/o alodinia (29).

Se ha visto que el receptor μ tiene especial importancia en los efectos adversos de los opioides en migraña. Un estudio que escaneó a 15 pacientes con migraña con tomografía por emisión de positrones (PET), observó que los mecanismos opioides μ endógenos de los pacientes con migraña tienen un gran impacto negativo en la cronificación y exacerbación de los ataques de cefalea, lo que explicaría el mayor riesgo de cefalea por uso excesivo de medicamentos, y abuso de sustancias, como los opioides (30).

4 CAPÍTULO III: METODOLOGÍA

4.1 Pregunta PICO:

Se tuvo como guía el Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones versión actual del Manual es la 5.1.0 (actualizada en marzo de 2011), editada por Julian Higgins y Sally Green (31). Los criterios para la valoración de los estudios en esta revisión se basaron en el marco PICO de la siguiente manera:

- **Participantes/población:** Pacientes mayores de 18 años con migraña
- **Intervención/exposición:** Opioides, en cualquier vía de administración, una sola intervención (incluyendo combinaciones con otros medicamentos).
- **Comparador/control:** Atención habitual que puede incluir el manejo médico regular en cualquier vía de administración.
- **Resultado primario:** Estar libre de dolor o reducción de dolor en 2 o 24 h, etc.

- **Resultados secundarios:** Respuestas de la cefalea, estado funcional, calidad de vida relacionada con la salud.

4.2 Criterios de inclusión:

Los estudios que se incluyeron fueron ensayos clínicos controlados aleatorizados que respondan a la pregunta PICO.

4.3 Criterios de exclusión:

Tipos de estudio que se excluyeron:

- Ensayos cuasi-experimentales, no controlados, no aleatorizados.
- Estudios de casos y controles
- Estudios de cohortes
- Series de casos
- Artículos de revisión
- Resúmenes
- Informes de casos
- Cartas al editor

4.4 Búsqueda:

Esta búsqueda será realizo en las siguientes bases de datos sin ninguna restricción de idioma ni fecha de publicación:

- The Cochrane Library (CENTRAL) usando la estrategia de búsqueda de (Ver ANEXO 1).

- MEDLINE (Vía PubMed) según la estrategia de búsqueda de (Ver ANEXO 1).
- WOS (Web of Science) según la estrategia de búsqueda de (Ver ANEXO 1).

Se utilizaron términos de búsqueda según la base de datos (Ver ANEXO 1).

Se revisaron las referencias de los estudios incluidos con el fin de encontrar más estudios elegibles posibles.

El proceso de selección y exclusión de estudios se describen en un flujograma de búsqueda.

4.5 Extracción de datos:

Una vez obtenidos los estudios con los términos de búsqueda, se ordenaron en un cuadro de Excel y se eliminaron los artículos duplicados. A continuación, se leyeron títulos y resúmenes, y se identificaron los estudios potencialmente relevantes para su inclusión. Se evaluaron los criterios de inclusión mediante la lectura de los textos completos de los estudios potencialmente relevantes. Se resolvieron dudas con el asesor. A partir de los estudios seleccionados, se usó una tabla de extracción de datos para cada estudio seleccionado. Luego se tabularon los datos extraídos en Excel 2016 (de prueba), de manera codificada y luego se importaron a un programa estadístico para el análisis.

4.6 Evaluación del riesgo de sesgo:

El riesgo de sesgo de los ensayos controlados aleatorizados se realizó con la herramienta de evaluación de riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane.

Según estos criterios los estudios se clasificarán en: 1) bajo riesgo de sesgo; 2) riesgo moderado de sesgo y 3) alto riesgo de sesgo. Luego se usó el sistema Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) para informar la certeza sobre la evidencia y la efectividad de la intervención a través de las tablas de resumen de hallazgos (SoF).

4.7 Estrategia para la síntesis de datos:

Los resultados de cada estudio se expresaron, en un riesgo relativo (RR) con sus intervalos de confianza correspondientes del 95% para los datos continuos o dicotómicos, respectivamente. Los estudios seleccionados se ubicaron en subgrupos de población, intervención y resultado, similar. Se evaluó la heterogeneidad mediante una estadística I². Se evaluó el sesgo de publicación. Los datos se procesaron con el software Stata v16.0.

4.8 Plan de análisis de datos (Metodología de revision sistemática)

Para datos dicotómicos, se registraron el número de pacientes que experimentaron el evento (resultado) en cada grupo para cada comparación y el número total de cada grupo. Dichos datos se analizaron usando riesgo relativo (RR) en el software Cochrane RevMan.

4.9 Aspectos éticos

El estudio tiene aprobación de la Oficina de Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Cajamarca.

5 CAPÍTULO IV: RESULTADOS

5.1 Características de los estudios

En la revisión sistemática se utilizó 3 bases de datos, MEDLINE, The Cochrane Library y Web of Science, en donde se encontraron un total de 1608 títulos, de los cuales se excluyeron 46 duplicados. Se hizo la revisión de todos los títulos, eliminando los que no eran relevantes para el estudio. En estudios potencialmente relevantes y relacionados, se hizo la revisión de resúmenes, eligiéndose un total de 27 artículos, cuyos textos completos pasaron a ser evaluados. Luego de ello, se excluyeron 15 artículos, quedando 12 ECA publicados como artículos científicos, que se incluyeron en la revisión (**Figura 1**).

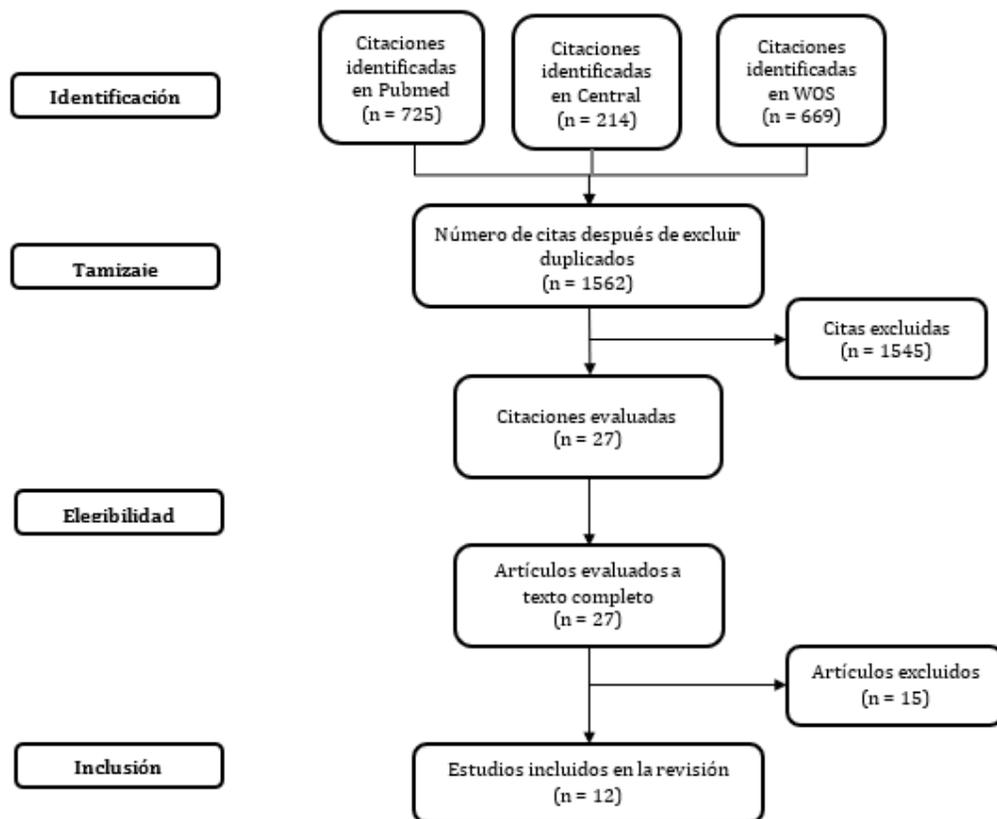


Figura 1. Diagrama de flujo (selección de estudio)

En la siguiente table se describen las características de los artículos científicos seleccionados.

Tabla 1. Características de los estudios incluidos

Estudio	Intervenciones evaluadas	Diseño de estudio	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Tamaño de muestra	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por los estudios	Observaciones
Cohen 1965 (9)	Codeína 60mg aspirina 600mg namoxirato 300mg placebo	ECA	Febrero 2022	n=200	Alivio de dolor hasta las 2 horas Uso de medicación de rescate	Se usó para la elaboración de una RS con MA propio
Lane 1989 (10)	Meperidina 0,4mg/kg + Dimenhidrinato 25mg Clorpromazina 0,1mg/kg + Placebo (5ml de solución salina)	ECA	Febrero 2022	n=46	Alivio de dolor hasta las 2 horas Libre de dolor hasta las 2 horas Uso de medicación de rescate	Se usó para la elaboración de una RS con MA propio
Duarte 1992 (11)	Meperidina 100mg + hidroxizina 50 mg Ketorolaco 60mg	ECA	Febrero 2022	n=50	Alivio de dolor hasta las 2 horas	Se usó para la elaboración de una RS con MA propio

Larkin 1992 (12)	Meperidina 75mg Ketorolaco 30mg	ECA	Febrero 2022	n=31	Alivio de dolor hasta las 2 horas	Se usó para la elaboración de una RS con MA propio
Davis 1995 (13)	Meperidina 75mg + prometazina 25mg Ketorolaco 60mg	ECA	Febrero 2022	n=42	Alivio de dolor hasta las 2 horas	Se usó para la elaboración de una RS con MA propio
Hoffert 1995 (14)	Butorfanol nasal Placebo nasal	ECA	Febrero 2022	n=157	Alivio de dolor hasta las 2 horas Libre de dolor hasta las 2 horas	Se usó para la elaboración de una RS con MA propio
Scherl 1995 (15)	Meperidina 75mg + prometazina 25mg Dihidroergotamina 5mg + Metoclopramida 10mg	ECA	Febrero 2022	n=27	Alivio de dolor hasta las 2 horas	Se usó para la elaboración de una RS con MA propio
Carleton 1998 (16)	Meperidina 1.5 mg/kg Dihidroergotamina 1 mg	ECA	Febrero 2022	n=156	Alivio de dolor hasta las 2 horas Uso de medicación de rescate	Se usó para la elaboración de una RS con MA propio
Engindeniz 2005 (17)	Tramadol 100mg Diclofenaco sódico 75mg	ECA	Febrero 2022	n=40	Alivio de dolor hasta las 2 horas Libre de dolor hasta las 2 horas	Se usó para la elaboración de una RS con MA propio

					Alivio de dolor desde las 24 horas Libre de dolor desde las 24 horas	
Silberstein 2005 (18)	Tramadol 75mg + Acetaminofen 650mg Placebo	ECA	Febrero 2022	n=305	Alivio de dolor hasta las 2 horas Libre de dolor hasta las 2 horas Libre de dolor desde las 24 horas	Se usó para la elaboración de una RS con MA propio
Alemdar 2007 (19)	Tramadol 100mg Placebo	ECA	Febrero 2022	n=34	Alivio de dolor hasta las 2 horas Libre de dolor desde las 24 horas	Se usó para la elaboración de una RS con MA propio
Friedman 2017 (20)	Hidromorfona 1 mg Proclorperazina 10 mg IV + Difenhidramina 25 mg	ECA	Febrero 2022	n=126	Alivio de dolor hasta las 2 horas	Se usó para la elaboración de una RS con MA propio

5.2 Riesgo de sesgo

Todos los ensayos clínicos tuvieron bajo riesgo de sesgo en la generación de la secuencia de aleatorización, ocultación de la asignación a los grupos, cegamiento del personal y

notificación selectiva de datos. Sin embargo, todos los estudios tuvieron problemas al informar el manejo de los datos de resultados (**Figura 2**).

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Alemdar 2007	+	+	●	●	+	+	?
Carleton 1998	+	+	+	●	●	+	?
Cohen 1985	+	+	+	●	+	+	?
Davis 1995	+	+	+	●	●	+	?
Duarle 1992	+	+	+	●	+	+	?
Engindeniz 2005	+	+	+	●	●	+	?
Friedman 2017	+	+	+	?	●	+	?
Hoffert 1995	+	+	+	●	?	+	?
Lane 1988	+	+	+	●	+	+	?
Larkin 1992	+	+	+	●	?	+	?
Scherl 1995	+	+	+	●	?	+	?
Silberstein 2005	+	+	+	●	●	+	?

● Critical ? Moderate + Low

Figura 2. Riesgo se sesgo de los estudios incluidos

5.3 Resumen de evidencia: beneficios y daños

Para la pregunta PICO se resume la evidencia para 11 desenlaces críticos:

Alivio de dolor hasta las 2 horas (monoterapia y combinados)

En el metaanálisis realizado (n=1214, 12 estudios), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para producir el alivio del dolor hasta las 2 horas posteriores al tratamiento con opioides (monoterapia o combinados) en comparación con el uso placebo u otros tratamientos en pacientes con crisis de migraña (RR 1.11; IC del 95%: 0.90 a 1.38); efecto absoluto: 56 eventos más por 1000 pacientes con crisis de migraña tratados, *calidad de la evidencia muy baja* (Figura 3).

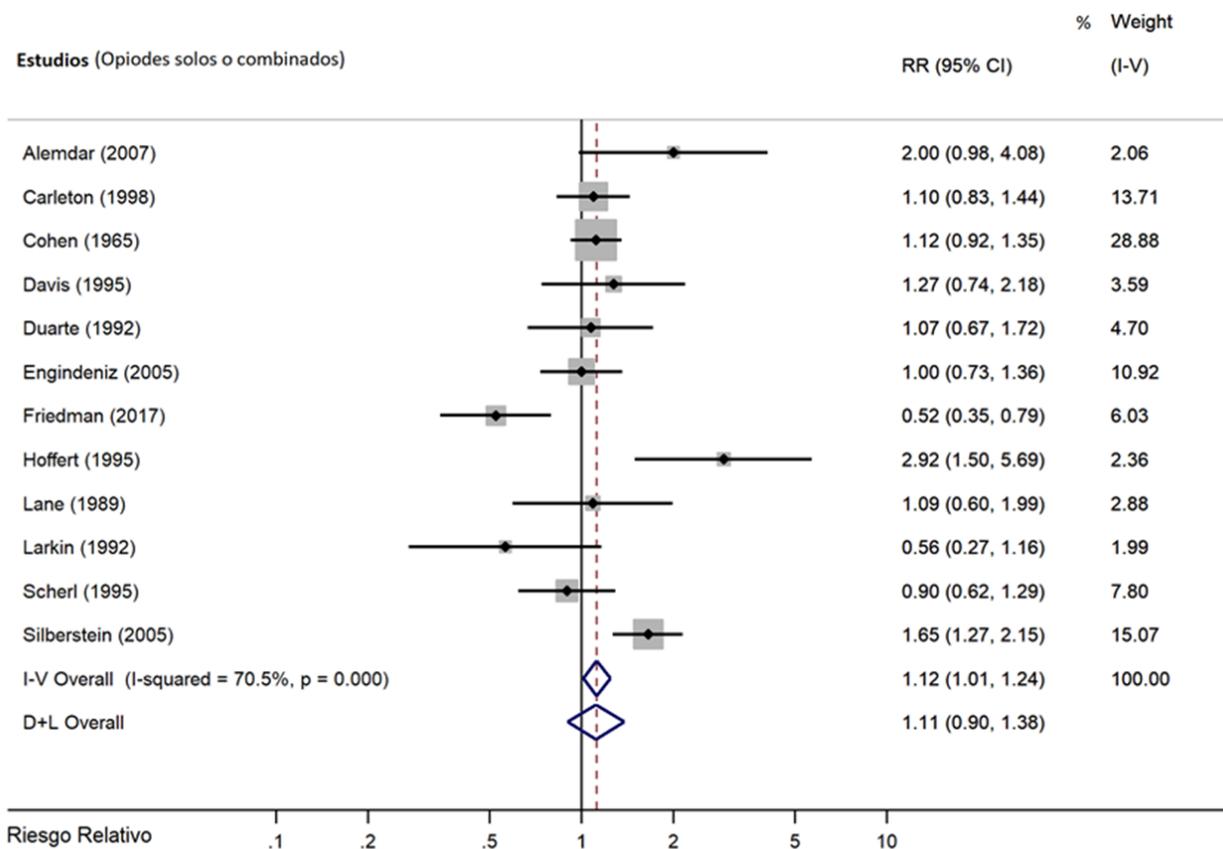


Figura 3. Alivio a las 2 horas (opioides solos o combinados)

Alivio de dolor hasta las 2 horas (monoterapia)

En el metaanálisis realizado (n=744, 7 estudios), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para producir alivio del dolor hasta las 2 horas posteriores al tratamiento con opioides (monoterapia) en comparación con el uso de placebo u otros tratamientos en pacientes con crisis de migraña (RR 1.07; IC del 95%: 0.79 a 1.45; efecto absoluto: 39 eventos más por 1000 pacientes con crisis de migraña tratados, *calidad de la evidencia muy baja*) (**Figura 4**).

Alivio de dolor hasta las 2 horas (combinado)

En el metaanálisis realizado (n=470, 5 estudios), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para producir alivio del dolor hasta las 2 horas posteriores al tratamiento con opioides (combinado) en comparación con el uso de placebo u otros tratamientos en pacientes con crisis de migraña (RR 1.20; IC del 95%: 0.90 a 1.59; efecto absoluto: 84 eventos más por 1000 pacientes con crisis de migraña tratados, *calidad de la evidencia muy baja*) (**Figura 4**).

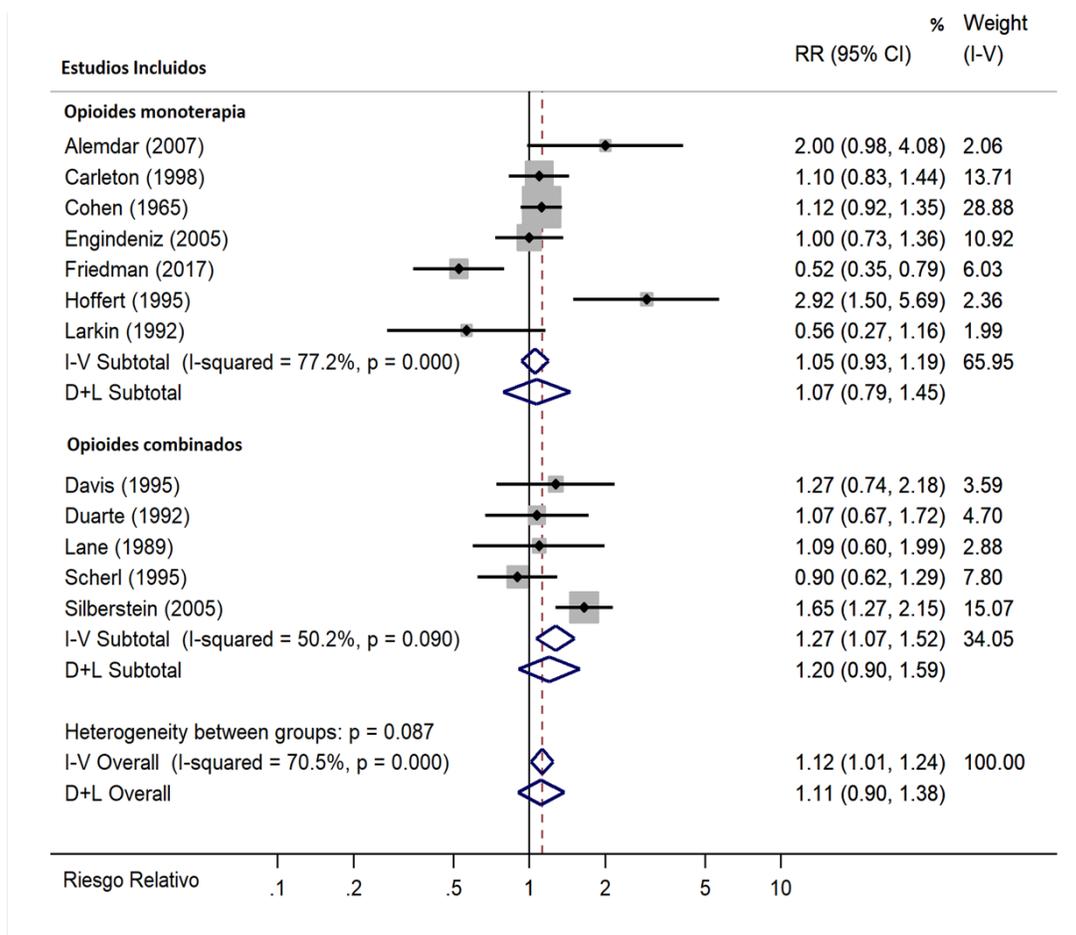


Figura 4. Alivio de dolor hasta las 2 horas de opioides (monoterapia y combinados)

Alivio de dolor hasta las 2 horas con Tramadol

En el metaanálisis realizado (n=74, 2 estudios), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para producir alivio del dolor hasta las 2 horas posteriores al tratamiento con tramadol en comparación con el uso de placebo u otros tratamientos en pacientes con crisis de migraña (RR 1.33; IC del 95%: 0.63 a 2.82; efecto absoluto: 196 eventos más por 1000 pacientes con crisis de migraña tratados, *calidad de la evidencia muy baja*) (**Figura 5**)

Alivio de dolor hasta las 2 horas con Meperidina

En el metaanálisis realizado (n=187, 2 estudios), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para producir alivio del dolor hasta las 2 horas posteriores al tratamiento con meperidina en comparación con el uso de placebo u otros tratamientos en pacientes con crisis de migraña (RR 0.86; IC del 95%: 0.46 a 1.61; efecto absoluto: 78 eventos menos por 1000 pacientes con crisis de migraña tratados, *calidad de la evidencia muy baja*) (**Figura 5**).

Alivio de dolor hasta las 2 horas con otros opioides diferentes al Tramadol o la Meperidina

En el metaanálisis realizado (n=483, 3 estudios), no se encontraron diferencias estadísticamente significativa para producir alivio del dolor hasta las 2 horas posteriores al tratamiento con otros opioides (monoterapia), diferentes al tramadol o la meperidina, en comparación con el uso de placebo u otros tratamientos en pacientes con crisis de migraña (RR 1.14; IC del 95%: 0.55 a 2.37; efecto absoluto: 79 eventos más por 1000 tratados pacientes con crisis de migraña tratados, *calidad de la evidencia muy baja*) (**Figura 5**).

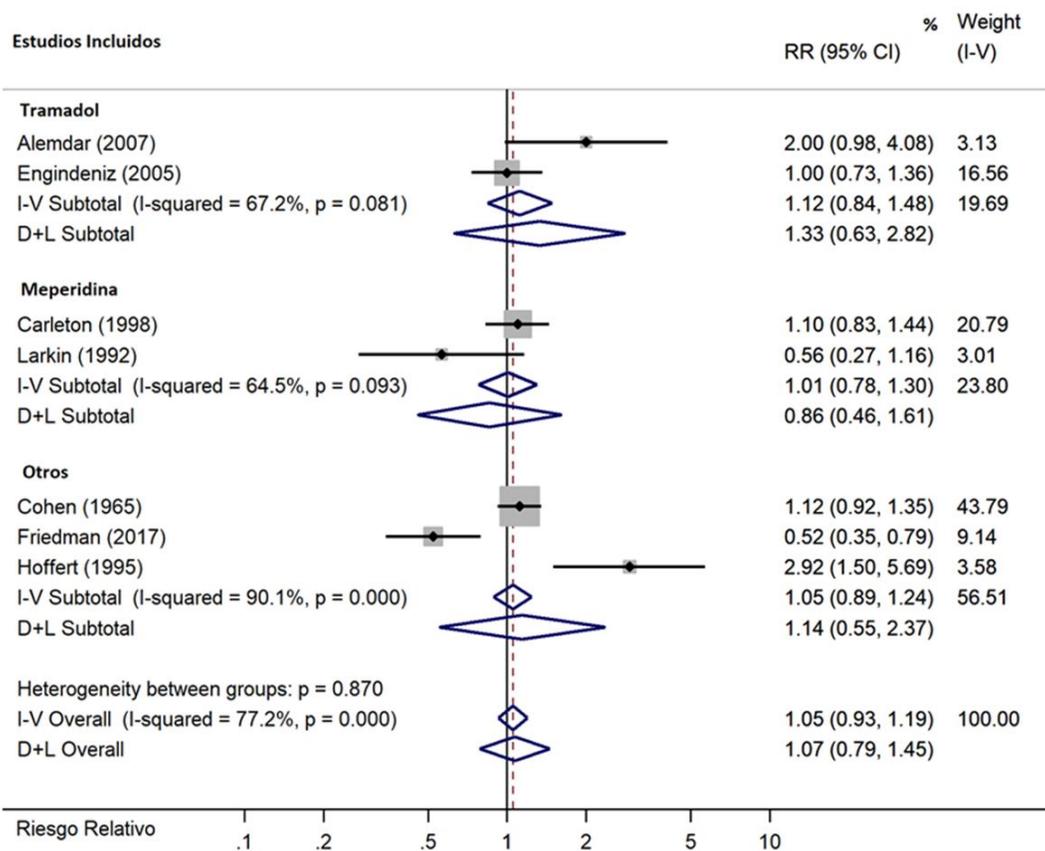


Figura 5. Alivio de dolor a las 2 horas, con tramadol, meperidina, y otros opioides.

Libre de dolor hasta las 2 horas con opioides (monoterapia o combinados)

En el metaanálisis realizado (n= 548, 4 estudios), se encontraron diferencias estadísticamente significativas para producir liberación del dolor a las 2 horas posteriores al tratamiento con opioides en comparación con el uso de placebo u otros tratamientos en pacientes con crisis de migraña (RR 1.82; IC del 95%: 1.05 a 3.16; efecto absoluto: eventos más por 1000 pacientes con crisis de migraña tratados, *calidad de la evidencia muy baja*) (Figura 6).

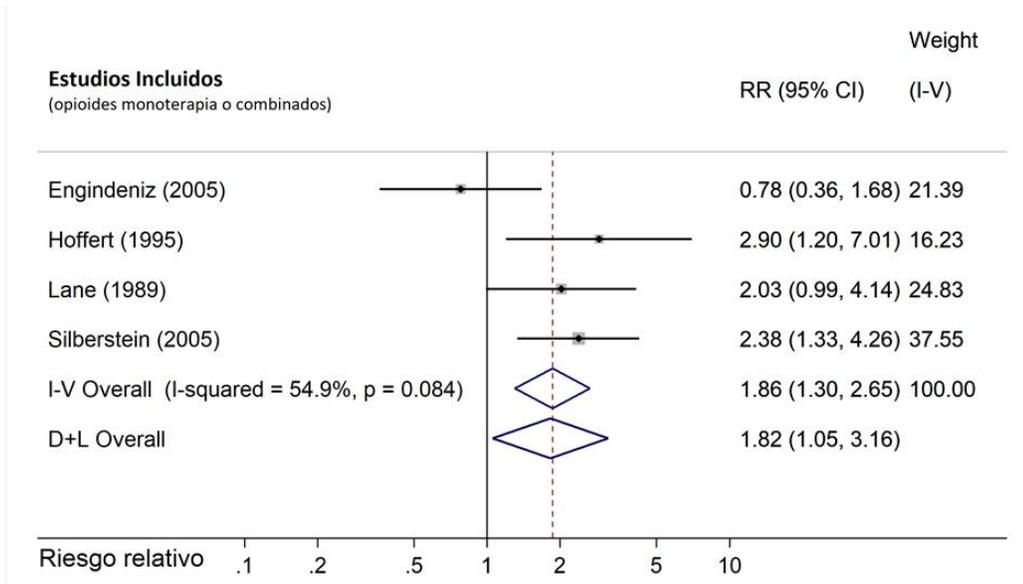


Figura 6. Libre de dolor hasta 2 horas con opioides (monoterapia o combinados)

Alivio de dolor desde las 24 horas con opioides (monoterapia o combinados)

En el ECA (n= 40, 1 estudio), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para producir alivio del dolor desde las 24 horas posteriores al tratamiento con opioides en comparación con el uso de placebo u otros tratamientos en pacientes con crisis de migraña (RR 1.08; IC del 95%: 0.67 a 1.75; *calidad de la evidencia muy baja*) (**Figura 7**).

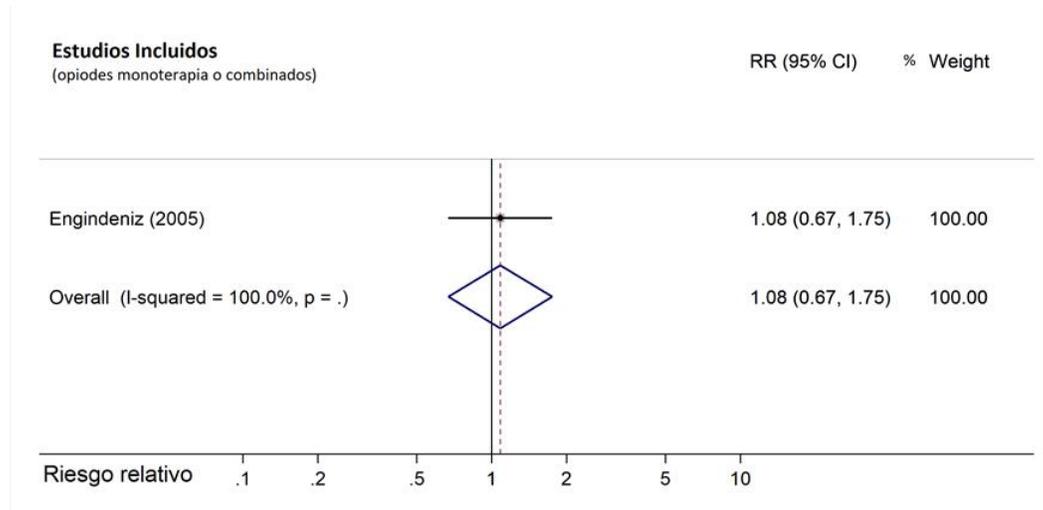


Figura 7. Alivio de dolor desde las 24 horas con opioides (monoterapia o combinados)

Libre de dolor desde las 24 horas (monoterapia o combinados)

En el metaanálisis realizado (n=379, 3 estudios), no se encontró asociación estadísticamente significativa para producir ausencia de dolor desde las 24 horas posteriores al tratamiento con opioides (monoterapia o combinados) en comparación con el uso de placebo u otros tratamientos en pacientes con crisis de migraña (RR 1.30; IC del 95%: 0.86 a 1.97; efecto absoluto: 107 eventos más por 1000 pacientes con crisis de migraña tratados, *calidad de la evidencia moderada*) (**Figura 8**).

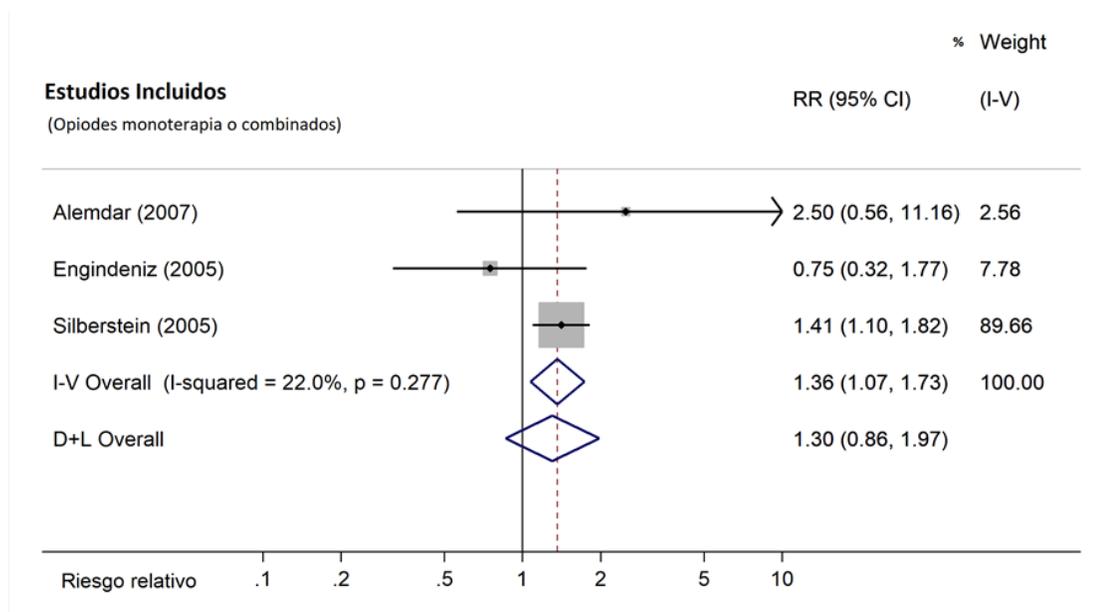


Figura 8. Libre de dolor desde las 24 horas, opioides o combinados vs placebo.

Uso de medicación de rescate (monoterapia o combinados)

En el metaanálisis realizado (n=202, 2 estudios), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para afirmar un mayor o menor uso de medicación de rescate posteriores al tratamiento con opioides (monoterapia o combinados) en comparación con el uso de placebo u otros tratamientos en pacientes con crisis de migraña (RR 2.08; IC del 95%: 0.31 a 14.06; efecto absoluto: 191 eventos más por 1000 pacientes con crisis de migraña tratados, *calidad de la evidencia muy baja*) (**Figura 9**).

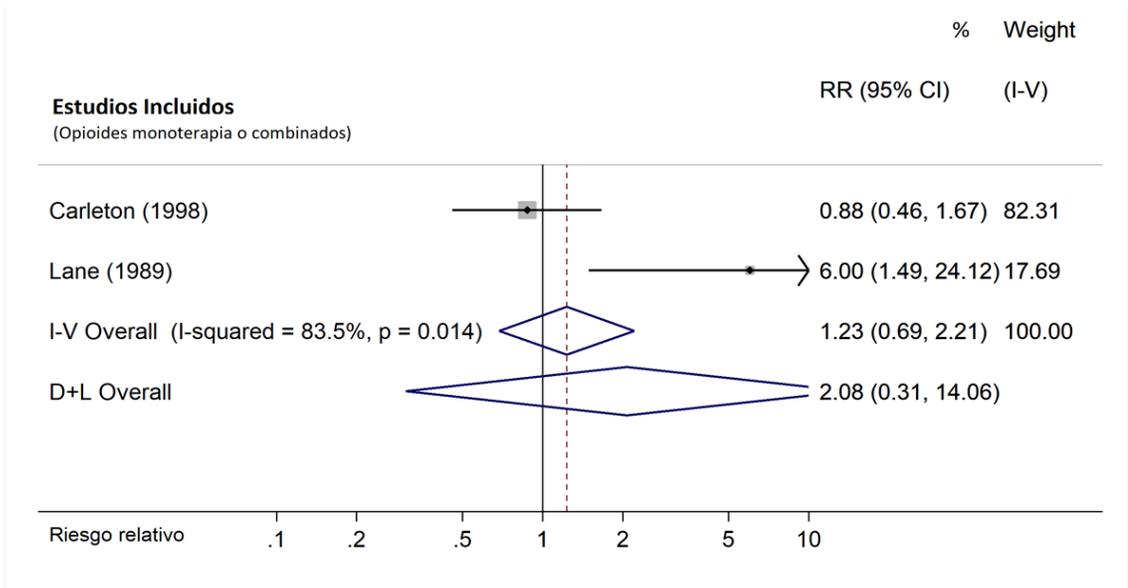


Figura 9. Uso de medicación de rescate

6 CAPÍTULO V: DISCUSIÓN

El objetivo principal de esta investigación fue determinar la eficacia y seguridad de los opioides en el tratamiento de la crisis de migraña mediante una revisión sistemática basada en estudios de alta calidad de evidencia científica, como son los ECA, con el propósito de tomar decisiones más firmes al momento de tratar una crisis de migraña, dado que el uso de opioides, sigue siendo una práctica común a pesar de las recomendaciones en contra de su uso, en estos trastornos.

En este estudio se evaluaron los desenlaces (beneficios y riesgos) más importantes para el paciente. Se encontró que no existen diferencias significativas entre opioides (monoterapia y combinados) y otras opciones de tratamiento para lograr el alivio del dolor a las 2 horas, estar libre de dolor desde las 24 horas o usar medicación de rescate. Tampoco se encontraron diferencias significativas entre opioides (monoterapia o combinados) y otras opciones de tratamiento para lograr el alivio del dolor a las 2 horas. Asimismo, se encontró que no existen diferencias significativas entre tramadol, meperidina u otros opioides en monoterapia para lograr el alivio del dolor a las 2 horas. Una revisión sistemática del año 2018, que encontró que uno de los factores de riesgo más fuertes para la progresión y cronificación de la migraña, era el uso excesivo de medicamentos, siendo los opioides junto a los barbitúricos los de mayor riesgo (14). Por otro lado, un estudio transversal que identificó 1222 visitas a los servicios de urgencias por crisis de migraña, encontró que de los pacientes que recibieron opioides por crisis de migraña, hasta un 36% requirió medicación de rescate y tuvieron más visitas; además, en los pacientes que no recibieron opioides, se encontró una disminución de más del 30% en cuanto a la duración de la estancia en las visitas (4). A pesar de que la calidad de la evidencia de este estudio fue muy baja y baja para afirmar o negar la eficacia de opioides en el tratamiento de la crisis de migraña, por los riesgos encontrados en otros estudios, se assume que el utilizar opioides podría traer complicaciones por los riesgos en su uso, por lo que la recomendación final es no usar opioides para el control de la crisis de migraña.

En cuanto a uso de recursos, se sabe que administrar opioides es una opción más cara, incrementándose el uso de recursos financieros innecesarios, por lo que es preferible usar otros medicamentos, antes que los opioides.

Fortalezas:

El metaanálisis de la revisión sistemática se basó únicamente en ECA, tratando de buscar un nivel de certeza alto. Cada ECA incluye a pacientes mayores de 18 años, y la mayoría de participantes incluidos son comparables para las intervenciones. Hasta donde se sabe, no existen revisiones sistemáticas que busquen determinar la eficacia y seguridad de los opioides versus otras intervenciones, en el tratamiento de la crisis de migraña. El desenlace de este estudio es relevante para los pacientes y los médicos, que aunque suelen administrar opioides en la crisis de migraña, estarían de acuerdo con no usarlos luego de conocer la evidencia relacionada. Por tanto, este estudio viene a ser determinante para la toma de decisiones y guías de práctica clínicas para dicho tratamiento.

Limitaciones:

Se hicieron varios metaanálisis de estudios comparables. Estos estudios tenían similar población, intervención y resultados. Sin embargo se encontró moderada y significativa heterogeneidad entre ellos, principalmente por la variación de medicamentos opioides específicos en cada estudio y por el instrumento de medida del dolor, que varió en cada estudio. Por la significativa heterogeneidad en los metaanálisis, para una mejor comprensión de los resultados, se usaron modelos de efectos aleatorios. Como era esperado, se obtuvieron estimados globales con IC más amplio (imprecisión) que los modelos fijos, y con ello una mayor probabilidad de resultados estadísticamente no significativos. El estudio también puede presentar sesgo de publicación. Es probable que no se hayan publicado todos los estudios realizados.

7 CAPÍTULO VI: CONCLUSIÓN

No hay diferencias de beneficios en los opioides versus otras intervenciones en el tratamiento de la crisis de migraña.

8 FINANCIAMIENTO

Autofinanciado

9 CONFLICTO DE INTERESES

El presente estudio no tiene ningún conflicto de interés

10 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bigal ME, Lipton RB. Modifiable Risk Factors for Migraine Progression. *Headache J Head Face Pain*. 13 de octubre de 2006;46(9):1334-43.
2. Stovner LJ, Nichols E, Steiner TJ, Abd-Allah F, Abdelalim A, Al-Raddadi RM, et al. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. noviembre de 2018;17(11):954-76.
3. Aring CD. Headache and Other Head Pain. *Arch Neurol*. 1 de septiembre de 1963;9(3):320.
4. Young N, Silverman D, Bradford H, Finkelstein J. Multicenter prevalence of opioid medication use as abortive therapy in the ED treatment of migraine headaches. *Am J Emerg Med*. diciembre de 2017;35(12):1845-9.
5. Colman I, Rothney A, Wright SC, Zilkalns B, Rowe BH. Use of narcotic analgesics in the emergency department treatment of migraine headache. *Neurology*. 25 de mayo de 2004;62(10):1695-700.
6. Friedman BW, West J, Vinson DR, Minen MT, Restivo A, Gallagher EJ. Current management of migraine in US emergency departments: An analysis of the National Hospital Ambulatory Medical Care Survey. *Cephalalgia*. abril de 2015;35(4):301-9.
7. Saper JR, Lake AE, Bain PA, Stillman MJ, Rothrock JF, Mathew NT, et al. A Practice Guide for Continuous Opioid Therapy for Refractory Daily Headache: Patient Selection, Physician Requirements, and Treatment Monitoring: July 2010. *Headache J Head Face Pain*. 16 de abril de 2010;50(7):1175-93.
8. McCarthy LH, Cowan RP. Comparison of parenteral treatments of acute primary headache in a large academic emergency department cohort. *Cephalalgia*. agosto de 2015;35(9):807-15.

9. AHS-Choosing-Wisely-List.pdf [Internet]. [citado 27 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.choosingwisely.org/wp-content/uploads/2015/02/AHS-Choosing-Wisely-List.pdf>
10. Evers S, Áfra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine - revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol.* septiembre de 2009;16(9):968-81.
11. Bigal ME, Lipton RB. Concepts and Mechanisms of Migraine Chronification: January 2008. *Headache J Head Face Pain.* 20 de diciembre de 2007;48(1):7-15.
12. Jakubowski M, Levy D, Goor-Aryeh I, Collins B, Bajwa Z, Burstein R. 2005 Harold G. Wolff Award Winner. 2005;12.
13. Stokes M, Becker WJ, Lipton RB, Sullivan SD, Wilcox TK, Wells L, et al. Cost of Health Care Among Patients With Chronic and Episodic Migraine in Canada and the USA: Results From the International Burden of Migraine Study (IBMS): July/August 2011. *Headache J Head Face Pain.* julio de 2011;51(7):1058-77.
14. Buse DC, Greisman JD, Baigi K, Lipton RB. Migraine Progression: A Systematic Review. *Headache J Head Face Pain.* marzo de 2019;59(3):306-38.
15. Lipton RB, Buse DC, Friedman BW, Feder L, Adams AM, Fanning KM, et al. Characterizing opioid use in a US population with migraine: Results from the CaMEO study. *Neurology.* 4 de agosto de 2020;95(5):e457-68.
16. Shao Q, Rascati KL, Lawson KA, Wilson JP. Patterns and predictors of opioid use among migraine patients at emergency departments: A retrospective database analysis. *Cephalalgia.* noviembre de 2020;40(13):1489-501.
17. Friedman BW, Irizarry E, Solorzano C, Latev A, Rosa K, Zias E, et al. Randomized study of IV prochlorperazine plus diphenhydramine vs IV hydromorphone for migraine. *Neurology.* 14 de noviembre de 2017;89(20):2075-82.

18. Kruuse C, Thomsen LL, Birk S, Olesen J. Migraine can be induced by sildenafil without changes in middle cerebral artery diameter. *Brain J Neurol.* enero de 2003;126(Pt 1):241-7.
19. Rahmann A, Wienecke T, Hansen JM, Fahrenkrug J, Olesen J, Ashina M. Vasoactive intestinal peptide causes marked cephalic vasodilation, but does not induce migraine. *Cephalalgia Int J Headache.* marzo de 2008;28(3):226-36.
20. Cutrer FM, Charles A. The Neurogenic Basis of Migraine. *Headache J Head Face Pain.* octubre de 2008;48(9):1411-4.
21. Artemenko A, Kurenkov A, Filatova E, Nikitin S, Kaube H, Katsarava Z. Effects of Topiramate on Migraine Frequency and Cortical Excitability in Patients with Frequent Migraine. *Cephalalgia.* marzo de 2008;28(3):203-8.
22. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia.* enero de 2018;38(1):1-211.
23. Cutrer F. Pathophysiology of Migraine. *Semin Neurol.* abril de 2010;30(02):120-30.
24. Cohen B, Ruth LJ, Preuss CV. Opioid Analgesics. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citado 27 de mayo de 2022]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459161/>
25. Sahai-Srivastava S, Desai P, Zheng L. Analysis of Headache Management in a Busy Emergency Room in the United States. *Headache J Head Face Pain.* junio de 2008;48(6):931-8.
26. Tornabene SV, Deutsch R, Davis DP, Chan TC, Vilke GM. Evaluating the Use and Timing of Opioids for the Treatment of Migraine Headaches in the Emergency Department. *J Emerg Med.* mayo de 2009;36(4):333-7.

27. Friedman BW, Solorzano C, Esses D, Xia S, Hochberg M, Dua N, et al. Treating Headache Recurrence After Emergency Department Discharge: A Randomized Controlled Trial of Naproxen Versus Sumatriptan. *Ann Emerg Med.* julio de 2010;56(1):7-17.
28. American Headache Society. The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice. *Headache J Head Face Pain.* 10 de diciembre de 2018;head.13456.
29. Crockett SD, Greer KB, Heidelbaugh JJ, Falck-Ytter Y, Hanson BJ, Sultan S. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Medical Management of Opioid-Induced Constipation. *Gastroenterology.* enero de 2019;156(1):218-26.
30. Jassar H, Nascimento TD, Kaciroti N, DosSantos MF, Danciu T, Koeppe RA, et al. Impact of chronic migraine attacks and their severity on the endogenous μ -opioid neurotransmission in the limbic system. *NeuroImage Clin.* 2019;23:101905.
31. Jpt H. Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones. :639.

11 ANEXOS

Anexo N° 1: Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citas evaluadas

Base de datos: Medline, CENTRAL y WOS		
Fecha de búsqueda: febrero de 2022		
Filtros: Ensayos clínicos aleatorizados		
	Descripción	Término
1	Población	migraine*[TIAB] OR "Migraine Disorders"[Mesh] OR headache*[TIAB]
2	Intervención	"Analgesics, Opioid"[Mesh] OR opioid*[TIAB] OR "Meperidine"[Mesh] or meperidine[TIAB] or pethidine[TIAB] OR "Hydromorphone"[Mesh] or hydromorphone[TIAB] OR "Fentanyl"[Mesh] or fentanyl[TIAB] OR "Butorphanol"[Mesh] OR butorphanol[TIAB] OR "Codeine"[Mesh] OR Codeine[TIAB] OR "Oxycodone"[Mesh] OR Oxycodone[TIAB] OR "Tramadol"[Mesh] OR Tramadol[TIAB] OR "Hydromorphone"[Mesh] OR Hydromorphone[TIAB] OR "Morphine"[Mesh] OR Morphine[TIAB] OR "Dextropropoxyphene"[Mesh] OR Dextropropoxyphene[TIAB] OR "Methadone"[Mesh] OR Methadone[TIAB] OR "Buprenorphine"[Mesh] OR Buprenorphine[TIAB] OR "Pentazocine"[Mesh] OR Pentazocine[TIAB] OR "Hydrocodone"[Mesh] OR "Hydrocodone"[TIAB] OR "tapentadol" [Supplementary Concept] OR "tapentadol" [TIAB] OR "Meptazinol"[Mesh] OR Meptazinol[tiab] OR "dipipanone" [Supplementary Concept] OR dipipanone[TIAB]
3	Comparador	Selección manual
4	Tipo de estudio	(randomized controlled trial[PT]) OR (controlled clinical trial[PT]) OR (clinical trial[PT]) OR (randomized[TIAB] OR randomised [TIAB]) or (placebo[TIAB] OR "Placebos"[Mesh]) OR (randomly[TIAB]) OR (trial[TIAB]) OR (groups [TIAB]) NOT ((letter [pt] OR editorial [pt] OR news [pt] OR historical article [pt] OR case reports [pt] OR letter[TI] OR comment*[TI] OR animal*[TI] OR "Animals, Laboratory"[Mesh] OR "Animal

		Experimentation"[Mesh] OR "Animal Experimentation"[Mesh] OR "Rodentia"[Mesh] OR rats[TI] OR rat[TI] OR mouse[TI] OR mice[TI]) OR ("Epidemiologic Studies"[Mesh] OR "Case-Control Studies"[Mesh] OR "Cohort Studies"[Mesh] OR "Cross-Sectional Studies"[Mesh] OR (("case control"[TIAB] OR cohort[TIAB] OR "epidemiology"[Mesh] OR epidemiology[TIAB]) AND (study [TIAB] OR studies [TIAB] OR analys*[TIAB] OR follow up[TIAB] OR observational[TIAB] OR uncontrolled [TIAB] OR non randomized[TIAB] OR nonrandomized[TIAB] OR non randomised[TIAB] OR nonrandomised[TIAB] OR epidemiologic*[TIAB])))
5	Desenlace	Selección manual
	Término final	#1 AND #2 AND #4

Anexo N° 2: Tablas GRADE

Opiodes comparado con Otros (placebo o tratamiento activo) para crisis de migraña episódica

Paciente o población : crisis de migraña episódica

Configuración:

Intervención : Opiodes

Comparación: Otros (placebo o tratamiento activo)

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Número de participantes (Estudios)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con Otros (placebo o tratamiento activo)	Riesgo con Opiodes				
Alivio hasta las 2 horas: opioide (monoterapia o combinado)	510 por 1,000	566 por (459 a 703)	1,000	RR 1.11 (0.90 a 1.38)	1214 (12 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}
Alivio hasta las 2 horas: opioide (monoterapia)	564 por 1,000	603 por (445 a 817)	1,000	RR 1.07 (0.79 a 1.45)	744 (7 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}
Alivio hasta las 2 horas: opioide (combinado)	419 por 1,000	503 por (377 a 666)	1,000	RR 1.20 (0.90 a 1.59)	470 (5 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}
Alivio hasta las 2 horas con Tramadol	595 por 1,000	791 por (375 a 1,000)	1,000	RR 1.33 (0.63 a 2.82)	74 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}
Alivio hasta las 2 horas con Meperidina	559 por 1,000	481 por (257 a 900)	1,000	RR 0.86 (0.46 a 1.61)	187 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}
• Alivio de dolor hasta las 2 horas con otros opioides diferentes al Tramadol o la Meperidina	561 por 1,000	640 por (309 a 1,000)	1,000	RR 1.14 (0.55 a 2.37)	483 (3 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}

Opiodes comparado con Otros (placebo o tratamiento activo) para crisis de migraña episódica

Paciente o población : crisis de migraña episódica

Configuración:

Intervención : Opiodes

Comparación: Otros (placebo o tratamiento activo)

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Ne de participantes (Estudios)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con Otros (placebo o tratamiento activo)	Riesgo con Opiodes				
Libre de dolor hasta las 2 horas	143 por 1,000	260 por 1,000 (150 a 451)	RR 1.82 (1.05 a 3.16)	548 (4 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕○○○ MUY BAJA a,b,c	
Alivio del dolor desde las 24 horas	600 por 1,000	648 por 1,000 (402 a 1,000)	RR 1.08 (0.67 a 1.75)	40 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕○○○ MUY BAJA a,c	
Libre de dolor desde las 24 horas: opioide (monoterapia o combinado)	356 por 1,000	463 por 1,000 (306 a 702)	RR 1.30 (0.86 a 1.97)	379 (3 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕○○ BAJA a,c	
Uso de medicación de rescate: opioide (monoterapia o combinado)	176 por 1,000	367 por 1,000 (55 a 1,000)	RR 2.08 (0.31 a 14.06)	202 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕○○○ MUY BAJA a,b,c	
Producir cefalea por sobreuso de mediación	El riesgo relativo ajustado del promedio ponderado de efectos fijos fue de 0,35, lo que sugiere una reducción promedio del riesgo relativo de cefalea por sobreuso de medicación del 65% con triptanes en comparación con los opiáceos.			(11 estudios observacionales)	⊕○○○ MUY BAJA b,d	

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

Opiodes comparado con Otros (placebo o tratamiento activo) para crisis de migraña episódica

Paciente o población : crisis de migraña episódica

Configuración:

Intervención : Opiodes

Comparación: Otros (placebo o tratamiento activo)

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (Estudios)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con Otros (placebo o tratamiento activo)	Riesgo con Opiodes				

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Explicaciones :

a. Moderado riesgo de sesgo

b. I²>50%

c. IC incluye algún punto de impresión 0.75 o 1.25

d. AMSTAR II: críticamente bajo