



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

EFICACIA DE LA MELATONINA EN PREVENCIÓN DE PACIENTES CON MIGRAÑA

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Febrero de 2022

Autor: Omar Montenegro Guijalba

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: Ricardo Nalda Molina

Cotutora: Silvia Márquez Megías

ÍNDICE

RESUMEN.....	3
1. INTRODUCCIÓN.....	4
1.1. MIGRAÑA.....	4
1.2. TRATAMIENTOS ACTUALES.....	7
1.3. MELATONINA.....	11
1.4. RELACIÓN MELATONINA Y MIGRAÑA.....	14
2. OBJETIVO.....	15
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	16
3.1. DISEÑO.....	16
3.2. FUENTE DE OBTENCIÓN DE DATOS.....	16
3.3. TRATAMIENTO DE LA INFORMACIÓN.....	16
3.4. SELECCIÓN FINAL DE ARTÍCULOS.....	17
3.5. CARACTERÍSTICAS DE LOS ARTÍCULOS.....	18
4. RESULTADOS.....	19
5. DISCUSIÓN.....	23
6. CONCLUSIONES.....	31
7. REFERENCIAS.....	32

RESUMEN

La migraña es una enfermedad incapacitante que afecta a gran parte de la población hoy día, aunque se ven más afectadas las mujeres por la influencia hormonal. Se caracteriza por la aparición de crisis de distinta duración, con cefalea de tipo pulsátil que puede o no ser unilateral y la presencia o no de aura.

La melatonina es una hormona que se produce en el organismo y tiene un papel muy importante en los ciclos circadianos y estados sueño vigía, segregándose más por la noche. Además, se ha visto que podría tener efectos analgésicos y antiinflamatorios en el sistema nervioso central.

En este trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica en Medline, la base de datos principal en ciencias de la salud, vía PubMed para revisar los artículos publicados sobre el estudio de melatonina como prevención en pacientes con migraña. Tras aplicar criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron 5 artículos para ser incluidos en este trabajo.

En cuanto a los resultados, se encontraron tres ensayos clínicos de tipo abierto y dos ensayos clínicos controlados y aleatorizados. En cuatro de ellos se demuestra la eficacia de la melatonina para reducir el número de ataques de migraña, mientras que en uno de ellos la melatonina no demuestra diferencias significativas con el grupo placebo. Además, en uno de los estudios la melatonina demuestra ser igual de eficaz que el ácido valproico y mejor que el placebo para reducir la frecuencia de ataques migrañosos.

En conclusión, por los escasos efectos adversos de la melatonina y teniendo en cuenta los tratamientos actualmente existentes en la prevención de migraña, su uso puede ser una buena opción y requiere seguir siendo evaluada con ensayos controlados y aleatorios.

Palabras clave: migraña, melatonina, resultado del tratamiento, eficacia.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 MIGRAÑA

Se trata de un desorden neurológico, un tipo de cefalea de alta intensidad. Es considerada como enfermedad que proporciona un alto grado de incapacidad para las personas que la padecen. Aparece en forma de crisis, puede afectar a diferentes zonas de la cabeza o solo a una parte en forma de dolor pulsátil¹.

El inicio, por lo general es en la pubertad y tienen menor incidencia a partir de los 50 años. Hay una marcada influencia genética ya que se ha visto que la gente que padece crisis de migraña tiene familiares en su entorno que también la padecen, o han padecido¹.

Podemos considerar la migraña como muy frecuente en la población, ya que afecta a 4 millones de personas solo en España. Son de mayor frecuencia en mujeres, hasta 3 veces más¹.

El diagnóstico normalmente está basado en la sintomatología. Hoy en día no existe forma de detenerla, pero sí de tratar las crisis de forma aguda y administrar diferentes fármacos preventivos para reducir su frecuencia².

Según su duración se puede clasificar en **crónica o aguda**, según si el paciente la padece al menos 15 días al mes o menos de 15 días al mes, respectivamente¹.

Además, se puede clasificar por **tipos de migraña**:

Migraña sin aura: Es la más frecuente. Se caracteriza por fuertes dolores, que incapacitan a los pacientes para la vida cotidiana. El dolor es más habitual en una parte de la cabeza, de tipo pulsátil y espontáneo, con una duración superior a las 4 horas que puede extenderse hasta los 3 días. Ciertos factores como el esfuerzo físico, sonidos, luz, olores, pueden agravar el cuadro. Puede ir acompañada de náuseas y vómitos².

Migraña con aura: supone entre el 15 y 30% de casos. La principal diferencia con la anterior es que cursa con sintomatología capaz de alterar los distintos sentidos, a esto se le llama aura. Lo más habitual es que el aura aparezca previamente al dolor, haciendo saber al paciente que una crisis se aproxima².

Migraña menstrual: Relacionada con los niveles hormonales, puede ocurrir al inicio del periodo o durante el mismo. En este tipo de migraña, los fármacos a base de hormonas pueden empeorar las crisis y suelen mejorar en los cambios hormonales producidos durante la gestación o la menopausia².

Migraña hemipléjica familiar: Un tipo de migraña con marcado componente genético, es bastante menos frecuente y afecta solo a un lado del cuerpo, los episodios se relacionan con defectos genéticos en los cromosomas 1,2 o 19².

CAUSAS

Las causas de la migraña están relacionadas con la suma de factores ambientales y genéticos.

En la parte **genética**, se ha apreciado como en ciertas familias hay mayor propensión a padecer crisis migrañosas (migraña hemipléjica familiar)².

El origen de las migrañas también puede ser **hormonal**, esto explica la mayor afectación a la población femenina y las migrañas de tipo menstrual. Además, durante la pubertad se produce un aumento de los niveles de estrógeno, pudiendo aumentar la frecuencia de migrañas y explicando así su mayor incidencia. Por el contrario, en el embarazo los niveles de estrógenos permanecen más estables, ocurriendo generalmente una mejoría en las personas que padecen migraña. Finalmente, en la menopausia los niveles vuelven a variar, por lo que suelen volver a empeorar las crisis².

Algunos **fármacos** también pueden desencadenar migrañas, como los anticonceptivos orales y los utilizados en terapia de sustitución hormonal².

Además, existen **otros factores** que pueden ser origen de migraña como dormir mal o poco, los cambios bruscos en el tiempo atmosférico, pasar hambre, cuadros de estrés, ansiedad, depresión, excesiva estimulación de los sentidos (ruidos, olores, luces), deshidratación, traumatismo craneal, dolores cervicales o mandibulares, ciertos alimentos como la cafeína, chocolate, alcohol, alimentos ricos en tiramina como el vino tinto y el queso curado, los alimentos ricos en nitratos como las carnes procesadas y los alimentos ricos en glutamato monosódico presente en algunos ultra procesados¹.

SÍNTOMAS

Estos son variables en cada individuo, pueden ser graves hasta impedir las labores diarias o leves hasta parecerse a una cefalea tensional fuerte.

Los síntomas percibidos en las crisis de migraña, como dolor de tipo pulsátil, náuseas y aumento de la sensibilidad a diferentes estímulos tienen su origen en una inicial estimulación del nervio trigémino, lo cual provoca impulsos nerviosos dolorosos que se van expandiendo por diferentes zonas y afectan al cerebro. Se produce una liberación de sustancias inflamatorias que repercuten en los vasos cerebrales y meninges, provocando el cuadro de la migraña².

La **cefalea es el síntoma principal**, es un **dolor de cabeza fuerte y pulsátil**. Es común que afecte a solo una parte lateral de la cabeza, pero también puede afectar a la cabeza completa. La duración es variable, normalmente entre 3-4 horas que puede alargarse hasta varios días (unos 3 días). El dolor normalmente comienza suave y va aumentando progresivamente. Suele provocar dificultades para concentrarse y empeorar ante estímulos fuertes, por eso es recomendable aislarse y descansar hasta que baje el dolor².

Otros síntomas característicos que acompañan al dolor de cabeza pueden ser **náuseas y/o vómitos, sensibilidad aumentada ante la luz, ruidos, algunos tipos de olores** (como perfumes) y **congestión nasal**¹.

En ocasiones puede presentar pródromo, que se define como las sensaciones previas a una crisis de migraña características en cada paciente, pueden ser náuseas, variaciones en el humor o dolor cervical².

En el caso de **migrañas con aura**, estas son alteraciones en los sentidos que normalmente preceden al ataque migrañoso. Se producen alteraciones en la sensibilidad, coordinación y equilibrio².

Podemos clasificar el **aura** según el tipo²:

Visual: la más habitual, aparecen destellos de luz en el campo de visión.
Sensitiva: aparecen hormigueos, generalmente en las extremidades y cara.

Del lenguaje: poco frecuente, hablar o entender palabras se vuelve complicado.

Aura motora: muy poco frecuente, se trata de una parálisis de una parte del cuerpo, esta puede ser total o parcial y durar hasta 24 horas.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico está basado en un **análisis del historial clínico** de cada paciente. Para ello se analizan diferentes parámetros: historial de familiares con migraña, frecuencia de las crisis y su duración, tipo de dolor percibido, localización y existencia de otra sintomatología característica como náuseas o sensibilidad a ciertos estímulos¹.

Para descartar cualquier otra patología se realiza una **exploración física** y en ocasiones **neurológica** (tomografía computarizada o resonancia magnética nuclear), esta última se realiza sobre todo cuando aparecen síntomas de alarma como dolores muy fuertes que no disminuyen su intensidad en el tiempo, fiebre, síntomas de confusión, somnolencia o cambios bruscos en el tipo habitual de cefalea. En migrañas con aura visual, es necesaria la evaluación por un oftalmólogo para descartar patologías relacionadas con el ojo^{1,2}.

Si hay migrañas de tipo menstrual se pide **elaborar un calendario** de tres ciclos con registro de los días de dolor y los días de menstruación. Finalmente, la migraña se diagnostica cuando se presenta una sintomatología característica y las exploraciones física/neurológica son normales¹.

1.2 TRATAMIENTOS ACTUALES

En la actualidad existen **medicamentos** que se usan para detener la migraña y actuar como analgésicos ante el dolor, prevenir la crisis y controlar las náuseas/vómitos asociados².

Respecto a **intervenciones no farmacológicas**, hay ciertas técnicas de relajación que pueden tener un efecto positivo como terapia preventiva, especialmente cuando hay estrés. Estas técnicas, (como el yoga), ayudan a controlar el estrés, reducir la tensión muscular y provocan una alteración positiva en la actividad de las ondas cerebrales, pudiendo reducir el número de crisis².

Existen también varios **dispositivos** que se sujetan a partes del cuerpo (normalmente la cabeza) y producen una estimulación de los nervios, pudiendo ayudar a tratar y prevenir los episodios de migraña, además carecen de efectos adversos significativos².

FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO:

En migrañas de gravedad leve o moderada los fármacos se usan según necesidad para frenar el dolor.

Cuando las migrañas son graves o no hay respuesta a los tratamientos agudos habituales, se utilizan otros grupos de fármacos, los cuales conviene tomar lo antes posible para frenar el inicio de la crisis².

TABLA 1. Fármacos usados en el tratamiento de la migraña. Adaptada de: <https://www.msmanuals.com/es-es/hogar/enfermedades-cerebrales,-medulares-y-nerviosas/dolor-de-cabeza-cefalea/migrañas>



FÁRMACO	GRAVEDAD	FUNCIÓN/ ACCIONES
Paracetamol	Gravedad leve/moderada	-Función analgésica -Efecto muy limitado en adultos
Antinflamatorios no esteroideos 1ª Opción en leve	Gravedad leve/moderada	-Función analgésica y antiinflamatoria
Triptanes 1ª Opción en moderada/ grave	Gravedad moderada/ alta o no respuesta a paracetamol o AINES	-Agonistas 5-HT -Vasoconstricción vasos cerebrales
Ergotamina	Gravedad alta/ no respuesta a paracetamol o AINES	-Bloqueo alfa-adrenérgico musculo liso vascular -Vasoconstricción arterias craneales
Analgésicos Opioides (Tramadol)	Gravedad muy alta y no respuesta a los anteriores tratamientos	-Efecto analgésico potente en sistema nervioso central
Ditanes (Lasmiditan) Tratamiento/ Prevenición	Gravedad moderada/ alta o no respuesta a paracetamol o AINES	-Nuevo grupo aprobado en la UE, no comercializado en España -Acción similar a triptanes pero con menos efectos adversos cardiovasculares
Geptanes (Rimegepant) Tratamiento/ Prevenición	Gravedad moderada/ alta o no respuesta a paracetamol o AINES	-Nuevo grupo aprobado en la UE, aún no comercializado en España -Antagonistas del receptor del péptido relacionado con el gen de la calcitonina
Antiheméticos (Metoclopramida)	Cualquier tipo de migraña	-Tratamiento de las náuseas o vómitos asociados a las crisis de migraña

El uso excesivo de algunos tratamientos, sobre todo triptanes, puede provocar una cefalea de rebote, aumentando la frecuencia de las crisis. Esto se suele provocar al tomar el tratamiento más de 15 días al mes, durante más de 3 meses consecutivos, en estos casos habría que instaurar un tratamiento preventivo².

FÁRMACOS PARA LA PREVENCIÓN:

Cuando las crisis de migrañas se vuelven demasiado intensas o frecuentes, se recurre a un tratamiento preventivo, con el fin reducirlas al mínimo. Se seleccionará el tratamiento en función de cada paciente y del tipo de migraña¹.

La tabla 2 muestra los fármacos más utilizados en la prevención de la migraña.

TABLA 2. Fármacos usados en la prevención de las crisis de migraña. Adaptada de: <https://www.dolordecabeza.net/dolor-de-cabeza/migrana/>

FÁRMACO	ACCIÓN/ INDICACIONES
Betabloqueantes (Propranolol)	-Bloqueo receptores beta-adrenérgicos -Migrañas con aura, causadas por hipertensión arterial o embarazo
Antiepilépticos (Valproato, Topiramato)	-Acción neuromoduladora -Cualquier tipo relacionado con epilepsia o sobrepeso
Bloqueantes de los canales de calcio (Verapamilo)	-Bloqueo canales lentos de calcio -Migrañas con/ sin aura, con betabloqueantes contraindicados
Antidepresivos tricíclicos (Amitriptilina)	-Inhibe la recaptación de serotonina y noradrenalina, antagoniza receptores histaminérgicos, de acetilcolina y alfa-adrenérgicos -Migrañas asociadas a depresión o la ansiedad
Anticuerpos monoclonales (Erenumab, Fremanezumab...)	-De uso reciente, 1 inyección al mes -Mínimo 4 días con migraña/ mes
Toxina botulínica (Onabotulinumtoxina)	-Bloqueo de la actividad de los nervios -Prevención en migrañas crónicas
Melatonina	-Actualmente en estudio, ha demostrado ser eficaz en prevención según algunos ensayos clínicos.

1.3 MELATONINA

La melatonina es **una hormona que nosotros mismos producimos**, sobre todo por la noche, que se libera por la epífisis. La luz inhibe su producción y la oscuridad la estimula, por lo que presenta **relación con los ritmos circadianos y los ciclos sueño-vigía**³.

En la producción de melatonina, la epífisis es estimulada por el núcleo supraquiasmático, el cual recibe señales del tracto retinohipotalámico. Se trata de un péptido que se produce a partir del aminoácido triptófano, del cual se obtiene previamente serotonina y a través de esta, nuestro organismo sintetiza melatonina³.

Tenemos 2 tipos de receptores de melatonina: MT1 Y MT2. Su metabolismo es rápido, por hidroxilación y glucoronoconjugación. Hay fármacos que suprimen su liberación endógena como los betabloqueantes, antiinflamatorios no esteroideos y benzodiazepinas³.

USOS

El uso más frecuente es para el **insomnio y trastornos de desfase horario**. Se toma habitualmente como suplemento 30 minutos antes de ir a dormir, la dosis máxima permitida en España para no ser considerada medicamento no debe llegar a 2 mg. También existe como medicamento (circadin 2 mg)⁴.

La clasificación actual de **usos de la melatonina** según la evidencia científica es la siguiente⁴:

-Probablemente eficaz:

1-Síndrome de la fase retardada del sueño: probablemente acorta el tiempo para la conciliación del sueño en pacientes que lo presentan.

2-Trastornos de sueño y vigilia: puede ayudar a conciliar el sueño al estar alterados los ritmos biológicos y en pacientes que presentan insomnio por diferentes causas.

-Posiblemente eficaz para:

1-Otras alteraciones del sueño como las causadas por betabloqueantes y en desfases horarios.

2-Cáncer, en dosis altas junto con quimioterapia podría aumentar las tasas de supervivencia.

3-Reducción del dolor y el uso de analgésicos en casos de endometriosis y menstruación. También en algunos dolores de mandíbula como el trastorno temporomandibular.

4- Reducir los niveles de tensión arterial en personas que la tienen elevada.

5- Prevención de migrañas en adultos y niños tomada antes de acostarse.

6- Reducción de ansiedad previa a un procedimiento quirúrgico en adultos, así como reducir la cantidad de sedantes previos necesarios.

7- Reducción del nivel de quemaduras, aplicada en forma de gel en la piel antes de una exposición solar.

8- Mejora de los niveles de plaquetas en sangre cuando estos están alterados por diversas patologías.

SEGURIDAD, EFECTOS ADVERSOS Y PRECAUCIONES

La melatonina por vía oral es segura cuando se toma en periodos de hasta 2 años⁴.

Algunos posibles **efectos adversos** que se ha visto que ocasione son **dolor de cabeza, somnolencia, mareos, náuseas**, etc. Por eso es aconsejable tomarla antes de dormir, y no en momentos de trabajo o conducción⁴.

A pesar de ser bastante segura, existen casos en los que hay que tener **especial precaución** como por ejemplo en el **embarazo**, ya que no existe información suficiente sobre su seguridad en este caso, por lo tanto es mejor evitarla; en **lactancia** tampoco existe información suficiente relativa a la seguridad de su uso, por lo que es mejor evitarla; en **pediatría**, su uso parece ser seguro cuando se usa a corto plazo en dosis de hasta 3-5 mg, siempre que esté específicamente indicada ya que se desconocen sus efectos a largo plazo; además la melatonina

podría empeorar los síntomas de pacientes con **trastornos hemorrágicos, depresión, convulsiones y personas inmunodeprimidas** tras un trasplante ya que puede estimular el sistema inmune⁴.

INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS

Un aporte externo de melatonina puede presentar interacciones con algunos fármacos, aunque estas no sean de tipo grave, es importante tenerlo en cuenta a la hora de usarla a largo plazo en pacientes que toman alguno de los medicamentos descritos a continuación⁴:

-Cafeína, fluvoxamina y anticonceptivos: son medicamentos que pueden aumentar los niveles de melatonina endógenos y por tanto aumentar el riesgo de presentar algún efecto adverso tipo somnolencia.

-Medicamentos metabolizados por enzimas del citocromo P450 (CYP1A2 Y CYP2C9): la melatonina puede influir en el metabolismo de los mismos y en sus efectos.

-Antidiabéticos: la toma conjunta con melatonina puede llegar a producir hipoglucemia.

-Antihipertensivos: administrados junto a melatonina podrían provocar hipotensión.

-Anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios: el riesgo de sangrado podría verse aumentado por el posible efecto anticoagulante de la melatonina.

-Depresores del sistema nervioso central: el efecto sedante puede aumentar si se usan a la vez que la melatonina.

-Anticonvulsivos o medicamentos que provocan riesgo de convulsiones: la melatonina podría llegar a aumentar el riesgo de sufrir convulsiones y disminuir el efecto de estos fármacos.

-Inmunosupresores: posible reducción en su efecto al haber estimulación del sistema inmune por parte de la melatonina.

-Metanfetaminas: posible efecto aumentado tomadas junto con melatonina.

1.4 RELACIÓN MELATONINA Y MIGRAÑA

A pesar de que los mecanismos implicados en el dolor de cabeza son varios, y no están del todo claros, existen pruebas que sugieren que los mecanismos de acción de la melatonina pueden estar implicados en su fisiopatología. Cada vez son más los estudios que muestran que los niveles de melatonina y la función pineal están alterados en diversos trastornos de cefalea. La melatonina posee efecto antiinflamatorio, ya que tiene un papel regulador en las citoquinas proinflamatorias, analgésico, antioxidante, ansiolítico y antihipertensivo, además, ejerce una actividad neuromoduladora en el sistema nervioso central, y precisamente en la migraña podría estar implicada la hiperexcitabilidad neuronal como uno de sus posibles mecanismos. También cabe destacar que la melatonina tiene una estructura química similar a la Indometacina, un fármaco del grupo de los antiinflamatorios no esteroideos usado para el tratamiento de diversos tipos de dolores⁵.

Por otra parte, en los ataques de migraña puede haber periodicidad circadiana, una prueba de ello es la migraña a primeras horas de la mañana, la cual está relacionada con haber sufrido insomnio. Se sabe que la melatonina tiene un papel muy importante en la modulación del sistema circadiano, a través del eje hipotálamo-pineal, esta es otra de las razones que muestran una posible relación de la hormona con las cefaleas⁶.

Otro factor en común entre migraña y melatonina son los desencadenantes ambientales. Muchos factores ambientales pueden ser el origen de diversos dolores de cabeza, por otra parte, la glándula pineal actúa como transductor de estímulos ambientales en el sistema neuroendocrino. Esto da lugar a pensar que una función anormal de la glándula pineal podría estar relacionada con el origen de ciertos dolores de cabeza, como la migraña⁷.

2. OBJETIVO

En este trabajo, el objetivo principal es comprobar si existe actualmente evidencia científica que demuestre la **eficacia del uso de melatonina en la prevención de pacientes que padecen migraña.**

Para ello se va a realizar una revisión sistemática de los artículos disponibles en la principal base de datos de ciencias de la salud (MEDLINE) vía PubMed.

Además, secundariamente se valorará la seguridad de su uso según los efectos adversos que presente y si puede ser o no una buena alternativa para incorporar a los tratamientos existentes.



3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 DISEÑO

Realización de un estudio transversal descriptivo, así como análisis crítico de todos los artículos encontrados y que cumplieran los criterios de inclusión para el presente trabajo.

3.2 FUENTE DE OBTENCIÓN DE DATOS

Se han consultado los artículos a través de internet, usando el buscador PubMed y accediendo a la base de datos de ciencias de la salud MEDLINE.

3.3 TRATAMIENTO DE LA INFORMACIÓN

Para la búsqueda de los términos **MeSH** (Medical Subject Headings), se utilizó la página de la biblioteca virtual en salud sobre términos **DeCS** (Descriptores en Ciencias de la Salud)⁸.

Se realizó una búsqueda a través de PubMed, basándonos en los **descriptores MeSH**, los cuales fueron: “**migraine disorders**”, “**melatonin**” y “**treatment outcome**”. En la búsqueda además se amplió por título y resumen para cada término

Se aplicó el **método PICO** a la hora de realizar la búsqueda de cada término (PICO = patient, intervention, comparison, outcome):

En este trabajo se quería estudiar la eficacia de la melatonina en prevención de pacientes con migraña. Por tanto, el método PICO utilizado fue el siguiente:

-Paciente/ población, en este caso la enfermedad en cuestión: Migraña (DeCS), término MeSH→ migraine disorders.

-Intervención, se trata del tratamiento utilizado: Melatonina (DeCS), término MeSH→ melatonin.

-Comparación: se omite, ya que en el trabajo planteado no se realiza ninguna comparación.

-Resultado, la eficacia: Resultado del tratamiento (DeCS), término MeSH→ treatment outcome.

En la búsqueda no fue necesario aplicar el término “prevención” a la población (migraña), ya que la melatonina se utiliza como tratamiento preventivo y no como tratamiento directo de las crisis.

Finalmente la **ecuación de búsqueda** que se obtuvo fue la siguiente:

("Migraine Disorders"[MeSH Terms] OR "Migraine Disorders"[Title/Abstract]) AND ("Melatonin"[MeSH Terms] OR "Melatonin"[Title/Abstract]) AND ("Treatment Outcome"[MeSH Terms] OR "Treatment Outcome"[Title/Abstract])

3.4 SELECCIÓN FINAL DE LOS ARTÍCULOS

Fueron aplicados **criterios de inclusión y exclusión** a la hora de seleccionar los artículos finalmente incluidos en el presente trabajo de fin de grado.

TABLA 3. Criterios de inclusión y exclusión

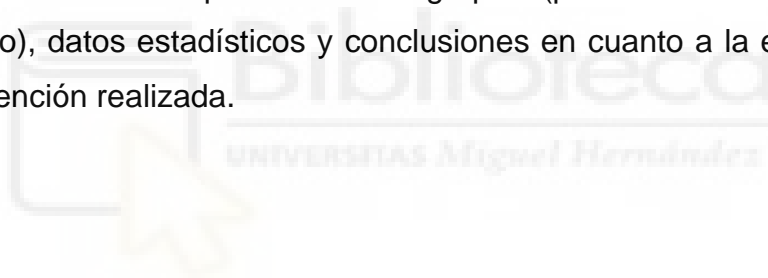
Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
El artículo debía ser el original, no incluyendo las revisiones	Idioma del artículo distinto al español o inglés
El objetivo ha de ser igual al planteado en este trabajo, valorar eficacia del uso de melatonina en prevención de pacientes con migraña.	No poder acceder al texto completo
	Que la población no sean seres humanos
	Que el fármaco en estudio no sea melatonina, o la enfermedad estudiada no sea migraña

3.5 INFORMACIÓN RECOGIDA

Una vez seleccionados los artículos que cumplían los requisitos para ser incluidos, fueron analizados resumiendo sus principales características para extraer las ideas principales de cada uno.

Se tuvo en cuenta:

- **El tipo de estudio, autores** del artículo, **fecha** de publicación y **lugar** de realización.
- **Principales características de la población** incluida (edad, sexo, patologías, tipo de migraña, tratamientos...) y el tamaño muestral (n).
- **Intervención realizada** a cada grupo, tratados con melatonina y tratados con placebo, dosis utilizada, efectos adversos.
- **Resultados finales** del tratamiento, mejora de los pacientes del grupo melatonina con respecto a otros grupos (placebo u otro tratamiento distinto), datos estadísticos y conclusiones en cuanto a la eficacia de la intervención realizada.



4. RESULTADOS

La búsqueda en PubMed se realizó por términos MeSH, con ampliación por título y resumen para cada término, encontrando un total de 12 artículos.

De los 12 artículos, 7 fueron excluidos por no cumplir los criterios indicados de inclusión/exclusión. Finalmente **5 fueron incluidos en el trabajo**.

En la siguiente figura, se muestra un esquema detallado de la búsqueda realizada en octubre de 2022 y los artículos incluidos y excluidos para que esta pueda ser reproducida.

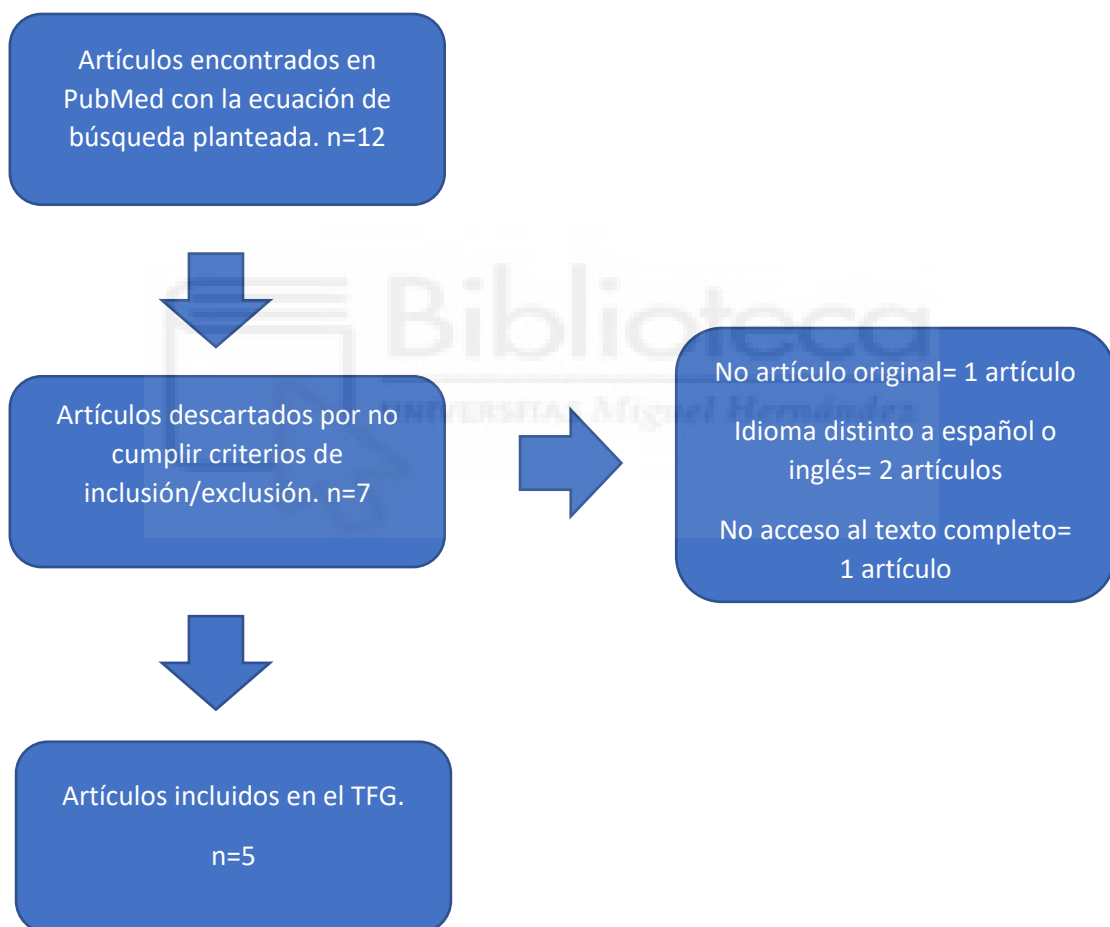


FIGURA 1. Esquema de resultados de la búsqueda.

A continuación, se muestra una tabla con los artículos seleccionados y las características más relevantes de cada uno de ellos a modo de resumen.

TABLA 4. Características más relevantes de los artículos incluidos.

AUTOR, AÑO DE PUBLICACIÓN Y PAÍS	TIPO DE ESTUDIO	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	POBLACIÓN (MUESTRA)	INTERVENCIÓN REALIZADA	DURACIÓN	RESULTADOS PRINCIPALES
-M.F.P. Peres ⁵ -2004 -Brasil	-Ensayo clínico abierto	-Padecer entre 2 y 8 ataques de migraña/mes	-Cefalea crónica -Problemas de sueño -Tratamiento preventivo 3 meses antes	-n= 32 pacientes adultos -85% mujeres -Cualquier tipo de migraña	-3 mg de melatonina, 30 minutos antes de acostarse	-Fase referencia: 1 mes -Tratamiento: 3 meses	-El 78.1% tuvo un 50% de reducción en la frecuencia de las migrañas -Disminución de intensidad, duración y consumo de analgésicos
-Silvia Miano ⁹ -2008 -Roma	-Ensayo clínico abierto	-Origen caucásico -Padecer migraña o cefalea tensional -Todos de la misma zona, con nivel socioeconómico medio	-Cefalea secundaria -Trastornos físicos/ neurológicos graves -Obesidad -Trastornos del sueño -Terapia preventiva 3 meses antes	-n= 22 pacientes (6-18 años) -54% niñas -13 con migraña sin aura, 1 migraña con aura y 8 con cefalea tensional	-3 mg de melatonina, 30 minutos antes de acostarse	-Fase referencia: 1 mes -Tratamiento: 3 meses	-21 finalizaron -14 informaron reducción mayor al 50% de los dolores de cabeza -4 informaron remisión total

-Karl B. Alstadhaug ⁶ -2010 -Noruega	-Ensayo clínico controlado y aleatorizado -Doble ciego con diseño cruzado	-Sufrir entre 2 y 7 ataques de migraña/ mes, durante al menos 1 año	-Cefalea no migrañosa -Uso excesivo de analgésicos -Afecciones psiquiátricas -Embarazo o lactancia -Patologías más graves	-n=46 pacientes adultos (18-65 años) -Hombres y mujeres -Migraña con y sin aura	-2 mg de melatonina de liberación prolongada/ placebo 1 h antes de acostarse	-Fase referencia: 1 mes -Ensayo 22 semanas: 8 semanas + lavado de 6 semanas + 8 semanas más cruzado	-No se encuentran diferencias significativas entre el grupo melatonina y placebo
-Bougea A ⁷ -2016 -Atenas	-Ensayo clínico abierto	-Cumplir los criterios de diagnóstico para migraña y cefalea tensional -Padecer mínimo 4 ataques/ mes de migraña o 15 días/ mes de cefalea tensional	-Cefalea secundaria -Trastornos psiquiátricos -Trastornos graves del sueño	-n=49 pacientes adultos (18-75 años) -Hombres y mujeres -37 padecen migraña con y sin aura -12 padecen cefalea tensional crónica	-4 mg de melatonina de liberación prolongada 30 min antes de acostarse	-Total de 6 meses, con toma de resultados en los meses 2 y 6	-41 completan estudio -Reducción estadísticamente significativa de la frecuencia e intensidad del dolor de cabeza

<p>- Ebrahimi Monfared M¹⁰</p> <p>-2017</p> <p>-Irán</p>	<p>-Ensayo clínico controlado y aleatorizado</p> <p>-Doble ciego</p>	<p>-Distinguir los ataques de migraña de otras cefaleas</p> <p>-Cumplir los criterios de diagnóstico para migraña</p> <p>-No padecer cefaleas secundarias</p> <p>-Tener mínimo 1 año de historial de migraña</p>	<p>-Migrañas graves o incapacitantes</p> <p>-Cefalea crónica o dolores de cabeza no migrañosos</p> <p>-Tratamiento preventivo el mes anterior</p> <p>-Problemas de sueño graves</p> <p>-Uso excesivo de analgésicos</p> <p>-Trastornos psicológicos</p> <p>-Embarazo o lactancia</p> <p>-Ingesta reciente de los fármacos usados en el ensayo</p>	<p>-n= 105 adultos (18-85 años)</p> <p>-51% mujeres</p> <p>-Migraña crónica con o sin aura</p> <p>-3 grupos (A, B, C) de n=35 cada uno</p>	<p>-A= 3 mg de melatonina 30 min antes de acostarse</p> <p>-B=200 mg de ácido valproico</p> <p>-C=placebo</p>	<p>-8 semanas</p> <p>-Seguimiento tras semanas 4 y 8.</p>	<p>-La frecuencia en las crisis se redujo significativamente en los grupos melatonina y ácido valproico, pero no en el placebo. Siendo la melatonina mejor tolerada</p>
---	--	--	---	--	---	---	---

5. DISCUSIÓN

Debido a la posible relación existente entre la migraña y los niveles de melatonina, se han encontrado varios estudios que intentan comprobar su eficacia como tratamiento preventivo. A continuación, se analizan los aspectos más importantes de cada uno de ellos.

El primer estudio fue publicado en 2004⁵. Su principal objetivo es **comprobar la hipótesis de que la melatonina podría ser eficaz como terapia preventiva en pacientes con migraña**. Se realizó un ensayo abierto con 34 pacientes al inicio (29 mujeres y 5 hombres), en el hospital Albert Einstein en Brasil, 32 de los cuales completaron el estudio. Todos ellos iniciaron un tratamiento preventivo a base de 3 mg de melatonina 30 minutos antes de ir a dormir. Los criterios de inclusión fueron padecer de dos a ocho ataques de migraña al mes y los criterios de exclusión fueron haber seguido un tratamiento preventivo tres meses antes del inicio del ensayo, tener problemas de sueño o sufrir cefalea crónica. La duración total fue de cuatro meses, un mes de periodo de referencia y tres meses de terapia. El principal criterio a valorar fue que porcentajes de pacientes tenía una reducción superior al 50% en la frecuencia de ataques, secundariamente observar si se reducía la intensidad del dolor y el consumo global de analgésicos. Todos los valores $p \leq 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos. En cuanto a los resultados obtenidos, el 78,1% de los pacientes informó una reducción como mínimo del 50% en la frecuencia de ataques al finalizar el ensayo, comparando con el mes de referencia, y ningún paciente informó de un aumento. En cuanto a la intensidad, que se midió en una escala del 0-10, también disminuyó en relación al mes de referencia. El consumo de analgésicos y triptanes también se vio disminuido, así como el número de migrañas relacionadas con la menstruación. En cuanto a los efectos adversos, un participante informó de exceso de somnolencia y uno más de alopecia. Durante el ensayo tres participantes informaron de un aumento repentino en la libido. Este fue el primer estudio en evaluar la eficacia de la melatonina como prevención para los ataques de migraña y los resultados fueron prometedores. La muestra fue pequeña y predominaban mujeres, ya que es la población más afectada, pero la melatonina resultó eficaz para reducir la frecuencia de ataques

y disminuir el impacto de la migraña en la vida de los pacientes, dato que justifica la realización de más estudios controlados.

En otro estudio publicado en 2008⁹, en el hospital pediátrico de S.Andrea en Roma, se evaluó la **eficacia de la melatonina para prevenir migrañas o cefaleas tensionales en niños**. Se realizó un ensayo abierto, en el cual fueron seleccionados 22 niños de origen caucásico y nivel socioeconómico medio (10 niños y 12 niñas), con edad entre 6 y 16 años. De todos ellos, 13 presentaban migraña recurrente sin aura y uno con aura, ocho de ellos padecían de cefalea tensional crónica. Los criterios de exclusión fueron padecer cefalea de origen secundario, obesidad, trastornos físicos o neurológicos graves, haber seguido terapia preventiva tres meses antes o padecer trastornos relacionados con el sueño. La duración total del estudio fue de cuatro meses, un mes como periodo de referencia y tres meses tomando 3 mg de melatonina vía oral una hora antes de ir a dormir. En los análisis estadísticos se consideraron significativos los valores de $p < 0,05$. Finalmente, solamente un niño, que padecía migraña sin aura, interrumpió el tratamiento el primer mes por la aparición de somnolencia diurna. Los resultados obtenidos fueron prometedores, 14 de los 21 niños (10 con migraña sin aura y 4 con cefalea tensional crónica) experimentaron una reducción en la frecuencia de ataques de dolor de cabeza superior al 50% con respecto al mes de referencia. De estos 14, cuatro informaron de una remisión total de los ataques (tres de ellos migraña sin aura y uno con aura). Los restantes siete no experimentaron cambios significativos. También se reportó una disminución en horas de la duración de los ataques y de la intensidad, ya que, de 17 niños con ataques severos al inicio, se pasó a solo tres al finalizar el periodo de tres meses. En esta pequeña muestra de niños la melatonina demostró eficacia reduciendo el número, intensidad y duración de los ataques de cefalea. El tratamiento con melatonina mejoró el dolor al regular los niveles endógenos y los ritmos circadianos, pero se desconoce el mecanismo exacto. Dado que solo un niño presentó efectos adversos (somnolencia diurna), se consideró la melatonina un tratamiento alternativo seguro en prevención de ataques de cefalea primaria, lo cual justifica la realización de ensayos controlados aleatorios.

En 2010, se publicó un ensayo llevado a cabo en Noruega⁶ que pretendía **evaluar el efecto de la melatonina como profilaxis en migraña**, pretendiendo evaluar además su efecto en la mejora de la calidad del sueño. Se trató de un ensayo controlado, aleatorizado y de diseño cruzado, llevado a cabo en dos hospitales, uno situado en Bodø y otro en Tromsø. Los criterios de inclusión fueron tener entre 18 y 65 años, sujetos sanos excepto por las migrañas con o sin aura. Debían padecer entre dos y siete ataques de migraña al mes, durante un tiempo igual o superior a un año. Se aceptó el tratamiento que seguían habitualmente para los ataques agudos. En cuanto al insomnio, fue evaluado según criterios del DSM-IV (manual diagnóstico de los trastornos mentales) y la calidad del sueño según el índice de Pittsburgh (PSQI), que se trata de un cuestionario sobre la calidad del sueño. Respecto a los criterios de exclusión, no fueron incluidos cuadros de cefalea no migrañosa, uso excesivo de medicamentos para la cefalea, afecciones psiquiátricas, embarazo o lactancia, ni presencia de otras patologías más graves. La asignación fue de manera aleatoria en grupos para recibir placebo o melatonina 2 mg de liberación prolongada una hora antes de acostarse. La duración del ensayo fue de un mes de referencia más 22 semanas totales. Las 22 semanas se dividen en ocho semanas de tratamiento, más seis semanas de lavado, más ocho semanas de tratamiento intercambiando los grupos entre melatonina y placebo, para ellos se parte de dos grupos, MP (melatonina- placebo) o PM (placebo- melatonina). Las visitas de evaluación al neurólogo se realizan al inicio y tras cada periodo de tratamiento o lavado. Para evaluar el sueño, se realizaron al inicio, en la semana 9 y en la 21, una autoevaluación según el índice PSQI clasificando entre 0 y 6 puntos, 0= no hay problemas de sueño, 3= sueño difícil y 6= insomnio. En migraña todos los que tuvieran una disminución igual o superior al 50% en la frecuencia de ataques serían considerados respondedores. El análisis estadístico se realizó con el software SPSS, y valores de p inferiores a 0,05 se considerarían estadísticamente significativos. Un total de 106 sujetos se ofrecieron a participar inicialmente, pero 58 de ellos no cumplieron los criterios. Una muestra de 48 pacientes fue seleccionada para participar en el estudio, de los cuales, 21 presentaba aura (estos tenían mayor tasa de insomnio) y 27 sin

aura. Finalmente 46 sujetos fueron incluidos en el estudio ya que uno había sido incluido incorrectamente y otro se perdió durante el seguimiento del periodo placebo. Los resultados obtenidos al finalizar el ensayo no fueron muy prometedores, ya que la frecuencia de ataques entre el grupo melatonina y placebo no tuvo diferencias significativas. El 44% de sujetos fue respondedor a la melatonina y el 40% al placebo. Lo que si se pudo comprobar de manera secundaria fue una disminución en la gravedad de la migraña respecto al inicio. Al evaluar el insomnio tampoco se vieron diferencias significativas entre melatonina y placebo y tampoco se mostró relación significativa entre la frecuencia de ataques de migraña y la puntuación obtenida en el cuestionario PSQI sobre la calidad del sueño. Los efectos adversos informados no fueron muchos, cinco sujetos durante el tratamiento con placebo informaron eccema, sudor nocturno, sequedad de boca, irritabilidad y confusión; tres sujetos durante el tratamiento con melatonina informaron fatiga, mareos, nerviosismo y pesadillas. La causa para no haber encontrado diferencias significativas entre el tratamiento con melatonina o placebo sobre la frecuencia de ataques de migraña pudo haber sido que la muestra no fue lo bastante grande, aunque el diseño cruzado aumentó la calidad de los resultados. En cuanto a la disminución de la gravedad de los ataques pudo deberse al curso natural de la enfermedad, a la atención médica recibida o a un efecto placebo. En la migraña puede darse un marcado efecto periodo que sesgue los resultados, ya que la frecuencia de ataques suele alcanzar un pico máximo e ir disminuyendo con el tiempo. No fueron observados beneficios claros de la melatonina sobre la calidad del sueño, pero la mayoría de los sujetos no padecía insomnio, solo 16 al inicio, en los cuales sí se encontró una mejoría significativa tras el tratamiento. Otra limitación es la duración del estudio ya que es posible que el ensayo fuera corto (ocho semanas de intervención) y esto pudo haber influido en los resultados, pero según este estudio, 2 mg de melatonina una hora antes de acostarse no puede ser recomendado como tratamiento preventivo al no haber demostrado ser mejor que placebo.

En 2016 se volvió a publicar otro ensayo de tipo abierto⁷, esta vez fue en la clínica de cefalea ambulatoria del hospital Korgialenio Benakio, en Atenas, Grecia. El

principal objetivo fue **evaluar si la melatonina 4 mg tiene un efecto beneficioso como terapia preventiva en cefalea tensional y migraña**, y si esta puede mejorar la calidad de vida de los pacientes. La población objeto de estudio fueron sujetos entre 18 y 75 años afectados con migraña o cefalea tensional, debían cumplir los criterios diagnósticos de cefalea de la IHS (International Headache Society). Como criterios de exclusión fueron consideradas las cefaleas secundarias y trastornos psiquiátricos o de sueño graves. Se formaron dos grupos, el primero compuesto por pacientes que presentaban migraña con y sin aura durante al menos tres meses, con cuatro ataques mínimo por mes; el segundo grupo formado por pacientes que padecían cefalea tensional durante al menos tres meses, con más de 15 días de ataques por mes. Se les permitió continuar con sus tratamientos agudos y preventivos habituales. La duración del ensayo fue de seis meses. Se llevó a cabo una visita programada inicial donde se midieron los niveles de melatonina en momentos con y sin cefalea, y dos visitas de seguimiento, a los dos y seis meses. Los pacientes debían anotar la duración, impacto y frecuencia de los ataques de cefalea. Para evaluar el impacto se realizó el auto cuestionario HIT-6 en el cual según la puntuación obtenida la cefalea se consideraba de ningún impacto, algún impacto, sustancial o severo. También se evaluó al inicio, únicamente con el fin de detectar diferencias entre el grupo cefalea tensional y el grupo migraña, los niveles de depresión según la escala HAMD (Hamilton) y los niveles de somnolencia según la escala ESS (Epworth). En el análisis estadístico se utilizó el software SPSS, fijando los valores significativos en 0,05. Inicialmente 49 pacientes fueron incluidos (12 con cefalea tensional y 37 con migraña), 41 de estos completaron el estudio, los restantes ocho abandonaron por motivos personales. La melatonina demostró tener un efecto favorable sobre la frecuencia de ataques, esta se redujo significativamente tanto en migraña como en cefalea tensional, y ningún paciente informó de un aumento en la frecuencia de ataques. Según el cuestionario HIT-6 también se redujo significativamente el impacto del dolor de cabeza tras el tratamiento con melatonina, tanto en migrañosos como en cefalea tensional. Secundariamente los niveles de melatonina no mostraron diferencias significativas entre pacientes con migraña

y cefalea tensional y los dos grupos tampoco mostraron diferencias en las puntuaciones HAMD ni ESS sobre depresión y somnolencia al inicio del estudio. Los resultados obtenidos apoyan la hipótesis sobre el papel positivo de la melatonina para reducir la frecuencia de ataques en pacientes que padecen migraña o cefalea tensional. Como la puntuación HIT-6 tuvo una reducción significativa, demuestra una mejora en la calidad de vida de los pacientes tratados con melatonina 4 mg. Las limitaciones del estudio sobre todo son el diseño abierto sin grupo control y el pequeño tamaño muestral.

El último estudio analizado, se trata de un ensayo publicado en 2017¹⁰, cuyo objetivo fue **investigar la eficacia de la melatonina frente al ácido valproico en la prevención de migraña crónica**. La realización del estudio estaba justificada por la insuficiente investigación actual sobre el uso de la melatonina y los efectos secundarios de los actuales tratamientos preventivos, como por ejemplo el ácido valproico, que provoca aumento de peso, somnolencia, pérdida de cabello y temblores entre sus efectos más destacados. Los betabloqueantes, que son los usados en primera línea, presentan también problemas de bradicardia, hipotensión y broncoespasmos. Se realizó un ensayo aleatorio, doble ciego y controlado con placebo. El número de pacientes fue de 105, entre 18 y 85 años, con migraña crónica con y sin aura. Se llevó a cabo en clínicas neurológicas de Arak, Irán, donde se formaron tres grupos de 33 pacientes cada uno. Todos ellos cumplían los criterios de diagnóstico de la International Headache Society para la migraña crónica. Los criterios de inclusión fueron padecer migraña crónica, ser capaces de diferenciarla de la cefalea no migrañosa, no padecer cefaleas secundarias y contar con al menos un año de historial de migrañas. Los criterios de exclusión fueron varios, padecer migrañas graves y debilitantes o cefalea crónica diaria, haber tomado tratamiento profiláctico el mes anterior o ser grado cuatro en la escala MIDAS, que evalúa el grado de discapacidad en pacientes con migraña, padecer insomnio o problemas de sueño graves, migraña resistente a tratamientos, tener antecedentes de uso excesivo de analgésicos para la cefalea, trastornos psicológicos graves, embarazo o lactancia, condiciones que requieren intervención médica, varios dolores de cabeza diagnosticados distintos de la migraña, antecedentes de

alergias o ingesta reciente de alguno de los fármacos utilizados en el ensayo. Se procedió previamente con un periodo de referencia de un mes de duración, donde se investigaron las características de la migraña de los pacientes y se examinaron de manera precisa los criterios de inclusión/ exclusión. Después se procedió a la asignación aleatoria en tres grupos iguales: melatonina, ácido valproico y placebo. Todos los grupos iniciaron un tratamiento con nortriptilina 25 mg + propranolol 20 mg + grupo A, 3 mg melatonina/ grupo B, 200 mg ácido valproico/ grupo C, placebo. Los fármacos se tomaban 30 minutos antes de acostarse. La duración total del ensayo fue de ocho semanas, con seguimientos después del mes uno y dos. Se pretendió evaluar la frecuencia de ataques/ mes, gravedad del dolor según la Escala Analgésica Visual, duración de las crisis en horas, cantidad de consumo de analgésicos, gravedad de la discapacidad inducida por el dolor de cabeza y efectos secundarios. Se consideró respondedores a los que presentaban una disminución en la frecuencia de ataques del 50% o más en relación al valor inicial de referencia. En el análisis estadístico se utilizó el software SPSS y se consideraron estadísticamente significativos valores de $p \leq 0,05$. De los participantes iniciales, 21 (20%) fueron excluidos durante el seguimiento y sustituidos por otros que cumplían los criterios. Entre los sujetos, 54 eran mujeres y la media de edad era de 38,9 años. Al analizar los resultados, se observaron diferencias significativas entre los tres grupos en la frecuencia de ataques y duración de los mismos después de las ocho semanas. La frecuencia de ataques disminuyó en el grupo melatonina y ácido valproico mientras que no lo hizo en el grupo placebo. La gravedad media y el número de analgésicos consumidos también disminuyó significativamente en los grupos melatonina y ácido valproico, pero no en placebo. La puntuación para el grado de discapacidad inducido por el dolor de cabeza (índice MIDAS) también disminuyó de manera significativa en los grupos melatonina y ácido valproico. La respuesta al tratamiento se observó en el 30,47% de los pacientes (doce del grupo melatonina, trece del grupo ácido valproico y siete del grupo placebo). En cuanto a las reacciones adversas se dieron en once pacientes, dos en el grupo melatonina (fatiga y somnolencia), ocho en el grupo ácido valproico (náuseas, temblores, mareo) y uno en el grupo placebo (síndrome de la boca

seca). Los tratamientos adyuvantes junto con la ingesta diaria de 3 mg de melatonina o 200 mg de ácido valproico fueron eficaces para reducir la frecuencia de ataques, gravedad, duración, número de analgésicos consumidos y la incapacidad inducida por el dolor. Las limitaciones podrían ser la escasa duración del estudio y la falta de seguimiento a largo plazo tras el tratamiento, falta de valoración de la calidad del sueño (ya que en sujetos con baja producción de melatonina y retraso en las fases del sueño el efecto terapéutico de la misma puede ser mayor). Se justifica realizar futuros estudios para considerar los niveles de melatonina en trastornos del sueño relacionados con migraña. Los resultados de este ensayo muestran que el tratamiento adyuvante + melatonina 3 mg fue superior al placebo y tuvo la misma eficacia que el ácido valproico, pero con una mejor tolerabilidad. Por tanto, el estudio concluye que la melatonina puede ser un eficaz sustituto del ácido valproico en la profilaxis de migraña crónica.



6. CONCLUSIONES

Tras la búsqueda realizada a partir de la ecuación final en la principal base de datos de ciencias de la salud MEDLINE podemos decir que los resultados obtenidos para considerar la eficacia de la melatonina como tratamiento preventivo en pacientes con migraña son, como mínimo, suficientemente buenos como para seguir investigando y realizando ensayos al respecto.

De todos los estudios analizados, solo en uno la melatonina no demostró ser eficaz como tratamiento preventivo para la migraña, es cierto que este estudio estaba bien diseñado, con grupo control, aleatorizado y de diseño cruzado, sin embargo, puede que fuese corto (ocho semanas de intervención), y el tamaño muestral fuese pequeño (48 pacientes). En el resto de estudios analizados los resultados son buenos, en tres de ellos (ensayos abiertos) se demostró **la eficacia de la melatonina en prevención de migraña** y en otro ensayo controlado y aleatorizado se demostró que la melatonina era igual de eficaz que el ácido valproico, pero mejor tolerada.

Podemos concluir que **la melatonina podría ser eficaz para prevención en pacientes con migraña**, pero necesita seguir siendo evaluada con estudios bien diseñados, de suficiente duración y tamaño muestral mayor al utilizado en los estudios publicados hasta el momento. Además, el presentar una alta tolerabilidad y muy pocos efectos adversos es una razón más para seguir investigando, ya que los tratamientos preventivos actuales presentan un peor perfil de seguridad.

7.REFERENCIAS

- 1- Asociación Española de migraña y cefalea. Dolor de cabeza [sede web]. AEMICE. Disponible en: <https://www.dolordecabeza.net/dolor-de-cabeza/migrana/> [acceso 10 de noviembre de 2022]
- 2- Stephen D.Silberstein. Msdmanuals [sede web]. Manual msd. Julio de 2021. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es-es/hogar/enfermedades-cerebrales,-medulares-y-nerviosas/dolor-de-cabeza-cefalea/migrañas> [acceso 15 de noviembre de 2022]
- 3- P.Lorenzo, A.Moreno, J.C. Leza, I.Lizasoain, M.A.Moro, A.Portolés. Velázquez farmacología básica y clínica. 19ª edición. Ciudad de México: editorial médica panamericana; 2017.
- 4- Medlineplus [sede web]. Estados Unidos: Biblioteca nacional de medicina de los Estados Unidos. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/natural/940.html> [acceso 6 de noviembre de 2022]
- 5- Peres MF, Zukerman E, da Cunha Tanuri F, Moreira FR, Cipolla-Neto J. Melatonin, 3 mg, is effective for migraine prevention. *Neurology*. 2004 Aug 24;63(4):757. doi: 10.1212/01.wnl.0000134653.35587.24.
- 6- Alstadhaug KB, Odeh F, Salvesen R, Bekkelund SI. Prophylaxis of migraine with melatonin: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2010 Oct 26;75(17):1527-32. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181f9618c.
- 7- Bougea A, Spantideas N, Lyras V, Avramidis T, Thomaidis T. Melatonin 4 mg as prophylactic therapy for primary headaches: a pilot study. *Funct Neurol*. 2016 Jan-Mar;31(1):33-7. doi: 10.11138/fneur/2016.31.1.033.
- 8- Decs.bvsalud [sede web]. Biblioteca virtual en salud. Disponible en: <https://decs.bvsalud.org/E/homepagee.htm> [acceso 1 de diciembre de 2022]

9- Miano S, Parisi P, Pelliccia A, Luchetti A, Paolino MC, Villa MP. Melatonin to prevent migraine or tension-type headache in children. *Neurol Sci.* 2008 Sep;29(4):285-7. doi: 10.1007/s10072-008-0983-5

10- Ebrahimi-Monfared M, Sharafkhah M, Abdolrazaghnejad A, Mohammadbeigi A, Faraji F. Use of melatonin versus valproic acid in prophylaxis of migraine patients: A double-blind randomized clinical trial. *Restor Neurol Neurosci.* 2017;35(4):385-393. doi: 10.3233/RNN-160704.

