Ekaia, 2025, 47, 109-144
https://doi.org/10.1387/ekaia.26314

ekaia
ZIENTZIA eta TEKNOLOGIA ALDIZKARIA

ISSN 0214-9001 – eISSN 2444-3255

Migrainaren tratamendu profilaktikorako farmakoen eraginkortasunaren azterketa

(Analysis of the efficacy of drugs for the prophylactic treatment of migraine)

*Nerea Olivares, Aitziber Mendiguren**

Farmakologia Saila, Medikuntza eta Erizaintza Fakultatea (UPV/EHU)

LABURPENA: Migraina ohiko zefalea primarioa da. Oro har, migraina akutua eta kronikoa bereiz ditzakegu, baina ezohiko beste migraina batzuk ere badaude. Migrainaren profilaxirako tratamendu desberdinak ditugu eskura, baina migraina motaren araberako erabilera ez dago errotuta. Horregatik, lan honen helburua izan da migrainaren tratamendu profilaktikorako erabiltzen diren farmakoen eraginkortasuna ikertzea. Horretarako, plazeboarekin kontrolatutako saio klinikoen berrikusketa sistematikoa egin zen datu-base desberdinak erabiliz. Gainera, emaitzak Euskal Osasun Sistema Publikoan erabiltzen diren tratamenduekin alderatu ziren. Ikerlanaren arabera, migraina akutua prebenitzeko, CoQ10 koentzimak, D3 bitamina aktiboak eta isoflabonak eraginkorrak izan ziren migrainaren maiztasuna, intentsitatea eta krisialdien iraupena (aldagai primarioak) txikitzeko bildutako saio kliniko urrietan. Migraina kronikoaren prebentziorako, aipaturiko sustantzia berdinek ere aldagai primarioak jaitsi zituzten. Horietaz gain, topiramatoa eta probiotikoak ere aztertutako aldagaietan eraginkorrak zirela ikusi zen. Auradun zein aura gabeko migraina akutuaren prebentziorako, berriz, amitriptilina izan zen aztertutako aldagai nagusiak hobetzeko eraginkortasuna aurkeztu zuen farmako bakarra. Beste farmako batzuk, besteak beste anti CGRP, atogepant eta nadolol, aldagai zehatz batzuetarako edo bigarren mailako aldagaietarako soilik izan ziren eraginkorrak migraina mota desberdinetan. Gainera, Bizkaiko ESI batzuetako lehen mailako kontsultetan zein neurologiako zerbitzu espezializatuetan, migrainen prebentziorako estandarizatutako protokolorik ez dagoela ikusi dugu eta zentro bakoitzak bere gida erabiltzen du. Gida horietan aipatzen diren farmako askok (amitriptilina, topiramatoa, antiCGRP), baina ez guztiek, bat egiten dute gure berrikusketa sistematikoan lortutako eraginkortasun-emaitzekin. Ikerlan honen arabera eta erabilitako prozedura sistematikoarekin, farmako bakoitzarekin bildutako ebidentzien kopurua oso txikia izan da. Beraz, beharrezkoa litzateke migrainaren prebentziorako farmakoen eraginkortasunaren inguruko ebidentzia gehiago argitaratzea eta ondoren migraina motaren araberako gidalerro bateratua ezartzea Euskal Osasun Sistema Publikoan.

HITZ GAKOAK: Migraina, profilaxia; eraginkortasuna; berrikusketa sistematikoa, tratamendu farmakologikoa.

ABSTRACT: *Migraine is a primary headache. In general, we can differentiate between acute and chronic migraine, but there are also other non-conventional migraines. Different treatments are available for migraine prophylaxis, but their use according to the type of migraine is not well established. Therefore, the aim of this study was to investigate the efficacy of drugs used for the prophylactic treatment of migraine. To this end, a systematic review of placebo-controlled clinical trials was conducted using different databases. In addition, the results were compared with the treatments used in the Basque Public Health System. According to the study, CoQ10 coenzyme, active vitamin D3 and isoflabones were effective to reduce the frequency, intensity and duration of migraine attacks (primary variables) in acute migraine prevention in the few clinical trials collected. For the prevention of chronic migraine, the same substances also reduce the primary variables. In addition, the efficacy of topiramate and probiotics on the analysed variables was observed. Other drugs, such as anti-CGRP, atogepant, nadolol for certain variables or secondary variables, among others, were effective in the different types of migraines. Furthermore, both in primary care and in the specialised neurology services of some of the ESIs in Bizkaia, the absence of standardised protocols for the prevention of migraines has been detected, and each centre uses different guidelines. Many of the drugs mentioned in these guidelines (amitriptyline, topiramate, antiCGRP), but not all, are in line with the efficacy results obtained in our systematic review. According to our study, the amount of evidence collected for each drug with the systematic procedure used was very small. Therefore, more evidence on the efficacy of drugs for the prevention of migraine would be necessary and subsequently joint guidelines could be established regarding the treatment of the type of migraine in the Basque Public Health System.*

KEYWORDS: Migraine, prophylaxis; efficacy; systematic review, pharmacological treatment.

LABURDURAK: AAS: Azido azetil salizilikoa; CGRP: *Calcitonin-gene related peptide monoclonal antibodies*; DASS: *Depression Anxiety and Stress Scale*; HDR: *Headache diary result*; HIT-6: *Headache Impact Test*; HI: *Headache index*; HII: *Impairment index*; ICHD: *The International classification of Headache disorders*; MHIS: *Migraine Headache Index Score*; MI: *Migraine index*; MIDAS: *Migraine Disability Assessment Score*; MIQ: *Migraine Impact Questionnaire*; MRI assessment: *Magnetic Resonance Imaging assessment;* MSQ: *Migraine Specific Quality Of Life*; PGIC: *Physician´s Global Impression of Change;* PSQUI: *Pittsburgh Sleep Quality Index*; QoL: *Quality of life scores*; SGIC: *Subject´s Global Impression of Change;* STAI: *State-Trait Anxiety Inventory*, TS: *Temporal summation*; VAS: *Visual Analogical Scale.*

* ***Harremanetan jartzeko/Corresponding author:*** Aitziber Mendiguren. Farmakologia Saila, Medikuntza eta Erizaintza Fakultatea, UPV/EHU. https://orcid.org/0000-0002-1990-0493, aitziber.mendiguren@ehu.eus

Nola aipatu/How to cite: Olivares, N; Mendiguren, A (2025). «Migrainaren tratamendu profilaktikorako farmakoen eraginkorra eraginkortasunaren azterketa», *Ekaia*, 47, 2025, 109-144. (https://doi.org/10.1387/ekaia.26314).

Jasoa: maiatzak 14, 2024; Onartua: ekainak 21, 2024

ISSN 0214-9001-eISSN 2444-3225 / © UPV/EHU Press

Lan hau *Creative Commons Aitortu-EzKomertziala-PartekatuBerdin 4.0 Nazioartekoa* lizentzia baten mende dago

1. **SARRERA**

Nazioarteko zefalearen batzordearen arabera, migraina garuneko gune jakin bateko aldizkako min pultsatil eta errepikakor moderatu-larria da. Nahaste neural, primario, kroniko eta baskularrari deritzo, bestelako sintoma batzuekin batera ager daitekeena (Olesen *et al*., 2017). Oraindik migrainaren patogenesi zehatza ezezaguna da.

Migraina mundu mailako bigarren ezintasun kausa da, eta populazioaren %10i eragiten dion zefalea primario ohikoena (Steiner *et al.*, 2018). Migrainagatik medikuaren kontsultara doazen %25ek tratamendu profilaktikoaren beharra dutela uste da, eta horietatik %15ek bakarrik jasotzen du (Lipton *et al.*, 1998). Migraina akutua zein kronikoa izan daiteke. Era berean, migraina akutua bi motatakoa izan daiteke: aurarik gabekoa (ohikoena) gorako edo fotofobiarekin agertu daitekeena edo auraduna, ikusmen klinikarekin agertu ohi dena (Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología, 2015*)*. Migraina kronikoa deritzo 3 hilabetez 15 egun edo gehiagotan zehar agertzen den migrainari, horietako 8 krisialdik migrainaren ezaugarriak betetzen dituelarik (Katsarava *et al.*, 2012). Urtero, migraina akutudunen %2-3 migraina kroniko bihurtzen dira (Manack *et al.*, 2011, Katsarava *et al.*, 2012). Migraina kronikoa akutua baino zailagoa da tratatzeko (Katsarava *et al.*, 2012). Hala ere, ezohiko bestelako migrainak ere badaude, hala nola, migraina konplikatua, probablea edo migraina sindromikoak.

Migrainaren ebaluazio klinikoa egiterakoan, galdetegi desberdinak erabili ohi dira farmakoen eraginkortasuna ebaluatzeko, hala nola mina puntuatzeko eskalak (VAS eskala, HIT-6 galdetegia…) zein migrainek eragindako ezintasun funtzionala neurtzen dutenak (MIDAS eskala, STAI galdetegia…).

Tratamendu profilaktikoa migrainen maiztasunaren batezbestekoa jaisteko helburuarekin preskribatzen da, baina oraindik ez da ezagutzen farmako askoren epe luzerako albo ondorioak edo migraina akutua kroniko ez bilakatzeko tratamenduaren gaitasuna. Horrek migrainaren aurkako tratamendu profilaktikoa jasotzeko hautagaiak direnetatik erdiei baino gutxiagori preskribatzea edo atxikimendu-arazoak egotea dakar (Limmroth *et al.*, 2007).

Migraina akutuaren tratamendu profilaktikoa indikaturik dago, besteak beste, auradun migrainetan krisialdien intentsitatea, maiztasuna zein iraupena txikitzeko eta maneiu akutua errazteko, edota tratamendu akutua jasota ere, migrainak bizitza-kalitatean eragina duenean. Bereziki indikaturik dago migrainaren tratamendu akutua kontraindikaturik dagoenean edo albo-ondorio jasangaitzak agertzen direnean. Migraina kronikoaren prebentzioa gomendatzen da, besteak beste, hilabetean 3 krisialdi edo gehiago daudenean, tratamendu sintomatikoari erantzunik ez dagoenean edo tratamendu sintomatikoa astean 2 aldiz edo gehiagotan hartzen denean (Guía de práctica de cefaleas SANCE, 2021).

2. HIPOTESIA ETA HELBURUAK

Gaur egun migraina akutuaren zein kronikoaren profilaxirako ahotiko tratamendu farmakologiko ugari badaude ere, horietako bakar bat ere ez zen garatu migrainaren prebentziorako zehazki, eta hori da tratamenduaren eraginkortasun txikiaren, atxikimendu faltaren edo tolerantzia-arazoen kausa. Nahiz eta gaur egun hainbat farmako desberdin erabiltzen diren, migraina mota bakoitzarentzat eraginkorrak diren farmakoak ez daude zehaztuta, ez eta horien erabilgarritasuna ere (Silberstein *et al.*, 2012, Blumenfeld *et al.*, 2013, Hepp *et al.*, 2014). Horregatik, lan honen helburuetako bat migrainaren tratamendu profilaktikorako erabiltzen diren farmakoen eraginkortasuna ikertzea eta, posible zen heinean, migraina motaren arabera aztertzea izan zen. Horretarako, plazeboarekin kontrolatutako saio kliniko aleatorizatuen bilketa egin zen prozesu sistematiko baten bidez. Gainera, lan honen beste helburu bat izan zen berrikusketan lortutako emaitzak Euskal Osasun Sistema Publikoan migrainaren profilaxirako erabiltzen diren tratamenduekin alderatzea.

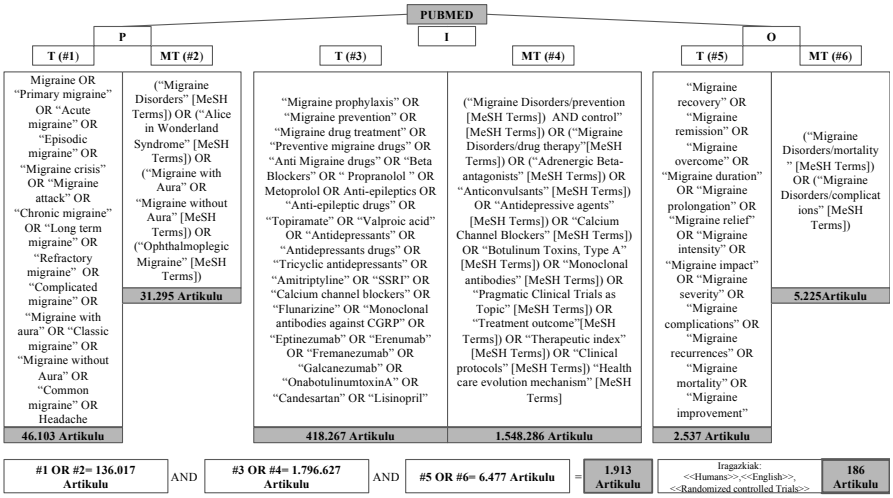
3. MATERIALAK ETA METODOAK

3.1. Bilaketa-estrategia

Bilaketa 2022-2023 urteetan egin zen. Entsegu klinikoen bilaketarako sei datu-base erabili ziren: Pubmed, Askmedline, Tripdatabase, Clinical Trials, Cochrane eta Web of Knowledge. Bilaketa sakona egiteko, finkatutako helburuen gako-hitz posibleen zerrenda prestatu eta PICO metodoan oinarrituta honako lau atal hauek bereizi ziren: P (Population): gaixotasunekin erlaziorik ez zeukan migraina zuten adin guztietako pazienteak; I (Intervention): aztertuko dugun tratamendua; C (Comparison): plazeboa; eta O (outcome): migrainaren arintzea, gainditzea, hobekuntza, eguneroko-tasuneko inpaktua, errekurrentziak eta konplikazioak.

Azaldutako lau atal horietako bakoitzerako termino askeak (T) eta Pubmed-eko MeSH terminoak (MT) erabili ziren. Termino hauek «OR» lokailuarekin lotu ziren PICOaren atal bakoitzerako eta gero «AND» juntagailuaren bidez erlazionatu ziren PICOren lau atalak (ikus 1. **irudia**).

Pubmed datu-basean aipamen gehien zituzten termino askeak aukeratu ziren beste datu-baseetan bilaketa egiteko. Horrela, Clinical Trials, Cochrane eta Web of Knowledge datu-baseetan bilaketa «Migraine», «Migraine drug treatment» eta «Migraine prolongation» terminoak «AND» juntagailuarekin konbinatuz egin zen. Askmedline eta Tripdatabase-n kasuan, bilaketa PICO erabiliz egin zen, «Migraine» (populazioa), «Migraine drug treatment» (esku-hartzea), «placebo» (konparaketa) eta «Migraine prolongation» (emaitzak lortzeko neurketa motak) erabiliz.



1. irudia. Pubmed datu-basean erabilitako bilaketa-estrategiak eta iragazkiak.

3.2. **Artikuluak barneratzeko eta baztertzeko irizpideak**

Migrainaren tratamendu profilaktikorako erabiltzen diren farmakoen eraginkortasuna aztertzeko, plazeboarekin kontrolatutako zorizko esleipenezko entsegu klinikoak aukeratu ziren migrainadun pazienteetan. Ez zen saioetan erabilitako neurketa metodorik, eskalarik zein prozedurarik zehaztu ez eta mugarik jarri ere tratamenduaren iraupenean, pazienteen ezaugarrietan (adina…), artikuluen argitaratze-urtean ezta migraina motetan. Baztertu egin ziren animaliekin egindako ikerketak, ingelesez ez zeudenak, migrainaren tratamendu profilaktikoa ez zen beste tratamendu bat aztertzen zutenak, migrainaren gaineko eragina aztertzen ez zutenak, migrainaren tratamendu profilaktikoaren ordez beste eragin batzuk aztertzen zituztenak, migrainaz gain beste gaixotasun bat pairatzen zuten pazienteak barne hartzen zituztenak, zorizko esleipenezko entsegu klinikoak ez zirenak eta farmakoak plazeboarekin alderatzen ez zituztenak.

3.3. **Artikuluen kalitatearen balorazioa**

Entsegu klinikoen metodologiaren kalitatea neurtzeko munduan gehien erabiltzen den JADAD eskala edo oxford eskala erabili zen (Jadad *et al.,* 1996). Eskala horrek alborapenekin erlazionatutako alderdi ezberdinak hartzen ditu kontuan, honako bost galdera hauei erantzunez: *(1)* Zorizko esleipenezko ikerketa da?; *(2)* Aleatorizazio-metodoa deskribatzen da eta egokia da?; *(3)* Itsu bikoitzeko ikerketa da?; *(4)* Itsutze-metodoak erabiltzen dira eta horiek egokiak dira?; *(5)* Ikerketan zehar gertatutako galerak eta atzera egiteak deskri-

batzen dira? Galdera horien erantzunen arabera, JADAD eskalak entsegu klinikoak 0-5 puntuazioen artean sailkatzen ditu: puntuazioa ≥ 3 bada, saioak kalitate altua duela ondorioztatzen da, eta < 3 bada, aldiz, kalitate txikia.

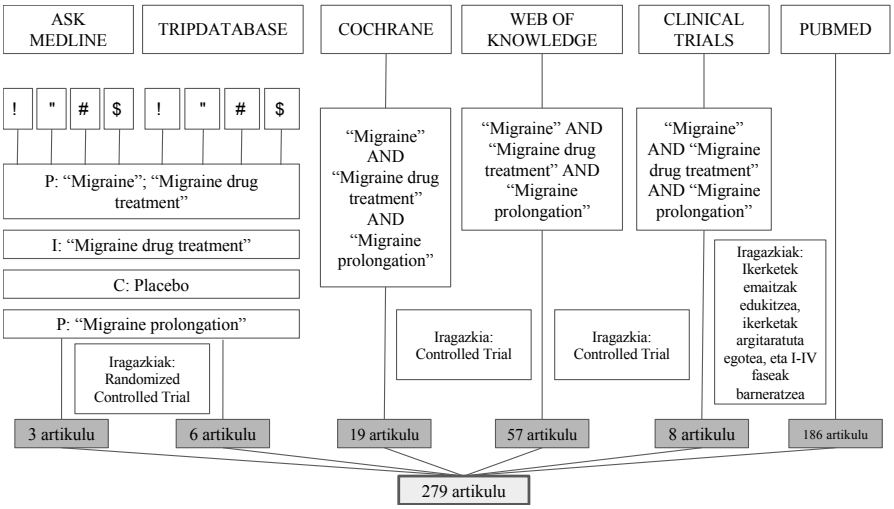
3.4. **Euskal osasun sistema publikoan migrainaren profilaxirako erabiltzen diren tratamenduen azterketa**

Osakidetzan migrainaren tratamendu profilaktikorako preskribatzen ziren farmakoak aztertzeko, 2022-2023 bitartean Bizkaiko ESIetako anbulatorio eta Neurologiako kontsulta espezializatuetan eskura zituzten gidak eta iturriak eskatu genituen. Zehazki, Arratiako (Lemoa eta Igorre) eta Durangaldeko lehen mailako arretako osasun zentroetan eta Galdakao-Usansoloko eta Basurtuko ospitaleetako Neurologia zerbitzuetan galdetu genuen.

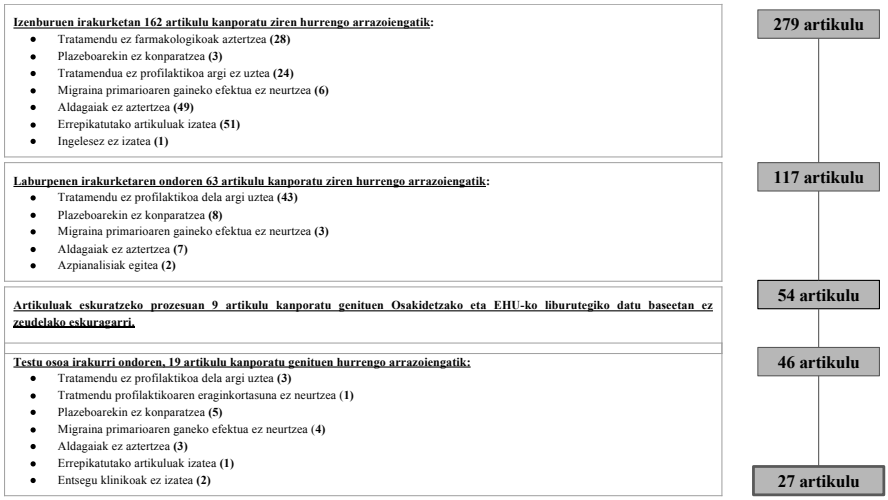
4. **EMAITZAK**

4.1. **Artikuluen bilketa eta kalitatearen balorazioa**

Pubmed-en termino askeak eta MeSH terminoak konbinatuz eta iragazkiak aplikatuz, 186 artikulu bildu ziren. Askmedline-n iragazkia aplikatu ostean, 3 artikulu lortu ziren eta Tripdatabase-ren kasuan, 6 artikulu; Clinial Trials-en, iragazkiak aplikatu ostean 8 artikulu lortu ziren eta Cochrane-n kasuan, iragazkiak jarri ostean, 19 artikulu. Beraz, guztira 279 saio kliniko bildu ziren (ikus 2. **irudia**). Ondoren, eta aurretik aipatutako barneratze- eta kanporatze-irizpideak aplikatuz, 27 artikulu bildu ziren (ikus 3. **irudia**).



2. irudia. Datu-baseetan erabilitako bilaketa-estrategiak eta -iragazkiak.



3. irudia. Artikuluen aukeraketarako fluxu-diagrama, kanporatzeko arrazoiak kontuan hartuz.

27 artikuluetatik 25 artikuluk JADA eskalan 3 baino puntuazio altuagoa lortu zuten, eta 2 artikuluk ez zuten gutxieneko puntuazioa lortu (Olerud *et al.,* 1986 eta Schoenen *et al.,* 2010) (ikus 1**. taula**).

1. taula. Artikuluen balorazio taula: JADAD eskala.

	Zorizko esleipena?	Aleatorizazio metodoa?	Itsutze bikoitzekoa?	Itsutze metodoak?	Galerak?	Puntuazioa
1	Bai	Bai	Bai	Bai	Bai	5
2	Bai	Bai	Bai	Ez	Bai	4
3	Bai	Bai	Bai	Ez	Bai	4
4	Bai	Ez	Bai	Ez	Bai	3
5	Bai	Bai	Bai	Ez	Bai	4
6	Bai	Ez	Bai	Ez	Bai	3
7	Bai	Bai	Bai	Ez	Bai	4
8	Bai	Ez	Bai	Ez	Bai	3
9	Bai	Bai	Bai	Ez	Ez	3
10	Bai	Bai	Bai	Bai	Bai	5
11	Bai	Bai	Bai	Bai	Bai	5
12	Bai	Ez	Ez	Bai	Bai	3
13	Bai	Bai	Bai	Bai	Bai	5
14	Bai	Bai	Bai	Bai	Bai	5
15	Bai	Ez	Bai	Ez	Bai	3

	Zorizko esleipena?	Aleatorizazio metodoa?	Itsutze bikoitzekoa?	Itsutze metodoak?	Galerak?	Puntuazioa
16	Bai	Bai	Bai	Bai	Bai	5
17	Bai	Bai	Bai	Bai	Bai	5
18	Bai	Ez	Bai	Ez	Ez	2
19	Bai	Ez	Bai	Bai	Bai	4
20	Bai	Bai	Bai	Bai	Bai	5
21	Bai	Ez	Bai	Ez	Bai	3
22	Bai	Ez	Bai	Ez	Bai	3
23	Bai	Bai	Bai	Bai	Bai	5
24	Bai	Bai	Bai	Bai	Bai	5
25	Bai	Ez	Bai	Ez	Ez	2
26	Bai	Bai	Bai	Ez	Bai	4
27	Bai	Ez	Bai	Ez	Bai	3

4.2. **Artikuluen pico taula**

Artikulu bakoitzaren ezaugarriak PIKO taula batean laburtu ziren, hala nola laginaren ezaugarriak (populazio mota), esku-hartzea (farmakoa), neurtutako aldagaiak eta lortutako emaitzak (2. **taula**).

2. taula. Aukeratutako artikuluen ezaugarriak: PICO taula.

Egileak	Laginaren ezaugarriak	Esku-hartzea	Ikertutako aldagaiak	Emaitzak
1. ***Goadsby*, *et al.*, 2020**	n=1772 aztertuak, n=834 ausaz esleituak, n=684 analizatutakoak. 18-75 urte bitarteko gizon (n=11) eta Emakumezkoak (n=714). Auradun edo aura gabeko migraina akutudunak.	— *Tratamendu fasea*: 12 astetako itsu bikotzeko epea. Ausazko esleipena (2:1:2:2:1:1): Plazeboa (n=186); atogepant 10 mg/eguneko (n=94); atogepant 30 mg/eguneko (n=185); atogepant 60 mg/eguneko (n=187); atogepant 30mg 2 aldiz/eguneko (n=89); atogepant 60 mg 2 aldiz/eguneko (n=93). — *Segurtasun jarraipen fasea*: 4 aste. *Iraupen totala*: 20 aste.	— *Aldagai primarioa*: • Hileroko batez besteko migraina egunak/hilabeteko (maiztasuna) — *Bigarren mailako aldagaiak*: • Hileroko batez besteko buruko-min egunak/hilabeteko (maiztasuna) • Parte hartzaileen proportzioa batez besteko migraina egunen murrizketarekin • Bestelako tratamendu farmakologiko abortiboen beharra/hilabeteko — *Hirugarren mailako aldagaiak*: • Migraina egunak/hilabeteko (maiztasuna) aldaketa 1-4, 5-8 eta 9-12 asteetan zehar • Parte hartzaileen proportzioa %25, %75 eta %100eko migraina egunen jaitsiera tratamendu fasearen ostean	— *Aldagai primarioa*: • Atogepant edozein dositan plazeboa baino eraginkorragoa da ($p<0.05$). — *Bigarren mailako aldagaiak*: • Atogepant plazeboa baino eraginkorragoa da hileroko batez besteko buruko-min egunak jaisteko ($p<0.039$). • Tratamendu farmakologiko abortiboen erabilera jaisten eraginkorrenak atogepant 30 mg 2 aldiz/eguneko ($p=0.034$) eta 60 mg 2 aldiz/eguneko ($p=0.0097$) dira. — *Hirugarren mailako aldagaiak*: • Migraina egunak/hilabeteko jaisten atogepant edozein dositan plazeboa baino eraginkorragoa ($p\leq0.0018$) da. • Migraina egunen %25, %75 eta %100 jaitsiera handiago izan zen atogepant 10 mg/eguneko kasuan eta atogepant 60 mg 2 aldiz/eguneko plazebo taldean baino.

Egileak	Laginaren ezaugarriak	Esku-hartzea	Ikertutako aldagaiak	Emaitzak
2. ***Dahri*, *et al.*, 2019**	n=180 aztertuak, n=52 ausaz esleituak, n=45 analizatutakoak. 18-75 urte bitarteko emakumezkoak. Migraina akutudun diagnostikoa betetzen dutenak IHS-ren arabera.	— *Tratamendu fasea*: 12 astetako itsu bikoitzeko epea. Antiepileptiko eta antidepresiboak pautatzen dira (tratamendu profilaktikoak) eta ausazko esleipena CoQ10 (400 mg/eguneko) (n=26) eta plazeboa (n=26). *Iraupen totala*: 16 aste.	— *Aldagai primarioa*: • Migrainaren maiztasuna (hilabeteko) • Migrainaren larritasuna (VAS min eskalarekin) • Migrainaren iraupena (ordutan)	— *Aldagai primarioa*: • C0Q10 plazeboa baino eraginkorragoa da migrainen maiztasuna/hilabeteko ($p=0.018$), intentsitatea/hilabeteko ($p=0.001$) eta iraupena/hilabeteko ($p=0.012$) jaisteko.
3. **Gonç*alves*, *et al.*, 2016**	n=438 aztertuak, n=196 ausaz esleituak, n=178 analizatutakoak. 18-65 urte bitarteko auradun edo aura gabeko migraina akutudun (ICHD-III) gizon (n=45) eta emakumezkoak.	— *Tratamendu fasea*: 12 astetako itsu bikoitzeko epea. Ausazko esleipena (1:1:1): Melatonina 3 mg/eguneko (n=65), amitriptilina 25 mg/eguneko (n=66) eta plazeboa (n=65). *Iraupen totala*: 16 aste.	— *Aldagai primarioa*: • Maiztasuna (hilabeteko) — *Bigarren mailako aldagaiak*: • Intentsitatea (0-10) • Iraupena (ordutan) • Erabilitako bestelako analgelsikoak. • Parte hartzaileen proportzioa batez besteko migraina egunen gutxienezko %50ko murrizketarekin	— *Aldagai primarioa*: • Melatonina 3 mg eta amitriptilina 25 mg, plazeboa baino eraginkorragoak dira ($p<0.05$) migrainen maiztasuna/hilabeteko jaisteko. — *Bigarren mailako aldagaiak*: • Melatonina 3 mg eta amitriptilina 25 mg ($p<0.05$, $p<0.01$)) plazeboa baino eraginkorragoak dira migrainen intentsitatea, iraupena eta erabilitako analgesikoak jaisteko.

Egileak	Laginaren ezaugarriak	Esku-hartzea	Ikertutako aldagaiak	Emaitzak
4. ***Rist*, *et al.*, 2021**	n=25.871 ausaz esleituak, n=1.032 analizatutakoak. ≥50 urteko gizonezkoak (%10.4) eta ≥55 urteko emakumezko (%89.6) migraina probabledunak (ICHD-III).	— *Tratamendu fasea*: itsu bikoitzeko epea. Ausazko esleipena: D bitamina aktiboa eta N-3 gantz azido aktibodun plazeboa (n=6.464); D Bitaminadun plazeboa eta N-3 gantz azido aktiboa (n=6.470); D bitaminadun plazeboa eta N-3 gantz azido aktibodun plazeboa (n=6.474).	— *Aldagai primarioa*: • Maiztasuna • Intentsitatea	— *Aldagai primarioa*: • D bitamina aktibo eta N-3 gantz azido aktiboa (bakarrik zein konbinazioan), plazeboarekin alderatuz, ez zuten migrainen maiztasuna eta intentsitatea jaitsi (p>0.05).
5. ***Kisler*, *et al.*, 2019**	n=435 aztertuak, n=80 ausaz esleituak, n=55 analizatutakoak. 18-50 urte bitarteko gizon (n=9) eta emakumezkoak (n=46). Auradun edo aura gabeko migraina akutudunak eta ≥4 episodio/eguneko hilabete bakoitzeko (ICHD).	— *Tratamendu fasea*: 8 asteetako itsu bikoitzeko epea. Ausazko esleipena: duloxetina (300 mg/eguneko lehen astean zehar eta gainerako 7 asteetan 60 mg/eguneko) (n=43) eta plazebo inaktibatua (n=37). *Iraupen totala*: 8 aste.	— *Aldagai primarioa*: • Egunerokoa: maiztasuna, iraupena, intentsitatea, aurak, episodioen eragileen identifikazioa eta tratamendu akuturako erabili ohi diren farmakoak — *Neurtutako bestelako parametroak*: • Tratamendu fasean zehar neurtutako bestelako parametroak: froga psikofisikoak (migraina episodioen maiztasun aldaketak(hilabeteko, migrainagatiko min maila eta aldaketak, migrainaren hobekuntza subjetiboa (Patic-ipant)) eta emaitza klinikoak (migraina episodio kopuruen aldaketak/hilabeteko, migraina egunen aldaketak/hilabeteko, minaren aldaketak, migrainen hobekuntza (%5), BDI-n aldaketak)	— *Aldagai primarioa*: • Duloxetina plazeboa baino eraginkorragoa da migraina episodioak/hilabeteko jaisteko (p<0.001), migraina egunak/hilabeteko jaisteko (p<0.001) eta BDI galdetegia hobetzeko (p=0.003). • Duloxetina plazeboa baino eraginkorragoa da CPM baloreak hobetzeko (p=0.029) baina ez zen desberdintasun esanguratsurik aurkitu OA eta TS baloreak hobetzerako orduan (p>0.05). • Duloxetina plazeboa baino eraginkorragoa da migraina arintzeko (p=0.001).

Egileak	Laginaren ezaugarriak	Esku-hartzea	Ikertutako aldagaiak	Emaitzak
6. *Reuter,et al.*, 2010	n=954 aztertuak, n=811 OL fasera esleituak ausaz esleituak, n=514 tratamendu fasera esleituak. Paziente helduak, gizon (%13) eta emakumezkoak (%87). Gutxienez baten auradun esperientzia bizi izan duten auradun migraina akutudunak (n=269 OL fasean; n=184 tratamendu fasean) edo aura gabeko migraina akutudunak (n=542 OL fasean; n=330 tratamendu fasean); ≥4 episodio/eguneko hilabete bakoitzeko.	— *Oinarrizko fase prospektiboa*: 4-8 aste. Tratamendu profilaktikorik jaso ez (garbiketa fasea). — *Entsegu kliniko irekia*: 26 aste. Topiramatoa 100 mg/eguneko (pazientearen arabera dosia 50-200 mg/eguneko tartekoa da) (n=818). — *Tratamendu fasea*: 26 asteetako itsu bikoitzeko epea. Ausazko esleipena: Topiramato dosi finalak (n=253) edo plazeboa (n=207). *Iraupen totala*: 56-60 aste.	— *Aldagai primarioa*: • Maiztasuna • Auren maiztasuna/hilabeteko • Migrainen maiztasunean aldaketak	— *Aldagai primarioa*: • Auradun migraina akutudunengan baina epe horretan aurarik izan ez zutenengan, entsegu kliniko irekian zehar aurarik gabeko migrainen maiztasuna jaitsi bazen ere, tratamendu fasean zehar maiztasuna igo egin zen ($p<0.01$). Tratamendu fasean zehar ez zen desberdintasun esanguratsurik behatu bi taldeen artean ($p>0.05$). • Auradun migraina akutudunengan baina epe horretan aurak izan zituztenek, entsegu kliniko irekian zehar episodioen maiztasuna jaitsi bazen ere, tratamendu fasean zehar maiztasuna igo egin zen ($p<0.01$). Tratamendu fasean zehar ez zen desberdintasun esanguratsurik behatu bi taldeen artean (topiramatoa $p=0.7677$, plazeboa $p=0.2360$). • Aurarik gabeko migraina akutudunengan, aurarik gabeko migrainen maiztasuna entsegu kliniko irekian zehar jaitsi egin zen ($p<0.001$), baina tratamendu fasean, topiramatoa maiztasuna jaisten eraginkorra da ($p<0.001$) baina plazeboa berriz ez (maiztasuna igoarazi zuen, $p<0.001$).

Egileak	Laginaren ezaugarriak	Esku-hartzea	Ikertutako aldagaiak	Emaitzak
7. ***Alstadhaug*, *et al.*, 2010**	n=106 aztertuak, n=48 ausaz esleituak, n=46 analizatutakoak. 18-65 urte bitarteko gizon (n=7) eta emakumezkoak (n=39). Auradun edo aura gabeko migraina akutudun pazienteak.	— *Tratamendu fasea*: 8 astetako itsu bikoitzeko epea. Ausazko esleipena: melatonina 2 mg/eguneko (n=24) eta plazeboa (n=24). — *Garbiketa fasea*: 6 aste. — *Gurutzaketa fasea*: 8 aste. Melatonina 2 mg/eguneko edo plazeboa. *Iraupen totala*: 26 aste.	— *Aldagai primarioa*: • Maiztasuna — *Bigarren mailako aldagaiak*: • PSQUI puntuazioa	— *Aldagai primarioa*: • Melatonina eta plazeboaren artean ez zen ezberdintasun estatistikoki esanguratsurik aurkitu migraina episodioen maiztasuna gutxitzeko ($p=0.75$). — *Bigarren mailako aldagaiak*: • Melatonina plazeboa baino eraginkorragoa da PSQUI baloreak hobetzeko ($p<0.05$).
8. ***Anand*, *et al.*, 2006**	n= 35 aztertuak, n=32 ausaz esleituak. 18-65 urte bitarteko gizon (n=8) eta emakumezkoak (n=24), auradun edo aura gabeko migraina akutu moderatu-larridun aurrekaridunak, 4-8 episodio/hilabeteko edo azken urtean burukomin egonkorra izan dutenak; bestelako tratamendu profilaktikoa hartzen dutenak (β-bloekatzaileak edo flunarizina).	— *Tratamendu fasea*: 3 hilabetetako itsu bikoitzeko epea. Ausazko esleipena: BOTOX-A 50 U (n=16) eta plazeboa (gazta) (n=16). *Iraupen totala*: 3 hilabete (12 aste).	— *Aldagai primarioa*: • Maiztasuna — *Bigarren mailako aldagaiak*: • Intentsitatea (0-4 eskala) • Intentsitatea (VAS) • Migraina episodioak • Aurak • Buruko-minen errekurrentziak <24 ordutan • Goragale, gorako edo bestelako sintomen intentsitatea eta goratzea • Erabilitako bestelako tratamendu farmakologiko abortiboak — *Eraginkortasun neurri gehigarriak:* • QoL galdetegia • Plazeboaren emaitza • Tratamendu aktiboaren emaitza	— *Aldagai primarioa*: • BOTOX-A plazeboa baino eraginkorragoa da maiztasuna jaisteko ($p<0.05$). — *Bigarren mailako eraginkortasun neurriak*: • BOTOX-A plazeboa baino eraginkorragoa da buruko-minen intentsitatea jaisteko ($p<0.05$) eta aura, goragalea eta gorakoak arintzeko ere ($p<0.001$).

Egileak	Laginaren ezaugarriak	Esku-hartzea	Ikertutako aldagaiak	Emaitzak
9. ***Ghorbani*, *et al.*, 2020**	n= 80 aztertuak, n=74 ausaz esleituak. 18-45 urte bitarteko gizon (n=10) eta emakumezkoak (n=64), migraina akutudun pazienteak ≤15 buruko min/hilabeteko dItuztenak (ICHD-III).	— *Tratamendu fasea*: 12 astetako itsu bikoitzeko epea. Ausazko esleipena (1:1): D3 bitamina 2000 IU (50 µg) (n=38) eta plazeboa (n=36). *Iraupen totala*: 12 aste.	— *Aldagai primarioak (egunerokoa)*: • Buruko-min egunak/hilabeteko (maiztasuna) • Iraupena (ordutan, hasierako momentutik minaren maila gorenerarte) • Intentsitatea (VAS) • Erabilitako bestelako tratamendu farmakologiko profilaktikoak eta analgelsikoak • Episodioen hasiera ordua	— *Aldagai primarioak (egunerokoa)*: • D3 bitamina eraginkorragoa da plazeboa baino buruko-min egunak/hilabeteko (p=0.031), buruko-minen maiztasuna/hilabeteko (p=0.042) eta buruko-minen iraupena ordutan jaisteko (p=0.014). • D3 bitamina eraginkorragoa da episodioen intentsitatea (VAS) jaisteko baina ez zen emaitza estatistikoki esanguratsurik eskuratu iraupena (ordutan), eta erabilitako bestelako tratamendu farmakologiko profilaktikoen beharra jaisteari dagokionez.
10. ***Ghavami*, *et al.*, 2021**	n=1290 aztertuak, n=80 ausaz esleituak, n=80 analizatutakoak. 20-50 urte bitarteko emakumeak, migraina akutudunak (ICHD-III) eta tratamendu farmakologiko akutua jasotzen dutenak.	— *Tratamendu fasea*: 12 astetako itsu bikoitzeko epea. Ausazko esleipena: gai sinbiotikodun osagarridun kapsulak (500 mg): 10^{9} CFU 12 probiotiko mota eta prebiotiko mota 1 eta plazeboa. *Iraupen totala*: 12 aste.	— *Aldagai primarioak*: • Maiztasuna/hilabeteko • Intentsitatea (VAS) • Iraupena • Episodioen hasiera ordua • Erabilitako analgelsikoak • Arazo gastrointestinalak	— *Aldagai primarioak*: • Gai sinbiotikodun osagarriak eraginkorragoak dira plazeboa baino migraina episodioen maiztasuna (p<0.001 eta p=0.031 hurrenez hurren) eta erabilitako analgesikoen kopurua (p=0.017 eta p=0.824 hurrenez hurren) jaisten.

Egileak	Laginaren ezaugarriak	Esku-hartzea	Ikertutako aldagaiak	Emaitzak
11. ***Gazerani, et al.*, 2019**	N=48 analizatuak. 18-65 urte bitarteko gizon (n=12) eta emakumezkoak (n=36). Auradun edo aura gabeko migraina akutudunak (ICHD-II).	— *Tratamendu fasea*: 24 astetako itsu bikotzeko epea. Ausazko esleipena (1:1). Bitamina D3 osagarria (100 µg/eguneko) eta plazeboa. *Iraupen totala:* 28 aste.	— *Aldagai primarioa*: • Maiztasuna • Intentsitatea • Migraina egunen eta episodioen iraupena — *Bigarren mailako aldagaiak*: • Migrainei elkartutako sintomen (aura, gorako, fonofobia, fotofobia HIT-6, TS eta zentzumen proba kuantitatiboa) aldaketak • Migraianagatiko buruko-mina eta elkartutako ezaugarriak	— *Aldagai primarioa*: • D3 bitamina plazeboa baino eraginkorragoa da migrainen maiztasuna (p=0.008), intentsitatea (p=0.047), episodioen iraupena (p=0.014) eta migraina egunak (p=0.012) jaisten. — *Bigarren mailako eraginkortasun neurriak*: • D3 bitamina eta plazeboaren artean ez zen desberdintasun esanguratsurik aurkitu migrainekin erlazionatutako sintomak jaisteko (p>0.05).

Egileak	Laginaren ezaugarriak	Esku-hartzea	Ikertutako aldagaiak	Emaitzak
12. ***Kaniecki*, *et al.*, 1997**	N= 37 aztertuak, n=32 analizatuak. 18-65 urte bitarteko gizonezko (n=7) eta emakumezko (n=30) aurarik gabeko migraina akutudun (IHS) pazienteak.	— *Erreferentzi aldia*: 4 aste. Tratamendu profilaktiko ez baina tratamendu abortiboa harzteko gai. — *Plazebo fasea*: 4 aste. — *Tratamendu fasea (1)*: 12 astetako itsu bakarraeko epea. Ausazko esleipena: Azido balproiko a(n=16) (125 mg 2 aliz eguneko: 250 mg 2 aldiz eguneko aurreko dosiari gehituz 3 egunero - gehienezko 1500 mg(eguneko dosietara iritsi arte) eta propranolol hidrokloruroa (n=16) 60 mg/eguneko; astero 60mg igoz, gehienezko 180 mg/egunerkotako dosietara iritsi arte. — *Garbiketa fasea*: 4 aste. — *Tratamendu fasea (2)*: 12 aste. Gurutzaketa. *Iraupen totala*: 36 aste.	— *Aldagai primarioa*: • Maiztasuna • Migraina egunak (IHS) — *Bigarren mailako aldagaiak*: • Intentsitatea • Erabilitako bestelako tratamendu farmakologiko sintomatikoa	— *Aldagai primarioa*: • Propranolol eta sodio-divalproex plazeboa baino eraginkorragoak dira ($p<0.01$) migrainen maiztasuna eta migraina egunak jaisten. Hala ere, ez zen desberdintasun esanguratsurik aurkitu propranolol eta sodio-divalproex artean ($p<0.05$). — *Bigarren mailako aldagaiak:* • Buruko-minaren intentsitatea eta erabilitako tratamendu farmakologiko sintomatikoaren erabilera antzekoak izan ziren propranolol eta sodio-divalproex taldeetan baina plazeboa baino eraginkorragoak.

Egileak	Laginaren ezaugarriak	Esku-hartzea	Ikertutako aldagaiak	Emaitzak
13. ***Visser, et al.*, 2020**	n=375 aztertuak, n=84 ausaz esleituak, n=35 analizatutakoak. 18-65 urte bitarteko gizonezko (%14) eta emakumezko (%86) migrainosoak, auradun edo aura gabeko migraina akutudunak.	— *Tratamendu fasea:* 12 astetako itsu bikoitzeko epea. Ausazko esleipena: NEC ((N-azetilzisteina 300 mg (eguneko 1200 mg) + Bitamina E 125 IU (eguneko 500 IU) +Bitamina C 250 mg (eguneko 100 mg)) (n=42) eta plazeboa (zelulosa) (n=42). *Iraupen totala*: 16 aste.	— *Aldagai primarioa:* • Migraina episodio kopuruak — *Bigarren mailako aldagaiak*: • Buruko-min episodioak • Buruko-min egunen arteko desberdintasunak/hilabeteko • Buruko-min egunak/hilabeteko • Buruko-min moderatu-larru egunak/hilabeteko • Buruko-min guztien iraupena (ordutan)/hilabeteko • Buruko-min bakoitzaren iraupena (ordutan)/hilabeteko • Buruko-minen intentsitatea (VAS)/hilabeteko • Erabilitako bestelako tratamendu farmakologiko abortiboen dosiak/hilabeteko	— Aldagai primarioa: • NEC eta plazeboaren artean ez zen desberdintasun esanguratsurik eman migrainagatiko buruko-min episodioak jaisten (p=0.052). — *Bigarren mailako aldagaiak*: • NEC plazeboa baino eraginkorragoa da buruko-min episodioak (p=0.018), buruko-min moderatu-larri egunak/hilabeteko (p=0.016), buruko-minen intentsitatea (p=0.013) eta erabilitako bestelako tratamendu farmakologiko abortiboaren erabilera (p=0.002) jaisteko. • NEC eta plazeboaren artean ez zen ezberdintasun esanguratsurik aurkitu buruko-min egunak (p=0.232), buruko-minen iraupena/hilabeteko (p=0.408) ezta buruko-min bakoitzaren iraupena (p>0.05) jaisteko.

Egileak	Laginaren ezaugarriak	Esku-hartzea	Ikertutako aldagaiak	Emaitzak
14. ***Dodick*, *et al.*, 2007**	N= 328 ausaz esleituak, n=306 tratatzeko asmoa. 18-74 urte bitarteko migraina kronikodun gizon (%14,7) eta emakumezkoak (%85,3) *Silberstein-Lipton* kriterioak betetzen dituztenak.	— *Tratamendu aurreko fasea:* 6 aste. Baheketa/garbiketa epea eta barneratze aurreko fase prospektiboa. — *Tratamendu fasea:* 4 astetako itsu bikoitzeko epea. Ausazko esleipena (1:1): Topiramatoa 25 mg/eguneko (astero 25 mg/eguneko gehitzen dira 100 mg/eguneko-tara iritsi arte) (n=165) eta plazeboa (n=163). — *Mantentze fasea*: 12 aste. Topiramatoa 50 mg/eguneko eta plazeboa. — *Amaiera fasea*: 2 aste. — *Entsegu kliniko irekia*: 12 aste. *Iraupen totala*: 38 aste.	— Aldagai primarioa: • Migraina edo migrainagatiko buruko-min egunak/hilabeteko — *Bigarren mailako aldagaiak*: • Migraina, migrainoso edo buruko-minen erantzun tasak/hilabeteko • Buruko-minik gabeko egunen aldaketa/hilaebeteko • Bestelako tratamendu farmakologiko abortiboaren erabilera gutxitzea tratamendu fasearekin alderatuz • Asoziatutako sintomen gutxitzea: gorakoak, fotofobia, fonofobia. • MSQ, MIDAS, SGIC eta PGIC	— Aldagai primarioa: • Topiramatoa plazeboa baino eraginkorragoa izan zen baino (p=0.012) migrainengatiko buruko-min egunak/hilabeteko jaisteko. — *Bigarren mailako aldagaiak*: • Topiramatoa plazeboa baino eraginkorragoa izan zen MSQ-ren hiru domeinu (P<0.05), SGIC (p=0.025) eta PGIC (p=0.037) hobetzeko baina ez MIDAS eskalari dagokionez (p=0.74).

Egileak	Laginaren ezaugarriak	Esku-hartzea	Ikertutako aldagaiak	Emaitzak
15. ***Solomon*, *et al.*,**	N= 31 aztertuak, n=29 ausaz esleituak, n=23 analizatuak. 19-49 urte bitarteko gizon eta emakumezkoak, aura gabeko (n=19), auradun (n=2) eta auradun zein aura gabeko migraina (biak) akutudunak (n=2= (IHS).	— *Garbiketa fasea (1):* 2 astetako itsu bakarreko epea. Plazeboa. — *Tratamendu fasea (1)*: 8 astetako itsu bikoitzeko epea. Flubiprofenoa (200 mg/eguneko) eta plazeboa — *Garbiketa fasea (2)*: 2 astetako itsu bakarreko epea. Plazeboa. — *Tratamendu fasea (2)*: 8 aste. Gurutzaketa. *Iraupen totala*: 20 aste.	— *Aldagai primarioa*: • Maiztasuna (episodioak/8 astero) • Intentsitatea (1-5 eskala) • Iraupena (orduak/8 astero) • Buruko-mina arintzeko erabilitako tratamendu farmakologikoaren dosien maiztasuna (dosiak/8 astero)	— *Aldagai primarioa*: • Flurbiprofenoa plazeboa baino eraginkorragoa da migrainen intentsitatea ($p<0.05$), iraupen totala ($p<0.015$) eta buruko-mina arintzeko erabili beharreko bestelako analgesiko kopurua ($p<0.015$) jaisteko. Ostera, plazeboa flurbiprofenoa baino eraginkorragoa da migrainen maiztasuna jaisteko ($p<0.10$).
16. **Babapour, *et al.*, 2022**	n= 290 aztertuak, n=88 ausaz esleituak, n=88 analizatuak. 18 urtetik gorako emakumezkoak (ICDH-III).	— *Tratamendu fasea:* 8 astetako itsu bikotzeko epea. Ausazko esleipena (1:1): Isoflabon osagarriak 50 mg/eguneko (n=44) eta plazeboa (n=44). *Iraupen totala*: 8 aste.	— *Aldagai primarioa*: • Maiztasuna/hilabeteko • Intentsitatea (VAS) • Iraupena (ordutan) • Sintoma klinikoak: MI, HDR, MHIS • Bizitza kalitatea: MSQ eta egoera mentala (DASS)	— *Aldagai primarioa*: • Isoflabona plazeboa baino eraginkorragoa da episodioen maiztasuna ($p<0.001$), iraupena ($p<0.001$), sintoma klinikoak ($p<0.001$) eta MSQ ($p<0.001$) hobetzeko. • Isoflabona eta plazeboaren artean ez zen desberdintasun esanguratsurik behatu ordea intentsitatea (VAS) ($p=0.189$) eta DASS parametroak ($p>0.05$) hobetzeko.

Egileak	Laginaren ezaugarriak	Esku-hartzea	Ikertutako aldagaiak	Emaitzak
17. ***Martami*, *et al.*, 2019**	n= 500 aztertuak, n=100 ausaz esleituak, n=79 analizatuak. 18-60 urte bitarteko migraina (ICHD-III) akutudun (n=50, 35 emakumezko eta 15 gizonezko) eta kronikodunak (n=50, 37 emakumezko eta 13 gizonezko).	— *Tratamendu fasea:* 8 astetako (migraina kronikodunen kasuan) eta 10 asteetako (migraina akutudunen kasuan) itsu bikoitzeko epea. Ausazko esleipena: Probiotiko osagarriak 2x10 ^{9} CFU/kapsulako, 14 probiotiko mota eta plazeboa (mikrokistalinozko zelulosa). *Iraupen totala*: 8 aste (migraina kronikodunetan) eta 10 aste (migraina akutudun kasuetan).	— *Aldagai primarioa (egunerokoa):* • Buruko-minen agerpen aldia • Maiztasuna/hilabeteko • Migraina egunak • Intentsitatea (VAS) • Iraupena (episodio/ordu) • Egun bakoitzean erabilitako bestelako tratamendu farmakologiko abortiboa	— *Aldagai primarioa (egunerokoa):* • *Migraina akutudunengan*, probiotikoak plazeboa baino eraginkorragoak dira migraina episodioen maiztasuna (p>0.001), migraina egunak (p>0.001), intentsitatea (VAS) (p>0.001) eta egun bakoitzean erabilitako bestelako tratamendu farmakologikoaren erabilera (p>0.001) jaisteko baina ez episodioen iraupena jaisteko. — *Migraina kronikodunengan*, probiotikoak plazeboa baino eraginkorragoak dira migraina episodioen maiztasuna (p>0.001), migraina egunak (p>0.001), intentsitatea (VAS) (p>0.001) eta episodioen iraupena (p=0.034) jaisteko. • Hala ere, egun bakoitzean erabilitako bestelako tratamendu farmakologikoaren jaitsiera parekoa izan zen bi taldeetan (p<0.05).

Egileak	Laginaren ezaugarriak	Esku-hartzea	Ikertutako aldagaiak	Emaitzak
18. ***Schoenen*, *et al.*, 2010**	n= 505 ausaz esleituak. Migraina akutudun gizon eta emakumezkoak.	— *Entsegu kliniko irekia:* 20 aste. Topiramatoa 10 mg/eguneko (50-200 mg/eguneko). • Fase amaieran (beste 4 aste) itsu bikoitzeko epea, asuazko esleipnea (1:1): Topiramatoa (N=251) 100 mg/eguneko eta plazeboa (n=254). *Iraupen totala*: 28-32 aste.	— *Aldagai primarioak:* • Migraina egunen aldaketak — *Bigarren mailako aldagaiak*: • Migraina egunen aldaketak • Tratamendu farmakologiko abortiboaren erabilera	— Aldagai primarioak: • Migraina egunak bi taldeetan igo ziren, baina bereziki plazebo taldekoengan. — *Bigarren mailako aldagaiak*: • Bi taldeen artean ez zen desberdintasun estatistikoki esanguratsurik ikusi migraina egunen aldaketei dagokionez (p=0.931). • Tratamendu farmakologiko abortiboa ohiko moduan erabiltzen zutenengan eta plazebo taldera esleituak izan zirenak, topiramato hartzen jarraitu zutenek baino migraina egun gehiago pairatu zituzten.
19. ***Landy*, *et al.*, 1999**	n= 27 ausaz esleituak. N=16 analizatutakoak. 18 urte gorako auradun edo aurarik gabeko migraina akutudun gizon (n=2) eta emakumezkoak (n=25).	— *Erreferentzi aldia:* 4 aste. Ohiko tratamendu farmakologiko profilaktikoa. — *Tratamendu fasea:* 12 astetako itsu bikoitzeko epea. Ausazko esleipena: sertralina 50 mg/eguneko (4 astetara HI ez bazen %50 jaisten 100 mg/eguneko dosietara igo) (n=13) eta plazeboa (n=14). *Iraupen totala*: 16 aste.	— *Aldagai primarioak:* • Maiztasuna • Intentsitatea (1-3 eskala) • HI • HII	— Aldagai primarioak: • Sertralina eta plazeboaren artean ez zen ezberdintasun esanguratsurik aurkitu migrainen maiztasuna, intentsitatea (1-3 eskala) eta HI eta HII (p>0.05) hobetzeari dagokionez.

Egileak	Laginaren ezaugarriak	Esku-hartzea	Ikertutako aldagaiak	Emaitzak
20. ***Cady*, *et al.*, 2008**	n=73 aztertuak, n=61 ausaz esleituak, n=54 analizatuak. 18 urte gorako auradun (n=3), aura gabeko migraina akutudunak (n=33), irizpide guztiak betetzen ez dituzten migrainoso edo buruko-min tentsional kronikoa (n=25) (IHS) ≥6 hilabetez pairatu izan duten duten emakumezko (%85.2) eta gizonezko (%14.8) migrainoso.	— *Tratamendu fasea:* 12 astetako itsu bikoitzeko epea. Ausazko esleipena (2:1): BonNTA 139 U guztira (n=409 eta plazeboa 139 U guztira (n=21). — *Entsegu kliniko irekia:* 12 aste. Tratamendu fasean plazeboa jaso zutenak (n=19). BonNTA 100 U, giza albumina. seruma 0.5 mg eta 0.9 mg sodio kloruroa. *Iraupen totala*: 24 aste.	— *Aldagai primarioak (egunerokoa):* • Buruko-min episodio kopurua eta kopuru aldaketa hilabeteko • Buruko-min egunak eta aldaketak hilabeteko • Intentsitatea (gehienezko burukomina) • Buruko-minik gabeko egunak hilabeteko • HIT-6 • MIQ • MIDAS • Bestelako sintomen hobekuntza	— Aldagai primarioak (egunerokoa): • BOTOX-A eta plazeboaren artean ez zen ezberdintasun esanguratsurik ikusi episodio kopuruak/hilabeteko (p=0.4461), buruko-min egunak/hilabeteko (p=0.4688) ezta intentsitatea (p=0.510) jaisteko. • BOTOX-A plazeboa baino eraginkorragoa da HIT-6 baloreak (p>0.05), MIDAS baloreak (p<0.0001) eta MIQ baloreak (p<0.05) hobetzeko.

Egileak	Laginaren ezaugarriak	Esku-hartzea	Ikertutako aldagaiak	Emaitzak
21. ***Jensen* , *et al.*, 1994**	n=43 aztertuak, n=34 analizatuak. 18-70 urte bitarteko aurarik gabeko migraina akutudn (IHS) gizon (n=7) eta emakumeak (n=36).	— *Barneratze aurreko fasea:* 4 aste. Tratamendu farmakologiko abortibo zein profilaktikorik gabe. — *Tratamendu fasea (1):* 12 astetako itsi bikoitzeko epea. Ausazko esleipena: A taldea (balproato sodikoa 1000 mg/eguneko (1500 mg/eguneko) + plazeboa (n=18)) eta B taldea (plazeboa, n=16). — *Garbiketa fasea:* 4 aste. Plazeboa. — *Tratamendu fasea (2):* 12 aste. A taldea (plazeboa n=22) eta B taldea (balproato dosiko 1000 mg/eguneko (1500 mg/eguneko) + plazeboa (n=22)). *Iraupen totala*: 32 aste.	— *Aldagai primarioak:* • Migraina egunak • Albo ondorioa kaltegarriak (VAS) — Bigarren mailako aldagaiak: • Migraina maiztasunen murrizteairaupena • Iraupena • Intentsitatea (0-3 eskala) • Hartutako bestelako tratamendu farmakologikoa • Buruko-min tentsionalaren gaineko eragina • Farmakoen ekintza mekanismoak	— Aldagai primarioak: • Balproato sodikoa plazeboa baino eraginkorragoa da migraina egunak (p=0.0018) jaisteko. — Bigarren mailako aldagaiak: • Balproato sodikoa plazeboa baino eraginkorragoa da iraupena jaisteko (p>0.05) plazeboarekin konparatuz, baina antzeko eraginkortasuna dute bestelako hartutako tratamendu farmakologikoaren erabilera jaisteko (p<0.001) eta plazeboa balproato sodikoa baino eraginkorragoa da intentsitatea jaisteko (P=0.045).

Egileak	Laginaren ezaugarriak	Esku-hartzea	Ikertutako aldagaiak	Emaitzak
22. ***Diener*, *et al.*, 1996**	n= 214 tratatzeko asmoa (NNT), n= 174 analizatu. 18-60 urte bitarteko gizon eta emakumezkoak; migraina akutu aurdaun eta/edo aura gabekoak (IHS).	— *Erreferentzi aldia*: 4 aste. Tratamendu farmakologiko profilaktikorik gabe. — Esperimentazio aldia: 2 aste. Ziklandelatoa 400 mg7eguneko, propranolol 40 mg7eguneko eta plazeboa. — *Tratamendu fasea*: 12 astetako itsu bikoitzeko epea. Ausazko esleipena (3:2:3); ziklandelatoa 1200 mg/eguneko (n=81), propranolol 120 mg7eguneko (n=78) eta plazeboa (n=55). — *Amaierako fasea:* 2 aste. Zikalndelatoa 400 mg/eguneko, propranolol 40 mg/eguneko eta plazeboa. *Iraupen totala*: 20 aste.	— *Aldagai primarioak:* • Erantzun-tasa: Migraina episodioen kopurua %50-era jaistea lortu dutenak • Migrainen iraupena/hilabeteko (ordutan) — Bigarren mailako aldagaiak: • Propranololaren eraginkortasuna plazeboarekin alderatuz eta ziklandelatoaren eraginkortasuna propranololarekin alderatuz • Buruko-minen intentsitatean aldaketak • Hartutako bestelako tratamendu farmakologiko analgelsikoa • Migrainagatiko galdutako lan egunak • Tratamendua uzteko arrazoiak	— Aldagai primarioak: • Migraina episodioen kopurua %50 jaisten eraginkorrena propranolola izan zen ($p<0.05$) eta ziklandelatoa eta plazeboa alderatuz gero, ez zen ezberdintasun estatistikoki esanguratsurik behatu ($p>0.025$). • Migrainen iraupena/hilabeteko jaisten eraginkorrena ziklandelatoa da ($p=0.046$) eta ondoren propranolola ($p=0.046$). — Bigarren mailako aldagaiak: • Propranolola plazeboarekin eta ziklandelatoarekin alderatuz, ez zitueb intentsitatea, hartutako bestelako tratamendu farmakologiko analgesikoak, eta migrainagatiko galdutako lan egunak txikitu ($p=0.05$).

Egileak	Laginaren ezaugarriak	Esku-hartzea	Ikertutako aldagaiak	Emaitzak
23. ***Dodick, et al.*, 2014**	n= 360 aztertuak, n= 174 ausaz esleituak, n= 163 analizatuak. 18-55 urte bitarteko gizon (n=30) eta emakumezko migraina kronikodunak (n=133); aurrekariak izatea gutxienez 1 urtez (ICHD-II).	— *Tratamendu fasea*: 10 egunetako itsu bikoitzeko epea. Ausazko esleinena 81:1); ALD-403 8anti-CGRP)) 1000 mg 1 ordutako infusioa b.b. eta plazeboa (gatza 100 ml). — *Tratamendu osteko fasea*: 24 aste. Jarraipen fasea: segurtasuna eta eraginkortasuna neuretzeko epea. *Iraupen totala*: 29 aste eta 3 egun.	— *Aldagai primarioak:* • Migraina (aurekin, aurarik gabe edo probablea) egunen maiztasuna — *Bigarren mailako aldagaiak*: • Erantzun-tasa: %50-75 jaitsiera eta %100 jaitsiera 1-4, 5-8 eta 9-12 asteetan zehar • Maiztasuna/hilabeteko taratemendu osteko fasearen 1-2 asteetan zehar • Migraina orduen aldaketa barneratze aurreko fasea tratamendu fasearen lehen 1-4, 5-8 eta 9-12 asteekin alderatuz • Migraina episodioak • Buruko-min egunen maiztasuna (iraupena kontuan hartu gabe) • HIT-6 • MSQ — Hirugarren mailako aldagaiak: • Intentsitatea (1-4 eskala) • Bestelako tratamendu farmakologiko abortiboa behar uzan duten migraina kopuruen portzentaia	— Aldagai primarioak: • ALD403 (eptinezumab) plazeboa baino eraginkorragoa da migrainen maiztasuna jaisteko (p>0.05). — *Bigarren mailako aldagaiak*: • Ez zen desberdintasun estatistikoki esanguratsurik behatu migrainen %50-75 eta %100 jaitsiera, iraupena, migraina episodioak, buruko-min egunen maiztasuna, HIT-6 eta MSQ jaisteko. — Hirugarren mailako aldagaiak: • Ez zen desberdintasun estatistikoki esanguratsurik behatu migrainen intentsitatea (1-4 eskala) eta bestelako tratamendu farmakologiko abortiboen beharra jaisteko.

Egileak	Laginaren ezaugarriak	Esku-hartzea	Ikertutako aldagaiak	Emaitzak
24. *Putananickal, et al.*, 2022	n=57 aztertuak, n=41 ausaz esleituak, n=32 analizatuak. ≥18 eta ≤65 urte bitarteko gizonezko (%8) eta emakumezko (%92) migrainosoak (ICHD-III), auradun edo aura gabeko migraina akutudunak.	— *Tratamendu fasea (1)*: 12 astetako itsu bikoitzeko epea. Ausazko esleipena (1:1): Verum (9 g Ca ß-HB/eguneko) (n=17) eta plazeboa (manitol) (n=24). — *Garbiketa fasea:* 4 aste. — *Tratamendu fasea (2)*: 12 aste. Gurutzaketa. Verum (9 g Ca ß-HB/eguneko) (n=19) eta plazeboa (manitol) (n=15). *Iraupen totala*: 32 aste.	— *Aldagai primarioak:* • Migraina egunak — *Bigarren mailako aldagaiak*: • Tratamendu fasearen azken 4 asteetan ebaluatuak eta barneratze aurreko fasearekin egokituak. • Intentsitatearen bataz-bestekoa (VAS) • Kontsumitutako tratamendu farmakologiko akutua • MIDAS • HIT-6	— Aldagai primarioak: • Migraina egunak jaisten ez zen emaitza estatistiko esanguratsurik behatu (p=0.578). — Bigarren mailako aldagaiak: • Ez zen desberdintasun estatistiko esanguratsurik ikusi intentsitatea (VAS), erabilitako bestelako tratamendu farmakologikoa, MIDAS eta HIT-6 jaisteko (p>0.05).

Egileak	Laginaren ezaugarriak	Esku-hartzea	Ikertutako aldagaiak	Emaitzak
25. ***Olerud, et al.*, 1986**	N=26 analizatuak. 17-61 urte bitarteko gizon (n=6) eta emakumezko (n=22) auradun zein aura gabeko migrain akutudunak eta ß-blokeatzaileak erabiltzeko kontraindikazio gabedunak.	— *Barneratze aurreko fasea:* Itsu bakarreko fasea. Plazeboa 2 aldiz/eguneko 4 astez (sintoma moderatu edo aldakorrak izanez gero 120 egun). — *Tratamendu fasea:* 24 astetako itsu bikoitzeko epea. Ausazko esleipena: 80 mg nadolol/eguneko + plazeboa (n=13) eta 40 mg propranolol 2 aldiz/eguneko (n=15). *Iraupen totala*: 28 edo 40 aste.	— *Aldagai primarioa*: • Maiztasuna/hilabeteko • Iraupena (ordutan) • Erabilitako bestelako tratamendu farmakologiko abortiboen beharra • Buruko-mina • Gorakoak • Galdutako lan egunak/hilabeteko	— *Aldagai primarioa*: • Nadolol eta propranolol-ek antzeko eraginkortasuna dute ($p>0.05$) migraina episodioen maiztasuna eta erabilitako bestelako tratamendu farmakologiko abortiboen erabilera jaisteko, plazeboa baino eraginkorragoak direlarik ($p<0.01$). • Ez zen aldaketa estatistikoki garrantzitsurik eman iraupena (ordutan), buruko-mina, gorakoak eta galdutako lan egunak jaisteko ($p>0.05$).

Egileak	Laginaren ezaugarriak	Esku-hartzea	Ikertutako aldagaiak	Emaitzak
26. ***Yu*, *et al.*, 2022**	n= 557 aztertuak, n= 550 ausaz esleituak, n= 545 analizatuak. 18-65 urtetako migraina kronikodunak (auradun edo aura gabeak) (ICHD-III).	— *Tratamendu fasea:* 12 astetako itsu bikoitzeko fasea. Ausazko esleipena (1:1): Erenumab 70 mg a.a./astero (n=275) eta plazeboa (n=275). — *Entsegu irekia:* Erenumab 70 mg. *Iraupen totala*: 16 aste.	— *Aldagai primarioak:* • Migraina egunen aldaketa barneratze aurreko fasea tratamendu fasearen azken 4 asteekin alderatuz — *Bigarren mailako aldagaiak:* • ≥%50ko migraina egunen jaitsiera lortzea • Erabilitako bestelako tratamendu farmakologiko abortiboaren erabilera/hilabeteko • mMIDAS aldaketa	— Aldagai primarioak: • Erenumab plazeboa baino eraginkorragoa da migraina egunak jaisteko (p=0.015). — *Bigarren mailako aldagaiak*: • Erenumab plazeboa baino eraginkorragoa da ≥%50ko migraina egunak (p=0.0014) eta erabilitako bestelako tratamendu farmakologiko abortiboaren erabilera/hilabeteko jaisteko (p=0.223) baina ez mMIDas eskalaren balioak jaisteko (p=0.305).
27. ***Benseñor*, *et al.*, 2001**	n= 65.169 aztertuak, n= 39.876 ausaz esleituak, n= 1.001 analizatuak. >45 urteko migraina akutu eta kronikodun emakumeak (IHS).	— *Tratamendu fasea:* 36 hilabetetako itsu bikoitzeko fasea. Ausazko esleipena 100 mg aspirina (n=525) eta plazeboa (n=476). *Iraupen totala*: 36 hilabete.	— *Aldagai primarioa* (*egunerokoa:* 12. Hilabetean eta 36. Hilabetean betetakoak): • Maiztasuna/hilabeteko • Intentsitatea/hilabeteko • Iraupena/hilabeteko • Ezintasun maila • Buruko-min, buruko-min larri eta buruko-min iraunkor (13-24 ordu) kopurua	— Aldagai primarioa (egunerokoa): • Ez zen desberdintasun estatistiko esanguratsurik behatu bi taldeen artean migraina episodioen maiztasuna, intentsitatea, iraupena eta migrainagatiko ezintasun maila, migrainekin erlazionatutako buruko-min egun kopurua, buruko-min larri kopurua eta buruko-min iraunkor (13-24h) kopuruak jaisteko (p>0.05).

4.3. **Euskal osasun sistema publikoan lortutako emaitzak**

Bizkaiko lehen mailako arreta-zentroetan (Arratia-Durangaldea), migraina akuturako *β*-blokeatzaileak, amitriptilina edo topiramatoa dira farmako erabilienak, eta migraina kronikorako, berriz, topiramatoa da gomendatutako farmakoa. Bestalde, azido balproikoa, flunarizina edo kandesartan ere erabiltzen zituzten, baina oso maiztasun txikiarekin. Galdakao-Usansoloko eta Basurtuko Neurologiako kontsulta espezializatuetan, berriz, auradun zein aura gabeko migraina akuturako, topiramatoa edo propranolola erabiltzea gomendatzen zuten. Migraina kronikorako topiramatoa (bakarrik edo konbinatuta), eta hura eraginkorra ez zenean, berriz, anti-CGRP farmakoak edo BOTOX-A gomendatzen zituzten. Aipatzekoa da bai lehenengo mailako arretan bai kontsulta espezializatuetan ez zutela protokolo bateraturik erabiltzen (3. taula).

3. taula. Lehen mailako arretako zentroetan zein Neurologiako kontsulta espezializatuetan migrainaren profilaxirako erabiltzen dituzten gidak eta farmakoak.

Bizkaiko osasun publikoko zerbitzuak	Migrainaren tratamendu profilaktikorako protokolo bateraturik?	Erabili ohi diren gidak/iturriak	Erabiltzen diren iturrien arabera gomendatutako farmakoak
Arratiako eskualdeko lehen mailako arreta (Lemoa eta Igorre)	Ez	«Tratamiento de la migraña. INFAC 2018» web-gunea.	— Migraina akutua: • Lehen mailako farmakoak: — β-blokeatzaileak — Topiramatoa — Amitrptilina • Bigarren mailako farmakoak: — Azido balproikoa — Flunarizina — Kandesartan — Migraina kronikoa: • Lehen mailako farmakoak: — Topiramatoa • Bigarren mailako farmakoak: — BOTOX-A — Anti-CGRP
Galdakao-Usansolo ESI-ko neurologiako kontsulta espezializatuak	Ez	«Mateos Marcos V. Migraña y otras Cefaleas, Barcelona, Spain: Elsevier Masson 2010» liburura.	— Auradun/aura gabeko migraina akutua: • Lehen mailako farmakoak: — Propranolol — Topiramatoa • Bigarren mailako farmakoak: — Amitrptilina: Komorbilitatea badago — Migraina kronikoa: • Lehen mailako farmakoak: — Topiramatoa • Bigarren mailako farmakoak: — Topiramatoa + β-blokeatzaileak — BOTOX-A

Bizkaiko osasun publikoko zerbitzuak	Migrainaren tratamendu profilaktikorako protokolo bateraturik?	Erabili ohi diren gidak/iturriak	Erabiltzen diren iturrien arabera gomendatutako farmakoak
Basurtoko ospitale unibertsitateko neurologiako kontsulta espezializatuak	Ez	«Manual de práctica clínica en cefaleas, recomendaciones-diagnóstico, terapéuticas de la Sociedad Española de neurologia 2020» web-gunea.	— Auradun/aura gabeko migraina akutua: • Lehen mailako farmakoak: — Topiramatoa — Migraina kronikoa: • Lehen mailako farmakoak: — Topiramatoa • Bigarren mailako farmakoak: — Topiramatoa beste farmako batekin konbinatuta. — BOTOX-A — Anti-CGRP

5. **EZTABAIDA**

Ikerlan honen arabera, migraina akutuan CoQ10 koentzimak, D3 bitamina aktiboak eta isoflabonak migrainen maiztasuna, intentsitatea eta iraupena (aldagai primarioak) jaitsi zituzten. Migraina kronikoan ere, CoQ10 koentzimak, D3 bitamina aktiboak eta isoflabonak, bai eta prebiotikoek eta probiotikoek ere, aipaturiko aldagai primarioak jaitsi zituzten. Auradun zein aura gabeko migraina akutuan, amitriptilinak migrainen maiztasuna, intentsitatea eta iraupena jaitsi zituen. Oro har, beste farmako batzuk, besteak beste, topiramatoa, anti CGRP**,** atogepant eta nadolol aldagai zehatz batzuetarako edo bigarren mailako aldagaietarako soilik izan ziren eraginkorrak. Farmako batzuekin, gainera, ikerlanen arteko desadostasuna dago (propranolol).

Entsegu kliniko gehienek aldagai primario gisa migraina krisialdien maiztasuna, intentsitatea eta iraupena aipatu zituzten. Hala eta guztiz ere, zenbait entsegu klinikotan intentsitatea eta iraupena bigarren mailako aldagaitzat kontsideratu ziren, adibidez, Jensen *et al.*, 1994 edo Kaniecki *et al.*, 1997 artikuluetan. Horrek emaitzen intepretazioan eta ondorietan eragin dezake. Bigarren mailako aldagai gisa bestelako tratamendu abortibo edo analgesikoen beharra edo buruko minak egunerokotasunean duen eragina neurtzen dituzten eskalak (HIT-6, MIDAS…) erabili ziren kasu askotan.

Aztertutakoaren arabera, migraina akutuan CoQ10 koentzimak, D3 bitamina aktiboak eta isoflabonak aldagai primarioak jaisten dituzte. Emaitza horiek bat datoz Zeng *et al.*-ek CoQ10-ren inguruan edo Gholami *et al.*-ek isoflabonen inguruan ikertutakoarekin. Hala eta guztiz ere, gure emaitzak ez datoz bat D3 bitaminaren inguruan Hu *et al.*-ek argitaratutakoarekin, azken honen arabera ez zelako gai izan migrainen intentsitatea eta iraupena jaisteko. Aztertutako gainerako farmakoek aldagai primario jakin batzuk

edo aldagai sekundarioak bakarrik hobetzen dituzte. Adibidez, topiramatoak edo AAS-k migrainagatiko buruko mineko egun kopuruak jaitsi zituzten (aldagai sekundarioa) aurretik Zermeño-ek egindako metaanalisiarekin konforme egonik, eta eptinezumab-ek edo erenumab-ek, berriz, migrainen episodioen maiztasuna jaitsi zuten (aldagai primario bakarra), Siahaan, *et al.*-ek egindako metaanalisiekin bat eginik. Entsegu klinikoen arteko desadostasunak ere behatu ziren. Probiotiko eta prebiotikoen kasuan, migrainaren intentsitatearen jaitsieraren inguruko bat egite falta atzeman zen bi entsegu klinikoren artean, eta D3 bitamina aztertu zituzten bi entsegu klinikoen artean ere aldagai primario guztiak hobetzeko gaitasunaren inguruan bat egite falta behatu zen. Desadostasunen arrazoi posible bat entsegu bakoitzak populazio mota desberdina ikertu izana izan daiteke.

Migraina kronikoaren prebentzioan, migraina akuturako eraginkorrak diren farmako berdinek aurkeztu zuten eraginkortasuna, eta horietaz gain topiramatoak eta probiotikoek ere migraina motaren arabera aldagai desberdinak txikitzen dituzte**.** Dena dela, aipatzekoa da entsegu askotan migraina akutu eta kronikoa batera aztertu zirela, hau da, entseguek ez zituzten emaitzak migraina motaren arabera bereizi Martami, *et al.*-ek egindako entsegua salbu, zeintzuek probiotikoen eraginkortasuna migraina akutu zein kronikodunengan aztertu zuten. Martami *et al.*,-en arabera, migraina akutuan probiotikoak gai dira migrainen maiztasuna, intentsitatea (VAS) eta bestelako tratamenduen beharra jaisteko, eta migraina kronikoan, berriz, migraina episodioen maiztasuna eta iraupena jaisteko gai dira.

Saio kliniko gehienen emaitzak metodo zuzenen bidez (eskala balidatuak) jaso baziren ere, emaitzen fidagarritasuna bermatuz, zenbait kasutan aldagaien neurketa zeharkako metodoen bidez (egunerokoak) egin zen (Benseñor *et al.*, 2001 edo Cady *et al.*, 2007 adibidez). Gainera, aztertutako entsegu klinikoetan laginaren tamaina aldakorra izan zen; txikienak 23 paziente bildu zituen eta handienak, berriz, 1.032. Hori aipagarria da, lagin kopurua zenbat eta handiagoa izan emaitzak orduan eta fidagarriagoak izango direlako. Hiru entsegu klinikok diseinu gurutzatua erabili zuten, aukeraketa sesgoa saihestuz.

Auradun zein aura gabeko migraina akutuan, amitriptilina izan zen aldagai primario guztiak jaisten zituen farmakoa, Jackson *et al.*-en argitalpenarekin bat eginez. Gainerako farmakoak aldagai zehatz batzuk soilik jaisteko gai izan ziren. Atogepant, nadolol eta NEC-ek, episodioen maiztasuna eta bestelako tratamendu farmakologikoen beharra jaitsi zituzten, eta topiramatoak, berriz, maiztasuna, aurretik Bussone *et al.*-ek ikertutakoarekin bat datorrena. Aura gabeko migrainan, azido balproikoa ere aztertu zen bi entsegutan eta migraina-egunak jaisteko gai zela ondorioztatu zen. Hala ere, bi entseguen artean desadostasunak behatu ziren maiztasunaren, intentsitatearen eta bestelako tratamendu farmakologikoen inguruan, ikerlanetan onartze- eta baztertze-irizpide desberdinak erabiltzeagatik ziu-

rrenik. Erenumab-ek migraina egunak eta bestelako tratamendu farmakologikoen erabilera jaitsi zuen, eta duloxetina eraginkorra izan zen maiztasuna, froga psikofisikoak eta komorbilitateak hobetzeko. Flurbiprofenoak intentsitatea, iraupena eta bestelako tratamenduen beharra jaitsi zituen, eta ziklandelatoak iraupena hobetu zuen. Horretaz aparte, sertralinak zein *β*-hidroxibutiratoak ez zuten eraginkortasunik frogatu. Emaitza horiek bat datoz aurretik argitaratutako beste metaanalisi batzuekin, hala nola Shamliyan *et al.*-ek nadololaren inguruan edo Lattanzi *et al.*-ek erenumab-en inguruan egindako ikerlanekin. Hala ere, badaude zenbait metaanalisi gure emaitzekin bat egiten ez dutenak, horien artean *Ramadan et al.*-ek burututakoa, zeinetan flurbiprofenoa migrainen maiztasuna jaisteko eraginkorra ere badela ikusi zen. Baliteke desberdintasun hori flurbiprofenoaren inguruko emaitzak puntuazio txikiko (*scientific score low (*1)) entsegu kliniko bakar batetik jasotakoak zirelako izatea. Gainerako farmakoei dagokienez, entsegu kliniko desberdinen arteko desadostasunak behatu genituen. Propranololaren inguruko bi entsegu klinikoen artean ere desadostasunak atzeman ziren maiztasuna, intentsitatea eta bestelako tratamendu farmakologikoen beharra jaisteko gaitasunaren inguruan, ikerlanetan barneratze-irizpide desberdinak erabili zituztelako seguruenik. Melatoninari dagokionez, bi entseguren artean maiztasuna jaisteko gaitasunari dagokionez, bategite falta ikerlanetan erabilitako interbentzio mota desberdinetan datza. BOTOX-aren kasuan, bi ikerketen arteko desadostasunak ere antzeman genituen maiztasuna, aurak, intentsitatea edo bestelako elkartutako sintomak jaisteko eraginkortasunari zegokionean, eta horren arrazoia emaitzak neurtzeko metodo desberdinak erabiltzea izan daiteke.

Berrikusketa sistematiko honetan farmako bakoitzeko oso entsegu gutxi bildu dira (kasu batzuetan, bakarra). Horregatik, interesgarria izango litzateke etorkizunean saio kliniko gehiago egitea eraginkortasunaren inguruko ondorioei berme handiagoa emateko. Mahaigaineratu beharra dago, halaber, barneratze-irizpideetan saio klinikoen artean dagoen desberdintasuna ere. Aipagarria ere bada hainbat entsegu klinikotan migraina akutu eta kronikoa duten pazienteak ez direla bereizten (Olerud *et al.*, 1986, adibidez) edota auradun zein aura gabeko migraina akutua zutenak (Benseñor *et al.*, 2001 adibidez). Horrek migraina motaren araberako farmako eraginkorrenean sailkapena egitea zailtzen du. Salbuespena Martami *et al.*-ek egindako probiotikoen inguruko entsegua izan zen, zeinetan behatu zen probiotikoak gai direla migraina akutudunengan maiztasuna, intentsitatea (VAS) eta bestelako tratamenduen beharra jaisteko eta migraina kronikoan, berriz, migraina episodioen maiztasuna eta iraupena jaisteko.

Deigarria ere bada entsegu desberdinetan eraginkortasuna frogatu duten sustantziak (adibidez N-3 gantz azidoa, probiotiko eta prebiotikoak…) migrainaren prebentziorako merkaturatuta ez egotea. Horren atzean bildutako entsegu kliniko kopuru murritza egon daiteke, hau da, ebidentzia pisutsuen gabezia.

Azkenik, interesgarria eta aipatzekoa da berrikusketa honetako emaitzak Bizkaiko ESI batzuetako lehen mailako kontsultetan (Arratia eta Durango) zein neurologiako zerbitzu espezializatuetan (Galdakao-Usansoloko eta Basurtuko neurologia zerbitzuak) erabiltzen diren tratamendu farmakologiko profilaktikoekin alderatuta protokolo estandarizaturik ez dagoela ikusi genuela, hau da, zerbitzu bakoitzak migrainaren profilaxirako gidalerro desberdinei jarraitzen diela. Protokolo bateratu faltaren arrazoietako bat momentuz argitaratuta dagoen informazioaren ebidentzia-maila txikia izan daiteke. Hala ere, erabili ohi diren gida horien beste arazo bat ere bada farmakoak zein populazio motari bideratuta dauden adieraztea, ziurrenik ebidentzia kopuru urriagatik ere. Edozein kasutan, ikusi genuen Euskal Osasun Publikoko jarraibideek gure berrikusketa sistematikoan lortutako emaitza batzuekin, baina ez guztiekin, bat egiten zutela.

6. **ONDORIOAK**

Migraina akuturaren profilaxirako, CoQ10 koentzima, D3 bitamina aktiboa eta isoflabonak eraginkorrak dira migrainen maiztasuna, intentsitatea eta iraupena jaisteko bildutako entsegu kliniko urrietan. Hala ere, aldagai zehatz batzuetarako edo bigarren mailakoetarako beste farmako batzuk ere eraginkorrak dira, besteak beste, topiramatoa eta AAS. Migraina kronikoaren prebentzioan, migraina akuturako eraginkorrak diren farmako berdinek aurkeztu zuten eraginkortasuna, eta horietaz gain, topiramatoak eta probiotikoek ere migraina motaren arabera aldagai desberdinak txikitzen dituzte. Auradun zein aura gabeko migraina akuturako, amitriptilina da migrainen maiztasuna, intentsitatea eta iraupena jaisten dituen farmako bakarra. Hala ere, beste hainbat farmakok gaitasuna erakutsi dute aldagai zehatz batzuk, besteak beste, episodien maiztasuna zein bestelako tratamendu farmakologikoen beharra jaisteko, horien artean atogepant, nadolol, NEC, topiramatoa, erenumab, duloxetina edo ziklandelatoa, propranolol, melatonina, BOTOX-A eta aura eta aura gabeko migraina akutu kasuetarako azido balproikoa. Dena dela, ikerlanean erabilitako prozedura sistematikoarekin eta barneratze- eta kanporatze-irizpideekin farmako bakoitzarekin bildutako ebidentzien kopurua oso txikia izan da. Horrek migrainaren prebentziorako ebidentzia gehiagoren beharra azaleratzen du.

Gainera, Bizkaiko ESI batzuetako lehen mailako kontsultan zein neurologiako zerbitzu espezializatuetan migrainaren prebentziorako ez dago estandarizatutako protokolorik, eta zentro bakoitzak gida desberdinak erabiltzen ditu. Gida horietan aipatzen diren farmako askok (amitriptilina, topiramatoa, antiCGRP), baina ez guztiek, bat egiten dute gure berrikusketa sistematikoan lortutako eraginkortasun-emaitzekin.

BIBLIOGRAFIA

[1] OLESEN, J, *et al.* The international classification of headache disorders 3rd edition. His-headache.org (https://ihs-headache.org/wp-content/uploads/2020/05/ICHD-3-Pocket-version.pdf) 2024/04/15.

[2] STEINER, *et al.* Migraine is first cause of disability in under 50s: will health politicians now take notice? *The Journal of Headache and Pain* 2018; 19(1):17.

[3] LIPTON, RB, *et al.* Medical consulation for migraine: results from the American Migraine Study. *Headache* 1998; 38:87-96.

[4] Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2015. Guía oficial de práctica clínica en cefaleas. Sen.es. (https://www.sen.es/pdf/guias/Guia_oficial_de_practica_clinica_en_cefaleas_2015.pdf) 2024/04/14.

[5] KATSARAVA, Z, *et al.* Defining the differences between episodic migraine and chronic migraine. *Current Pain and Headache Reports* 2012; 16(1):86-92.

[6] MANACK, A, *et al.* Rates, predictions, and consequences of remission from chronic migraine to episodic migraine. *Neurology* 2011; 16(8):11-18.

[7] Guía de práctica de cefaleas SANCE 2021. Medea, Medical Education Agency S. L. Saneurologia.org. (https://www.saneurologia.org/wp-content/uploads/2021/02/Guia-Pr%C3%A1ctica-Cefaleas-SANCE-2021.pdf) 2024/04/14.

[8] Manual de práctica clínica en cefaleas, Recomendaciones-diagnostico terapeuticas de la Sociedad Española de Neurologia 2020; *91-124. Sen.es. (*https://www.sen.es/pdf/2020/ManualCefaleas2020.pdf)» 2024/04/15.

[9] LIMMROTH, V, *et al.* Topiramate in patients with episodic migraine: reducing the risk for chronic forms of headache. *Headache, The Journal of head and face pain* 2007; 47(1):13-21.

[10] SILBERSTEIN, SD, *et al.* Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standarsd Subcomittee of the American Academy of Neurology and the American Head Society. *Neurology* 2012; 78:137-45.

[11] BLUMENFELD, AM, *et al.* Patterns of use and reasons for discontinuation of prophylactic medications for episodic migraine and chronic migraine: results from the the second international burden of migraine study (IBMS-II). *Headache* 2013; 53:644-55.

[12] HEPP, Z, *et al.* Systematic review of migraine prophylaxis adherence and persistence. *Journal of Managed Care&Speciality Pharmacy* 2014; 20:22-33.

[13] JADAD, AR, *et al.* Assesing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?. *Controlled clinical trials* 1996; 17(1):1-12.

[14] OLERUD, B, *et al.* Nadolol and propranolol in migraine management. *Headache* 1986; 26(10):490-3.

[15] SCHOENEN, J, *et al.* Factors predicting the probability of relapse after discontinuation of migraine preventive treatment with topiramate. *Cephalalgia* 2010; 30(11):1290-5.

[16] GOADSBY, PJ, *et al.* Safety, tolerability, and efficacy of orally administered atogepant for the prevention of episodic migraine in adults: a double-blind, randomised phase 2b/3 trial. *The Lancet Neurology* 2020; 19(9):727-37.

[17] DAHRI, M, *et al.* Oral coenzyme Q10 supplementation in patients with migraine: Effects on clinical features and inflammatory markers. *Nutrition Neuroscience* 2019; 22(9):607-15.

[18] GONÇALVES, AL, *et al.* Randomised clinical trial comparing melatonin 3 mg, amitriptyline 25 mg and placebo for migraine prevention. *BMJ Journals: Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2016; 87(10):1127-32.

[19] RIST, PM, *et al.* Effect of vitamin D and/or marine n-3 fatty acid supplementation on changes in migraine frequency and severity. *The American Journal of Medicine* 2021; 134(6):756-62.

[20] KISLER, LB, *et al.* Individualization of migraine prevention: A randomized controlled trial of psychophysical-based prediction of duloxetine efficacy: A randomized controlled trial of psychophysical-based prediction of duloxetine efficacy. *The Clinical Journal of Pain* 2019; 35(9):753-65.

[21] REUTER, U, *et al.* Migraines with and without aura and their response to preventive therapy with topiramate. *Cephalalgia* 2010; 30(5):543-51.

[22] ALSTADHAUG, KB, *et al.* Prophylaxis of migraine with melatonin: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2010; 75(17):1527-32.

[23] ANAND, KS, *et al.* Botulinum toxin type A in prophylactic treatment of migraine. *The American Journal of Medicine* 2006; 13(3):183-7.

[24] GHORBANI, Z, *et al.* Vitamin D3 might improve headache characteristics and protect against inflammation in migraine: a randomized clinical trial. *Neurological Sciences* 2020; 41(5):1183-92.

[25] GHAVAMI, A, *et al.* Effect of synbiotic supplementation on migraine characteristics and inflammatory biomarkers in women with migraine: Results of a randomized controlled trial. *Pharmacological Research* 2021; 169(105668):105668.

[26] GAZERANI, P, *et al.* A randomized, double-blinded, placebo-controlled, parallel trial of vitamin D3 supplementation in adult patients with migraine. *Current Medical Research and Opinion* 2019; 35(4):715-23.

[27] KANIECKI, RG. A comparison of divalproex with propranolol and placebo for the prophylaxis of migraine without aura. *Archives of Neurology* 1997; 54(9):1141-5.

[28] VISSER, EJ, *et al.* Reduction in migraine and headache frequency and intensity with combined antioxidant prophylaxis (N-acetylcysteine, vitamin E, and vitamin C): A randomized sham-controlled pilot study. *Pain Practice* 2020; 20(7):737-47.

[29] DODICK, DW, *et al.* The impact of topiramate on health-related quality of life indicators in chronic migraine: November/December 2007. *Headache* 2007; 47(10):1398-408.

[30] SOLOMON, GD, *et al.* Flurbiprofen in the prophylaxis of migraine. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 1993; 60(1):43-8.

[31] BABAPOUR, M, *et al.* Effect of soy isoflavones supplementation on migraine characteristics, mental status and calcitonin gene-related peptide (CGRP) levels in women with migraine: results of randomised controlled trial. *Nutrition Neuroscience* 2022; 21(1):50.

[32] MARTAMI, F, *et al.* The effects of a multispecies probiotic supplement on inflammatory markers and episodic and chronic migraine characteristics: A randomized double-blind controlled trial. *Cephalalgia* 2019; 39(7):841-53.
[33] LANDY, S, *et al.* Selective serotonin reuptake inhibitors for migraine prophylaxis. *Headache* 1999; 39(1):28-32.
[34] CADY, R, *et al.* Botulinum toxin type A as migraine preventive treatment in patients previously failing oral prophylactic treatment due to compliance issues. *Headache, The Journal of head and face pain* 2008; 48(6):900.
[35] JENSEN, R, *et al.* Sodium valproate has a prophylactic effect in migraine without aura: a triple-blind, placebo-controlled crossover study: A triple-blind, placebo-controlled crossover study. *Neurology* 1994; 44(4):647-51.
[36] DIENER, HC, *et al.* Cyclandelate in the prophylaxis of migraine: a randomized, parallel, double-blind study in comparison with placebo and propranolol. The Study group: A randomized, parallel, double-blind study in comparison with placebo and propranolol. *Cephalalgia* 1996; 16(6):441-7.
[37] DODICK, DW, *et al.* Safety and efficacy of ALD403, an antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of frequent episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, exploratory phase 2 trial. *The Lancet Neurology* 2014; 13(11):1100-7.
[38] PUTANANICKAL, N, *et al.* Efficacy and safety of exogenous beta-hydroxybutyrate for preventive treatment in episodic migraine: A single-centred, randomised, placebo-controlled, double-blind crossover trial. *Cephalalgia* 2022; 42(4-5):302-311.
[39] YU, S, *et al.* A phase 3, randomised, placebo-controlled study of erenumab for the prevention of chronic migraine in patients from Asia: the DRAGON study. *The Journal of Headache and Pain* 2022; 23(1):146.
[40] BENSEÑOR, IM, *et al.* Low-dose aspirin for migraine prophylaxis in women. *Cephalalgia* 2001; 21(3):175-83.
[41] ZENG, Z, et al . Efficacy of CoQ10 as supplementation for migraine: A meta-analysis. *Acta Neurologica Scandinavica* 2019; 139(3):284-93.
[42] GHOLAMI, A, *et al.* Can soy isoflavones plus soy protein change serum levels of interlukin-6? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Phytotheraphy Research* 2021; 35(3):1147-62.
[43] HU, C, *et al.* Vitamin D supplementation for the treatment of migraine: A meta-analysis of randomized controlled studies. *The American Journal of Emergency Medicine* 2021; 50:784-8.
[44] ZERMEÑO, F. Acido acetil salicilico en el tratamiento de las cefaleas. *Archivos Neurociencias* 2004; 9(1): 34-38.
[45] SIAHAAN, YMT, *et al.* Efficacy and safety of eptinezumab as preventive treatment for episodic/chronic migraine: A systematic review and meta-analysis. *Clinical and Experimental Pharmacology Physiology* 2022; 49(11):1156-68.
[46] JACKSON, JL, *et al.* A comparative effectiveness meta-analysis of drugs for the prophylaxis of migraine headache. *PLOS ONE* 2015; 10(7):e0130733.

[47] BUSSONE, G, *et al.* Topiramate 100 mg/day in migraine prevention: a pooled analysis of double-blind randomised controlled trials: Topiramate in Migraine Prevention. *International Journal of Clinical Practice* 2005; 59(8):961-8.

[48] SHAMLIYAN, TA, *et al.* Preventive pharmacologic treatments for episodic migraine in adults. *Journal of General Internal Medicine*. 2013; 28(9):1225-37.

[49] LATTANZI, S, *et al.* Erenumab for Preventive Treatment of Migraine: A Systematic Review and Meta-Analysis of Efficacy and Safety. *Drugs*. 2019; 79(4):417-431.

[50] RAMADAN, N, *et al.* Migraine Prophylactic Drugs: Proof of Efficacy, Utilization and Cost. *Cephalalgia*. 1997;17(2):73-80.