

J. Pascual¹
 R. Leira²
 J. M. Láinez³
 H. Liaño⁴
 E. Díez-Tejedor⁵
 A. Navarro⁶
 D. Jiménez⁶
 D. Ezpeleta⁷
 V. Mateos⁸
 M. Madrigal⁹
 G. Palacios⁹ en nombre del
 grupo de investigadores
 con eletriptán en España

Contribución española al desarrollo clínico de eletriptán: un análisis de los estudios controlados

¹ Servicio de Neurología
 Hospital Universitario Marqués
 de Valdecilla
 Santander

² Servicio de Neurología
 Hospital Clínico Universitario
 Santiago de Compostela

³ Servicio de Neurología
 Hospital Clínico Universitario
 Valencia

⁴ Servicio de Neurología
 Clínica Puerta de Hierro
 Madrid

⁵ Servicio de Neurología
 Hospital La Paz
 Madrid

⁶ Servicio de Neurología
 Hospital Universitario Virgen
 del Rocío
 Sevilla

⁷ Servicio de Neurología
 Hospital Mutua de Terrasa

⁸ Servicio de Neurología
 Hospital General de Asturias
 Oviedo

⁹ Unidad Médica-Neurociencias
 Pfizer. Madrid

Introducción. El eletriptán es un triptán de segunda generación con una potente actividad agonista de los receptores 5-HT_{1B/1D} antimigraña recientemente comercializado. Nuestro objetivo ha sido analizar los resultados específicos de la participación española en los ensayos de fase IIIa y IIIb controlados frente a placebo y compararlos con los resultados en el desarrollo clínico global de eletriptán.

Pacientes y métodos. Análisis de los resultados obtenidos en 40 centros españoles (358 pacientes) frente a una muestra global (4.677 pacientes) para la primera crisis de migraña en seis ensayos controlados con eletriptán 40 y 80 mg frente a placebo. El subanálisis español se llevó a cabo para aquellos grupos de tratamiento con más de 50 pacientes, lo que redujo el número final de pacientes españoles a 250.

Resultados. La proporción de pacientes con alivio a las 2 h (variable principal) en la muestra española fue de 22, 59 y 67 % para placebo, eletriptán 40 y eletriptán 80 mg, respectivamente. Estos valores fueron significativamente superiores ($p < 0,05$) al placebo y similares a los de la muestra total. La proporción de pacientes sin dolor a las 2 h en la muestra española fue de 10, 36 y 41 % para placebo, eletriptán 40 y eletriptán 80 mg, respectivamente. Estos valores fueron significativamente superiores a los del placebo ($p < 0,05$) y entre 15-10 % más elevados que los de la muestra total. La recurrencia en la muestra española fue de 50, 16 y 25 % para placebo, eletriptán 40 y eletriptán 80 mg, respectivamente, y no difirió de la de la muestra total. El alivio mantenido del dolor fue del 46 % tanto con eletriptán 40 como con eletriptán 80, significativo ($p < 0,05$) frente a placebo (11 %) en la muestra española y sin diferencias frente a la muestra global. Los resultados para otras variables de eficacia como necesidad de medicación de rescate, respuesta funcional a las 2 h, respuesta completa para ausencia de dolor y aceptabilidad siguieron una tendencia similar. El eletriptán fue, en general, bien tolerado. Los efectos adversos fueron de intensidad leve-moderada, transitorios y no se

diferenciaron ni en el perfil ni en la proporción al comparar la muestra española con la serie global.

Conclusiones. Estos resultados confirman el eletriptán 40 y 80 mg como una excelente opción para el tratamiento sintomático de la migraña en nuestro medio.

Palabras clave:
 Eletriptán. Migraña. Tratamiento sintomático.

Neurología 2004;19(8):414-419

Spanish contribution to the clinical development of eletriptan: an analysis of controlled studies

Introduction. Eletriptan is a recently marketed second-generation triptan with a potent agonist activity on 5-HT_{1B/1D} receptors. Our aim has been to analyze the specific results from the Spanish participation in phase IIIa and IIIb clinical trials vs placebo and compare them with the results obtained in the global clinical development of eletriptan.

Patients and methods. Analysis of the results obtained in 40 centers in Spain (358 patients) vs global sample (4,677 patients) for the first migraine attack in 6 controlled clinical trials with eletriptan 40 mg, eletriptan 80 mg and placebo. This ad hoc analysis was carried out for those treatment groups with more than 50 patients, which reduced the final number of patients from Spain to 250.

Results. The proportion of patients with relief at 2 hours (main endpoint) in the Spanish sample was 22 %, 59 % and 67 % for placebo, eletriptan 40 mg and eletriptan 80 mg, respectively. These values were significantly higher ($p < 0.05$) than those of placebo and similar to those from the total sample. The proportion of pain free patients at 2 hours in the Spanish sample was 10 %, 36 % and 41 % for placebo, eletriptan 40 mg and eletriptan 80 mg, respectively. These values were significantly better than those for placebo ($p < 0.05$) and about 15 %-20 % higher than those from the total sample. Recurrence rate in the Spanish sample was 50 %, 16 % and 25 % for placebo, eletriptan 40 and eletriptan 80 mg, respectively, and did not differ from that of the total sample. Sustained relief for the two eletriptan doses was 46 % for both eletrip-

Correspondencia:
 Julio Pascual
 Servicio de Neurología
 Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
 39008 Santander
 Correo electrónico: juliopascual@telefonica.net

Recibido el 10-2-04
 Aceptado el 18-2-04

tan 40 and eletriptan 80, this being significant ($p < 0.05$) over placebo (11 %) for the Spanish sample and similar to that of the global sample. The results for other efficacy parameters, such as need of rescue medication, functional response at 2 hours, complete response for pain-freeness and acceptability followed a similar pattern. Eletriptan was, in general, well-tolerated. Adverse events were slight-moderate in intensity, transient and were not different, either in profile or proportion, from those from the global sample.

Conclusions. These results confirm eletriptan 40 mg and 80 mg as an excellent option for the symptomatic treatment of migraine in our setting.

Key words:

Eletriptan. Migraine. Symptomatic treatment.

INTRODUCCIÓN

El tratamiento sintomático de la migraña se ha visto revolucionado con la introducción de los nuevos agonistas de los receptores de la serotonina 5-HT_{1B/1D}, conocidos comúnmente como triptanes. El primero de estos compuestos comercializado fue el sumatriptán, con su baja biodisponibilidad (14 %), una relativamente larga $T_{m\acute{a}x}$ (2 h), una vida media excesivamente breve (2 h) y, probablemente, ausente capacidad de paso de la barrera hematoencefálica (Log D_{pH} 7,4–0,7). Estos inconvenientes justifican que su rapidez de acción, su consistencia y que sus tasas de recurrencia no sean óptimas¹. Los denominados triptanes de segunda generación fueron desarrollados, con resultados desiguales, en un intento de mejorar el perfil básico del sumatriptán. El eletriptán es el último agonista 5-HT_{1B/1D} antimigraña desarrollado y comercializado. Como consecuencia de su perfil básico mejorado (biodisponibilidad 50 %, $T_{m\acute{a}x}$ 50 %, vida media 4–5 h y Log D_{pH} 7,4 + 0,5), el eletriptán ha demostrado una mayor superioridad en rapidez de acción, eficacia y tasa de recurrencia frente al sumatriptán^{2–4} y otros triptanes^{5,6} en ensayos controlados en los que participaron más de 5.000 pacientes^{7,8}.

La contribución española al desarrollo de este nuevo triptán ha sido muy relevante. En España se ha contribuido de forma activa en la mayoría de los ensayos de fase III llevados a cabo con este fármaco. El objetivo de este trabajo ha sido analizar los resultados específicos procedentes de la muestra española de pacientes en ensayos controlados frente a placebo y compararlos con los resultados globales obtenidos con eletriptán.

PACIENTES Y MÉTODOS

Ensayos objeto del análisis

Las fases IIIa y IIIb de desarrollo clínico de eletriptán comprenden ocho estudios multicéntricos internacionales^{2–6,9,10}. En este trabajo se analizan los resultados provenientes de la participación española en seis de estos estudios (estudios,

134, 305, 307, 318, 1.002 y 1.048) y se comparan con los resultados globales del desarrollo internacional de eletriptán¹¹. Todos los ensayos clínicos analizados presentaron un diseño común, tratándose de estudios doble ciego, controlados frente a placebo de grupos paralelos. El análisis que presentamos en este trabajo se restringe para la primera crisis dentro del ensayo. La metodología de estos ensayos también fue homogénea y siguió las recomendaciones emanadas de la Internacional Headache Society (IHS)¹². Así, el paciente tenía que tomar la medicación del estudio dentro de las 6 h posteriores al inicio de la crisis de migraña, cuando la intensidad del dolor era, al menos, moderada.

Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión generales fueron los siguientes: tener una edad entre 18 y 65 años, cumplir criterios de migraña con o sin aura desde hacía al menos 1 año y presentar una frecuencia mensual de crisis entre uno y seis episodios al mes. Los criterios de exclusión incluían padecer enfermedades cardiovasculares, experimentar de forma concomitante cefalea no migrañosa frecuente, migraña atípica resistente al tratamiento, cumplir los criterios diagnósticos para variantes de la migraña tales como migraña basilar, migraña con aura prolongada o migraña hemipléjica, tratamiento concomitante con inhibidores potentes del citocromo CYP3A4 o de la monoaminoxidasa A (MAO-A) y presentar contraindicaciones a la administración de eletriptán o sumatriptán.

VARIABLES PRIMARIAS Y SECUNDARIAS

La variable principal de todos los ensayos analizados fue el alivio del dolor a las 2 h (paso del dolor grave o moderado a leve o ausente). Las variables secundarias evaluadas fueron: ausencia de dolor a las 2 h, ausencia de síntomas asociados a las 2 h, respuesta funcional a las 2 h, alivio mantenido del dolor (dolor leve o ausente a las 2 h sin medicación de rescate ni recurrencia durante 2–24 h), ausencia mantenida del dolor o respuesta completa (ausencia de dolor a las 2 h sin medicación de rescate ni recurrencia entre las 2 y 24 h) y, por último, la tolerabilidad.

Como parámetro subjetivo se analizó la aceptabilidad del paciente, ya que el grado de aceptación de un fármaco por parte del paciente en comparación con tratamientos previos de la migraña se utiliza como un índice de la experiencia subjetiva del paciente y combina componentes de eficacia y tolerabilidad del fármaco administrado.

RESULTADOS

Muestra española frente a muestra total

Los centros participantes en España fueron 40, que incluyeron un total de 358 pacientes. Dado que la muestra

global de eletriptán comprende un total de 4.677 pacientes, la participación española ha supuesto el 7,7 %. El subanálisis de los datos españoles se llevó a cabo para los tres grupos de tratamiento con más de 50 pacientes: placebo, eletriptán 40 mg y eletriptán 80 mg. Esto reduce la muestra final objeto de este análisis a 250 pacientes. Los datos demográficos y clínicos de la muestra española frente a la muestra global aparecen recogidos en la tabla 1.

Datos de eficacia

La proporción de pacientes con alivio a las 2 h (variable principal) en la muestra española fue de 22, 59 y 67 % para placebo, eletriptán 40 mg y eletriptán 80 mg, respectivamente. Ambas dosis de eletriptán fueron significativamente superiores ($p < 0,05$) al placebo, siendo los valores similares a los de la muestra total (fig. 1 y tabla 2). La proporción de pacientes sin dolor a las 2 h en la muestra española fue de 10, 36 y 41 % para placebo, eletriptán 40 mg y eletriptán 80 mg, respectivamente. Estos valores para las dos dosis de eletriptán fueron significativamente superiores a los del placebo ($p < 0,05$) y numéricamente más elevados que los de la muestra total (fig. 1). Algo similar ocurrió con la proporción de pacientes con respuesta funcional a las 2 h: 22, 60 y 73 % para placebo, eletriptán 40 mg y eletriptán 80 mg, respectivamente. Las dos dosis fueron significativamente superiores al placebo ($p < 0,05$) y los resultados de la dosis de 80 mg fueron numéricamente más elevados en la muestra española que en la muestra total (73 frente a 62 %). La recurrencia a las 24 h en la muestra española fue de 50, 16 y 25 % para placebo, eletriptán 40 mg y eletriptán 80 mg, respectivamente, y no difirió de la muestra total (fig. 2). En la muestra española el 66 % de los pacientes tratados con placebo tomó medicación de rescate, mientras que sólo el 23 y el 16% de los pacientes tratados

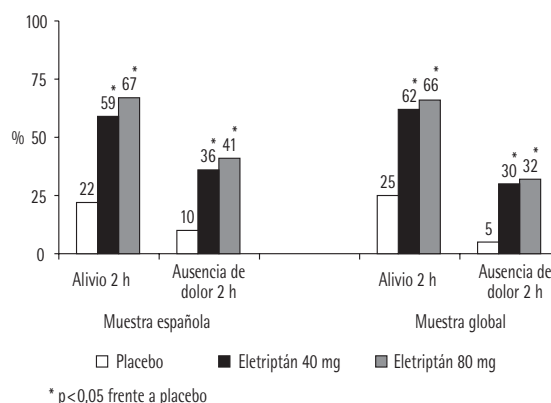


Figura 1 | Porcentaje de pacientes con alivio y ausencia de dolor a las 2 h para la muestra española y la muestra global para placebo, eletriptán 40 mg y eletriptán 80 mg.

con eletriptán 40 y 80 mg necesitaron medicación de rescate ($p < 0,05$ frente a placebo para las dos dosis de eletriptán) (fig. 2). El alivio mantenido del dolor, similar en ambas dosis de eletriptán (46 %), fue significativo ($p < 0,05$) frente a placebo (11 %) en la muestra española y no difirió de los resultados de la muestra global. La ausencia mantenida del dolor (respuesta completa) fue numéricamente más elevada para la muestra española (27 y 30 % para 40 y 80 mg, $p < 0,05$ frente a placebo) que en la muestra total (21 y 25 %) (fig. 3).

Tolerabilidad

Los efectos adversos para la muestra española y la muestra global aparecen detallados en la tabla 2. La inmensa ma-

Tabla 1	Características demográficas y clínicas de los pacientes de la muestra española frente a la muestra global			
	Eletriptán 40 mg (n = 114)	Eletriptán 80 mg (n = 82)	Placebo (n = 54)	Eletriptán muestra global (n = 4.677)
Mujeres	84 %	78 %	78 %	86 %
Edad (media \pm DE)	37,8 \pm 10,2	37,1 \pm 10,0	37,3 \pm 11,0	40,6 \pm 10
Duración de la enfermedad (media \pm DE)	10,8 \pm 10,6	10,8 \pm 10,3	12,1 \pm 12,5	13,5 \pm 11,3
Crisis en los últimos 3 meses (media \pm DE)	8,0 \pm 3,4	8,5 \pm 3,5	8,1 \pm 3,5	8,1 \pm 3,9
Dolor moderado-grave	78 %	69 %	80 %	88 %
Reposo en cama/repercusión funcional grave	88 %	79 %	87 %	85 %
Náuseas	53 %	58 %	49 %	62 %
Subtipo de migraña				
Sin aura	84 %	82 %	80 %	66 %
Con aura	4 %	5 %	7 %	12 %
Cefalea tensional concomitante	12 %	13 %	13 %	22 %

DE: desviación estándar.

Tabla 2	Efectos adversos emergentes en la muestra española frente a la muestra global					
	Muestra española			Muestra global		
	Eletriptán 40 mg (n = 114)	Eletriptán 80 mg (n = 82)	Placebo (n = 54)	Eletriptán 40 mg (n = 1.146)	Eletriptán 80 mg (n = 305)	Placebo (n = 655)
Astenia	2,6%	7,3%	0%	3%	12%	1%
Síntomas torácicos	3,5%	3,7%	0%	1%	2%	5%
Fotofobia	4,4%	2,4%	1,9%	0%	0%	0%
Mareo	2,6%	8,5%	1,9%	1%	3%	9%
Dispepsia	0,9%	0%	0%	< 1%	1%	3%
Disfagia	0%	2,4%	0%	1%	3%	< 1%
Cefalea	0%	1,2%	0%	1%	4%	2%
Hipertensión	0,9%	3,7%	1,9%	< 1%	3%	< 1%
Náuseas	8,8%	8,5%	16,7%	10%	10%	9%
Parestesias	1,8%	4,9%	1,9%	2%	7%	1%
Somnolencia	2,6%	2,4%	1,9%	3%	6%	2%
Vasodilatación	0%	1,2%	0%	1%	4%	< 1%
Vómitos	6,1%	6,1%	13,0%	4%	4%	9%
Efectos adversos graves	0%	1,2%	0%	1,3%	5,3%	1,4%

yoría de los efectos adversos fueron de intensidad leve-moderada, transitorios y sin diferencias de interés en su naturaleza y frecuencia al comparar la muestra española con la serie global. Los efectos secundarios más frecuentes (porcentaje inferior al 10%) con eletriptán 40 mg fueron náuseas, vómitos y fotofobia. El porcentaje de efectos adversos se incrementó ligeramente con la dosis de 80 mg (diferencia no significativa frente a eletriptán 40 mg), apareciendo en este caso el mareo y la astenia entre los más frecuentes (tabla 2).

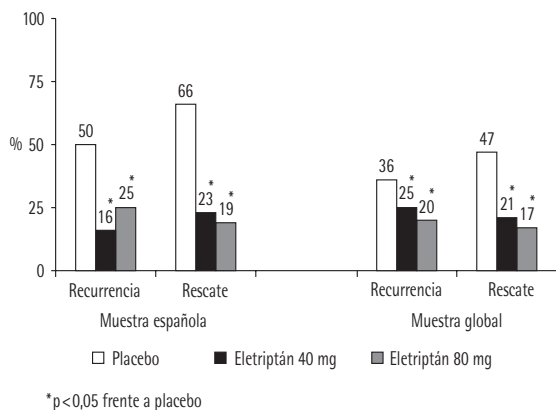


Figura 2 | Porcentaje de pacientes con recurrencia y con necesidad de medicación de rescate para la muestra española y la muestra global para placebo, eletriptán 40 mg y eletriptán 80 mg.

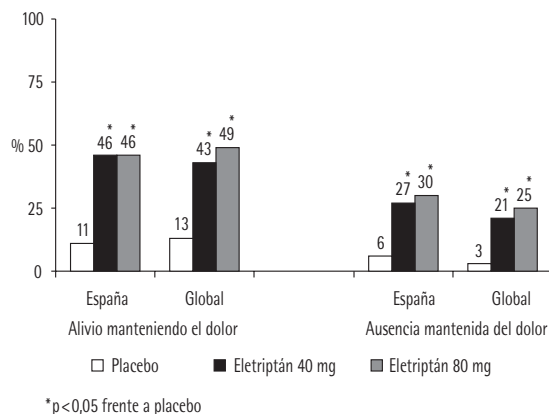


Figura 3 | Porcentaje de pacientes con alivio mantenido del dolor y ausencia mantenida del dolor (respuesta completa) en la muestra española y la muestra global para placebo, eletriptán 40 mg y eletriptán 80 mg.

Acceptabilidad

El 66% de los pacientes dijeron estar satisfechos con el eletriptán en la muestra española frente a un 25% con placebo. La aceptabilidad del eletriptán fue numéricamente más alta en la muestra global (72 y 75% para eletriptán 40 y 80 mg, respectivamente), si bien estas cifras subieron también para el placebo (39%) (fig. 4).

DISCUSIÓN

Las limitaciones de este trabajo son obvias: por un lado es un estudio *post hoc*; por otro, el número de pacientes es relativamente reducido para este tipo de análisis. Por todo

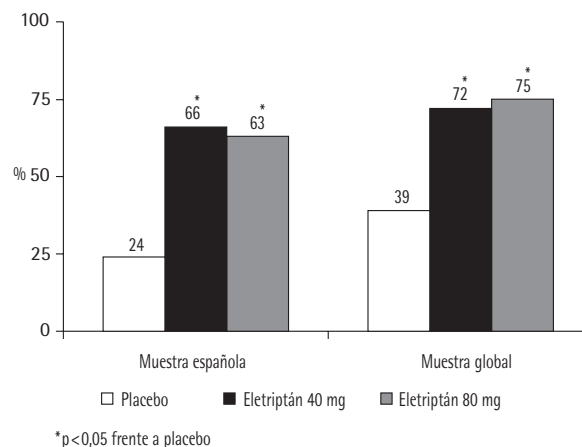


Figura 4 | Aceptabilidad de los pacientes a las 24 h frente a tratamientos previos para la muestra española y la muestra global para placebo, eletriptán 40 mg y eletriptán 80 mg.

ello nuestros datos y conclusiones han de ser considerados como exploratorios. Los resultados de este análisis, sin embargo, permiten concluir que las dos dosis recomendadas de eletriptán, 40 y 80 mg, fueron altamente eficaces y bien toleradas en la muestra española, al igual que en los pacientes procedentes del resto de países. Así, los datos españoles de eficacia a las 2 h, tanto para alivio como para ausencia de dolor, de tasas de recurrencia y de otros parámetros de eficacia son mejores que la mayoría de los publicados para otros triptanes en ensayos clínicos similares⁷. También en España los datos de eficacia fueron ligeramente mejores para la mayoría de los parámetros con la dosis de 80 mg de eletriptán. Esto implica que el paciente con respuesta insuficiente con la dosis de 40 mg puede aún ser tratado con éxito con la dosis de 80 mg (2×40 mg). El perfil de tolerabilidad general de eletriptán fue comparable al del resto de los triptanes¹⁰. Tan sólo la dosis de 80 mg se asoció a unas tasas de mareo o astenia algo más elevadas que las obtenidas para el placebo y para la dosis de 40 mg. Probablemente este dato justifique que la aceptabilidad por la dosis de 80 mg, a pesar de sus mejores datos de eficacia, no sea diferente de la de 40 mg ni en la muestra española ni en la muestra global.

En cuanto al perfil clínico, hemos de reseñar que tanto para los pacientes españoles como para la muestra global el deterioro funcional basal era grave o necesitaban reposo en cama. Este dato es importante de cara a valorar en su justa medida los resultados de eficacia, y pensamos que justifica la tasa de respuesta al placebo (22 % en España y 25 % en la serie global), la más baja encontrada para un triptán. Encontramos algunas diferencias en el perfil de los pacientes de la serie española con respecto a los de la muestra global. En España había menos pacientes con cefalea tensional asociada (12 frente a 22 %), con migraña con aura (9 frente a 12 %), más varones (19 frente a 14 %) y los pacientes eran más jóvenes (37 frente a 41 años). Estas pequeñas diferencias en el perfil clínico no influyeron decisivamente en los resultados principales. En lo que respecta a la variable primaria de eficacia, las tasas de alivio a las 2 h fueron similares para las dos muestras. Las tasas de ausencia de dolor a las 2 h, sin embargo, fueron entre un 6 y un 8 % más altas para la serie española. Este porcentaje es significativo, ya que supone entre un 15 y un 20 % de mejoría en nuestra serie. Con las limitaciones ya reseñadas al inicio de la discusión pensamos que estos resultados probablemente se deban a la mayor «pureza» de los pacientes españoles incluidos. Este hecho probablemente justifique la mayor tasa de recurrencia con placebo en nuestra serie en comparación con la serie global (50 frente a 36 %).

Estos resultados confirman el beneficio del eletriptán 40 y 80 mg como nueva opción para el tratamiento sintomático de la migraña, y ponen de manifiesto el alto nivel científico de los centros participantes para fomentar la investigación y el desarrollo clínico de los fármacos antimigraña en España.

GRUPO DE INVESTIGADORES CON ELETRIPTÁN EN ESPAÑA

Doctor M. Guiú, H. General, Alicante; doctor M. Asensio, H. General, Alicante; doctora R. Martín, H. Universitario San Juan, Alicante; doctor E. Governa, H. Torrecárdenas, Almería; doctora A. Caminero, H. Ntra. Sra. de Sonsoles, Ávila; doctor J. Aguirre, H. Infanta Cristina, Badajoz; doctor O. Fábregues, Consorci Hospitalari Parc Taulí, Barcelona; doctor J. Prat, H. de Bellvitge, Barcelona; doctor J. A. Martínez, H. de Bellvitge, Barcelona; doctora C. Targa, H. del Sagrado Corazón, Barcelona; doctor D. Escudero, H. Germans Trias i Pujol, Barcelona; doctor M. Aguilar, H. Mútua de Terrasa, Barcelona; doctor C. Roig, H. Sta. Creu i S. Pau, Barcelona; doctor F. Titus, H. Vall d'Hebron, Barcelona; doctora Lafuente, H. Vall d'Hebron, Barcelona; doctora Güell, Institut Dexeus, Barcelona; doctor Prats, Institut Dexeus, Barcelona; doctora Hurtado, H. de Cruces, Bilbao; doctor J. J. Zarranz, H. de Cruces, Bilbao; doctor J. García, H. de Galdakao, Bilbao; doctor F. Iglesias, H. General Yagüe, Burgos; doctora A. del Real, H. Ntra. Sra. de Alarcos, Ciudad Real; doctor G. Rubio, H. Puerto Real, Cádiz; doctor F. Guisado, H. Universitario Puerta del Mar, Cádiz; doctor F. Cañadillas, H. Reina Sofía, Córdoba; doctor S. López, H. Sta. Caterina, Gerona; doctor R. González, H. Clínico Universitario San Cecilio, Granada; doctor J. Quesada, H. Ciudad de Jaén, Jaén; doctor M. Noya, H. Clínico Universitario de Santiago de Compostela, La Coruña; doctora D. Dapena, H. Clínico Universitario de Santiago de Compostela, La Coruña; doctor J. A. Pareja, Fund. Hosp. Alcorcón, Madrid; doctora M. Sánchez del Río, Fund. Hosp. Alcorcón, Madrid; doctor S. Jiménez, H. Gregorio Marañón, Madrid; doctor J. C. Martínez, H. Ramón y Cajal, Madrid; doctor A. Jiménez, H. Ramón y Cajal, Madrid; doctor E. Varela, H. Universitario San Carlos, Madrid; doctor Antón, H. Universitario San Carlos, Madrid; doctor Hari, H. Universitario, San Carlos, Madrid; doctor M. Domínguez, H. Universitario, San Carlos, Madrid; doctor R. Dorado, H. Puerta de Hierro, Madrid; doctor O. Fernández, H. Carlos Haya, Málaga; doctor J. A. Heras, H. Virgen de la Victoria, Málaga; doctor E. Alías, H. Morales Messeguer, Murcia; doctor B. Escribano, H. Virgen de la Arrixaca, Murcia; doctora R. Yáñez, Complejo H. Cristal Piñor, Orense; doctor C. Hernández, H. General de Asturias, Oviedo; doctor B. Surera, H. Son Dureta, Mallorca; doctor E. Martín, Clínica Arcángel, Pamplona; doctor E. Maraví, H. Virgen del Camino, Pamplona; doctor J. Ferrnoso, H. Clínico, Salamanca; doctor R. Alberca, H. Virgen del Rocío, Sevilla; doctor C. Martínez, H. Virgen Macarena, Sevilla; doctor C. Marsal, H. Virgen de la Salud, Toledo; doctor J. Colás, H. Virgen del Prado, Talavera de la Reina, Toledo; doctora T. Villanueva, H. Gral. de Valencia, Valencia; doctora T. Sevilla, H. La Fe, Valencia; doctor J. Vilchez, H. La Fe, Valencia; doctor J. A. Burguera, H. La Fe, Valencia; doctor S. Díaz, H. de Gandía, Valencia; doctora R. Muñoz de la Calle, H. de la Rivera, Valencia; doctora R. Fernández, H. Universitario de Valladolid, Valladolid; doctor Corredera, H. Meixoeiro, Vigo; doctor J. L. Maciñeiras, H. Meixoeiro, Vigo; doctor J. J. Ruiz, H. Virgen de la Concha, Zamora; doctor F. Morales, H. Clínico Universitario, Zaragoza; doctor M. Gracia, H. Miguel de Servet, Zaragoza.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pascual J. ¿Un triptán para cada paciente? *Rev Clin Esp* 2003; 203:545-7.
2. Goadsby P, Ferrari MD, Olesen J, Stovner LJ, Senard JM, Jackson NC, et al. Eletriptan in acute migraine: a double-blind, placebo-controlled comparison to sumatriptan. *Neurology* 2000;54:156-63.
3. Sandrini G, Farkkila M, Burgess G, Foster E, Haughie S, for the Eletriptan Steering Committee. *Neurology* 2002;59:1210-7.
4. Mathew NT, Schoenen J, Winner P, Muirhead N, Sikes CR. Comparative efficacy of eletriptan 40 mg versus sumatriptan 100 mg. *Headache* 2003;43:214-22.
5. Garcia-Ramos G, MacGregor EA, Hilliard B, Bordini CA, Leston J, Hettiarachchi J. Comparative efficacy of eletriptan vs naratriptan in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 2003;23:869-76.
6. Steiner T, Diener HC, MacGregor A, Schoenen J, Muirhead N, Sikes C. Comparative efficacy of eletriptan vs zolmitriptan in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 2003;23:942-52.
7. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Triptans (serotonin, 5-HT_{1B/1D} agonists) in acute migraine treatment. A meta-analysis of 53 trials. *Lancet* 2001;358:1668-75.
8. Ferrari MD, Goadsby PJ, Roon KI, Lipton RB. Triptans (serotonin, 5-HT_{1B/1D} agonists) in migraine: detailed results and methods of a meta-analysis of 53 trials. *Cephalalgia* 2002;22: 633-58.
9. Stark R, Dahlof C, Haughie S, Hettiarachchi J, on behalf of the Eletriptan Steering Committee. Efficacy, safety and tolerability of oral eletriptan in the acute treatment of migraine: results of a phase III, multicentre, placebo-controlled study across three attacks. *Cephalalgia* 2002;22:23-32.
10. Sheftell F, Ryan R, Pitman V, for the Eletriptan Steering Committee. Efficacy, safety, and tolerability of oral eletriptan for treatment of acute migraine: a multicenter, double-blind, placebo-controlled study conducted in the United States. *Headache* 2003;43:202-13.
11. Mathew NT, Hettiarachchi J, Alderman J. Tolerability and safety of eletriptan in the treatment of migraine: a comprehensive review. *Headache* 2003;43:962-74.
12. Tfelt-Hansen P, Block G, Dahlof C, Diener HC, Ferrari MD, Goadsby PJ, et al. Guidelines for controlled clinical trials of drugs in migraine, 2.^o ed. *Cephalalgia* 2000;20:765-86.