

# Almotriptán en el tratamiento de los ataques de migraña en la práctica clínica: resultados del estudio observacional TEA

J. Pascual<sup>1</sup>  
 J. M. Láinez<sup>2</sup>  
 R. Leira<sup>3</sup>  
 F. Titus<sup>4</sup>  
 V. Mateos<sup>5</sup>  
 J. Galván<sup>6</sup>  
 por el grupo del Estudio  
 TEA 2000\*

<sup>1</sup>Servicio de Neurología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander  
<sup>2</sup>Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario, Valencia

<sup>3</sup>Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela  
<sup>4</sup>Servicio de Neurología, Hospital de la Vall d'Hebron, Barcelona  
<sup>5</sup>Servicio de Neurología II, Hospital Central

de Asturias, Oviedo  
<sup>6</sup>Departamento Médico, Almirall Prodesfarma SA, Barcelona

**Fundamentos:** Almotriptán, el fármaco más reciente de la familia de los triptanes, ha mostrado durante su desarrollo clínico un perfil muy equilibrado de eficacia y tolerabilidad.

**Objetivos:** Evaluar la tolerabilidad y efectividad de almotriptán en condiciones asistenciales reales.

**Pacientes y métodos:** En el estudio TEA 2000, 317 neurólogos reclutaron a 1.643 pacientes con diagnóstico de migraña según criterios IHS. Durante los 3 meses de seguimiento del estudio los pacientes recogieron en un diario datos de 4.253 ataques de migraña tratados con almotriptán.

**Resultados:** Almotriptán presentó en la práctica clínica neurológica habitual una tasa de incidencia de 0,02 reac-

ciones adversas por ataque (3,9 % de los pacientes). En cuanto a los datos de efectividad hubo mejoría subjetiva del dolor a partir de los 30 minutos (33,2 y 37,1 %), alivio de dolor a las 2 horas (65,5 % y 70,2 %), ausencia de dolor a las 2 horas (26,6 % y 29,2 %), recurrencia entre las 2 y 24 horas (21,2 % y 17 %) y respuesta completa a las 24 horas (18,6 % y 22,9 %), según los análisis «por intención de tratar» y «por protocolo» respectivamente. Estos porcentajes mejoraron en aquellos ataques de migraña en los que almotriptán fue tomado cuando el dolor era de intensidad leve.

**Conclusiones:** Los resultados del estudio TEA 2000 demuestran la buena efectividad y el excelente perfil de tolera-

\*El Grupo del Estudio TEA 2000 incluye a los siguientes médicos especialistas en Neurología: Abdelrahman O (Reus), Abilleira S (Barcelona), Adeva MT (Plasencia), Aguado A (Huelva), Aguilar M (Sabadell), Alarcón F (Mérida), Aldrey JM (Santiago de Compostela), Almajano J (Madrid), Alonso A (Villanueva de la Cañada), Alonso JM (Cartagena), Alonso M (Madrid), Alonso R (Algora), Alvarez JM (Mérida), Alvarez L (Alcalá de Guadaíra), Alvarez R (Barcelona), Amigo MC (Pontevedra), Amrani Y (Almería), Aneiros A (Santiago de Compostela), Antón MR (Madrid), Arbeloa I (Boscos de Tarragona), Ares B (Santiago de Compostela), Arjón A (Córdoba), Arnal C (Granada), Arroyo F (Burgos), Ascencio JJ (El Puerto de Sta. María), Asensio M (Alicante), Astiazaran F (Logroño), Baiges J (Tortosa), Balseiro J (Madrid), Baquero M (Valencia), Barberán J (Vilanova i la Geltrú), Benito J (Coslada), Berlanga B (Martorell), Bernal MT (Igualada), Bertol V (Zaragoza), Blasco R (Valencia), Blázquez B (Oviedo), Borrás L (Barcelona), Bowakim W (Valladolid), Brañas F (Lugo), Bujanda M (Pamplona), Burcet J (Palma de Mallorca), Burgos A (Huelva), Cabello LM (Cartagena), Cabrera F (Alcalá de Henares), Cacho J (Salamanca), Calandre L (Madrid), Caminero A (Ávila), Campayo A (Onteniente), Campos VM (Málaga), Cano A (Montcada i Reixach), Cano J (Barcelona), Canovas D (Barcelona), Cañadillas FM (Córdoba), Carballo M (Tomares), Casariego P (Madrid), Castillo H (Isla Cristina), Ceballos MA (Madrid), Cerda J (Castellón), Cervera C (Barcelona), Chamorro R (San Antonio B.), Cimas I (Vigo), Collado R (León), Corral I (Madrid), Cort A (San Juan), Cortes JA (Lugo), Cruz G (Valencia), de Castro G (Vinaroz), de Fábregues O (San Just Desvern), de Juan P (La Laguna), de Latorre FJ (Marbella), de L'Hôtelier de Fallois JM (Almería), del Arco A (Marbella), Dias JJ (La Coruña), Díaz M (Gijón), Díaz S (Onteniente), Dolz F (Reus), Domingo J (Madrid), Domínguez M (Madrid), Echevarría MI (Bilbao), Elbarkani A (Melilla), Elmajed-Wkwider MB (San Joan Despí), Escamilla C (Pozuelo de Alarcón), Esteban J (Madrid), Estrany J (Palma de Mallorca), Feroso J (Sta. Marta de Tormes), Fernández D (Oviedo), Fernández de Medina A (Madrid), Fernández F (Jerez de la Frontera), Fernández JF (León), Fernández JM (Burgos), Fernández M (Getxo), Fernández M (Reus), Fernández MD (La Coruña), Fernández Y (Madrid), Figuerola A (Inca-Mallorca), Flores JM (Sta. Cruz de Tenerife), Formica A (Irún), Fregado J (Aldaya), Gálvez A (Badalona), García A (Praja), García C (El Puerto de Sta. María), García E (Madrid), García J (Bilbao), García J (Reus), García JC (Las Arenas), García JR (Vizcaya), García MA (San Sebastián de los Reyes), Garijo JM (Linares), Garrido JA (Arges), Garzón FJ (Málaga), Gil A (Logroño), Gil A (Valencia), Gil D (Bellaterra), Gil de Castro R (Algeciras), Gil JA (Gijón), Girón JM (Jerez de la Frontera), Gomara S (Vigo), Gómez A (Gijón), Gómez F (Montequinto), Gómez J (Valladolid), Gómez JC (Bilbao), Gómez M (Cáceres), Gómez MJ (Alharin de la Torre), González C (Gijón), González J (Barcelona), González M (Sevilla), González R (Madrid), González R (Peligros), Goñi M (Burgos), Gracia F (Alicante), Gracia M (Zaragoza), Granés P

(Lleida), Guijarro C (Madrid), Guillaumet B (Tarragona), Guillem D (Madrid), Gutiérrez C (Reus), Gutiérrez E (Madrid), Gutiérrez J (Granada), Hedo B (Lleida), Hens M (Jaén), Heras JA (Málaga), Hernández A (Ciudad Real), Hernández JJ (Sant Pere de Ribes), Hernández MI (Barcelona), Herrero F (Mataró), Herrero J (Alcoy), Hervas M (Las Palmas), Huerta M (Barcelona), Ibañez AJ (Vitoria), Ibañez R (Ciudad Real), Ingelmo R (Bilbao), Iñiguez C (Zaragoza), Iriarte LM (Sevilla), Ivañez V (Madrid), Jauma S (Sant Feliu de U.), Jinesta JM (Murcia), Julián M (Sant Andreu de la Barca), Koukoulis A (Vigo), Lacruz F (Pamplona), La Fuente MA (Barcelona), Lara M (Madrid), Larrodé P (Zaragoza), Leiva C (Alicante), León F (Barcelona), Llaneza M (Oviedo), Lominchar J (Valencia), López A (Teruel), López E (Madrid), López FJ (Santiago de Compostela), López S (Girona), López-Zuazo I (Madrid), Luengo A (Madrid), Lustres M (Santiago), Macarrón J (Burgos), Marcos MM (Badajoz), Marey JM (La Coruña), Margarito C (Albacete), Márquez M (Málaga), Martí JF (San Sebastián), Martín JJ (Murcia), Martínez F (Vitoria), Martínez G (Granada), Martínez JM (Sabadell), Mateos V (Oviedo), Mauri JA (Zaragoza), Mederer S (Poio), Medina J (Elche), Mendibe M (Bilbao), Mendoza A (Madrid), Menéndez JL (Oviedo), Michans A (Lleida), Mirdavovel S (Las Palmas), Modrego P (Zaragoza), Molina JA (Madrid), Molins A (Girona), Monge JA (Cartagena), Monzón MJ (Valencia), Mora J (Madrid), Moral A (Vilanova i la Geltrú), Morales MD (Sevilla), Moreno JL (El Ferrol), Moreno V (Granada), Morera J (Denia), Moris de la Tassa G (Gijón), Muñoz A (Puerto Real), Muñoz G (Santander), Muñoz JM (Tarragona), Muñoz R (Valencia), Navarro JA (Madrid), Navarro R (Oviedo), Navascues G (Logroño), Naveiro J (Boiro), Ojea JC (Alicante), Olalde R (Bilbao), Olasolo S (Castelldefels), Olazarán J (Madrid), Oliet C (Tres Cantos), Oñate D (Bilbao), Orive M (Sta. Cruz de Campezo), Ortega A (Granada), Orts E (Madrid), Otaí M (Logroño), Oterino A (Santander), Ozonias G (Palma de Mallorca), Padilla F (Málaga), Palomino A (Sevilla), Pardo A (San Fernando), Pareja JA (Las Rozas), Parra J (Valencia), Parrilla JL (Badajoz), Pascual J (San Joan Despí), Pato A (Santiago de Compostela), Patrignani J (Sevilla), Pego R (Lugo), Peiro C (Alacuas), Peña J (Gijón), Pérez A (Alicante), Pérez D (Ponferrada), Pérez JL (Orense), Pérez R (Reus), Piles S (Terrassa), Pina MA (Zaragoza), Porta J (Madrid), Posada IV (Madrid), Pouzde A (Valencia), Pujuela J (Olot), Pujol AM (Palma de Mallorca), Quesada MA (Sevilla), Quesada P (Pamplona), Ramirez JM (Cáceres), Ramo C (Pozuelo), Ramon AF (Orense), Reixach R (Girona), Rey A (Barcelona), Rodríguez A (Barcelona), Rodríguez D (Orense), Rodríguez E (Sevilla), Rodríguez JR (Vigo), Rodríguez N (Cádiz), Roges J (Aguadulce), Romero J (Vigo), Romero M (Málaga), Roquer J (Barcelona), Rosich M (Tarragona), Rouco I (Urduiz), Royo MB (Barcelona), Rubio G (El Puerto de Sta. María), Rubio J (Olesa de Montserrat), Ruiz J (Donostia), Sáez S (Cádiz), Salameo JJ (Jumilla), Salmerón P (Cieza), Sánchez C (Córdoba), Sánchez F (Córdoba), Sánchez J (Granada), Sánchez J (Montcada i Reixach), Sánchez J (Vigo), Sánchez JM (Gijón), Sánchez R (Valencia), Sánchez RM (Elche), Sánchez-Migallón MJ (Madrid), Sancho J (Valencia), Santonja JM (Valencia), Sanz JM (Cevia), Segura T (Albacete), Seijo M (Pontevedra), Serrano V (Rincón de la Victoria), Sevilla T (Valencia), Sicilia J (El Palmer), Sola D (Campello), Soler G (Terralmar), Soler JM (Barcelona), Solís MP (Valencia), Suárez G (Madrid), Taberner P (Aldaya), Targa C (Barcelona), Tembl JI (Valencia), Terrero JM (Oviedo), Tordesillas C (Huesca), Tornero C (Murcia), Tort J (Barcelona), Tortosa D (El Palmer), Unzueta JA (Bilbao), Usón MM (Palma de Mallorca), Uterga JM (Leiva), Valle N (Santofía), Velasco F (Bilbao), Viana A (Abornikano), Viguera J (Sevilla), Vilchez JJ (Valencia), Villanueva R (Bilbao), Viñuela F (Sevilla), Vivancos F (Madrid), Vivancos J (Pozuelo), Yáñez RM (Orense), Yusta A (Guadalajara).

Correspondencia:  
 Julio Pascual Gómez  
 Servicio de Neurología  
 Hospital Universitario Marqués de Valdecilla  
 Avda. de Valdecilla, s/n  
 39008 Santander  
 Correo electrónico: juliopascual@telefonica.net

Recibido el 2-5-02  
 Aceptado el 10-6-02  
 Financiación del proyecto: Este estudio ha sido financiado por Almirall Prodesfarma SA, Barcelona, España

bilidad de almotriptán 12,5 mg en la práctica clínica neurológica diaria. Estos datos confirman los obtenidos en los ensayos clínicos previos a la comercialización de almotriptán y señalan este fármaco como una opción terapéutica de elección para el tratamiento sintomático de los ataques de migraña.

**Palabras clave:**  
Almotriptán. Migraña.

*Neurología 2003;18(1):7-17*

## Almotriptan in the treatment of migraine attacks in clinical practice: results of the TEA 2000 observational study

**Background:** Almotriptan, the most recent drug of the triptan family, has shown good efficacy and tolerability profile in clinical trials.

**Objective:** To assess almotriptan's tolerability and effectiveness in the setting of routine clinical practice.

**Patients and methods:** 1,643 patients diagnosed of migraine according to IHS criteria were recruited by 317 neurologists in the TEA 2000 study. Patients were instructed to report data on migraine attacks in a diary for a three months follow-up period. Data from 4,253 migraine attacks were obtained.

**Results:** The incidence of adverse events was 0.02 per migraine attack (3,9 % of patients). Subjective clinical improvement after 30 minutes (33.2 y 37.1 %), pain improvement after 2 hours (65.5 % and 70.2 %), pain free response after 2 hours (26.6 % and 29.2 %), recurrence between 2 and 24 hours (21.2 % and 17 %) and a complete response by 24 hours (18.6 % and 22.9 %) were found. These results were obtained in both "intention to treat" and "per protocol" analyses, being even much better when only low pain intensity attacks were considered.

**Conclusions:** The TEA 2000 study results demonstrate good effectiveness and excellent tolerability profile of almotriptan 12.5 mg in the daily clinical neurological practice. The results of this study confirm those obtained in clinical trials carried out before almotriptan was introduced into the market and that it is a good therapeutic choice for the symptomatic treatment for migraine attacks.

**Key words:**  
Almotriptan. Migraine.

## INTRODUCCIÓN

La migraña es un trastorno frecuente con una prevalencia de, aproximadamente, el 10 % en la población general<sup>1</sup>, siendo tres veces más frecuente en mujeres que en varones (12-25 % y 2-8 % respectivamente)<sup>2-4</sup>. En España se han comunicado datos similares, con una prevalencia en la población general del 12 % (17 % en mujeres y 7 % en varones)<sup>5</sup>. Además de ser frecuente, se trata de un trastorno con un importante impacto socioeconómico y en la calidad de vida en general<sup>6-8</sup>.

El tratamiento de los ataques agudos de migraña hasta hace una década se efectuaba fundamentalmente con derivados ergotamínicos<sup>9</sup> pero hoy en día los triptanes se han convertido en la primera opción en el tratamiento sintomático de la migraña<sup>10,11</sup>. La introducción de sumatriptán a principios de los años 90<sup>12-15</sup> constituyó un indiscutible avance en el tratamiento de la migraña. Sus limitaciones, entre las que destacan su baja biodisponibilidad y su elevada tasa de recurrencia, posiblemente asociada a su corta semivida de eliminación, y su mejorable perfil de tolerabilidad justificaron el posterior desarrollo de los triptanes de segunda generación (zolmitriptán, naratriptán, rizatriptán, eletriptán, almotriptán y frovatriptán). Sin embargo, una década después, todavía se está pendiente de conocer exactamente el alcance de la introducción de esta clase de fármacos en el tratamiento de la migraña así como las diferencias entre los distintos triptanes disponibles en la actualidad<sup>11,16-18</sup>, aunque recientemente se han señalado a rizatriptán 10 mg, eletriptán 80 mg y almotriptán 12,5 mg como las mejores opciones terapéuticas<sup>19</sup>.

Almotriptán es un agonista selectivo de los receptores de la serotonina 5-HT<sub>1B</sub> y 5-HT<sub>1D</sub> de segunda generación que ha demostrado un equilibrado perfil de eficacia y tolerabilidad en el tratamiento de los ataques de migraña, similar al mostrado por sumatriptán en términos de farmacodinamia, pero superior en cuanto a características farmacocinéticas<sup>11</sup>. Almotriptán media la vasoconstricción de ciertos vasos craneales según se ha demostrado en estudios con preparaciones de tejidos humanos aislados. Almotriptán también inhibe la extravasación de proteínas plasmáticas de los vasos de la duramadre tras el estímulo ganglionar del trigémino, siendo ésta una característica de la inflamación neuronal que parece estar implicada en la fisiopatología de la migraña<sup>20</sup>. El efecto vasoconstrictor de almotriptán sobre los vasos coronarios humanos aislados es significativamente inferior al que produce sobre los vasos craneales, lo que podría estar relacionado con el buen perfil de seguridad cardiovascular que ha demostrado en la clínica<sup>21</sup>.

Almotriptán es rápidamente absorbido por vía oral y presenta la biodisponibilidad más alta dentro del grupo de los triptanes (69-80 %)<sup>11,22,23</sup>. Tiene un rápido inicio de acción, de tal modo que almotriptán muestra una respuesta significativamente superior al placebo ya apreciable a los 30 minutos de la toma. A las 2 horas ya son más de las dos terceras partes de los pacientes los que responden con alivio de los síntomas al tratamiento con almotriptán (60-81 %)<sup>24,25</sup> y entre el 35 y el 56 % los que responden con ausencia completa del dolor<sup>25,26</sup>. Asimismo, almotriptán se ha mostrado como un fármaco seguro y bien tolerado con una baja tasa de efectos adversos de tipo cardiovascular, específicamente síntomas torácicos del tipo dolor u opresión precordial (0,2 %)<sup>21</sup>, no presentando interacciones clínicamente relevantes con otros fármacos como IMAO<sup>27</sup>, fluoxetina<sup>28</sup>, propranolol<sup>29</sup> o verapamilo<sup>30</sup>.

Aunque los ensayos clínicos son esenciales para evaluar el efecto y valor de una intervención porque proporcionan a los investigadores un control metodológico sobre potenciales factores de confusión y maximizan la validez interna, los

criterios de inclusión y exclusión son tan limitantes, las condiciones de administración del tratamiento tan optimizadas, y los resultados tan estrechamente definidos, que su generalización es virtualmente imposible. Es decir, los ensayos clínicos no siempre son aplicables a las demandas de la práctica clínica diaria<sup>31</sup>, por lo que son útiles estudios observacionales con un número de pacientes suficiente como para poder conocer la seguridad y tolerabilidad de los fármacos así como su efectividad en la práctica clínica habitual.

En este marco se inscribió el proyecto y realización del estudio TEA 2000 (*Tolerabilidad y Efectividad de Almogran® en el tratamiento agudo de los ataques de migraña*) llevado a cabo en España y cuyos resultados se presentan en este artículo. Los objetivos del estudio fueron evaluar, en la práctica clínica habitual, la tolerabilidad de almotriptán, así como la respuesta (alivio o remisión completa del dolor) del paciente migrañoso.

## PACIENTES Y MÉTODOS

### Investigadores y pacientes

El estudio fue realizado entre junio de 2000 y febrero de 2001. En total participaron en el reclutamiento 317 neurólogos distribuidos por toda la geografía española.

Se incluyeron en el estudio pacientes con diagnóstico clínico de migraña según criterios IHS (*International Headache Society*)<sup>32-34</sup> y en los que, a criterio del médico, estuviera indicado el tratamiento con almotriptán. Los criterios de exclusión incluían la presencia de historia o signos de enfermedad isquémica cardíaca, hipertensión no controlada y trastornos neurológicos potencialmente graves, así como migraña basilar o hemipléjica, pacientes con malas expectativas de cumplimiento, de seguimiento clínico y/o colaboración, o con riesgo de abandono del estudio. Además se excluyeron aquellos pacientes que presentaran otras contraindicaciones especificadas en la ficha técnica del fármaco.

En consonancia con las recomendaciones de las autoridades sanitarias españolas sobre estudios postautorización, el diseño y protocolo del estudio fue consensado por un Comité Científico creado para tal fin y sometido a la consideración de la División de Farmacoepidemiología de la Agencia Española del Medicamento.

### Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional de seguimiento postautorización, multicéntrico, prospectivo, de cohorte única, con un período de seguimiento de 3 meses. A efectos del estudio, en los 3 meses de seguimiento se fijaron un total de tres visitas necesarias para el estudio: una basal o de inclusión del paciente y dos durante el seguimiento al cabo de 1 y 3 meses, respectivamente. Además de los datos so-

ciodemográficos y clínicos basales de los pacientes, en cada visita de seguimiento se recogían los datos relativos a reacciones adversas y las características del tratamiento preventivo para la migraña. A todos los pacientes se les administró un diario en el que debían especificar, para cada ataque de migraña que se produjese durante los 3 meses de seguimiento del estudio, la siguiente información: intensidad del dolor en el momento de tomar almotriptán y al cabo de 2 y 4 horas (y en los casos que hubo recurrencia también en el momento de tomar almotriptán y a las 2 horas siguientes); percepción subjetiva de alivio al cabo de 30 minutos y 1 hora; presencia de síntomas asociados (náuseas, vómitos, fotofobia y fonofobia) en el momento de tomar almotriptán y al cabo de 2 horas y tratamientos concomitantes tanto específicos para el ataque de migraña en cuestión como generales para otras enfermedades. La intensidad del dolor se evaluó mediante la siguiente escala de 4 posibles respuestas: 0 = sin dolor de cabeza; 1 = dolor de cabeza leve, que permite actividad normal; 2 = dolor de cabeza moderado, molesta pero no impide la actividad normal, no es necesario reposo en cama, y 3 = dolor de cabeza intenso, no permite actividad normal, puede ser necesario reposo en cama. La percepción subjetiva de alivio al cabo de 30 minutos y 1 hora se evaluó con una pregunta de respuesta dicotómica: 1 = sí, 2 = no. Los tratamientos farmacológicos recogidos (preventivos y específicos para la migraña, y generales para otras enfermedades) fueron clasificados mediante el Sistema de Clasificación Anatómico-Terapéutico-Químico (ATC) de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Al tratarse de un estudio observacional, el investigador fue libre de concertar cualquier otra visita de seguimiento o control que estimase oportuna. Asimismo, el investigador fue libre de prescribir, cambiar o continuar el tratamiento en estudio, así como los posibles tratamientos concomitantes a su juicio clínico.

Se contempló en el diseño del estudio un único grupo de tratamiento con almotriptán con las dosis fijadas a criterio clínico (respetando en cualquier caso la instauración de la dosis terapéutica indicada en la ficha técnica del producto), así como los tratamientos preventivos para la migraña precisados, para de este modo poder responder al interés de observación en condiciones asistenciales reales. El paciente debía comenzar el tratamiento de la primera crisis con una tableta de 12,5 mg de almotriptán. La segunda dosis podía tomarse como rescate a las 12 horas o para el tratamiento de la recurrencia (2-24 horas después de la primera dosis). Además, el médico podía recomendar un tratamiento con 25 mg de almotriptán de entrada para el segundo o tercer ataque, si la dosis inicial de 12,5 mg hubiera resultado ineficaz en el primer episodio.

### Medidas de efectividad

La variable principal de efectividad fue el alivio del dolor a las 2 horas. Entre las variables secundarias se in-

cluyeron las siguientes: el alivio del dolor a las 4 horas; la remisión completa del dolor (*pain free*) a las 2 y 4 horas; la mejoría subjetiva del dolor a los 30 minutos y al cabo de 1 hora; la necesidad de medicación y de rescate al cabo de 2 y 4 horas respectivamente, y la recurrencia, medicación y respuesta completa a las 24 horas. Por último también se valoró la presencia o ausencia de los *síntomas asociados* a la migraña (náuseas, vómitos, fotofobia y fonofobia) en el momento de la toma y a las 2 horas.

Se definió alivio como una mejoría en la intensidad del dolor basal de la migraña de intenso o moderado (3 o 2) a leve o nulo (1 o 0). La *remisión completa del dolor* fue definida como la reducción de la intensidad del dolor de leve, moderado o intenso (1, 2 o 3) a nulo (0), o ausencia de dolor. Como *medicación de rescate* se contempló cualquier tratamiento indicado como tal por el neurólogo, a excepción de otros agonistas 5-HT<sub>1B/1D</sub> (triptanes y ergotamina y derivados). Se definió *recurrencia* como la reaparición del dolor de migraña entre las 2 y 24 horas de la toma del fármaco, después de que el paciente respondiera con alivio o desaparición del dolor al tratamiento en el primer ataque. Finalmente la *respuesta completa* fue definida como ausencia de dolor a las 2 horas, sin recurrencia ni necesidad de medicación de rescate entre las 2 y 24 horas.

## Evaluación de la tolerabilidad y seguridad

Se evaluó mediante el registro de las reacciones adversas comunicadas espontáneamente por el propio paciente en el diario del paciente o detectadas por el investigador, y que aparecieran o se agravasen durante el estudio, debiéndose detallar para cada reacción adversa detectada la fecha de aparición, tiempo de duración, intensidad (leve, moderada, intensa), la acción tomada por el médico y su resolución. Las reacciones adversas comunicadas fueron codificadas y clasificadas por sistemas orgánicos según criterios WHO-ART.

## Análisis estadístico

Para el estudio de la tolerabilidad y seguridad se incluyeron todos los pacientes que hubiesen tomado, al menos, una dosis de la medicación en estudio.

Para el análisis de efectividad «por intención de tratar» (ITT) se consideraron todos los pacientes que hubiesen tomado una dosis del fármaco en estudio y hubiesen proporcionado al menos una medida de efectividad en relación a la variable principal en estudio (*full analysis set*), considerándose como variable principal del análisis de efectividad el alivio a las 2 horas en el ataque 1 (para lo cual se debía disponer de datos de la intensidad del dolor en el momento de tomar almotriptán y a las 2 horas). Los datos acerca de la efectividad que no constasen en una

crisis, y siempre que el paciente hubiese tomado la medicación, fueron analizados arrastrando los últimos valores conocidos de las crisis previas del mismo paciente (*last observation carried forward*, LOCF). En el análisis de la efectividad «por protocolo completo» (PP) se eliminaron, además de los pacientes ya excluidos en el análisis de efectividad ITT por los motivos que se acaban de mencionar, todos aquellos otros pacientes que violaron seriamente el protocolo, entre los que se consideraron aquellos pacientes que no comunicaron algún ataque de migraña intermedio, que no especificaron el dato de la variable principal en alguno de los ataques comunicados, que incumplieron el tratamiento en estudio en alguna visita, o que interrumpieron de forma anticipada antes de finalizar los 3 meses de seguimiento del estudio.

Una vez tabulados los datos del estudio y practicado el control de calidad, los resultados se analizaron mediante el paquete estadístico SPSS versión 10.0. En los análisis descriptivos se estimaron la media, la desviación estándar, y el rango para las variables cuantitativas, y la frecuencia y el porcentaje de pacientes en cada categoría para las variables cualitativas. Para la comparación entre sucesivas visitas y ataques con respecto a valores basales se llevaron a cabo análisis comparativos, empleándose para ello la prueba estadística McNemar de comparación de proporciones al tratarse de variables categóricas. Los valores «p» referenciados en esta publicación corresponden a la significación estadística de pruebas bilaterales. Valores inferiores o iguales a 0,05 son considerados estadísticamente significativos.

## RESULTADOS

### Pacientes valorables

En la figura 1 se describe el seguimiento de la muestra de pacientes estudiada, detallándose los pacientes reclutados, valorables y excluidos para los tres análisis distintos que se llevaron a cabo, y especificándose los motivos de exclusión.

Se procedió al reclutamiento de 1.643 pacientes por parte de 317 médicos investigadores participantes en el estudio. De estos 1.643 pacientes, fueron excluidos 358, 676 y 1.111 pacientes para el análisis de tolerabilidad y para los análisis de efectividad ITT y PP, restando un total de 1.285, 967 y 532 pacientes valorables para cada uno de estos análisis, respectivamente. De éstos, 464 (36,1 %) y 338 (35,0 %) interrumpieron de forma anticipada antes de finalizar los 3 meses de seguimiento del estudio en las muestras de tolerabilidad y de efectividad ITT, respectivamente.

### Características de los pacientes

En la tabla 1 se describen los datos demográficos basales de los pacientes. La mayoría de pacientes de la muestra

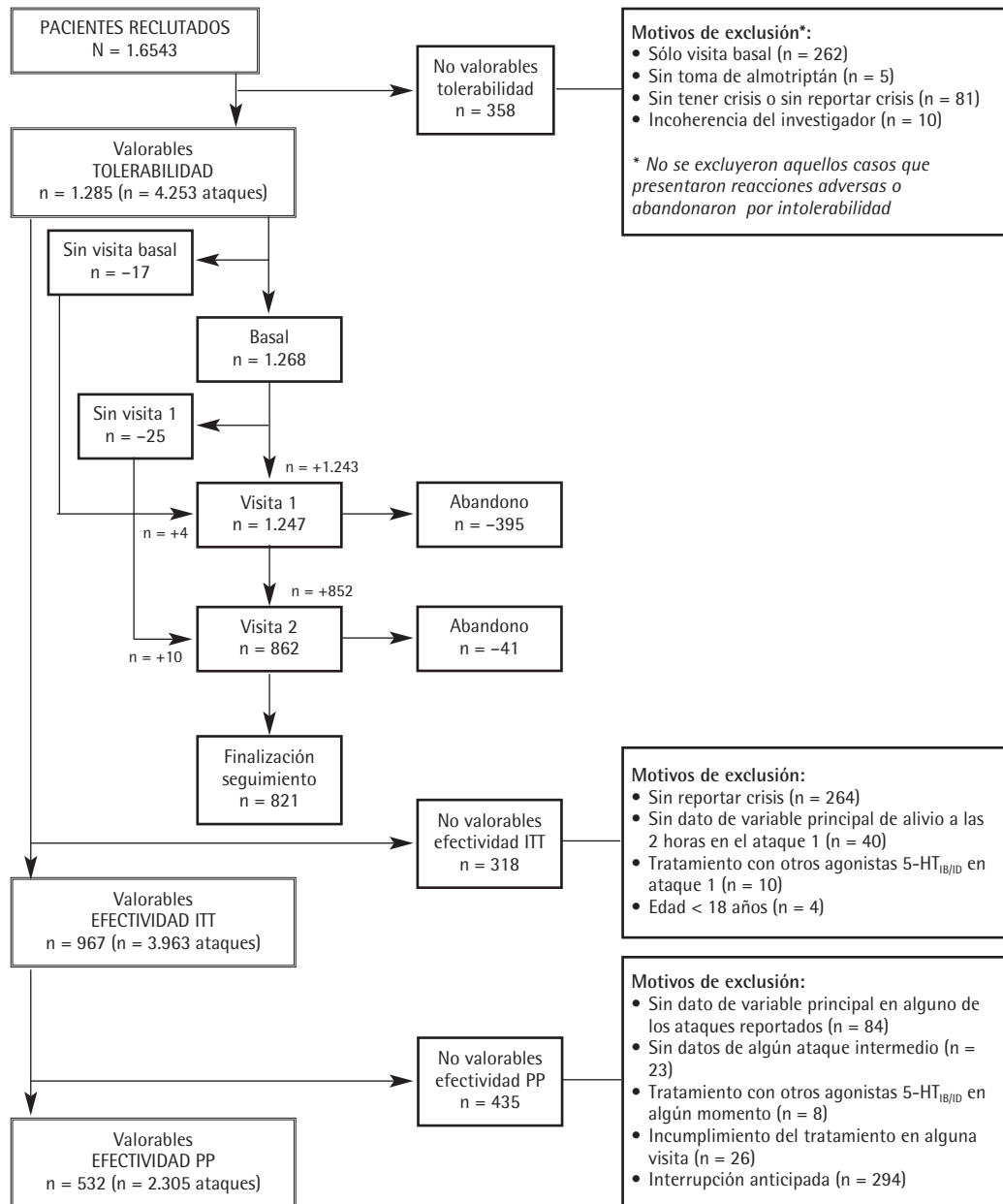


Figura 1 Diagrama de flujo.

de tolerabilidad fueron mujeres (77,7 %), con edades comprendidas mayoritariamente alrededor de los 37 años (m = 37,2 años, DE = 10,9), y con índice de masa corporal (IMC) medio de 23,8 kg/m<sup>2</sup> (DE = 3,4), correspondiente a una muestra de peso mayoritariamente normal (58,2 %). Resultados similares fueron obtenidos para las muestras ITT y PP.

En la tabla 2 se describen las características de la historia migrañosa de los pacientes. Tomando como referencia la muestra de tolerabilidad, se observó una elevada proporción de pacientes con antecedentes familiares de migraña (72,7 %), un largo tiempo medio de evolución desde el inicio de la mi-

graña de los pacientes incluidos (m = 14,8 años, DE = 10,4), y una elevada frecuencia de ataques sufridos durante los últimos 6 meses, encontrando que la mayoría de los pacientes sufrían entre 1 ataque al mes y 1 ataque a la semana (el 85,3 % de los pacientes). La intensidad habitual del dolor de cabeza en anteriores ataques de migraña para la mayoría de pacientes era intensa (63,4 %) o moderada (35,1 %), mientras que para menos del 2 % de los pacientes era leve (1,4 %). Los síntomas asociados más frecuentes durante los ataques de migraña, eran, por orden, la presencia de fotofobia, náuseas, fonofobia y vómitos, encontrándose presencia habitual de aura en más de un tercio de la muestra total de pacientes (35,4 %). La con-

**Tabla 1** Características biodemográficas de los pacientes

Características	Tolerabilidad (n = 1.255*)		ITT (n = 948*)		PP (n = 527*)	
Sexo (n, %)						
Hombre	280	22,3	205	21,6	121	23,0
Mujer	974	77,7	743	78,4	405	77,0
Edad (m, DE) (en años)	37,2	10,9	37,5	10,8	37,3	10,7
Peso (m, DE) (en kg)	64,7	11,2	64,6	11,0	64,9	10,9
Talla (m, DE) (en cm)	164,6	7,9	164,5	7,9	165,1	7,8
IMC (m, DE) (en kg/m <sup>2</sup> )	23,8	3,4	23,8	3,4	23,8	3,3

\*Hubo pacientes para los que no se especificó el sexo (31 en tolerabilidad, 19 en análisis ITT, 6 en análisis PP), la edad (30 en tolerabilidad, 21 en análisis ITT, 5 en análisis PP), el peso (72 en tolerabilidad, 48 en análisis ITT, 26 en análisis PP), la talla (82 en tolerabilidad, 54 en análisis ITT, 28 en análisis PP), y el IMC (84 en tolerabilidad, 55 en análisis ITT, 29 en análisis PP).  
m = media, DE = desviación estándar.

currencia de dos o más síntomas asociados al dolor de cabeza se daba en la gran mayoría de los pacientes, presentando un único síntoma tan sólo un 7,4 % del total de pacientes. La duración media del último ataque era de 19,9 horas (DE = 22,3 horas) y el tiempo medio transcurrido desde el último ataque de 13,2 días (DE = 14,7 días).

El tratamiento farmacológico más utilizado para el último ataque previo a la inclusión en el estudio había sido la terapia analgésica incluyendo tratamientos con preparados antimigrañosos con derivados ergotamínicos y otros triptanes, así como tratamientos con otros analgésicos y antipiréticos tales como paracetamol (N02 del sistema ATC para la clasificación de medicamentos) (73,2 %), seguida del uso de productos antiinflamatorios/antirreumáticos (M01 del sistema ATC) (26,0 %). En respuesta a dicho tratamiento a las 2 horas, la mayoría de pacientes había presentado alivio del dolor (59,2 %), pero únicamente para un 12,8 % se había conseguido desaparición total del dolor. Además, un 35,1 % de los pacientes se encontraba recibiendo tratamiento preventivo antimigrañoso, predominando agentes beta-bloqueantes (C07 del sistema ATC) (11,3 %), psicoanalépticos (N06 del sistema ATC) (5,6 %) entre los que destacaba el tratamiento con el antidepresivo amitriptilina, y bloqueantes de los canales de calcio (C08 del sistema ATC) (4,0 %). De forma concomitante requirieron otros tratamientos para otras enfermedades distintas a la migraña un 17,1 % del total de pacientes. De entre ellos los más frecuentes fueron tratamientos para el sistema nervioso, entre los que predominaba el tratamiento con antidepresivos y ansiolíticos (nivel «N» del sistema ATC para la clasificación de medicamentos), tratamientos para el sistema genitourinario/hormonas sexuales entre los que predominaban los tratamientos con estrógenos y/o progestágenos (nivel «G» del sistema ATC) y tratamientos para el tracto alimentario y metabolismo entre los que predominaban los tratamientos hipoglucemiantes y para la úlcera péptica (nivel «A» del sistema ATC).

## Efectividad

En la tabla 3 se muestran los resultados obtenidos en las distintas variables de efectividad empleadas en este estudio. De todos ellos cabe destacar los cuatro resultados siguientes: se encontró alivio a las 2 horas en 2.366 (65,5 %) y en 1.493 (70,2 %) ataques en los análisis ITT y PP respectivamente; en 1.053 (26,6 %) y en 673 (29,2 %) ataques en los análisis ITT y PP respectivamente, se encontró remisión completa del dolor (pain free) a las 2 horas; tan solo en 272 (6,9 %) y en 142 (6,2 %) ataques en los análisis ITT y PP respectivamente, se usó medicación de rescate a partir de las 4 horas; y únicamente en 531 (21,2 %) y en 250 (17,0 %) ataques en los análisis ITT y PP respectivamente, los pacientes experimentaron recurrencias entre las 2 y las 24 horas siguientes. Del total de ataques, también se observó que en 731 (18,6 %) y 516 (22,9 %) hubo respuesta completa al dolor a las 24 horas. Secundariamente, se observó una mejoría subjetiva a los 30 minutos en 1.301 (33,2 %) y 842 (37,1 %) ataques, y a los 60 minutos en 2.310 (64,0 %) y 1.318 (69,4 %) ataques, en los análisis ITT y PP, respectivamente.

En la muestra de ataques con intensidad del dolor leve en el momento de tomar almotriptán se encontró remisión completa del dolor a las 2 horas en una muy superior proporción de los ataques, en 210 (59,7 %) y en 117 (65,4 %) en los análisis ITT y PP respectivamente, alcanzándose también respuesta completa al dolor a las 24 horas con mayor frecuencia que para el total de ataques, en concreto en 152 (43,9 %) y 91 (55,2 %) ataques.

## Tolerabilidad

Entre el conjunto de los 1.285 sujetos integrantes de la muestra para el análisis de tolerabilidad se presentaron

Tabla 2		Características de la historia de migraña de los pacientes				
Características	Tolerabilidad (n = 1.285)		ITT (n = 967)		PP (n = 532)	
Antecedentes familiares (n, %)						
Sí	895	72,7	689	74,3	388	75,2
No	336	27,3	238	25,7	128	24,8
Tiempo de evolución (m, DE) (en años)	14,8	10,4	15,4	10,5	15,0	10,2
Frecuencia de ataques (n, %)						
1 al mes	274	21,7	213	22,4	125	23,7
2-3 al mes	566	44,9	444	46,8	263	49,9
1 a la semana	236	18,7	177	18,7	94	17,8
2-3 a la semana	145	11,5	89	9,4	36	6,8
Más de 3 a la semana	40	3,2	26	2,7	9	1,7
Intensidad habitual del dolor de cabeza (n, %)						
Leve	18	1,4	15	1,6	7	1,3
Moderada	440	35,1	318	33,7	193	36,6
Intensa	795	63,4	610	64,7	327	62,0
Síntomas asociados a la migraña habituales (n, % de presencia)						
Náuseas	991	80,2	749	80,8	424	82,2
Vómitos	539	43,6	407	43,9	239	46,3
Fotofobia	1.073	86,9	820	88,5	448	86,8
Fonofobia	939	76,0	710	76,6	377	73,1
Presencia de aura habitual (n, %)						
No	803	64,6	602	64,3	335	64,2
Sí (a veces, a menudo, siempre)	440	35,4	334	35,6	187	35,8
Duración del último ataque (m, DE) (en horas)	19,9	22,3	20,4	22,2	19,8	21,4
Tiempo desde el último ataque (m, DE) (en días)	13,2	14,7	13,4	14,2	13,6	14,1
Tratamiento en último ataque de migraña (n, %)						
Sí	1.200	93,4	904	93,5	506	95,1
No	85	6,6	63	6,5	26	4,9
Respuesta al tratamiento en último ataque a las 2 horas (n, %)						
No	341	28,0	255	27,7	146	28,3
Alivio del dolor	721	59,2	535	58,2	302	58,6
Desaparición del dolor	156	12,8	129	14,0	67	13,0
Tratamiento preventivo de migraña (n, %)						
Sí	451	35,1	332	34,3	161	30,3
No	834	64,9	635	65,7	371	69,7
Tratamientos concomitantes (n, %)						
Sí	220	17,1	181	18,7	75	14,1
No	1.065	82,9	786	81,3	457	85,9
Enfermedades concomitantes (n, %)						
Sí	187	14,6	154	15,9	65	12,2
No	1.098	85,4	813,0	84,1	467	87,8

m = media, DE = desviación estándar.

4.253 ataques, lo que supone una tasa media de 3,3 (DE = 3,0) ataques por paciente. Al aplicarse el rango de dosis administrable se observó una exposición media para el conjunto de la muestra de entre 12,5 mg y 25 mg por ataque.

En la tabla 4 se describe el número y porcentaje de pacientes que presentaron cada una de las reacciones adversas que fueron comunicadas en este estudio. En total, se registraron 50 pacientes con reacciones adversas (3,89 %) para la

Tabla 3

Tabla resumen de las principales variables de efectividad

	ITT			PP		
	Número de ataques	Respuesta		Número de ataques	Respuesta	
Total de ataques	n	n	%	n	n	%
Alivio del dolor a las 2 horas (variable principal)	3.611	2.366	65,5	2.126	1.493	70,2
Alivio del dolor a las 4 horas	3.516	2.947	83,8	2.015	1.784	88,5
<i>Pain free</i> (remisión completa del dolor a las 2 horas)	3.963	1.053	26,6	2.305	673	29,2
<i>Pain free</i> (remisión completa del dolor a las 4 horas)	3.853	2.323	60,3	2.172	1.397	64,3
Mejoría subjetiva a los 30 minutos	3.913	1.301	33,2	2.270	842	37,1
Mejoría subjetiva a los 60 minutos	3.609	2.310	64	1.898	1.318	69,4
Requerimiento de una segunda toma a las 2 horas	3.923	998	25,4	2.260	466	20,6
Medicación de rescate a las 4 horas	3.963	272	6,9	2.305	142	6,2
Reurrencias a las 2-24 horas	2.507	531	21,2	1.473	250	17,0
Remedicación a las 2-24 horas	3.963	1.235	31,2	23,5	589	25,6
Respuesta completa al dolor a las 24 horas	3.939	731	18,6	2.251	516	22,9
<b>Ataques con intensidad leve al inicio</b>	<b>n</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<i>Pain free</i> (remisión completa del dolor a las 2 horas)	352	210	59,7	179	117	65,4
Respuesta completa al dolor a las 24 horas	346	152	43,9	165	91	55,2

muestra de 1285 pacientes valorables para el análisis de tolerabilidad, lo que equivale a una tasa de incidencia de 0,02 reacciones/ataque. Ninguna de ellas fue considerada grave. Los sistemas/órganos más afectados por aparición de reacciones adversas fueron el sistema gastrointestinal con un 1,4% del total de pacientes integrantes de la muestra afectados, seguido de los trastornos psiquiátricos con un 1,17% y del sistema nervioso central y periférico con un 1,09%.

## DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio observacional corroboran los obtenidos en ensayos clínicos realizados previamente que demuestran que almotriptán es un fármaco eficaz y bien tolerado en el tratamiento agudo de los ataques de migraña, señalándolo como una opción terapéutica a considerar de forma especial entre los triptanes disponibles actualmente por su rápida respuesta, posiblemente asociada a su elevada biodisponibilidad, y por su satisfactorio perfil de tolerabilidad, con una baja frecuencia de reacciones adversas.

El presente estudio tiene varias limitaciones, entre las que destacan su diseño no controlado que limita su validez

interna y la elevada tasa de interrupciones anticipadas. Además el uso de una pregunta de respuesta dicotómica con dos posibles respuestas (1 = sí, 2 = no) para la evaluación de la percepción subjetiva de alivio al cabo de 30 minutos y 1 hora limita una evaluación más precisa de la rapidez de acción. En respuesta a estas limitaciones, debe considerarse en primer lugar que este diseño de tipo naturalístico puede ser útil cuando se trata de poder generalizar las conclusiones obtenidas en ensayos clínicos y superar en cierta medida las limitaciones ya mencionadas de éstos, pudiendo así responder a las demandas de la práctica clínica diaria<sup>31</sup> y además poder disponer de una gran muestra de pacientes necesaria para la detección y el conocimiento de reacciones adversas de muy rara aparición. En relación a la elevada tasa de interrupciones anticipadas observada, superior al 30% de la muestra de pacientes inicial, se exploró su posible impacto sobre los resultados de efectividad comparando los resultados obtenidos en la muestra de efectividad «por intención de tratar» (ITT) y «por protocolo completo» (PP), encontrando mínimas diferencias entre ambas (v. fig. 2), por lo que puede afirmarse que esta potencial limitación tampoco invalida los resultados.

A partir de los resultados obtenidos, y considerando las limitaciones mencionadas, puede concluirse que en condiciones asistenciales reales almotriptán ha mostrado una



Tabla 4		Tabla resumen de las reacciones adversas comunicadas	
Reacción adversa	n	%**	
<i>Trastornos del sistema gastrointestinal</i>	18	1,40	
Náuseas	10	0,78	
Abdomen, dolor	4	0,31	
Vómitos	4	0,31	
Diarrea	2	0,16	
Dispepsia	2	0,16	
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	15	1,17	
Somnolencia	11	0,86	
Ansiedad	2	0,16	
Depresión	1	0,08	
Nerviosismo	1	0,08	
<i>Trastornos del sistema nervioso central y periférico</i>	14	1,09	
Mareo	9	0,70	
Hipoestesia	1	0,08	
Parestesia	2	0,16	
Sensibilidad, alteración	1	0,08	
Temblor	1	0,08	
Vértigo	1	0,08	
<i>Trastornos generales de todo el organismo</i>	11	0,86	
Fatiga	4	0,31	
Astenia	3	0,23	
Pierna, dolor	2	0,16	
Malestar general	1	0,08	
Tórax, dolor	2	0,16	
<i>Trastornos de la frecuencia y el ritmo cardíacos</i>	5	0,39	
Taquicardia	3	0,23	
Palpitaciones	2	0,16	
<i>Trastornos de la piel y apéndices</i>	1	0,08	
Sudoración fría	1	0,08	
<i>Trastornos del sistema nervioso vegetativo</i>	1	0,08	
Síncope	1	0,08	
<i>Trastornos del sistema respiratorio</i>	1	0,08	
Faringitis	1	0,08	
<i>Trastornos de la visión</i>	1	0,08	
Visión anormal	1	0,08	
<i>Trastornos cardiovasculares, generales</i>	1	0,08	
Hipertensión	1	0,08	
<i>Trastornos de otros sentidos especiales</i>	2	0,16	
Parosmia	1	0,08	
Gusto alterado	1	0,08	
<b>Total pacientes con reacciones adversas*</b>	<b>50</b>	<b>3,89</b>	

\*\* % calculados sobre total de pacientes valorables por tolerabilidad (n = 1.285).

efectividad similar a la eficacia obtenida en los ensayos clínicos previos a su comercialización, encontrándose en este estudio unas tasas de alivio a las 2 horas (65,5 % y 70,2 % en análisis ITT y PP) similares a las obtenidas previamente en ensayos clínicos con almotriptán oral a dosis de 12,5-25 mg (65-80 %) <sup>22,23</sup>. Lo mismo ocurre con relación a otras variables secundarias de efectividad, como las tasas de recurrencia entre las 2 y las 24 horas (21,2 % y 17,0 % en los análisis ITT y PP), similares a las encontradas previamente durante el desarrollo de almotriptán oral (18-27 %) <sup>35</sup> (datos del registro del fármaco) y la respuesta completa a las 24 horas (18,6 y 22,9 % en ITT y PP frente a 25-27 % en ensayos clínicos previos) (datos del registro del fármaco). Todos estos resultados se comparan bien con lo publicado para otros triptanes <sup>19</sup>.

Por último, los resultados obtenidos sugieren que almotriptán presenta un rápido inicio de acción, observándose ya su efecto beneficioso a los 30 minutos en más de una tercera parte de las crisis (33,2 y 37,1 % en los análisis ITT y PP). Estos resultados, mejores que los observados en ensayos clínicos previos (15 %) (datos del registro del fármaco), pueden ser debidos a un mayor efecto placebo en la práctica clínica y a los distintos métodos de evaluación de esta información (mediante pregunta dicotómica en este estudio y mediante escala de intensidad y según definición estándar de alivio y remisión completa del dolor en los ensayos clínicos previos).

Almotriptán también parece mostrar una tolerabilidad y seguridad similares a las obtenidas en ensayos clínicos previos. En este sentido y en primer lugar es obligado destacar que este fármaco parece disponer de un buen perfil de seguridad, puesto que entre el total de pacientes

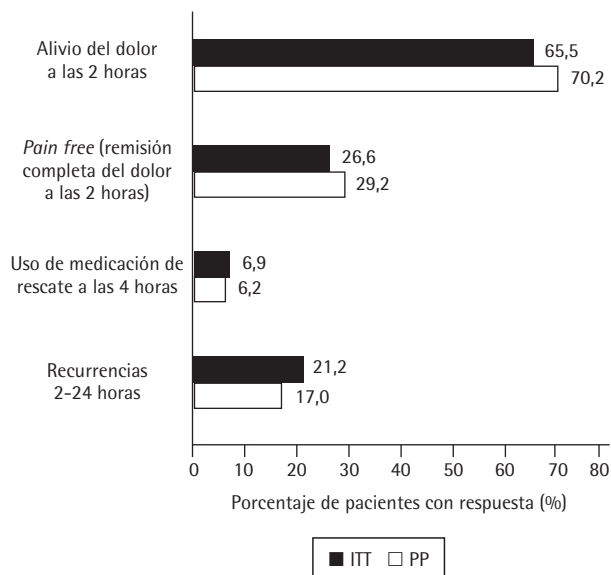


Figura 2

Respuesta al tratamiento.

reclutados no se notificó ninguna reacción adversa grave y sólo se comunicaron 50 casos de pacientes con reacciones adversas (3,89 %). Sin embargo, debe tenerse en consideración que la baja tasa de pacientes con reacciones adversas del presente estudio está sesgada por dos razones. En primer lugar, porque en ensayos clínicos se comunican acontecimientos adversos, mientras que en estudios naturalísticos como este se notifican reacciones adversas. Y, por otra parte, porque con el método de comunicación espontánea de reacciones adversas como el empleado en el presente estudio suele producirse infranotificación ya que suele limitarse la comunicación a aquellas reacciones adversas de mayor intensidad, o no descritas previamente, o inesperadas.

La mayoría de las reacciones adversas registradas fueron leves o moderadas, siendo las más frecuentes somnolencia, náuseas, mareo, dolor abdominal, vómitos y fatiga. La incidencia de dolor torácico fue muy baja (0,16 % del total de pacientes), similar a la observada en los tres ensayos clínicos controlados con placebo previos a la comercialización de almotriptán (0,2 %) <sup>21</sup>.

En resumen, almotriptán mostró en condiciones asistenciales reales un buen perfil de tolerabilidad, un adecuado nivel de efectividad y, aunque se haya evaluado subjetivamente por parte del paciente, gran rapidez en la respuesta, hallazgos todos ellos similares a los obtenidos durante los ensayos clínicos previos a su comercialización.

**Agradecimientos.** Neus Cerdà, Margarida Garcia y Dr. Fernando Rico-Villademoros (Biométrica, Barcelona).

## BIBLIOGRAFÍA

- Russell MB, Olesen J. A nosographic analysis of the migraine aura in a general population. *Brain* 1996;119:355-61.
- Lavados PM, Tenhamm E. Epidemiology of migraine headache in Santiago, Chile: a prevalence study. *Cephalalgia* 1997;17:770-7.
- Lipton RB, Stewart WF. Migraine headaches: epidemiology and comorbidity. *Clin Neurosci* 1998;5:2-9.
- Launer LJ, Terwindt GM, Ferrari MD. The prevalence and characteristics of migraine in a population-based cohort: the GEM study. *Neurology* 1999;53:537-42.
- Láinez JM. Prevalencia e impacto socioeconómico de la migraña. En: Láinez JM, editores. *Diagnóstico diferencial y tratamiento de la jaqueca*. Madrid: Ergón, 1998.
- Monzón MJ, Láinez MJ. Quality of life in migraine and chronic daily headache patients. *Cephalalgia* 1998;18:638-43.
- Leira R, Láinez JM, Pascual J, Díez-Tejedor E, Morales F, Titus F, et al. Estudio español de calidad de vida en migraña (I). Perfil del paciente con migraña que acude a consultas de neurología. *Neurología*. 1998; 13: 287-91.
- Hu XH, Markson LE, Lipton RB, Stewart WF, Berger ML. Burden of migraine in the United States: disability and economic costs. *Arch Intern Med* 1999; 159: 813-8.
- Dahlöf C. Placebo-controlled clinical trials with ergotamine in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 1993;13:166-71.
- Ferrari MD. Migraine. *The Lancet* 1998;351:1043-51.
- Tfelt-Hansen P, De Vries P, Saxena PR. Triptans in Migraine. A comparative Review of Pharmacology, Pharmacokinetics and Efficacy. *Drugs* 2000;60:1259-87.
- Humphrey PP, Feniuk W. Mode of action of the anti-migraine drug sumatriptan. *Trends Pharmacol Sci* 1991;12:444-6.
- Dechant KL, Clissold SP. Sumatriptan. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in the acute treatment of migraine and cluster headache. *Drugs* 1992;43:776-98.
- Telf-Hansen P. Sumatriptan for the treatment of migraine attacks – a review of controlled clinical trials. *Cephalalgia* 1993; 13:238-44.
- Perry CM, Markham A. Sumatriptan. An updated review of its use in migraine. *Drugs* 1998;55 (6):889-922.
- Bateman DN. Triptans and migraine. *Lancet* 2000;355:860-1.
- Purdy RA. Evidence-based migraine therapy: learning needs and knowledge assessment. *Cephalalgia* 2000;20:5-9.
- Salonen R. Drug comparisons: why are they so difficult? *Cephalalgia* 2000;20:25-32.
- Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans (serotonin 5-HT<sub>1B/1D</sub> agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet* 2001;358:1668-75.
- Gras J, Bou J, Llenas J, Fernández AG, Palacios JM. Functional profile of almotriptan in animal models predictive of antimigraine activity. *Eur J Pharmacol* 2000;410:43-51.
- Dodick DW. Oral almotriptan in the treatment of migraine: safety and tolerability. *Headache* 2001;41:499-555.
- Cabarrocas X, Salva M. Pharmacokinetic and metabolic data on almotriptan, a new antimigraine drug. *Cephalalgia* 1997;17: 421.
- Robert M, Warrington SJ, Zayas JM, Cabarrocas X, Fernandez FJ, Ferrer P. Electrocardiographic effects and pharmacokinetics of oral almotriptan in healthy subjects. *Cephalalgia* 1998;18:406.
- Pascual J, Falk RM, Piessens F, Prusinski A, Docekal P, Robert M, et al. Consistent efficacy and tolerability of almotriptan in the acute treatment of multiple migraine attacks: results of a large, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2000;20:588-96.
- Cabarrocas X, Esbri R, Peris F, Ferrer P. Long-term efficacy and safety of oral almotriptan: interim analysis of a 1-year open study. *Headache* 2001;41:57-62.
- Martínez E, Cabarrocas X, Peris F, Ferrer P, Luria X. Meta-analysis of the efficacy and safety of almotriptan in the treatment of migraine. *Cephalalgia* 1999;19:362.
- Fleishaker JC, Ryan KK, Jansat JM, Carel BJ, Bell DJ, Burke MT, et al. Effect of MAO-A inhibition on the pharmacokinetics of almotriptan, an antimigraine agent in humans. *Br J Clin Pharmacol* 2001;51:437-41.
- Fleishaker JC, Ryan KK, Carel BJ, Azie NE. Evaluation of the potential pharmacokinetic interaction between almotriptan and fluoxetine in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2001;41: 217-23.
- Fleishaker JC, Sisson TA, Carel BJ, Azie NE. Lack of pharmacokinetic interaction between the antimigraine compound, almotriptan, and propranolol in healthy volunteers. *Cephalalgia* 2001;21:61-5.
- Fleishaker JC, Sisson TA, Carel BJ, Azie NE. Pharmacokinetic in-

- teraction between verapamil and almotriptan in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 2000;67:498-503.
31. Fleischhacker WW, Hummer M. Do phase III trials have clinical value? *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19: 391-2.
  32. International Headache Society. Committee on Clinical Trials in Migraine. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine. First edition. *Cephalalgia* 1991; 11: 1-12.
  33. Olesen J, Lipton RB. Migraine classification and diagnosis. International Headache Society criteria. *Neurology* 1994;44 (Suppl 4):6-10.
  34. Pajarón E, Láinez JM, Monzón MJ, Parra J, Peiró C, Sancho J. Validez de los criterios de clasificación de la International Headache Society para la migraña, cefalea de tensión episódica y cefalea tensional crónica. *Neurología* 1999; 14:283-8.
  35. Dowson AJ, Massion H, Láinez JM, Cabarrocas X. Almotriptan is an effective and well-tolerated treatment for migraine pain: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Cephalalgia* 2002;22:453-61.